

Российский офтальмологический журнал

Rossijskij oftal'mologičeskij žurnal

Научно-практический журнал

Центральное рецензируемое издание

РОЖ 2023 Том 16 № 2

Выходит ежеквартально с сентября 2008 года

ROJ 2023 Vol. 16 No. 2

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 — руководитель Высшей школы оптометрии факультета
наук о жизни и здоровье 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

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

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

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 — чл.-корр. РАН, 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 Моншуази и Лозаннский университет, Президент Европейского общества офтальмоиммуноинфектологии, Лозанна, Швейцария

Дамиан Чепита — д-р медицины, почетный профессор 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, 2023

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)

Журнал включен в международную базу цитирования SCOPUS

Контент доступен под лицензией Creative Commons Attribution 4.0 License

Индекс подписки на сайте интернет-каталога Почты России ПК581

<https://podpiska.pochta.ru/collection/populyarnye?ysclid=I598ayvab8231701108>

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 2023 Tom 16 № 2

A Quarterly Edition. Published since Sept. 2008

ROJ 2023 Vol. 16 No. 2

Editor-in-Chief

Vladimir V. Neroev — Academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. of 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. of Med. Sci., Professor, Deputy Director of Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, Moscow, Russia

Elena N. Iomdina — Dr. of 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. of 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. of Med. Sci., Professor, Chair in Ophthalmology, Dagestan State Medical Academy, Makhachkala, Republic of Dagestan, Russia

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

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

Ernest V. Boiko — Dr. of 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. of Med. Sci., Professor, Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow, Russia

James Wolffsohn — Professor, Head of the School of Optometry, College of Health and Life Sciences, Aston University, Birmingham, United Kingdom

Marina R. Guseva — Dr. of 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. of 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

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

Larisa K. Moshetova — Dr. of 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. of Med. Sci., Professor, Head of Department of Ophthalmology of M.F. Vladimirovsky Moscow Region Research Clinical Institute, Moscow, Russia

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

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

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

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

Damian Czepita — M.D., Ph.D., Professor Emeritus, Pomeranian Medical University, Szczecin, Poland

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

Mikhail M. Shishkin — Dr. of 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, 2023

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), and into the SCOPUS database

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

The content is accessible under Creative Commons Attribution 4.0 License

Subscription index on the website of the Internet catalog of the Russian Post PK581

<https://podpiska.pochta.ru/collection/populyarnye?ysclid=I598ayvab8231701108>

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

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

<i>А.Е. Апрелев, С.В. Черкасов, П.Е. Серебрякова, А.А. Апрелев, П.С. Черкасова.</i>	
Распространенность миопии среди учащихся школ города Оренбурга	7
<i>А.В. Золотарёв, Е.В. Карлова, М.В. Радайкина, А.А. Кузьмина, О.В. Рыжкова.</i>	
Эффективность хирургического лечения неоваскулярной глаукомы: ретроспективный анализ	12
<i>Л.А. Катаргина, Н.Б. Чеснокова, Е.В. Денисова, М.А. Храброва, О.В. Безнос.</i>	
Роль $\alpha 2$ -макроглобулина при эндогенных увеитах у детей	16
<i>М.А. Ковалевская, В.Б. Антонян, М.И. Сергеева.</i>	
Возможности терапии синдрома сухого глаза при различных видах аметропий	22
<i>Е.Н. Комаровских, Е.В. Подтынных.</i>	
Результаты применения искусственных нейронных сетей для ранней диагностики глаукомы	28
<i>А.В. Мяков, П.В. Розенталь.</i>	
Изменение рефракции у детей с ретинопатией недоношенных после транспупиллярной лазеркоагуляции сетчатки	33
<i>В.В. Нероев, Т.Н. Киселева, Е.К. Елисеева, А.В. Баева, К.В. Луговкина, М.В. Рябина, В.Э. Танковский.</i>	
Эхографические диагностические критерии передней ишемической оптической нейропатии и оптического неврита	40
<i>В.В. Нероев, Е.П. Тарутта, Н.В. Ходжабекян, А.Т. Ханджян, С.Г. Арутюнян.</i>	
Анатомо-оптические параметры и аберрации оптической системы глаза при анизометропической миопии	47
<i>Н.В. Нероева, О.В. Зайцева, Т.Д. Охочимская, Н.Е. Швецова, О.И. Маркелова.</i>	
Определение возрастных изменений глазного кровотока методом лазерной спекл-флоуграфии	54
<i>Н.А. Осипова, Н.Б. Чеснокова, Л.А. Катаргина, Т.А. Павленко, О.В. Безнос, А.Ю. Панова.</i>	
Изучение роли системного уровня ангиотензина-II в развитии ретинопатии недоношенных	63
<i>С.Ю. Петров, О.М. Калинина, Л.В. Якубова, С.М. Косакян, Л.В. Василенкова, О.М. Филиппова, А.Н. Журавлева, О.И. Маркелова.</i>	
Добавочная гипотензивная терапия первичной глаукомы фиксированным комбинированным препаратом 1 % бринзоламида и 0,5 % тимолола: эффективность и безопасность	67
<i>Е.С. Пирогова, О.Л. Фабрикантов, С.И. Николашин.</i>	
Усовершенствованная технология факоэмульсификации морганиевой катаракты	74
<i>А.В. Суров, М.В. Медведева, С.Ф. Сагирова, Т.Н. Константинова, Л.В. Габатова, О.Г. Мороз.</i>	
Применение комбинированного препарата интерферона альфа- 2b в комплексной терапии герпетических кератитов у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию	83
<i>Е.П. Тарутта.</i>	
Стратегически ориентированная коррекция смешанного астигматизма у детей	92
<i>Э.Н. Эскина, А.В. Белогурова, А.А. Гветадзе, А.С. Сморгкова.</i>	
Эффективность нутрицевтического препарата при промежуточной и влажной формах возрастной макулярной дегенерации	99
<i>Е.В. Яни, К.Е. Селиверстова.</i>	
Возможности терапии вторичной эпителиально-эндотелиальной дистрофии роговицы с помощью портативного устройства для локального кросслинкинга коллагена	108

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

<i>Л.М. Балашова, Н.А. Бакунина, А.А. Федоров, Ю.Д. Кузнецова, А.В. Попов, М.Е. Винер.</i>	
Генетические маркеры пролиферативного синдрома при возрастной макулярной дегенерации и хронической закрытоугольной глаукоме	113
<i>С.В. Саакян, Д.А. Складнев, А.П. Алексеева, В.В. Сорокин, О.В. Безнос.</i>	
Возможности спектрометрической диагностики доброкачественных и злокачественных опухолей конъюнктивы	119
<i>А.Ж. Фурсова, А.С. Дербенева, И.М. Амир, О.С. Кожевникова, Д.В. Телегина, В.А. Девяткин.</i>	
Динамика концентрации цитокинов во внутриглазной жидкости у пациентов с диабетическим макулярным отеком при интравитреальной медикаментозной терапии	124

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

<i>А.Э. Бабушкин, Е.Н. Матюхина, Г.Р. Саитова, Г.З. Исрафилов.</i>	
Конъюнктивит COVID-19 с осложненным течением. Случай из практики	130
<i>И.Э. Июшин, Д.А. Меркушенкова.</i>	
Дифференциальная диагностика солитарной макулопатии и врожденных колбочковых дистрофий. Клинический случай ...	135
<i>А.В. Плескова, И.Р. Мамакаева, Л.А. Катаргина, А.Ю. Панова, К.В. Луговкина.</i>	
Врожденные глазные проявления у детей, рожденных от матерей, перенесших во время беременности коронавирусную инфекцию COVID-19. Клинические случаи	140
<i>А.Ю. Шаманова, Д.Д. Воропаев.</i>	
Плеоморфная саркома органа зрения: краткий обзор литературы и случай из практики	146

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

<i>Г.Ш. Аржиматова, Э.А. Салихов, М.Ю. Шемякин.</i>	
Неоваскуляризация роговицы: современный взгляд на молекулярные механизмы и методы терапии	153
<i>М.В. Зуева, Н.В. Нероева, Л.А. Катаргина, А.Н. Журавлева, В.И. Котелин, И.В. Цапенко, Д.В. Фадеев.</i>	
Модифицирующее лечение дегенеративных заболеваний сетчатки. Часть 1. Адаптивная и неадаптивная пластичность сетчатки	160
<i>С.К. Зырянов, О.И. Бутранова.</i>	
Топические глюкокортикостероиды в офтальмологии: сравнительный анализ эффективности и безопасности	166
<i>Е.Э. Иойлева, А.Ю. Сафоненко, О.В. Голубева, К.Н. Болбачан.</i>	
Зрительные и неврологические осложнения при COVID-19	173
<i>О.И. Маркелова, С.Ю. Петров, Т.Д. Охочимская.</i>	
Влияние новой коронавирусной инфекции COVID-19 на микроциркуляцию глаза	177
<i>Р.Р. Файзрахманов, О.А. Павловский, Г.О. Карпов.</i>	
Патогенетические механизмы макулярных разрывов: обзор текущих исследований	183

Видеть — значит жить! К 100-летию со дня рождения проф. Е.И. Ковалевского	188
--	-----

<i>Резолюция экспертов по профилю «Офтальмология. Витреоретинальная хирургия», принятая на рабочем совещании «Биомаркеры воспаления. Новые возможности дифференцированного подхода к терапии диабетического макулярного отека»</i>	
190	

CONTENTS

CLINICAL STUDIES

<i>A.E. Aprelev, S.V. Cherkasov, P.E. Serebryakova, A.A. Aprelev, P.S. Cherkasova</i> Prevalence of myopia among teenager students of Orenburg city schools	7
<i>A.V. Zolotarev, E.V. Karlova, M.V. Radaikina, A.A. Kuzmina, O.V. Ryzhkova.</i> Efficiency of surgical treatment of neovascular glaucoma: a retrospective analysis	12
<i>L.A. Katargina, N.B. Chesnokova, E.V. Denisova, M.A. Khrabrova, O.V. Beznos.</i> The role of α2-macroglobulin in endogenous uveitis in children	16
<i>M.A. Kovalevskaya, V.B. Antonyan, M.I. Sergeeva.</i> Possibilities of dry eye syndrome therapy in various types of ametropia	22
<i>E.N. Komarovskikh, E.V. Podtynnykh.</i> Using artificial neural networks for early diagnosis of glaucoma	28
<i>A.V. Myagkov, P.V. Rozental.</i> Refraction changes in children with retinopathy of prematurity after retranspupillary laser coagulation of the retina	33
<i>V.V. Neroev, T.N. Kiseleva, E.K. Eliseeva, A.V. Baeva, K.V. Lugovkina, V.E. Tankovsky.</i> Ultrasound diagnostic criteria of anterior ischemic optic neuropathy and optic neuritis	40
<i>V.V. Neroev, E.P. Tarutta, N.V. Khodzhabekeyan, A.T. Khandzhian, S.G. Harutyunyan.</i> Anatomical and optical parameters and aberrations of the optical system of the eye in anisometric myopia	47
<i>N.V. Neroeva, O.V. Zaytseva, T.D. Okhotsimskaya, N.E. Shvetsova, O.I. Markelova.</i> Age-related changes of ocular blood flow detecting by laser speckle flowgraphy	54
<i>N.A. Osipova, N.B. Chesnokova, L.A. Katargina, T.A. Pavlenko, O.V. Beznos, A.Yu. Panova.</i> The systemic angiotensin-II role in the development of retinopathy of prematurity	63
<i>S.Yu. Petrov, O.M. Kalinina, L.V. Yakubova, S.M. Kosakyan, L.V. Vasilenkova, O.M. Filippova, A.N. Zhuravleva, O.I. Markelova.</i> Adjunctive antihypertensive therapy of primary glaucoma with a fixed combination drug of 1% brinzolamide and 0.5% timolol: efficacy and safety	67
<i>E.S. Pirogova, O.L. Fabrikantov, S.I. Nikolashin.</i> An improved technique for Morgagnian cataract phacoemulsification	74
<i>A.V. Surov, M.V. Medvedeva, S.F. Sagirova, T.N. Konstantinova, L.V. Gabatova, O.G. Moroz.</i> The use of combined interferon alpha-2b-based medicine in the complex treatment of herpetic keratitis in patients after coronavirus infection	83
<i>E.P. Tarutta.</i> Strategically oriented correction of mixed astigmatism in children	92
<i>E.N. Eskina, A.V. Belogurova, A.A. Gvetadze, A.S. Smorchkova.</i> Efficacy of nutraceutical drug in the intermediate and wet forms of age-related macular degeneration	99

E.V. Yani, K.E. Seliverstova.

Therapeutic possibilities for secondary epithelial-endothelial corneal dystrophy using a portable device for local collagen crosslinking 108

EXPERIMENTAL AND LABORATORY STUDIES

<i>L.M. Balashova, N.A. Bakunina, A.A. Fedorov, Yu.D. Kuznetsova, A.V. Popov, M.E. Viner.</i> Genetic markers of the proliferative syndrome in age-related macular degeneration and chronic angle-closure glaucoma	113
<i>S.V. Saakyan, D.A. Skladnev, A.P. Alekseeva, V.V. Sorokin, O.V. Beznos.</i> Possibilities of spectrometric diagnostics of benign and malignant conjunctival tumors	119
<i>A.Zh. Fursova, A.S. Derbeneva, I.M. Amir, O.S. Kozhevnikova, D.V. Telegina, V.A. Devyatkin.</i> Aqueous humor cytokines concentration changes in patients with diabetic macular edema after intravitreal pharmacotherapy	124

FOR OPHTHALMOLOGY PRACTITIONERS

<i>A.E. Babushkin, E.N. Matyukhina, G.R. Saitova, G.Z. Israfilova.</i> Complicated COVID-19 conjunctivitis. A case report	130
<i>I.E. Ioshin, D.A. Merkusheva.</i> Differential diagnosis of solar maculopathy and congenital cone dystrophy: a clinical case	135
<i>A.V. Pleskova, I.R. Mamakaeva, L.A. Katargina, A.Yu. Panova, K.V. Lugovkina.</i> Congenital ocular manifestations in children born to mothers who had COVID-19 coronavirus infection during pregnancy. Clinical cases	140
<i>A.Y. Shamanova, D.D. Voropaev.</i> Pleomorphic sarcoma of the eye: a brief literature review and a clinical case	146

REVIEWS

<i>G.S. Arzhimatova, E.A. Salikhov, M.Y. Shemyakin.</i> Corneal neovascularization: a modern view of molecular mechanisms and methods of therapy	153
<i>M.V. Zueva, N.V. Neroeva, L.A. Katargina, A.N. Zhuravleva, V.I. Kotelin, I.V. Tsapenko, D.V. Fadeev.</i> Modifying treatment of degenerative retinal diseases. Part 1. Adaptive and non-adaptive retinal plasticity	160
<i>S.K. Zyryanov, O.I. Butranova.</i> Topical glucocorticoids in ophthalmology: a comparative analysis of efficacy and safety	166
<i>E.E. Ioileva, A.Yu. Safonenko, O.V. Golubeva, K.N. Bolbachan.</i> Visual and neurological complications of COVID-19	173
<i>O.I. Markelova, S.Yu. Petrov, T.D. Okhotsimskaya.</i> The impact of the new coronavirus infection COVID-19 on the microcirculation of the eye	177
<i>R.R. Fayzakhmanov, O.A. Pavlovsky, G.O. Karpov.</i> Pathogenetic mechanisms of macular holes: a review of recent research work	183

To see is to live! To the 100th anniversary of the birth of prof. E.I. Kovalevsky

Resolution of a working meeting "Biomarkers of Inflammation. New possibilities of a differential approach to diabetic macular edema therapy", adopted by the expert council in Ophthalmology and Vitreoretinal Surgery

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-2-7-11>



Распространенность миопии среди учащихся школ города Оренбурга

А.Е. Апрельев¹ ✉, С.В. Черкасов², П.Е. Серебрякова¹, А.А. Апрельев¹, П.С. Черкасова¹

¹ ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России, ул. Советская, д. 6, Оренбург, 460000, Россия

² ФГБУН «Оренбургский федеральный исследовательский центр» УрО РАН, ул. Набережная, д. 29, Оренбург, 460014, Россия

Цель работы — изучение распространенности и особенностей проявления миопии у учащихся образовательных школ города Оренбурга. **Материал и методы.** Обследованы 710 учащихся школ Оренбурга в возрасте 11–18 лет. **Результаты.** Установлено, что миопия является самой часто встречающейся патологией органа зрения, она обнаружена у 33,5 % школьников. Наиболее часто выявлялась миопия слабой степени (65,4 %), второе место заняла миопия средней степени (28,5 %) и третье место — миопия высокой степени (6,1 %). Наибольшая частота миопии зафиксирована у учащихся 11-х и 8-х классов: соответственно 55,8 и 40,0 случая на 100 обследованных. Выявлено, что с 5-го по 11-й классы у учащихся увеличивается доля миопии средней и высокой степени. Установлена связь между миопией и наличием травм головы и позвоночника в анамнезе. **Заключение.** В образовательных учреждениях необходимо внедрять эффективную систему профилактики миопии и замедления ее прогрессирования.

Ключевые слова: миопия; близорукость; распространенность миопии у школьников; рефракционные нарушения

Конфликт интересов: отсутствует.

Прозрачность финансовой деятельности: авторы не имеют финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Для цитирования: Апрельев А.Е., Черкасов С.В., Серебрякова П.Е., Апрельев А.А., Черкасова П.С. Распространенность миопии среди учащихся школ города Оренбурга. Российский офтальмологический журнал. 2023; 16 (2): 7–11. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-2-7-11>

Prevalence of myopia among teenager students of Orenburg city schools

Alexander E. Aprelev¹ ✉, Sergei V. Cherkasov², Polina E. Serebryakova¹, Alexander A. Aprelev¹, Polina S. Cherkasova¹

¹ Orenburg State Medical University, 6, Sovetskaya St., Orenburg, 460000, Russia/

² Orenburg Federal Research Center, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, 29, Naberezhnaya St., Orenburg, 460014, Russia
aprelev@mail.ru

Purpose: to study the prevalence and manifestation features of myopia in students of educational schools in the city of Orenburg. **Material and methods.** 710 schoolchildren of Orenburg schools, aged 11 to 18, were examined. **Results.** Myopia was found to be the most common pathology of the eye, diagnosed in 33.5 % of schoolchildren. The most frequent was low myopia claiming 65.4 % of myopic cases, followed by moderate myopia (28.5 %) and high myopia (6.1 %). The highest occurrence of myopia was revealed in 11th and 8th grade students (respectively, 55.8 and 40.0 cases per 100 examined subjects). It was found out that the share of more severe myopia stages (moderate and high) in increasing in older age groups 5th-grade to 11th-grade students. We also showed that myopia prevalence is connected with head and spine injuries in the case history. **Conclusion.** Educational facilities need to introduce an effective system of myopia prevention and means of progression reduction.

Keywords: myopia; prevalence among schoolchildren; refractive disorders

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

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

For citation: Aprelev A.E., Cherkasov S.V., Serebryakova P.E., Aprelev A.A., Cherkasova P.S. Prevalence of myopia among teenager students of Orenburg city schools. Russian ophthalmological journal. 2023; 16 (2): 7-11 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-2-7-11>

За последние десятилетия в связи с интенсификацией учебного процесса и расширением информационно-образовательного пространства у детей ощутимо возросли зрительные нагрузки. Все стремительнее происходит внедрение инновационных компьютерных технологий обучения и активное вовлечение учащихся в систему дополнительного образования. При этом на фоне высоких зрительных нагрузок не соблюдаются правила рационального чередования зрительной работы и отдыха, особенно это проявилось при дистанционном образовании. Все это способствует развитию нарушений зрения [1].

Миопия по сей день остается актуальной проблемой, нерешенной в большом количестве стран мира, в том числе и в России. Из-за широкой распространенности среди населения, а также значительного количества осложнений миопического генеза и высокого процента первичной инвалидности по зрению как у детей, так и у взрослых миопия не перестает привлекать к себе пристальное внимание специалистов [2]. В экономически развитых странах Восточной и Юго-Восточной Азии 80–90 % выпускников образовательных учреждений имеют диагноз «миопия», из них у 10–20 % миопия высокой степени [3]. В Российской Федерации количество близоруких среди выпускников лицеев и гимназий составляет свыше 50 %, среди учащихся общеобразовательных школ — около 40 % [4]. За полный период обучения с 1-го по 11-й класс у школьников отмечается стойкое повышение частоты возникновения миопии и слабой, и средней, и высокой степени с 219 до 406 ‰ и с 11 до 152 ‰ соответственно [5]. Метаанализ, проведенный Brien Holden Vision Institute, охватывающий 2,1 млн участников, показал, что с 2000 по 2050 г. произойдет значительное увеличение количества близоруких во всем мире. По прогнозам в 2050 г. число близоруких составит 4,8 млрд человек. Это значит, что 49,8 % населения мира будут близорукими. При этом почти 1 млрд человек будет иметь близорукость высокой степени [6]. Миопия повышает риск развития раноприобретенной катаракты в 3 раза, разрывов сетчатки — в 8 раз, глаукомы — в 18 раз [7]. При этом ранний возраст возникновения миопии — самый достоверный фактор формирования в последующем миопии высокой степени [8–10].

Как было указано выше, миопия представляет собой серьезную медико-социальную проблему не только потому, что является одной из основных причин слепоты и слабовидения и серьезным фактором риска развития осложнений со стороны органа зрения, но и нарушает адаптацию детей ко многим сферам социальной жизни, включая учебу и выбор будущей профессии [11].

ЦЕЛЬ работы — изучение распространенности и особенностей проявления миопии у учащихся образовательных школ города Оренбурга.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Нами была разработана программа комплексного обследования, включающая современные клинические, физиологические и статистические методы, которую реали-

зовали на базе двух образовательных школ города Оренбурга у учащихся 5–11-го классов (710 человек). Источник получения данных анамнеза — выкопировка из медицинской карты ребенка (формы 026у и 025), беседы с родителями и учащимися. Исследование остроты центрального зрения без коррекции и с оптимальной коррекцией выполнялось по стандартной методике с использованием таблиц Сивцева — Головина, Ландольта и опто типов Поляка. Рефрактометрию проводили на авторефрактометре HRK-7000A фирмы Huvitz (Южная Корея) до и после трехразовой инстилляцией раствора цикломеда или тропикамида через 40 мин после последнего закапывания. Для осмотра переднего и заднего отделов глаза использовалась щелевая лампа AIA12 2S/2SL (Индия) и электроофтальмоскоп фирмы Heine B-200 (ФРГ).

Статистическая обработка данных проводилась классическими методами вариационной статистики, использовались программы Microsoft Office Excel 2007 и универсальный статистический пакет Statistica, версия 8.0, в среде WindowsXP.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Нарушения зрения диагностированы у 38,3 % обследованных учащихся г. Оренбурга. В структуре зрительной патологии первое место занимает миопия, составляющая 33,5 %, второе место — нарушения аккомодации — 3,1 %, третье — гиперметропия — 1,1 % и, соответственно, четвертое место — астигматизм, составляющий лишь 0,6 % (рис. 1).

В ходе анализа установлена неравномерность распределения миопии у учащихся различных классов. Наибольшая частота миопии зафиксирована у обучающихся 11-х и 8-х классов, она составляет 55,8 и 40,0 случая соответственно на 100 обследованных. Наименьшее число миопов обнаружено среди учащихся 7-х классов — 24,7 случая на 100 обследованных (с 95%-ной доверительной вероятностью может располагаться в диапазоне от 16,7 до 32,8



Рис. 1. Структура патологии органа зрения у учащихся школ г. Оренбурга

Fig. 1. The eye pathology structure in Orenburg school students

случая) и в 9-м классе — 25,8 случая на 100 обследованных (с 95%-ной доверительной вероятностью может находиться в диапазоне от 17,9 до 33,7 случая), среднее число обучающихся с близорукостью зафиксировано в 6-м классе — 33,6 случая (с 95%-ной вероятностью может изменяться от 24,8 до 42,4 случая), а у учеников 10-х классов — 27,5 случая (с 95%-ной доверительной вероятностью может быть в диапазоне от 18,6 до 36,5 случая).

В структуре миопии на первом месте располагается миопия слабой степени с долей 65,4 %, второе место заняла миопия средней степени — 28,5 % и третье место — миопия высокой степени — 6,1 % (рис. 2).

Анализ сведений, представленных в таблице 1, показал, что количество случаев близорукости слабой степени снижается с 36,7 случая на 100 обследованных пятиклассников до 28,8 случая на 100 обследованных одиннадцатиклассников. При этом число случаев миопии средней степени возрастает с 2,8 на 100 обследованных пятиклассников до 21,2 на 100 обследованных одиннадцатиклассников.

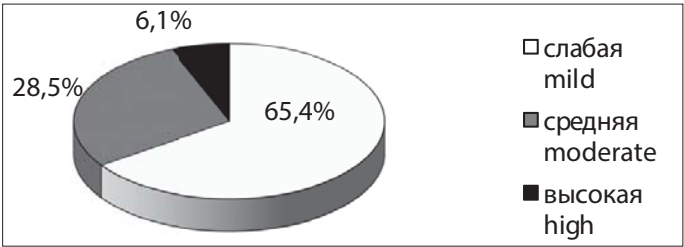


Рис. 2. Структура миопии у учащихся в зависимости от ее степени
Fig. 2. Students' myopia structure depending on its degree

Таблица 1. Распространенность миопии у учащихся разных классов в зависимости от степени ее тяжести
Table 1. Prevalence of myopia among students of different grades, depending on its severity

Класс обучения School year	Степень миопии (случаи на 100 учащихся) Degree of myopia (cases by 100 students)		
	слабая mild	средняя moderate	высокая high
5-й	36,7	2,8	0,0
6-й	23,0	9,7	0,9
7-й	18,6	6,2	0,0
8-й	34,3	4,8	1,0
9-й	21,7	3,3	0,8
10-й	16,3	10,2	1,0
11-й	28,8	21,2	5,8

Важно отметить, что степень миопии увеличивается пропорционально длительности и интенсивности информационно-зрительной и умственной учебной нагрузки: количество школьников с близорукостью высокой и средней степени в 11-х классах (10,4 и 37,9 %) существенно выше, чем в 5-х (0,0 и 7 %), а с миопией слабой степени значительно ниже (51,7 %), чем в 5-х (93 %) (рис. 3).

Как показано в таблице 2, наименьшие показатели остроты зрения без коррекции отмечались у учащихся с миопией средней степени — 0,21 ± 0,05, в то время как у учащихся со слабой миопией острота зрения была в 2 раза выше — 0,40 ± 0,02 (p < 0,001).

Величина оптимальной коррекции миопии увеличивалась по мере роста длительности обучения: у учеников 5-х классов на правый глаз она составила 1,53 ± 0,16 дптр, на левый — 1,37 ± 0,17 дптр, в 11-х классов — 2,71 ± 0,20 и

2,82 ± 0,42 дптр соответственно, что свидетельствуют о прогрессировании близорукости. При этом у детей со слабой миопией величина оптимальной коррекции составила 1,66 ± 0,07 дптр, а с миопией средней степени — 3,40 ± 0,16 дптр (p < 0,001).

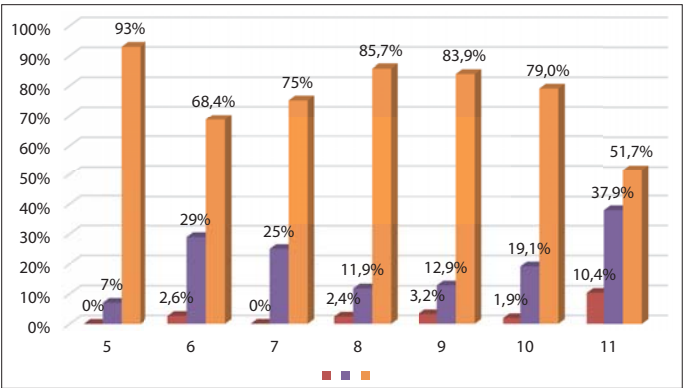


Рис. 3. Доля миопии различной степени у учащихся 5–11-х классов
Fig. 3. The proportion of myopia of different degrees in students of grades 5–11

Таблица 2. Острота зрения без коррекции у учащихся с миопией слабой и средней степени
Table 2. Visual acuity without correction in students with mild and moderate myopia

Степень миопии Myopia degree	M ± m	Me (Q25–Q75)
Слабая Mild	0,40 ± 0,02	0,40 (0,20–0,60)
Средняя Moderate	0,21 ± 0,05*	0,20 (0,10–0,30)

Примечание. * — различие между показателями достоверно, p < 0,001.
Note. * — difference between indices is significant, p < 0.001.

В подавляющем большинстве случаев у школьников превалировала двусторонняя миопия: в 87,3 ± 6,8 случая на 100 обследованных (табл. 3). В то же время число школьников с односторонней миопией растет в период от 5-х до 11-х классов: у пятиклассников выявлено 2,3 ± 0,3 случая на 100 обследованных, а у одиннадцатиклассников — 17,2 ± 2,8 случая на 100 обследованных, что, по-видимому, является следствием влияния значительной зрительной нагрузки, которая приводит к ухудшению зрения и усилению рефракции одного глаза.

Таблица 3. Форма миопии у учащихся разных классов (M ± m)
Table 3. Form of myopia in students of different grades (M ± m)

Класс обучения School year	Форма миопии (случаи на 100 учащихся) Myopia Form (cases per 100 students)	
	односторонняя one-sided	двусторонняя two-sided
5-й	2,3 ± 2,3	97,7 ± 2,3
6-й	2,6 ± 2,6	97,4 ± 2,6
7-й	3,6 ± 3,6	96,4 ± 3,6
8-й	11,9 ± 5,0	88,1 ± 5,0
9-й	16,1 ± 6,6	83,9 ± 6,6
10-й	14,8 ± 7,0	85,2 ± 7,0
11-й	17,2 ± 2,8	82,8 ± 4,2

Установлена связь между миопией и наличием у детей в анамнезе травм головы и позвоночника. Так, травмы в анамнезе обнаружены в 6,5 случая на 100 обследованных у учащихся без миопии, в то время как у школьников с миопией эта доля составляет 16,7 случая на 100 обследованных (рис. 4).

Средняя продолжительность миопии у обследованных составила 4 (2–11) года. Впервые диагноз был поставлен в возрасте ребенка в среднем 9 (3–11) лет. В процессе данного исследования диагноз впервые был установлен 4 школьникам.

Наибольшая продолжительность миопии наблюдалась у учеников 7-х классов: от 8 до 10 лет, наименьшая — у учеников 5-х классов: от года до 4 лет, в среднем 2 года (рис. 5). Для остальных классов длительность составила: 6-й класс — 3 года (2–4 года), 8-й класс — 7,9 (7,5–8,5) года, 9-й класс — 4 (2–6) года, 10-й класс — 5 (3–7) лет, 11-й класс — 4,2 (3–8) года. Средний возраст дебюта миопии находится в промежутке от 7 до 12 лет, начало заболевания в 7–8 лет отмечено у учащихся 7-х и 8-х классов. В остальных классах обучения близорукость начиналась в 10–12 лет. Близорукость, воз-

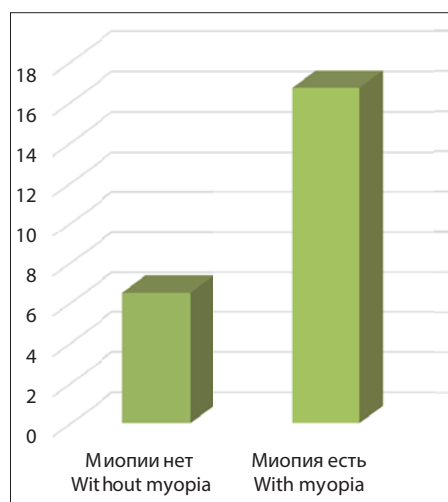


Рис. 4. Наличие миопии в сочетании с травмами головы и позвоночника в анамнезе (количество случаев на 100 учащихся)
Fig. 4. The myopia presence in combination with head and spine injuries in the anamnesis (number of cases per 100 students)

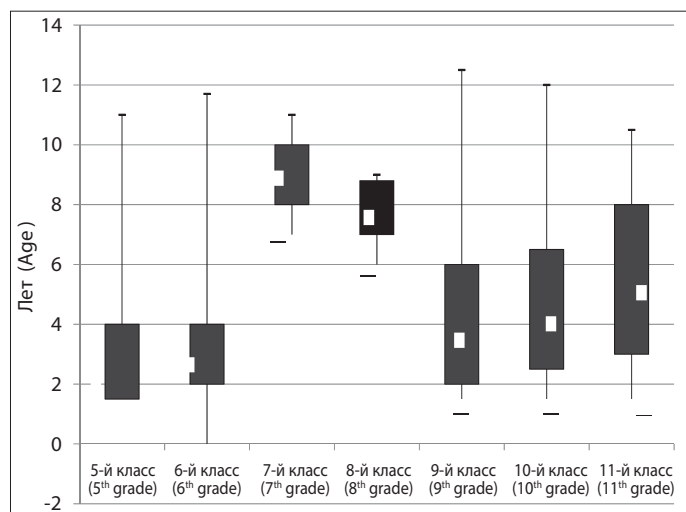


Рис. 5. Длительность миопии у учащихся разных классов
Fig. 5. Myopia duration in students of different school grades

никающая в детском возрасте, имеет предрасположенность к быстрому прогрессированию до высоких степеней. Наиболее неблагоприятный прогноз у детей, которым диагноз «миопия» поставлен раньше 7 лет [1]. Раннее развитие миопии у детей дошкольного возраста (в 2–3 года) определяет крайне неблагоприятный прогноз роста степени миопии уже в школьном возрасте [12], что без своевременного назначения необходимых профилактических и реабилитационных мероприятий неминуемо приведет к необратимым изменениям органа зрения с нарушением функций. К таким детям необходимо относиться с особым вниманием и назначать эффективные профилактические и терапевтические меры для торможения прогрессии миопии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Согласно полученным данным, в Оренбурге миопия наблюдается у 33,5 % школьников среднего и старшего звена и является самой распространенной патологией органа зрения, при этом доля миопии слабой степени составляет 65,4 %, средней степени — 28,5 %, высокой степени — 6,1 %. Превалирует двусторонняя миопия: $87,3 \pm 6,8$ случая на 100 обследованных, односторонняя миопия составляет $12,7 \pm 6,4$ случая на 100 обследованных. При этом отмечается рост частоты односторонней формы миопии от $2,3 \pm 0,3$ случая на 100 обследованных пятиклассников до $17,2 \pm 2,8$ случая на 100 обследованных одиннадцатиклассников. По мере перехода к старшим классам отмечается увеличение доли высокой миопии, что, очевидно, объясняется высокой зрительной нагрузкой. Средняя продолжительность миопии у обследованных школьников составила 4 (2–11) года, средний возраст постановки диагноза — 9 (3–11) лет. Установлена связь между миопией и наличием травм головы и позвоночника в анамнезе, требующая дальнейшего изучения.

Литература/References

1. 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 Russ.)]. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2018-11-3-107-112>
2. Иомдина Е.Н., Тарутта Е.П. Современные направления фундаментальных исследований патогенеза прогрессирующей миопии. *Вестник РАМН*. 2014; 69 (3–4): 44–9. [Iomdina E.N., Tarutta E.P. Modern directions of fundamental research on the pathogenesis of progressive myopia. *Vestnik RAMN*. 2014; 69 (3–4): 44–9 (In Russ.)].
3. Grzybowski A, Kanclerz P, Tsubota K, Lanca C, Saw S-M. A review on the epidemiology of myopia in school children worldwide. *BMC Ophthalmology*. 2020; 20: 27. <https://doi.org/10.1186/s12886-019-1220-0>
4. 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.V., Markova E.Yu., Brzheskiy V.V., et al. The prevalence of myopia in schoolchildren in some regions of Russia. *Ophthalmology in Russia*. 2018; 15 (3): 348–53 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2018-3-348-353>
5. 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. A comprehensive approach to the prevention and treatment of progressive myopia in schoolchildren. *Russian medical journal. Clinical ophthalmology*. 2018; 2: 70–6 (In Russ.)]. doi: 10.21689/2311-7729-2018-18-2-70-76
6. Holden BA, Fricke TR, Wilson DA., et al. Global prevalence of myopia and high myopia and temporal trends from 2000 through 2050. *Ophthalmology*. 2016; 123(5): 1036–42. doi: 10.1016/j.ophtha.2016.01.006
7. Tano Y. Pathologic myopia: where are we now? *Am. J. Ophthalmol*. 2002; 134 (5): 645–60. doi: 10.1016/S0002-9394(02) 01883-4
8. Wojciechowski R. Nature and nurture: the complex genetics of myopia and refractive error. *Clin. Genet*. 2011; 79 (4): 301–20. doi: 10.1111/j.1399-0004.2010.01592.x

9. Jones-Jordan LA, Sinnott LT, Manny RE, et al. Early childhood refractive error and parental history of myopia as predictors of myopia. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2010; 51 (1): 115–21. doi: 10.1167/iops.08-3210
10. Тарутта Е.П., Проскурина О.В., Тарасова Н.А., Маркосян Г.А. Анализ факторов риска развития близорукости в дошкольном и раннем школьном возрасте. *Анализ риска здоровью*. 2019; 3: 26–33. [Tarutta E.P., Proskurina O.V., Tarasova N.A., Markosyan G.A. Analysis of risk factors for the development of myopia in preschool and early school age. *Health risk analysis*. 2019; 3: 26–33 (In Russ.)]. doi: 10.21668/health.risk/2019.3.03
11. Катаргина Л.А., Михайлова Л.А. Состояние детской офтальмологической службы Российской Федерации (2012–2013 гг.). *Российская педиатрическая офтальмология*. 2015; 1: 5–10. [Katargina L.A., Mikhaylova L.A. The state of the Pediatric Ophthalmological Service of the Russian Federation (2012–2013). *Russian pediatric ophthalmology*. 2015; 1: 5–10 (In Russ.)].
12. Тарутта Е.П. Осложненная близорукость: врожденная и приобретенная. В кн: Аветисов С.Э., Кашенко Т.П., Шамшинова А.М., ред. *Зрительные функции и их коррекция у детей*. Москва: Медицина; 2006: 137–63. [Tarutta E.P. Complicated myopia: congenital and acquired: edited by. In: Avetisov S.E., Kashchenko T.P., Shamshinova A.M., eds. *Visual functions and their correction in children*. Moscow: Meditsina; 2006: 137–63 (In Russ.)].

Вклад авторов в работу: А.Е. Апрелев — концепция обзора, утверждение статьи для публикации; С.В. Черкасов — дизайн обзора; П.Е. Серебрякова, А.А. Апрелев — сбор и анализ литературы, написание статьи; П.С. Черкасова — сбор литературы.

Author's contribution: A.E. Aprelev — review concept, approval of the manuscript for publication; S.V. Cherkasov — review design; P.E. Serebryakova, A.A. Aprelev — literature data collection and analysis, writing of the article; P.S. Cherkasova — literature data collection.

Поступила: 23.12.2021. Переработана: 13.01.2022. Принята к печати: 15.01.2022

Originally received: 23.12.2021. Final revision: 13.01.2022. Accepted: 15.01.2022

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России, ул. Советская, д. 6, Оренбург, 460000, Россия

Александр Евгеньевич Апрелев — д-р мед. наук, доцент, заведующий кафедрой офтальмологии

Полина Евгеньевна Серебрякова — студентка 4-го курса

Александр Александрович Апрелев — студент 6-го курса

Полина Сергеевна Черкасова — студентка 5-го курса

ФГБУН «Оренбургский федеральный исследовательский центр» УрО РАН, ул. Набережная, д. 29, Оренбург, 460014, Россия

Сергей Викторович Черкасов — д-р мед. наук, член-корреспондент РАН, директор

Для контактов: Александр Евгеньевич Апрелев,
aprelev@mail.ru

Orenburg State Medical University, 6, Sovetskaya St., Orenburg, 460000, Russia

Alexander E. Aprelev — Dr. of Med. Sci., docent, head of chair of ophthalmology

Polina E. Serebryakova — 4th year student

Alexander A. Aprelev — 6th year student

Polina S. Cherkasova — 5th year student

Orenburg Federal Research Center of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, 29, Naberezhnaya St., Orenburg, 460014, Russia

Sergei V. Cherkasov — Dr. of Med. Sci., corresponding member of the Russian Academy of Sciences, director

Contact information: Alexander E. Aprelev,
aprelev@mail.ru



<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-2-12-15>

Эффективность хирургического лечения неоваскулярной глаукомы: ретроспективный анализ

А.В. Золотарёв^{1, 2}, Е.В. Карлова¹, М.В. Радайкина¹, А.А. Кузьмина¹ ✉, О.В. Рыжкова²

¹ ГБУЗ «СОКОБ им. Т.И. Ерошевского», ул. Ново-Садовая, д. 158, Самара, 443068, Россия

² ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, ул. Чапаевская, д. 89, Самара, 443099, Россия

Цель работы — сравнительное изучение эффективности хирургического лечения неоваскулярной глаукомы (НВГ) у пациентов, получавших анти-VEGF терапию и лазерную коагуляцию (ЛК) сетчатки по поводу основного заболевания глаза и не получавших данную терапию. **Материал и методы.** Проведен ретроспективный анализ историй болезни и амбулаторных карт 70 пациентов (70 глаз) с НВГ, находившихся на лечении в хирургическом стационаре. Пациенты были разделены на две группы: 1-я группа (33 глаза) — пациенты, получившие анти-VEGF терапию или ЛК или анти-VEGF терапию и ЛК, в том числе панретинальную ЛК в 39 % случаев (13 глаз), в 45 % случаев (15 глаз) — интравитреальное введение анти-VEGF препарата, в 16 % случаев (5 глаз) анти-VEGF-терапию и ЛК; 2-я группа (37 глаз) — пациенты, не получившие такого лечения основного заболевания. Причинами развития НВГ в 1-й группе являлись диабетическая ретинопатия (ДР) — 57,6 % случаев (19 глаз) посттромботическая ретинопатия (ПР) — 42,3 % (14 глаз). Во 2-й группе ДР наблюдалась в 32 % случаев (12 глаз), ПР — в 41 % (15 глаз). Внутриглазное давление (ВГД) при поступлении в 1-й группе составило в среднем $38,00 \pm 6,82$ мм рт. ст., во 2-й группе — $35,97 \pm 5,85$ мм рт. ст. **Результаты.** В 1-й группе в большинстве случаев применяли классическую хирургическую тактику лечения НВГ: доля имплантаций дренажа Ahmed составила 46 % (15 глаз), трабекулэктомии (ТЭТ) — 24 % (8 глаз), непроникающей синустрабекулэктомии — 6 % (2 глаза), и лишь в 24 % случаев (8 глаз) была выполнена трансклеральная циклофотокоагуляция (ЦФК). В 1-й группе через 7 дней средний уровень ВГД составил $16,80 \pm 7,18$ мм рт. ст., через месяц — $19,50 \pm 3,45$ мм рт. ст., через 3 мес — $21,80 \pm 3,15$ мм рт. ст., через 6 мес — $22,57 \pm 3,34$ мм рт. ст. Во 2-й группе операцией выбора являлась ЦФК, которую выполнили в 46 % (17 глаз), реже имплантировали дренаж Ahmed — 36 % (13 глаз), на долю с ТЭТ пришлось 18 % (7 глаз). ВГД во 2-й группе через 7 дней составило $20,00 \pm 8,74$ мм рт. ст., через месяц — $25,30 \pm 4,67$ мм рт. ст., через 3 мес — $28,43 \pm 6,54$ мм рт. ст., через 6 мес — $29,73 \pm 4,18$ мм рт. ст. **Заключение.** Своевременное лечение основного заболевания глаз с помощью анти-VEGF терапии и ЛК сетчатки позволяет сохранить зрительные функции, а также повысить эффективность хирургического лечения пациентов с НВГ.

Ключевые слова: неоваскулярная глаукома; панретинальная лазерная коагуляция; анти-VEGF терапия

Конфликт интересов: отсутствует.

Прозрачность финансовой деятельности: авторы не имеют финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Для цитирования: Золотарёв А.В., Карлова Е.В., Радайкина М.В., Кузьмина А.А., Рыжкова О.В. Эффективность хирургического лечения неоваскулярной глаукомы: ретроспективный анализ. Российский офтальмологический журнал. 2023; 16 (2): 12-5. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-2-12-15>

Efficiency of surgical treatment of neovascular glaucoma: a retrospective analysis

Andrey V. Zolotarev^{1, 2}, Elena V. Karlova¹, Maria V. Radaikina¹, Anastasia A. Kuz'mina¹ ✉, Olga V. Ryzhkova²

¹ Samara T.I. Eroshevsky Regional Clinical Ophthalmology Hospital, 158, Novo-Sadovaya St., Samara, 443068, Russia

² Samara State Medical University, 89, Chapayevskaya St., Samara, 443099, Russia

kuzminaanastasiia@bk.ru

Purpose: to compare the results of neovascular glaucoma (NVG) surgery of patients treated for the underlying eye disease with anti-VEGF therapy and laser coagulation (LC) of the retina with the surgery results of patients who did not receive underlying disease treatment. **Materials and methods.** A retrospective analysis of case histories and outpatient charts of 70 patients (70 eyes) with NVG, operated in a surgical hospital, involved two groups of patients: group 1 — 33 eyes of patients treated for the underlying disease with anti-VEGF therapy and/or LC; of these, 13 eyes (39 %) received panretinal LC, 15 eyes (45 %) received an anti-VEGF drug intravitreally, and 5 eyes (16 %) received both anti-VEGF therapy and LC; group 2 — 37 eyes of patients not treated for the underlying disease. In group 1, NVG was caused by diabetic retinopathy (DR), which accounted for 19 eyes (57.6 %), and post-thrombotic retinopathy (PR) — 14 eyes (42.3 %). IOP data in group 1 at admission was 38.00 ± 6.82 mm Hg. In group 2, the proportion of patients with DR was 32 % (12 eyes), and those with PR — 41 % (15 eyes). The level of IOP in group 1 upon hospital admission was 38.00 ± 6.82 mm Hg, while in group 2 it was 35.97 ± 5.85 mm Hg. **Results.** In group 1, in most cases, the classical surgical approach to NVG treatment was used. The proportion of Ahmed drainage implantations was 46 % (15 eyes), trabeculectomy (TET) — 24 % (8 eyes), non-penetrating sinustrabeculectomy (NST) — 6 % (2 eyes), and only 24 % (8 eyes) received transscleral cyclophotocoagulation (CPC). After 7 days, the average level of IOP in group 1 was 16.80 ± 7.18 mm Hg, after 1 month, 19.50 ± 3.45 mm Hg, after 3 months, 21.80 ± 3.15 mm Hg, and after 6 months — 22.57 ± 3.34 mm Hg ($p < 0.05$). In group 2, the operation of choice was CFC, which was performed in 46 % (17 eyes), the Ahmed drainage was implanted less often — 36 % (13 eyes), while 18 % (7 eyes) accounted for TET. The IOP level in group 2 after 7 days was 20.00 ± 8.74 mm Hg, after 1 month, 25.30 ± 4.67 mm Hg, after 3 months 28.43 ± 6.54 mm Hg, and after 6 months 29.73 ± 4.18 mm Hg ($p < 0.05$). **Conclusion.** The timely treatment of the underlying disease with Anti-VEGF and LC of the retina allows the patient to maintain visual functions, and increases the effectiveness of NVG surgery.

Keywords: neovascular glaucoma; panretinal laser coagulation; anti-VEGF therapy

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

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

For citation: Zolotarev A.V., Karlova E.V., Radaikina M.V., Kuzmina A.A., Ryzhkova O.V. Efficiency of surgical treatment of neovascular glaucoma: a retrospective analysis. Russian ophthalmological journal. 2023; 16 (2): 12-5 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-2-12-15>

Неоваскулярная глаукома (НВГ) является одной из сложных быстро прогрессирующих форм вторичной глаукомы, тяжело поддающихся лечению. Ключевым в развитии НВГ является наличие сахарного диабета (33–64 %) и посттромботической ретинопатии (45 %) в анамнезе [1]. На фоне этих заболеваний возникает гипоксия тканей сетчатки, что является стимулом к выработке различных ангиогенных факторов. Основная роль среди факторов, регулирующих ангиогенез, усиливающих миграцию воспалительных клеток и активность фибробластов, принадлежит фактору роста эндотелия сосудов — VEGF [2].

Выделяют 4 клинические стадии развития НВГ: I — прерубеотическая, II — рубеоз радужки, III — открытоугольная глаукома, IV — закрытоугольная глаукома. Для II и III стадии характерен рост фиброваскулярной мембраны, которая распространяется на структуры передней камеры, со временем блокирует угол передней камеры (УПК) многочисленными синехиями. Для последней стадии характерно стойкое повышение внутриглазного давления (ВГД), выраженный болевой синдром, низкие зрительные функции. Отличительной чертой закрытоугольной стадии НВГ является отсутствие эффекта консервативной гипотензивной терапии и неэффективность классического хирургического лечения. В 76 % случаев неоваскуляризация радужки при

отсутствии должного лечения приводит к неконтролируемой офтальмогипертензии и слепоте [3]. Медикаментозное лечение НВГ малоэффективно и применяется в основном для предоперационной подготовки. С учетом патогенетического механизма развития НВГ эффективными методами регрессии неоваскуляризации являются применение ингибиторов VEGF и проведение панретикулярной лазеркоагуляции (ЛК), что первично является способом лечения основного заболевания [4].

ЦЕЛЬ работы — сравнительное изучение эффективности хирургического лечения НВГ у пациентов, получавших анти-VEGF терапию и ЛК сетчатки по поводу основного заболевания глаза и не получавших данную терапию.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ историй болезни и амбулаторных карт 70 пациентов (70 глаз) с НВГ в возрасте от 33 лет до 81 года, в том числе 38 мужчин и 32 женщин, находившихся на лечении в микрохирургическом глаукомном отделении СОКОБ им. Т.И. Ерошевского в период с 2019 по 2021 г. Всем пациентам выполнялось стандартное обследование: визометрия, офтальмоскопия, гониоскопия, тонометрия, статическая периметрия, биомикроскопия, эндотелиоскопия. Пациенты были разделены на две группы:

1-я группа (33 глаза) — пациенты, получившие лечение основного заболевания в виде анти-VEGF терапии или ЛК или анти-VEGF терапии и ЛК (панретинальная ЛК в 39 % случаев (13 глаз), в 45 % случаев (15 глаз) — интравитреальное введение анти-VEGF препарата, в 16 % случаев (5 глаз) — анти-VEGF терапия и ЛК); 2-я группа (37 глаз) — пациенты, не получившие лечения основного заболевания глаз. Причиной развития НВГ в 1-й группе являлась диабетическая ретинопатия (ДР) в 57,6 % (19 глаз) случаев и посттромботическая ретинопатия (ПР) — в 42,3 % (14 глаз). ВГД в 1-й группе при поступлении составило $38,00 \pm 6,82$ мм рт. ст. В 1-й группе было 42 % слабовидящих (острота зрения $< 0,01$) (табл. 1).

Во 2-й группе доля пациентов с ДР была ниже — 32 % (12 глаз), ПР — 41 % (15 глаз). ВГД во 2-й группе при поступлении составило $35,97 \pm 5,85$ мм рт. ст. Доля слабовидящих во 2-й группе была больше, чем в 1-й, — 65 % (острота зрения $< 0,01$) (табл. 1).

Таблица 1. Острота зрения пациентов в 1-й и 2-й группе
Table 1. Visual acuity of patients in the 1st and 2nd groups

Острота зрения Visual acuity	1-я группа (количество глаз) 1 group (number of eyes)	2-я группа (количество глаз) 2 group (number of eyes)
$> 0,1$	4	3
$0,10-0,01$	17	10
$< 0,01$	14	24

Всем пациентам было выполнено хирургическое лечение глаукомы. Результаты оценивались через 7 дней, 1, 3 и 6 мес.

Предоперационная подготовка и послеоперационное ведение соответствовали стандартной схеме. В качестве критерия эффективности рассматривали снижение ВГД в послеоперационном периоде. Был предложен стандартный протокол однократного интравитреального введения ранибизумаба (0,5 мг / 0,05 мл) или афлиберцепта (2 мг / 0,05 мл). Проведение панретинальной ЛК сетчатки осуществлялось при достаточной прозрачности оптических сред, независимо от стадии неоваскуляризации, в сроки до 6 мес. Настройки лазера подбирались индивидуально.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Первая группа пациентов на фоне лечения основного заболевания продемонстрировала более высокие зрительные функции, а также менее выраженную неоваскуляризацию радужки и УПК. Это дало возможность в большинстве случаев применить классическую хирургическую тактику лечения НВГ. Так, доля имплантаций дренажа Ahmed составила 46 % (15 глаз), трабекулэктомии (ТЭТ) — 24 % (8 глаз), непроникающей синустрабекулэктомии (НСТ) — 6 % (2 глаза), и лишь в 24 % (8 глаз) случаев была выполнена трансклеральная циклофотокоагуляция (ЦФК) ввиду низкой остроты зрения (рисунок).

В 1-й группе через 7 дней средний уровень ВГД составил $16,80 \pm 7,18$ мм рт. ст., через месяц — $19,50 \pm 3,45$ мм рт. ст., в 3 мес — $21,80 \pm 3,15$ мм рт. ст., через 6 мес — $22,57 \pm 3,34$ мм рт. ст. ($p < 0,05$) (табл. 2).

Во 2-й группе операцией выбора являлась ЦФК, что было обусловлено следующими факторами: низкой остротой зрения или полным его отсутствием и выраженной неоваскуляризацией радужки и УПК глаза из-за отсутствия лечения основного заболевания в анамнезе. В этой группе ЦФК выполнили в 46 % случаев (17 глаз), реже, в 36 % (13 глаз), имплантировали дренаж Ahmed, доля ТЭТ составила 18 % (7 глаз) (рисунок).

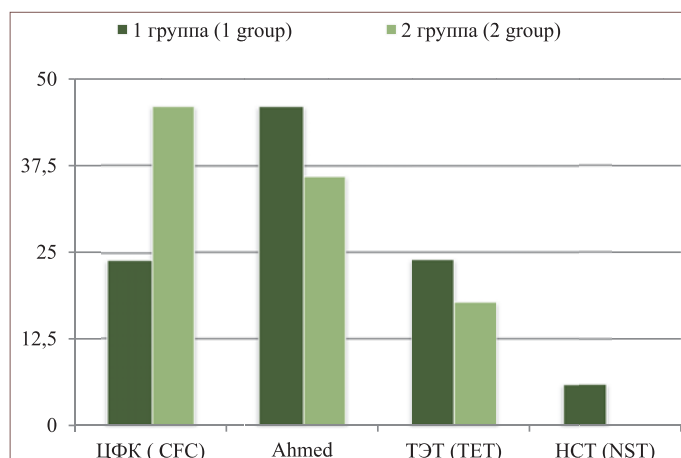


Рисунок. Доля различных типов операций в 1-й и 2-й группах: циклофотокоагуляции (ЦФК), имплантации клапана Ahmed, трабекулэктомии (ТЭТ) и непроникающей синустрабекулэктомии (НСТ)
Figure. Percentage of various kinds of operations in group 1 and 2: transscleral cyclophotocoagulation (CFC), Ahmed drainage implantation, trabeculectomy (TET), non-penetrating sinustrabeculectomy (NST)

Уровень офтальмотонуса во 2-й группе через 7 дней составил $20,00 \pm 8,74$ мм рт. ст., через месяц — $25,30 \pm 4,67$ мм рт. ст., через 3 мес — $28,43 \pm 6,54$ мм рт. ст., через 6 мес — $29,73 \pm 4,18$ мм рт. ст. ($p < 0,05$) (табл. 2).

Таблица 2. ВГД (мм рт. ст.) в 1-й и 2-й группах в период наблюдения
Table 2. IOP (mm Hg) in the 1st and 2nd groups

Срок наблюдения Period of examination	1-я группа 1 group	2-я группа 2 group
Исходное ВГД Initial IOP	$38,00 \pm 6,82$	$35,97 \pm 5,85$
Через 7 дней In 7 days	$16,80 \pm 7,18$	$20,00 \pm 8,74$
Через месяц In 1 month	$19,50 \pm 3,45$	$25,30 \pm 4,67$
Через 3 месяца In 3 months	$23,80 \pm 3,15$	$28,43 \pm 6,54$
Через 6 месяцев In 6 months	$26,57 \pm 7,34$	$29,73 \pm 4,18$
p_{Φ} p_F	$p < 0,05$	$p < 0,05$

Примечание. p_{Φ} — значимость различий внутри группы по Фридману относительно данных до операции.

Note. p_F — the significance of differences within the group according to Freedman regarding the data prior to the operation.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ полученных данных показал, что своевременное лечение основного заболевания глаза позволяет сохранить зрительные функции пациенту, а также повысить эффективность хирургического лечения НВГ.

Литература/References

- Ходжаев Н.С., Сидорова А.В., Смирнова Е.А. и др. Терапия неоваскулярной глаукомы. *Национальный журнал глаукома*. 2020; 19 (2): 76–87. [Khodzhaev N.S., Sidorova A.V., Smirnova E.A., et al. Therapy for neovascular glaucoma. *National Journal of Glaucoma*. 2020; 19 (2): 76–87 (In Russ.)]. doi: 10.25700/NJG.2020.02.09
- Daneshvar R. Anti-VEGF agents and glaucoma filtering surgery. *J Ophthalmic Vis. Res.* 2013; 8 (2): 182–6.
- Тулъцева С.Н. Опыт использования анти-VEGF препарата в лечении посттромботической неоваскулярной глаукомы. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2010; 9 (4): 53–7. [Tul'tseva S.N. Experience with

the use of an anti-VEGF drug in the treatment of post-thrombotic neovascular glaucoma. *Regional circulation and microcirculation*. 2010; 9 (4): 53–7 (In Russ.)). <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2010-9-4-53-57>

4. Сургуч В.К., Еричев В.П. Ангиогенная терапия при неоваскулярной глаукоме. *Глаукома*. 2010; 2: 55–8. [Surguch V.K., Elichev V.P. Angiogenic therapy in neovascular glaucoma. *Glaucoma*. 2010; 2: 55–8 (In Russ.)].

Вклад авторов в работу: А.В. Золотарёв — разработка концепции исследования, окончательное одобрение статьи для опубликования; Е.В. Карлова — критический пересмотр статьи в части значимого интеллектуального содержания; М.В. Радайкина — разработка концепции и дизайна исследования, финальная подготовка статьи к публикации; А.А. Кузьмина — сбор, статистическая обработка и интерпретация данных, написание текста статьи; О.В. Рыжкова — сбор, статистическая обработка и интерпретация данных.

Author's contribution: A.V. Zolotarev — development of the concept of the study, final approval of the article for publication; E.V. Karlova — critical revision of the article in terms of significant intellectual content; M.V. Radaykina — development of the concept and design of the study, final preparation of the article for publication; A.A. Kuz'mina — data collection, processing and interpretation, writing of the article; O.V. Ryzhkova — data collection, processing and interpretation.

Поступила: 12.02.2022. Переработана: 20.05.2022. Принята к печати: 24.05.2022

Originally received: 12.02.2022. Final revision: 20.05.2022. Accepted: 24.05.2022

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

¹ ГБУЗ СОКОБ им. Т.И. Ерошевского, ул. Ново-Садовая, д. 158, Самара, 443068, Россия

² ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, ул. Чапаевская, д. 89, Самара, 443099, Россия

Андрей Владимирович Золотарёв — д-р мед. наук, доцент, главный врач¹, заведующий кафедрой офтальмологии², ORCID 0000-0002-9107-5221

Елена Владимировна Карлова — д-р мед. наук, заместитель главного врача по инновационно-технологическому развитию, врач-офтальмолог глаукомного отделения¹

Мария Владимировна Радайкина — врач-офтальмолог, заведующая глаукомным отделением¹

Анастасия Алексеевна Кузьмина — врач-офтальмолог глаукомного отделения¹

Ольга Владимировна Рыжкова — студентка 6-го курса Института клинической медицины²

Для контактов: Анастасия Алексеевна Кузьмина,
kuzminaanastasiia@bk.ru

¹ Samara T.I. Eroshevsky Regional Clinical Ophthalmology Hospital, 158, Novo-Sadovaya St., Samara, 443068, Russia

² Samara State Medical University, 89, Chapayevskaya St., Samara, 443099, Russia

Andrey V. Zolotarev — Dr. of Med. Sci., chief physician¹, associate professor, head of chair of ophthalmology², ORCID 0000-0002-9107-5221

Elena V. Karlova — Dr. of Med. Sci., deputy chief physician for innovation and technological development, ophthalmologist of the glaucoma department¹

Maria V. Radaikina — ophthalmologist, head of the glaucoma department¹

Anastasia A. Kuz'mina — ophthalmologist, glaucoma department¹

Olga V. Ryzhkova — 6th year student of the Institute of Clinical Medicine²

Contact information: Anastasia A. Kuz'mina,
kuzminaanastasiia@bk.ru

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-2-16-21>

Роль $\alpha 2$ -макроглобулина при эндогенных увеитах у детей

Л.А. Катаргина, Н.Б. Чеснокова, Е.В. Денисова✉, М.А. Храброва, О.В. Безнос

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

Цель работы — провести анализ активности альфа-2-макроглобулина ($\alpha 2$ -МГ) в слезной жидкости (СЖ), сыворотке крови (СК) и влаге передней камеры (ВПК) детей с увеитом и оценить возможность использования $\alpha 2$ -МГ для определения активности и прогноза воспаления. **Материал и методы.** Обследовано 76 детей (135 глаз) с увеитом в возрасте от 3 до 17 лет (в среднем $10,45 \pm 3,34$ года). Активность $\alpha 2$ -МГ исследована в 300 пробах СЖ, 154 пробах СК и 39 пробах ВПК. В динамике $\alpha 2$ -МГ исследован в СЖ 56 пациентов и СК 53 пациентов. Активность $\alpha 2$ -МГ определяли ферментативным методом с применением специфического субстрата N-бензоил-DL-аргинин-p-нитроанилида (БАПНА). Измерение оптической плотности проводили на многофункциональном фотометре для микроплашет Synergy MX (BioTek, США). **Результаты.** Анализ СЖ, СК, ВПК не выявил связи активности $\alpha 2$ -МГ с активностью воспаления и локализацией увеита. Отмечено достоверное снижение активности $\alpha 2$ -МГ в СЖ на фоне противовоспалительной терапии ($p = 0,013$). Выявлено достоверное повышение активности $\alpha 2$ -МГ в СЖ в дооперационном периоде у детей с выпотом фибрина в переднюю камеру (ПК) глаза в раннем послеоперационном периоде ($p = 0,022$). Отмечено достоверное снижение активности $\alpha 2$ -МГ в СК с увеличением возраста пациентов ($p = 0,025$). Показано, что с возрастанием степени пролиферации происходит рост активности $\alpha 2$ -МГ в ВПК ($p = 0,049$). **Заключение.** Повышение активности $\alpha 2$ -МГ в СЖ в дооперационном периоде может иметь значение для прогноза фибринообразования в ПК в послеоперационном периоде. $\alpha 2$ -МГ в СЖ высокочувствителен к противовоспалительным препаратам, которые вызывают снижение его активности. В СК активность $\alpha 2$ -МГ наиболее высока у детей в возрасте 3–6 лет, а затем снижается. В ВПК активность $\alpha 2$ -МГ коррелирует со стадией пролиферативного процесса.

Ключевые слова: увеит; $\alpha 2$ -макроглобулин; дети; слезная жидкость; кровь; влага передней камеры; биохимическое исследование

Конфликт интересов: отсутствует.

Прозрачность финансовой деятельности: авторы не имеют финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Для цитирования: Катаргина Л.А., Чеснокова Н.Б., Денисова Е.В., Храброва М.А., Безнос О.В. Роль $\alpha 2$ -макроглобулина при эндогенных увеитах у детей. Российский офтальмологический журнал. 2023; 16 (2): 16-21. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-2-16-21>

The role of $\alpha 2$ -macroglobulin in endogenous uveitis in children

Ludmila A. Katargina, Natalya B. Chesnokova, Ekaterina V. Denisova✉, Maria A. Khrabrova, Olga V. Beznos

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, 14/19, Sadovaya-Chernogryazskaya St., Moscow, 105062, Russia deale_2006@inbox.ru

Purpose: to analyze the activity of $\alpha 2$ -macroglobulin ($\alpha 2$ -MG) in the tear, blood serum (BS), and aqueous humour (AH) in children with uveitis, and to assess the possibility of using $\alpha 2$ -MG for inflammation activity estimation and prognosis. **Material and methods.** 76 children with uveitis (135 eyes) aged 3 to 17 (ave. 10.45 ± 3.34 years), were tested for the activity of $\alpha 2$ -MG (300 tear samples, 154 BS samples, 39 AH samples). The dynamics of $\alpha 2$ -MG was assessed in the tear of 56 patients, and in BS of 53 patients. $\alpha 2$ -MG activity was determined by the enzymatic method using the specific substrate N-benzoyl-DL-arginine-p-nitroanilide (BAPNA). The optical density was measured using

a multifunctional photometer for Synergy MX microplates (BioTek, USA). **Results.** No correlation was found between the $\alpha 2$ -MG activity and the inflammation activity and localization of uveitis. In contrast, a significant decrease in $\alpha 2$ -MG activity was found in the tear after anti-inflammatory therapy ($p = 0.013$). Also, a significant preoperative $\alpha 2$ -MG increase was noted in the tear of children who experienced fibrin effusion into the anterior chamber of the eye in the early postoperative period ($p = 0.022$). It was shown that $\alpha 2$ -MG activity in BS drops significantly as the patients grow up ($p = 0.025$). As the degree of proliferation increases, the activity of $\alpha 2$ -MG in AH also increases ($p = 0.049$). **Conclusion.** An increase of $\alpha 2$ -MG activity in the tears in the preoperative period may be important for the prognosis of fibrin formation in the anterior chamber during the postoperative period. $\alpha 2$ -MG in the tear is highly sensitive to anti-inflammatory drugs, which reduce its activity. In BS the highest activity of $\alpha 2$ -MG was revealed at the age of 3–6 years, whereupon it is decreasing. In AH, the activity of $\alpha 2$ -MG correlates with the stage of the proliferative process.

Keywords: uveitis; $\alpha 2$ -macroglobulin; children; tear; blood; aqueous humour; biochemical study

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

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

For citation: Katargina L.A., Chesnokova N.B., Denisova E.V., Khrabrova M.A., Beznos O.V. The role of $\alpha 2$ -macroglobulin in endogenous uveitis in children. Russian ophthalmological journal. 2023; 16 (2): 16-21 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-2-16-21>

Эндогенные увеиты являются социально и экономически значимой проблемой детской офтальмологии, что обусловлено тяжестью течения, склонностью к генерализации, быстрому развитию осложнений вследствие вовлечения в воспалительный процесс незрелых структур глаза. Несмотря на современное комплексное лечение, инвалидность наступает в среднем у 30 % детей, а слепота в 10–15 % всех случаев заболевания [1–4].

Нарушения в системе протеолиза являются значимым фактором в патогенезе воспалительных заболеваний. Воспалительный процесс сопровождается инфильтрацией тканей нейтрофилами, при активации и дегрануляции которых происходит выброс во внеклеточное пространство гидролаз и протеиназ с широкой субстратной специфичностью. Одновременно с активацией протеолиза в очаг воспаления из сосудистого русла поступают ингибиторы протеолитических ферментов. Кроме того, усиливается местный синтез антипротеаз. Эти процессы направлены на ограничение зоны воспаления и ослабление самого воспалительного процесса. Поэтому баланс протеолитических ферментов и их ингибиторов является одним из главных факторов, определяющих характер течения и исход воспаления.

Одним из ведущих ингибиторов протеолитических ферментов является высокомолекулярный цинксодержащий белок острой фазы воспаления $\alpha 2$ -макроглобулин ($\alpha 2$ -МГ). Повышение концентрации $\alpha 2$ -МГ сдерживает чрезмерное повышение активности протеаз и предотвращает разрушение нативных белков [5, 6]. $\alpha 2$ -МГ является ингибитором протеиназ всех классов, поэтому помимо ограничения активности протеолитических ферментов, разрушающих структурные белки тканей, он контролирует регуляторные протеолитические системы, участвующие в воспалении [5]. Большую роль играет $\alpha 2$ -МГ в регуляции иммунной системы, поскольку осуществляет контроль как синтеза компонентов иммунной системы, так и содержания различных цитокинов и факторов роста [7], а в патогенезе увеитов изменения в иммунной системе играют одну из ключевых ролей.

Установлено, что при экспериментальном иммуногенном увеите активность $\alpha 2$ -МГ в слезной жидкости (СЖ) и влаге передней камеры (ВПК) коррелирует с выраженностью проявлений воспаления в переднем отрезке глаза [6, 8]. Однако данные об активности $\alpha 2$ -МГ в сыворотке крови (СК), ВПК, СЖ у пациентов с увеитом отсутствуют.

ЦЕЛЬ работы — провести анализ активности $\alpha 2$ -МГ в СЖ, СК, ВПК у детей с увеитом и рассмотреть возможность использования $\alpha 2$ -МГ для оценки активности и прогноза воспаления.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В период с января по октябрь 2021 г. обследовано 76 пациентов с увеитом (135 больных глаз), 35 мальчиков, 41 девочка в возрасте от 3 до 17 лет (в среднем $10,45 \pm 3,34$ года). Диагноз был основан на данных анамнеза, офтальмологического и соматического обследований. Для оценки локализации и активности воспалительного процесса использовались критерии, разработанные международной группой по изучению увеитов [9].

Передний увеит диагностирован у 29 пациентов, периферический — у 31, панувеит — у 16. У 17 детей увеит был ассоциирован с ювенильным идиопатическим артритом (ЮИА), у 3 — определена герпес-вирусная этиология, у 3 — увеит был ассоциирован с HLA-B27, у одного ребенка — с болезнью Фогта — Коянаги — Харада, у 52 — носил идиопатический характер.

В динамике активность $\alpha 2$ -МГ в СЖ исследована у 56 пациентов, в СК — у 53. Всего обследовано 300 проб СЖ (с неактивным увеитом / ремиссией увеита — 106 проб, субактивным/вялотекущим увеитом — 130, активным увеитом / обострением заболевания — 64), 154 пробы СК (активность воспаления оценивали по «худшему» глазу; с неактивным увеитом / ремиссией увеита — 38 проб, субактивным/вялотекущим увеитом — 73, активным увеитом / обострением заболевания — 43) и 39 проб ВПК (с неактивным увеитом / ремиссией увеита — 16 проб, субактивным/вялотекущим увеитом — 23).

Оценка выраженности пролиферативного синдрома осуществлялась по классификации, предложенной в НМИЦ ГБ им. Гельмгольца [10]. Проплиферация I степени отмечена в 90 глазах, II степени — в 99 глазах, III степени — в 40 глазах.

Все пациенты получали противовоспалительную терапию в зависимости от активности и тяжести воспалительного процесса в виде инстилляций (100 % глаз), периокулярных инъекций (14,3 %), системного применения глюкокортикостероидов (ГКС) (1,6 % пациентов), иммуносупрессивных препаратов (46,7 % пациентов).

Контрольную группу по СЖ составили 8 соматически здоровых детей с допустимой слабой степенью миопии, по СК — 7 соматически здоровых детей, по ВПК — 5 соматически здоровых детей с врожденной катарактой.

СЖ забирали из обоих глаз с помощью полосок стерильной фильтровальной бумаги шириной 5 мм, которые закладывали за нижнее веко на 5 мин. Минимум за 8 ч до взятия слезы пациенты не закапывали лекарственные препараты. Компоненты слезы элюировали физиологическим рас-

твором, элюат центрифугировали 10 мин при 3000 об/мин, надосадочную часть использовали для исследования. Для определения активности $\alpha 2$ -МГ в СК использовали кровь, взятую для биохимического анализа, входящего в стандарт обследования. Забор ВПК (0,1 мл) производили в условиях операционной под наркозом перед началом операции с помощью шприца 2,0 мл и иглы 31G.

Определение активности $\alpha 2$ -МГ в СЖ, СК и ВПК проводилось ферментативным методом. Определение активности $\alpha 2$ -МГ основано на том, что комплекс $\alpha 2$ -МГ с трипсином сохраняет протеолитическую активность по отношению к низкомолекулярным субстратам и на эту активность не влияет ингибитор трипсина из бобов сои. В качестве такого субстрата использован субстрат N-бензоил-DL-аргинин-р-нитроанилид (БАПНА) [11, 12]. Определение оптической плотности образцов проводили на многофункциональном фотометре для микропланшет Synergy MX (BioTek, США). Расчет активности проводили с помощью калибровочной кривой, отражающей зависимость оптической плотности от концентрации окрашенного продукта реакции р-нитроанилина. Активность $\alpha 2$ -МГ в СЖ, СК или ВПК выражали в нмоль/мин·мл.

Статистическая обработка проведена с помощью пакета программ Analysis ToolPak MS Excel, Statistica. Проверка нормальности распределения признаков проводилась с использованием критериев Колмогорова — Смирнова и Шапиро — Уилка. При нормальном распределении показателей результаты представлены в виде: среднее арифметическое (M) $\pm$ стандартное квадратическое отклонение (σ), при ненормальном распределении показателей — медиана (Me) (первый квартиль (Q_1), третий квартиль (Q_3)). Парное межгрупповое сравнение при нормальном распределении показателей проводилось по t-тесту Стьюдента, при ненормальном распределении — с использованием U-теста Манна — Уитни. Для сравнения более двух выборок при нормальном распределении показателей использовался дисперсионный анализ ANOVA, при ненормальном распределении — дисперсионный анализ Краскела — Уиллиса. За критический уровень значимости принято значение $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Активность $\alpha 2$ -МГ в СЖ глаз с увеитом варьировала в широких пределах (от 0,58 до 36,54 нмоль/мин·мл) и составила 4,64 (2,90; 6,74) нмоль/мин·мл, что находилось в пределах значений активности в контрольной группе (от 3,19 до 7,25 нмоль/мин·мл, в среднем $4,95 \pm 1,46$ нмоль/мин·мл). При этом показатели $\alpha 2$ -МГ в СЖ в пределах контрольных значений были в 51 % проб, низкие — в 28 % проб, высокие — в 21 % проб.

Отмечено достоверное снижение $\alpha 2$ -МГ в СЖ под влиянием интенсивной ГКС-терапии ($p = 0,013$) (рис. 1). Под интенсивной ГКС-терапией подразумевалось предшествующее субтеноновое введение триамцинолона, парабульбарные инъекции бетаметазона в сроки до 2 нед, проведение субконъюнктивных и парабульбарных инъекций

дексаметазона (от 7 до 30 инъекций) в сроки до 1,5 мес (32,9 % детей), терапия преднизолоном (2,6 % детей). В среднем активность $\alpha 2$ -МГ в СЖ до проведения интенсивной ГКС-терапии составила 5,22 (5,08; 9,72) нмоль/мин·мл, после — 3,48 (2,90; 4,57) нмоль/мин·мл. В СК и ВПК данная зависимость не выявлена ($p > 0,05$).

Повышенная активность $\alpha 2$ -МГ в СЖ — 7,83 (4,21; 11,60) нмоль/мин·мл — определялась в дооперационном периоде у детей с осложненным течением послеоперационного периода (выпот фибрина в ПК глаза после проведения операций по поводу осложненной катаракты (16 глаз), фиброза стекловидного тела (6 глаз)). Данное наблюдение позволяет использовать определение активности $\alpha 2$ -МГ в СЖ как предиктор выпота фибрина в передней камере в раннем послеоперационном периоде (рис. 1). В СК и ВПК данная зависимость не выявлена ($p > 0,05$).

Анализ $\alpha 2$ -МГ в СЖ при различной степени активности увеита показал, что в активной фазе заболевания уровень $\alpha 2$ -МГ варьировал от 0,58 до 12,76 нмоль/мин·мл (4,35 (3,19; 5,58) нмоль/мин·мл), при субактивном/вялотекущем процессе — от 0,58 до 36,54 нмоль/мин·мл (4,64 (2,90; 7,18) нмоль/мин·мл), в неактивной фазе / ремиссии — от 1,16 до 19,72 нмоль/мин·мл (4,35 (2,61; 6,96) нмоль/мин·мл), т. е. по этому показателю группы не отличались между собой и не имели достоверных различий с контролем ($p > 0,05$) (рис. 1).

Связи активности $\alpha 2$ -МГ в СЖ с локализацией воспалительного процесса в глазу и возрастом пациентов не выявлено ($p > 0,05$) (рис. 1). Прослеживается тенденция к увеличению активности $\alpha 2$ -МГ при пануевите в сравнении с передним и периферическим увеитами ($p = 0,097$).

Парное сравнение локализации увеита и степени активности также не выявило статистически достоверной связи между этими факторами, $p > 0,05$ (рис. 2).

Парное сравнение локализации воспаления и степени пролиферации также не показало статистически достоверной связи между этими факторами, $p > 0,05$ (рис. 3).

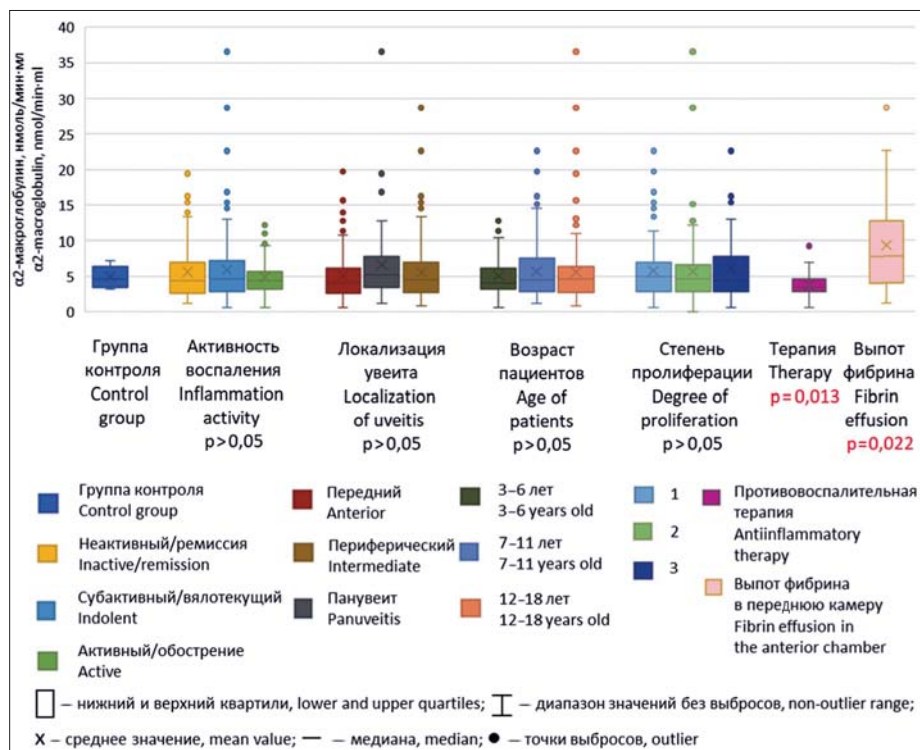


Рис. 1. Активность $\alpha 2$ -макроглобулина в слезной жидкости

Fig. 1. Activity of $\alpha 2$ -macroglobulin in tears

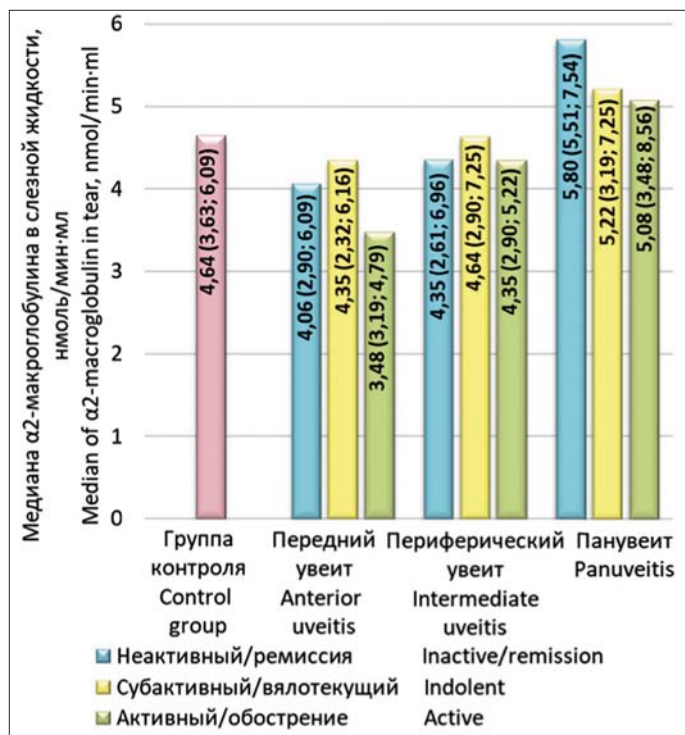


Рис. 2. Активность α2-макроглобулина в слезной жидкости в зависимости от локализации и активности воспаления
Fig. 2. Activity of α2-macroglobulin in tears depending on the localization and activity of inflammation

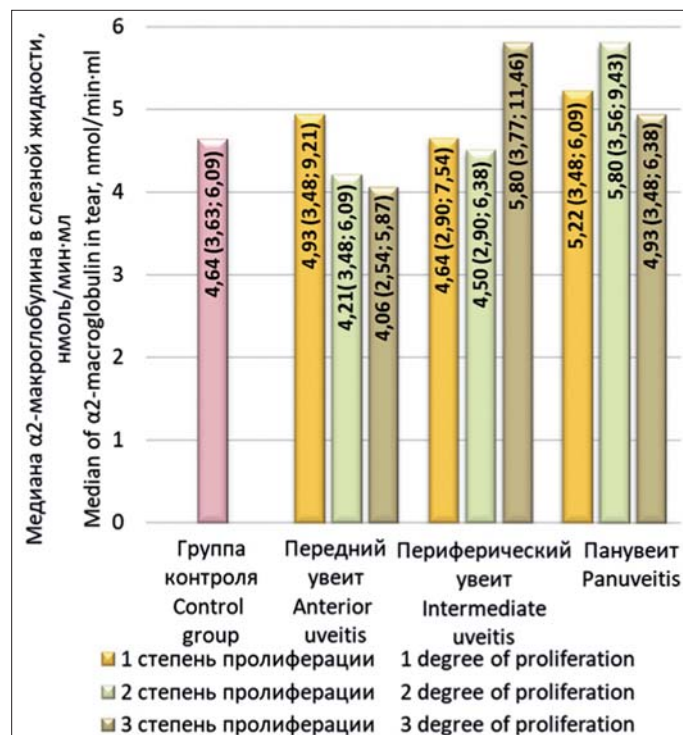


Рис. 3. Активность α2-макроглобулина в слезной жидкости в зависимости от локализации воспаления и степени пролиферации
Fig. 3. Activity of α2-macroglobulin in tears depending on the localization of inflammation and the degree of proliferation

Активность α2-МГ в СК была существенно выше, чем в СЖ, и варьировала от 59 до 193,7 нмоль/мин·мл (в среднем $118,89 \pm 25,10$ нмоль/мин·мл), что не отличалось от среднего значения активности в контрольной группе по СК (от 102,70 до 147,20 нмоль/мин·мл, в среднем $119,37 \pm 14,64$ нмоль/мин·мл). Показатели в пределах контрольных значений были в 66 % проб, низкие — в 25 % проб, высокие — в 9 % проб.

Выявлена статистически достоверная связь возраста с активностью α2-МГ в СК ($p = 0,025$). Отмечено, что с увеличением возраста активность α2-МГ в СК снижается. Так, активность α2-МГ в СК между первой (3–6 лет) и второй (7–11 лет) возрастными подгруппами отличается на 10,03 нмоль/мин·мл, между второй и третьей (12–18 лет) возрастными подгруппами — на 8,22 нмоль/мин·мл (рис. 4).

Связи активности α2-МГ в СК с клиническими проявлениями увеита не выявлено ($p > 0,05$) (рис. 4).

Активность α2-МГ в ВПК была существенно ниже, чем в СЖ и СК, и варьировала в широком диапазоне: от 0,08 до 8,00 нмоль/мин·мл (0,35 (0,23; 0,99) нмоль/мин·мл). В контрольной группе активность α2-МГ варьировала от 0,06 до 0,87, составила в среднем $0,48 \pm 0,31$ нмоль/мин·мл.

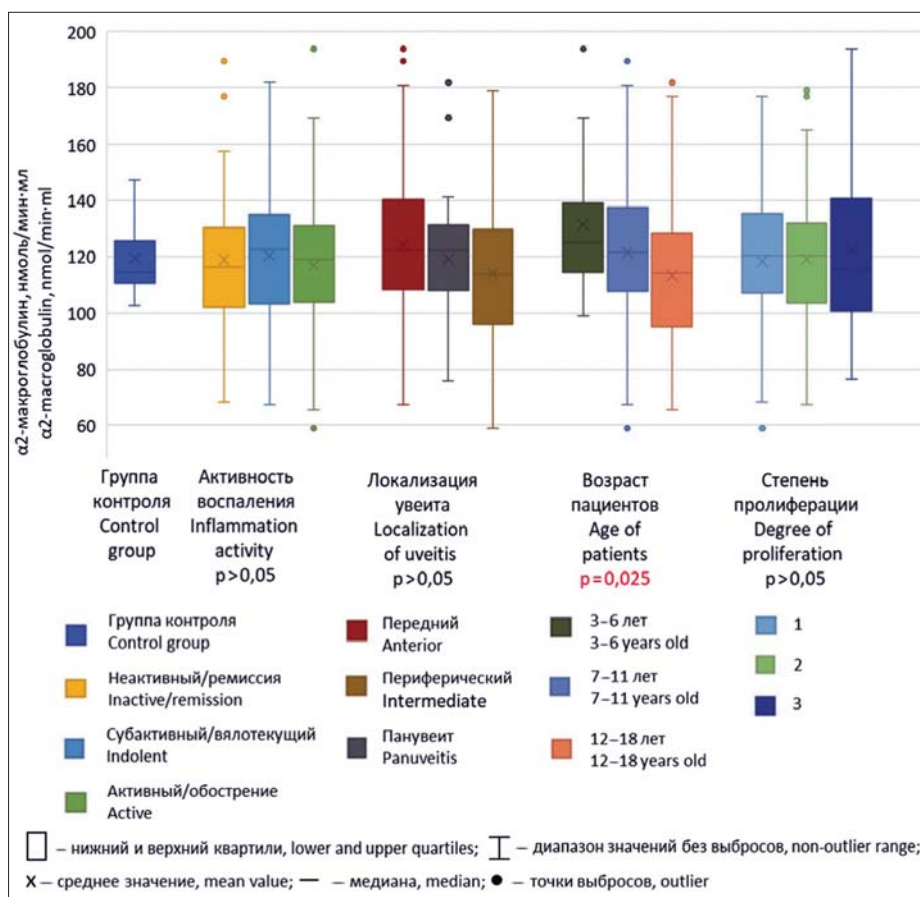


Рис. 4. Активность α2-макроглобулина в сыворотке крови
Fig. 4. Activity of α2-macroglobulin in blood serum

Анализ активности $\alpha 2$ -МГ в ВПК показал статистически достоверные различия между группами с разной степенью пролиферации ($p = 0,049$). Так, при I степени пролиферации активность $\alpha 2$ -МГ варьировала от 0,08 до 0,99 нмоль/мин·мл (0,26 (0,12; 0,37) нмоль/мин·мл), при II степени пролиферации — от 0,17 до 0,99 нмоль/мин·мл (0,35 (0,24; 0,49) нмоль/мин·мл), при III — от 0,17 до 8,00 нмоль/мин·мл (0,93 (0,23; 2,96) нмоль/мин·мл). То есть отмечено нарастание активности $\alpha 2$ -МГ по мере усиления пролиферации.

Статистически достоверных различий между возрастными группами пациентов при различной локализации воспаления по сравнению с контролем, а также при различной активности воспаления между группами не выявлено ($p > 0,05$) (рис. 5).

ОБСУЖДЕНИЕ

Увеит является третьей по значимости причиной слепоты во всем мире [13]. В последнее время активное внимание уделяется изучению биохимических механизмов патогенеза увеитов. В немногочисленных публикациях обсуждается роль $\alpha 2$ -МГ при других офтальмопатологиях, таких как кератоконус, катаракта, глаукома, а также при системных заболеваниях: бронхиальной астме, патологии глоточной миндалины [11, 13–20]. Так, при кератоконусе в роговице определялся пониженный уровень $\alpha 2$ -МГ, что было связано со снижением биосинтеза этого ингибитора клетками роговицы или усилением его деградации [15]. При бронхиальной астме показано положительное влияние увеличения активности $\alpha 2$ -МГ в мокроте на функцию внешнего дыхания пациентов [18].

При хроническом аденоидите выявлено увеличение уровня $\alpha 2$ -МГ в СК у детей в острой фазе воспаления [20].

В работе Y. Bai и соавт. [11] показано, что у взрослых пациентов с глаукомой повышено содержание $\alpha 2$ -МГ в ВПК. В нашем исследовании не выявлена связь между активностью $\alpha 2$ -МГ и развитием осложненной глаукомы у детей с увеитом. В ВПК нами обнаружено нарастание активности $\alpha 2$ -МГ по мере усиления пролиферации.

В настоящее время имеются единичные публикации о роли $\alpha 2$ -МГ в течении увеита [6, 21]. F. Zulian и соавт. [21] сообщили о том, что повышение концентрации $\alpha 2$ -глобулина в СК представляет собой фактор риска развития и тяжелого течения увеита при олигоартикулярном ювенильном идиопатическом артрите. В проведенном нами исследовании не выявлено статистически достоверной связи между тяжестью течения увеита и активностью $\alpha 2$ -МГ в СК. Установлено снижение активности $\alpha 2$ -МГ в СК с увеличением возраста детей с увеитом. Известно, что содержание $\alpha 2$ -МГ в СК в норме у детей выше, чем у взрослых [22].

В экспериментальном исследовании иммуногенного увеита у кроликов установлено увеличение синтеза $\alpha 2$ -МГ в СЖ и в ВПК при воспалении [6].

Регуляция интенсивности протеолитических процессов осуществляется с помощью эндогенных ингибиторов протеиназ. Интенсивное специфическое потребление ингибиторов активированными протеиназами, а также неспецифическое их разрушение вследствие биодegradации и окисления могут привести к снижению антипротеолитического потенциала [23]. Так, некоторое снижение показателей в СЖ при активности воспалительного процесса ($p > 0,05$)

может свидетельствовать о недостаточности ингибирующего эффекта $\alpha 2$ -МГ в этот период. Кроме того, снижение активности $\alpha 2$ -МГ в СЖ при активном воспалительном процессе, вероятно, обусловлено усилением местной или системной противовоспалительной терапии ($p < 0,05$).

Выявлено, что повышение $\alpha 2$ -МГ в дооперационном периоде в СЖ может иметь прогностическое значение для выраженности фибринообразования в передней камере в раннем послеоперационном периоде. Данное наблюдение может быть связано с более интенсивным ингибированием $\alpha 2$ -МГ плазмينا, который имеет способность растворять фибрин [24].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование показало, что активность $\alpha 2$ -МГ в СЖ снижается при проведении активной противовоспалительной терапии. Повышение активности $\alpha 2$ -МГ в СЖ в дооперационном периоде может иметь прогностическое значение в отношении выраженности фибринообразования в передней камере в раннем послеоперационном периоде. Выявлено, что с увеличением возраста активность $\alpha 2$ -МГ в СК снижается. Активность $\alpha 2$ -МГ в ВПК прямо коррелирует со степенью пролиферативного процесса.

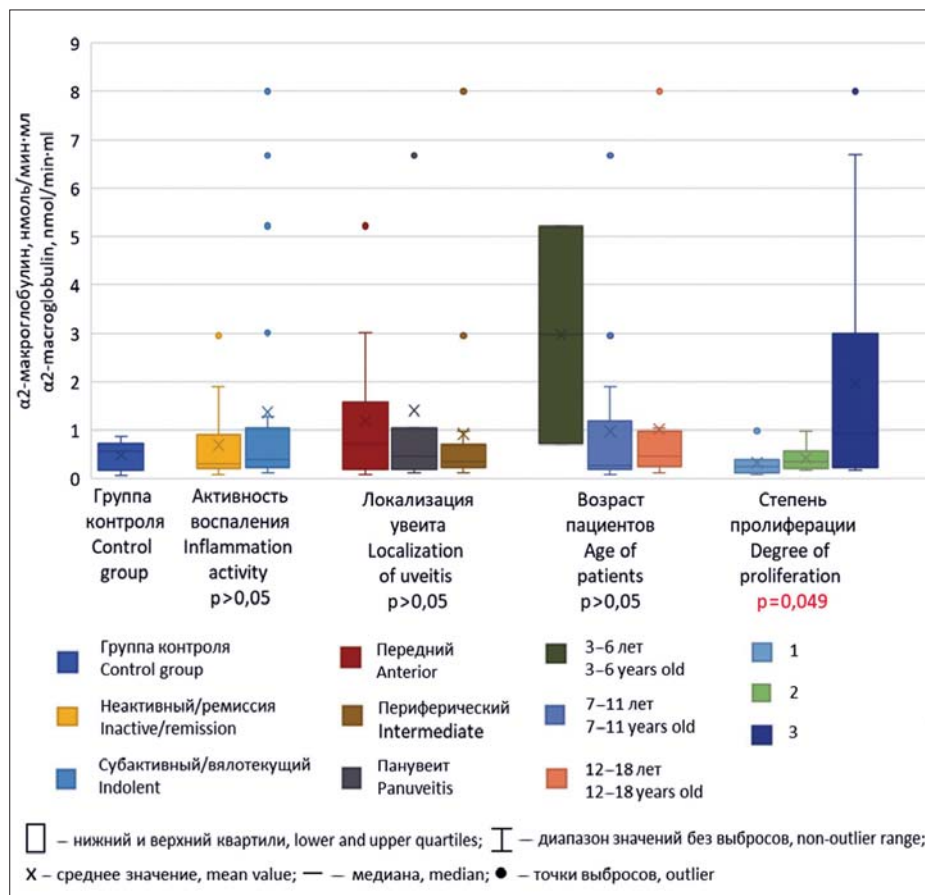


Рис. 5. Активность $\alpha 2$ -макроглобулина во влаге передней камеры
Fig. 5. Activity of $\alpha 2$ -macroglobulin in the anterior chamber aqueous humour

Литература/References

1. Катаргина 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: Meditsina; 2000 (In Russ.)].
2. Zierhut M, Michels H, Stübiger N, et al. Uveitis in Children. *Int Ophthalmol Clin*. 2005; 45(2): 135–56. doi:10.1097/01.iio.0000155903.87679.c2
3. Cunningham ET, Smith JR, Tugal-Tutkun I, Rothova A, Zierhut M. Uveitis in Children and Adolescents. *Ocul Immunol Inflamm*. 2016; 24 (4): 365–71. doi:10.1080/09273948.2016.1204777
4. Wentworth BA, Freitas-Neto CA, Foster CS. Management of pediatric uveitis. *F1000Prime Rep*. 2014; 41 (6): 1–8. doi: 10.12703/P6-41
5. Зорин Н.А., Зорина В.Н., Зорина Р.М., Левченко В.Г. Универсальный регулятор — α 2-макроглобулин (обзор литературы). *Клиническая лабораторная диагностика*. 2004; 11: 18–22. [Zorin N.A., Zorina V.N., Zorina R.M., Levchenko V.G. Universal regulator — α 2-macroglobulin (literature review). *Clinical laboratory diagnostics*. 2004; 11: 18–22 (In Russ.)].
6. Бейшенова Г.А., Чеснокова Н.Б., Нероев В.В., Безнос О.В. Роль изменений биохимических показателей в слезе и во влаге передней камеры в патогенезе увеита у кроликов (экспериментальное исследование). В кн: *Актуальные вопросы современной медицины*. Екатеринбург; 2015: 17–20. [Beisenova G.A., Chesnokova N.B., Neroyev V.V., Beznos O.V. The role of changes in biochemical parameters in the tear and in the aqueous humour of the anterior chamber in the pathogenesis of uveitis in rabbits (experimental study). In: *Topical issues of modern medicine*. Ekaterinburg; 2015: 17–20 (In Russ.)].
7. Cater JH, Wilson MR, Wyatt AR. Alpha-2-macroglobulin, a hypochlorite-regulated chaperone and immune system modulator. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2019; 2019: 5410657. doi: 10.1155/2019/5410657
8. Чеснокова Н.Б., Безнос О.В., Лозинская Н.А., Бейшенова Г.А., Нестерова Т.В. Влияние инстилляций мелатонина на клиническое течение экспериментального увеита и биохимические процессы в слезах и водянистой влаге. *Биомедицинская химия*. 2016; 62 (2): 164–8. [Chesnokova N.B., Beznos O.V., Lozinskaya N.A., Beisenova G.A., Nesterova T.V. The effect of melatonin instillations on the clinical course of experimental uveitis and biochemical processes in tears and aqueous humour. *Biomedical Chemistry*. 2016; 62 (2): 164–8 (In Russ.)]. doi: 10.18097/PBMC20166202164
9. Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT. Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop. *Am J Ophthalmol*. 2005; 140 (3): 509–16. doi:10.1016/j.ajo.2005.03.057
10. Петровская М.С., Денисова Е.В., Слепова О.С., Катаргина Л.А. Роль инфекционных факторов в развитии пролиферативного синдрома при эндогенных увеитах у детей. *Российская педиатрическая офтальмология*. 2012; 2: 28–31. [Petrovskaya M.S., Denisova E.V., Slepova O.S., Katargina L.A. The role of infectious factors in the development of proliferative syndrome in endogenous uveitis in children. *Russian pediatric ophthalmology*. 2012; 2: 28–31 (In Russ.)].
11. Bai Y, Sivori D, Woo SB, et al. During Glaucoma, α 2-macroglobulin accumulates in aqueous humor and binds to nerve growth factor, neutralizing neuroprotection. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011; 52 (8): 5260–65. doi:10.1167/iov.10-6691
12. Chuang WH, Liu PC, Hung CY, Lee KK. Purification, characterization and molecular cloning of alpha-2-macroglobulin in Cobia, *Rachycentron Canadum*. *Fish Shellfish Immunol*. 2014; 41 (2): 346–55. doi: 10.1016/j.fsi.2014.09.016
13. Foster CS, Kothari S, Anesi SD, et al. The Ocular Immunology and Uveitis Foundation preferred practice patterns of uveitis management. *Surv Ophthalmol*. 2016; 61 (1): 1–17. doi:10.1016/j.survophthal.2015.07.001
14. Milenkovic I, Birkenmeier G, Wiedemann P, Reichenbach A, Bringmann A. Effect of α 2-macroglobulin on retinal glial cell proliferation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2005; 243 (8): 811–6. doi:10.1007/s00417-004-1113-6
15. Sawaguchi S, Twining SS, Yue BY, et al. α 2-macroglobulin levels in normal human and keratoconus corneas. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1994; 35 (12): 4008–14.
16. Schulz MW, Chamberlain CG, McAvoy JW. Inhibition of transforming growth factor-beta-induced cataractous changes in lens explants by ocular media and α 2-macroglobulin. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1996; 37 (8): 1509–19.
17. Shi Z, Rudzinski M, Meerovitch K, et al. α 2-macroglobulin is a mediator of retinal ganglion cell death in glaucoma. *J Biol Chem*. 2008; 283 (43): 29156–65. doi: 10.1074/jbc.m802365200
18. Пирогов А.Б., Перельман Ю.М., Приходько А.Г., Макарова Г.А., Ушакова Е.В. Активность альфа-2-макроглобулина у больных бронхиальной астмой с холодовой гиперреактивностью дыхательных путей. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2017; (65): 31–7. [Pirogov A.B., Perelman Yu.M., Prikhodko A.G., Makarova G.A., Ushakova E.V. Activity of alpha-2-macroglobulin in patients with bronchial asthma with cold hyperreactivity of the respiratory tract. *Bulletin of physiology and pathology of respiration*. 2017; (65): 31–7 (In Russ.)]. doi: 10.12737/article_59acae29427229.09098671
19. Зорина В.Н., Трофименко Н.А., Архипова С.В., Зорина Р.М., Зорин Н.А. Комплексы альфа-2-макроглобулина с антителами класса IgG, плазмином и их взаимосвязь с другими факторами гуморального иммунитета при развитии ревматоидного артрита. *Медицинская иммунология*. 2005; 7 (5): 557–62. [Zorina V.N., Trofimenko N.A., Arkhipova S.V., Zorina R.M., Zorin N.A. Complexes of alpha-2-macroglobulin with IgG antibodies, plasmin and their relationship with other factors of humoral immunity in the development of rheumatoid arthritis. *Medical Immunology*. 2005; 7 (5): 557–62 (In Russ.)].
20. Зорина В.Н., Климова И.И., Вышлова А.С. и др. Некоторые аспекты патогенетических механизмов гипертрофии и воспаления глоточной миндалины у детей. *Медицинская иммунология*. 2010; 12 (4–5): 441–6. [Zorina V.N., Klimova I.I., Vyshlova A.C., et al. Some pathogenetic aspects of hypertrophy and inflammation of pharyngeal tonsils in children. *Medical Immunology (Russia)*. 2010; 12 (4–5): 441–6 (In Russ.)]. doi:10.15789/1563-0625-2010-4-5-441-446
21. Zulian F, Martini G, Falcini F. Predictors of severe course of uveitis in oligoarticular juvenile idiopathic arthritis. *The Journal of Rheumatology*. 2002; 29 (11): 2446–53.
22. Petersen CM. Alpha 2-macroglobulin and pregnancy zone protein. Serum levels, alpha-2-macroglobulin receptors, cellular synthesis and aspect of function in relation immunology. *Dan Med Bull*. 1993; 40 (4): 409–46.
23. Кирпиченко Л.Н. Значение компонентов системы протеолиза в регуляции воспалительных реакций. *Медико-биологические проблемы жизнедеятельности*. 2010; 2 (4): 15–23. [Kirpichenok L.N. The importance of the components of the proteolysis system in the regulation of inflammatory reactions. *Medical and biological problems of vital activity*. 2010; 2 (4): 15–23 (In Russ.)].
24. Wiman B, Boman L, Collen D. On the kinetics of the reaction between human antipain and a low-molecular-weight form of plasmin. *Eur. J. Biochem*. 1978; 87 (1): 143–6. doi:10.1111/j.1432-1033.1978.tb12360.x

Вклад авторов в работу: Л.А. Катаргина, Н.Б. Чеснокова — концепция и дизайн исследования, редактирование статьи; Е.В. Денисова — концепция и дизайн исследования, написание текста статьи и финальная подготовка статьи к публикации; М.А. Храброва — обработка данных и их интерпретация, написание текста статьи; О.В. Безнос — обработка данных и их интерпретация.

Author's contribution: L.A. Katargina, N.B. Chesnokova — concept and design of the study, editing of the article; E.V. Denisova — concept and design of the study, writing of the article and its final preparation for publication; M.A. Khrabrova — data collection, processing and interpretation; O.V. Beznos — data processing and interpretation.

Поступила: 18.04.2022. Переработана: 16.05.2022. Принята к печати: 23.05.2022

Originally received: 18.04.2022. Final revision: 16.05.2022. Accepted: 23.05.2022

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

Чеснокова Наталья Борисовна — д-р биол. наук, профессор, главный специалист отдела патофизиологии и биохимии

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

Мария Алексеевна Храброва — аспирант отдела патологии глаз у детей

Ольга Валерьевна Безнос — врач клинической и лабораторной диагностики отдела патофизиологии и биохимии

Для контактов: Екатерина Валерьевна Денисова, deale_2006@inbox.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

Natalya B. Chesnokova — Dr. of Biol. Sci., professor, principal specialist, department of pathophysiology and biochemistry

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

Maria A. Khrabrova — PhD student, department of children's eye pathology

Olga V. Beznos — doctor of clinical and laboratory diagnostics, department of pathophysiology and biochemistry

Contact information: Ekaterina V. Denisova, deale_2006@inbox.ru

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-2-22-27>

Возможности терапии синдрома сухого глаза при различных видах аметропий

М.А. Ковалевская¹ ✉, В.Б. Антонян¹, М.И. Сергеева²

¹ Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, ул. Студенческая, д. 10, Воронеж, 394036, Россия

² Семейная клиника «Олимп здоровья», ул. Театральная, д. 23/1, Воронеж, 394006, Россия

Цель работы — оценка влияния препарата Оптинол на состояние глазной поверхности у студентов медицинского вуза с различными видами аметропий. **Материал и методы.** Исследовались две клинические группы и группа контроля. Первая клиническая группа состояла из 34 студентов (68 глаз) в возрасте $20,1 \pm 0,5$ года с гиперметропией слабой, средней и высокой степени. Вторую группу составили 47 студентов (94 глаза) в возрасте $20,6 \pm 0,9$ года с миопией слабой, средней и высокой степени. Группа контроля состояла из 60 студентов (120 глаз) в возрасте $21,4 \pm 1,2$ года без офтальмопатологии. Оптинол применялся в клинических группах последовательно в трех различных формах: Оптинол® Мягкое восстановление (декспантенол 2 % и натрия гиалуронат 0,15 %), Оптинол® Глубокое увлажнение (гиалуронат натрия 0,4 %), Оптинол® Экспресс увлажнение (натрия гиалуронат 0,21 %). Анамнез пациентов и характерные жалобы выявляли методом анкетирования. Состояние век и конъюнктивы оценивали с помощью биомикроскопии. Для диагностики синдрома сухого глаза (ССГ) использовали специальные тесты — ЛИПКОФ, пробы Ширмера и Норна. **Результаты.** Несмотря на более высокие показатели теста ЛИПКОФ в 1-й группе — стадия III у студентов с гиперметропией, чем во 2-й группе (миопы) — стадия I, показатель пробы Норна был сильнее снижен во 2-й группе. Значение теста ЛИПКОФ улучшилось в группе студентов с гиперметропией до $1,23 \pm 0,10$ мм (стадия I), что соответствовало одной складке конъюнктивы. Показатель стабильности слезной пленки (проба Норна) в группе 1 увеличился на $3,1 \pm 0,1$ с, в группе студентов с миопией — на $2,2 \pm 0,2$ с. **Заключение.** ССГ чаще выявлялся у студентов с гиперметропией. Оптинол является патогенетически ориентированным препаратом, целенаправленно действующим на нарушения слезопродукции и изменения глазной поверхности. Препарат продемонстрировал высокую эффективность, хорошую переносимость и профиль безопасности, что позволяет рекомендовать его для сопровождения различных видов аметропий.

Ключевые слова: синдром сухого глаза; гиперметропия; слезная пленка

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Ковалевская М.А., Антонян В.Б., Сергеева М.И. Возможности терапии синдрома сухого глаза при различных видах аметропий. Российский офтальмологический журнал. 2023; 16 (2): 22-7. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-2-22-27>

Possibilities of dry eye syndrome therapy in various types of ametropia

Maria A. Kovalevskaya¹ ✉, Veronika B. Antonyan¹, Maria I. Sergeeva²

¹ V.I. Burdenko Voronezh State Medical University, 10, Studencheskaya St., Voronezh, 394036, Russia

² Olympus of Health Family clinic, 23/1, Teatralnaya St., Voronezh, 394006, Russia
ipkovalevskaya@gmail.com

Purpose: to evaluate the impact of Optinol treatment on the ocular surface state in medical students with various types of ametropia. **Material and methods.** The study involved 3 groups of patients: two clinical groups and a control group. The first clinical group consisted of 34 students (68 eyes) with mild, moderate or high hyperopia, averagely aged 20.1 ± 0.5 years. The second clinical group consisted of 47

students (94 eyes) with mild, moderate or high myopia, average aged 20.6 ± 0.9 years. The control group was composed of 60 students (120 eyes), averagely aged 21.4 ± 1.2 years, with no ophthalmic pathologies. Each group received Optinol consecutively in three different formulations: Optinol® Gentle Repair: dexpanthenol 2 % and sodium hyaluronate 0.15 %, Optinol® Deep Hydration: sodium hyaluronate 0.4 %, Optinol® Express Moisturizer: sodium hyaluronate 0.21 %. The case histories of the patients and typical complaints were revealed by the questionnaire method. The state of the eyelids and the conjunctiva was assessed by biomicroscopy. To diagnose the dry eye syndrome (DES), special tests were used: LIPKOF, Schirmer and Norn tests. **Results.** Despite the higher LIPKOF scores in the 1st (hyperopic) group, showing stage III as compared to the 2nd (myopic) group where it scored stage I, the Norn test score showed a stronger reduction in the 2nd group. The LIPKOF test improved in the hyperopic group, falling to 1.23 ± 0.10 mm (stage I), which corresponded to one conjunctival fold. The index of tear film stability (Norn's test) increased in group 1 by 3.1 ± 0.1 sec, and in group 2 by 2.2 ± 0.2 sec. **Conclusion.** DES was found to be more frequent in hyperopic students. Optinol is a pathogenetically oriented drug, targeting tear production disorders and ocular surface changes. The drug demonstrates high efficacy, good tolerability and safety profile, so that it could be recommended for managing multiple types of ametropia.

Keywords: dry eye syndrome; hyperopia; tear film

Conflict of interests: the authors declare no conflict of interest.

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

For citation: Kovalevskaya M.A., Antonyan V.B., Sergeeva M.I. Possibilities of dry eye syndrome therapy in various types of ametropia. Russian ophthalmological journal. 2023; 16 (2): 22-7 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-2-22-27>

В настоящее время развитие синдрома сухого глаза (ССГ) является актуальной проблемой для студентов, которые длительное время проводят за телефоном и персональным компьютером. В работе Ю.Ф. Майчука и Е.В. Яни [1] указывается, что ССГ встречается у 15–17 % взрослого населения, и его частота постоянно растет.

По мнению участников семинара TFOS DEWS II 2017 г., ССГ, как многофакторное заболевание глазной поверхности, характеризуется нарушением целостности слезной пленки (СП) и сопровождается симптомокомплексом: гиперосмолярностью СП, воспалительным процессом глазной поверхности и нейросенсорными нарушениями [2].

К появлению ССГ может привести воздействие негативных факторов внешней среды [3]. В частности, длительная работа на компьютере способствует развитию так называемого глазного офисного синдрома [4]. Зрительная утомляемость при работе с цифровыми устройствами характеризуется сухостью глаз, зудом, слезотечением, нечеткостью зрения и головной болью. В эпоху до COVID-19 сообщалось о значительной распространенности этого синдрома — до 65 %. Из-за карантинных ограничений во время пандемии мероприятия на свежем воздухе были ограничены для всех возрастных групп, а цифровое обучение стало нормой почти на 2 года. В связи с этим распространенность ССГ только среди детей выросла до 70 %. Вновь возникшие рефракционные нарушения и прогрессирование ранее установленных изменений рефракции стали одним из наиболее значительных осложнений со стороны здоровья глаз [5].

Распространенность ССГ, по данным литературы, колеблется от 25 до 93 % [6], причем при нарушениях рефракции ССГ встречается в 50 % случаев [7]. Частота выявления гиперметропии средней и высокой степени ($\geq +4$ дптр) у детей составляет 3,2 %, и этот показатель не снижается с возрастом [8]. В исследовании R. Fahmy и A. Aldarwesh [9] установлена корреляционная связь между ССГ и наличием гиперметропии. Некорригированная гиперметропия средней и высокой степени без коррекции является одной из распространенных причин нарушения стабильности СП и высокого риска развития блефаритов. При этом у 79,4 % пациентов с хроническим блефаритом встречается ССГ [10].

Продолжительное ношение контактных линз еще одна причина клинических проявлений ССГ. Нарушение питания роговицы приводит к развитию хронической гипоксии тканей и изменению состава и качества прекарнеальной СП [4]. Характерные для ССГ жалобы являются след-

ствием нарушения слезопродукции под влиянием окружающей среды [11].

До настоящего времени алгоритм терапии ССГ остается не до конца разработанным. Основным средством лечения ССГ являются слезозаместительные препараты. В то же время длительное использование препаратов с консервантами увеличивает вероятность возникновения аллергической реакции и прогрессирования симптомов заболевания [12]. Слезозаместители делятся на лекарственные средства низкой, средней и высокой вязкости. Среди полимерных основ препаратов искусственной слезы известны производные метилцеллюлозы, поливиниловый спирт, поливинилпирролидон, натрия гиалуронат, хондроитина сульфат, полиакриламид, различные варианты карбомеров и многие другие [13]. Для достижения желаемого эффекта упомянутые препараты ежедневно инстиллируются в больной глаз с периодичностью до 6 раз в сутки [13].

Несмотря на то, что в качестве терапии первой линии при ССГ доступен широкий спектр заменителей слезы, ведение пациентов с ССГ остается сложной задачей, поскольку алгоритмы лечения не стандартизированы в зависимости от прогрессирования заболевания из-за различий в тяжести и характере этого состояния. В этой связи в некоторых случаях необходим комплексный подход, который, с одной стороны, обеспечит симптоматическое улучшение, а с другой, позволит длительно воздействовать на воспалительный процесс.

Комбинация гиалуроновой кислоты с противовоспалительными агентами, которым является, в частности, декспантенол, соответствует терапии высокой активности и обеспечивает высокий комплаенс у пациентов (препараты с жидкой основой могут быть использованы не более 2 раз в день). Примером такого синергизма действия является препарат *Оптинол® Мягкое восстановление* — комбинация натрия гиалуроната 0,15 % и декспантенола 2 %. Препарат не содержит консервантов, серебряная пружина сохраняет стерильность содержимого флакона при закапывании капель, уникальная кнопка дозатора обеспечивает точность и легкость дозирования, тем самым сохраняет стерильность 180 дней после первого применения. Декспантенол, один из компонентов препарата *Оптинол® Мягкое восстановление* — активный стимулятор регенерации роговицы, способствует ее заживлению и восстановлению, улучшает метаболические процессы, снижает уровень воспаления, усиливает увлажняющие свойства натрия гиалуроната. Препарат *Оптинол® Глубокое увлажнение* снимает все основные симптомы ССГ, за счет повышенной вязкости обеспечивает более дли-

тельное сохранение гиалуроновой кислоты на поверхности глаза, эффективно увлажняет, возвращает здоровое состояние глазной поверхности. *Оптинол® Экспресс увлажнение*, в составе которого натрия гиалуронат 0,21 %, быстро действует и подходит для режима «по требованию».

ЦЕЛЬ работы — оценка влияния препарата Оптинол на состояние глазной поверхности у студентов медицинского вуза с различными видами аметропий.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование выполняли с 2020 по 2023 г. на базе кафедры офтальмологии ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н.Н. Бурденко» в 3 клинических группах. Первая группа включала 34 студента (68 глаз) в возрасте $20,1 \pm 0,5$ года с гиперметропией слабой (1a группа), средней (1b группа) и высокой (1c группа) степени. Вторую группу составили 47 студентов (94 глаза) в возрасте $20,6 \pm 0,9$ года с миопией слабой (2a группа), средней (2b группа) и высокой (2c группа) степени. В группу контроля вошли 60 студентов (120 глаз) в возрасте $21,4 \pm 1,2$ года без офтальмопатологии.

Для анализа результатов исследования нами была сформирована анкета, в которой фиксировали жалобы обследованных студентов.

Состояние век (гиперемия, отек) и конъюнктивы (гиперемия, отек, инфильтрация, фолликулы, отделяемое) оценивали с помощью биомикроскопии (Takagi SM-2N, Takagi-Seiko SM-70N Slit Lamp, Япония).

Для диагностики ССГ проводили специальные тесты.

Тест ЛИПКОФ. Для визуализации конъюнктивальных складок инстиллировали в конъюнктивальный мешок 1%-ный раствор флюоресцеина и выполняли биомикроскопию (щелевая лампа Racher 255). Наибольшую диагностическую ценность имели складки в области нижнего века с височной стороны. Оценивали по стадиям (Höh и Schirra): 0-я стадия — нет складок конъюнктивы, I стадия — малые складки, II стадия — средние складки, III стадия — большие складки.

Тест Ширмера. Для оценки общего объема слезопродукции использовали тест-полоски, загнутый конец которой помещали в нижний конъюнктивальный мешок и через 5 мин измеряли длину ее увлажненной части (в мм). Результаты теста Ширмера классифицировали по степеням: 0-я степень — более 15 мм, I степень — 15–10 мм, II степень — 10–5 мм, III степень — 5 мм и менее.

Окрашивание роговицы лиссаминовым зеленым и бенгальским розовым. В область бульбарной конъюнктивы с помощью диагностических полосок инстиллировали лиссаминовый зеленый или бенгальский розовый, после чего пациент моргал без сильного сжатия век для распространения красителя. Далее просили пациента смотреть прямо перед собой. Осматривали его на щелевой лампе (Takagi SM-2N) на предмет появления окрашенных участков роговицы. Определяли интенсивность окраски (по Bron): I стадия — слабая (минимальная), II — умеренная, III — средняя, IV — высокая.

Основным исследованием мы считаем проведение *пробы Норна* (определение времени разрыва слезной пленки). Для этого использовали 1%-ный раствор флюоресцеина в виде диагностических офтальмологических полосок Bio Glo, после чего пациент моргал без сильного сжатия век для распространения флюоресцеина. Далее просили пациента смотреть прямо перед собой, не моргая. Осматривали его на щелевой лампе (Takagi SM-2N) на предмет появления темных пятен на окрашенной слезной пленке, отмечая при этом время, за которое эти пятна появлялись. Результат оценивали по Lemp и Abelson: резкое снижение пробы

Норна, снижение, умеренное снижение, среднее снижение, норма. Данную пробу можно назвать наиболее практически значимой наряду с *окрашиванием роговицы* лиссаминовым зеленым или бенгальским розовым [12]. Для проведения пробы предпочтительнее был лиссаминовый зеленый, который более щадяще действовал на роговицу, не вызывал такого жжения, как бенгальский розовый, и позволял идентифицировать даже минимально измененные клетки конъюнктивы и роговицы.

Лечение проводили по показаниям 1, 2 и 3 мес с последовательным использованием препаратов Оптинол® Мягкое восстановление: декспантенол 2 % и натрия гиалуронат 0,15 %, Оптинол® Глубокое увлажнение: натрия гиалуронат 0,4 %, Оптинол® Экспресс увлажнение: натрия гиалуронат 0,21 %.

Обследования (анкетирование, биомикроскопия, диагностические тесты) проводили перед назначением указанных препаратов и через 1, 2 и 3 мес терапии.

Статистический анализ проводился с использованием пакета Microsoft Excel 2016 (Microsoft, США). Для сравнения количественных данных между группами использовали t-критерий Стьюдента для независимых выборок. Статистически достоверными признавали различия при уровне достоверности $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клинические исследования. Зрительная утомляемость при работе с цифровыми устройствами была основной жалобой студентов с гиперметропией и миопией высокой степени (1c, 2c группы), на фоне лечения жалобы уменьшились более чем в 2 раза (табл. 1). Покраснение глаз регистрировалось в подгруппах гиперметропии и миопии слабой степени у каждого третьего студента, в подгруппах с гиперметропией высокой и миопией средней и высокой степени — у каждого второго студента. На фоне проведенной терапии жалобы на покраснение глаз снизились во всех подгруппах более чем на 40 %.

Непрерывный взгляд на экран приводит к снижению частоты моргания, вызывая проблемы, связанные с сухостью глаз. Использование смартфона чаще связано с ССГ, чем использование других цифровых устройств [14].

На основании многолетних наблюдений установлено, что частота моргания значительно снижается при использовании компьютера: с 18,4 до 3,6 или с 22 до 7 морганий в минуту, что вызывает кумулятивное повреждение поверхности глаза [14]. Данный факт приводит к нарушению секреции мейбомиевых желез и снижению стабильности СП и, как следствие, появлению жалоб на ощущение инородного тела. В исследуемых группах жалоба на ощущение инородного тела выявлена у 92,3 % студентов с гиперметропией высокой степени и у 68,7 % студентов с миопией средней степени. Зарегистрирована положительная тенденция к снижению жалоб на ощущение инородного тела после инстилляционной терапии препаратом Оптинол (Мягкое восстановление, Глубокое увлажнение, Экспресс-увлажнение) за счет замещения дефицита СП и ее стабилизации на 30-й день динамического наблюдения во всех клинических группах.

Общая оценка результатов тестирования количества, качества и стабильности СП, а также состояния роговицы приведена в таблице 2.

В 1-й группе достоверно различались с контролем 2 пробы на качество слезы: среднее значение теста ЛИПКОФ $1,82 \pm 0,20$ мм (стадия III), что соответствовало 3 складкам конъюнктивы, снижение пробы Норна до $9,0 \pm 0,6$ с, что в 1,2 раза меньше, чем в группе контроля ($11,3 \pm 0,5$ с). Тест Ширмера практически не изменялся — $12,4 \pm 1,3$ мм (I сте-

Таблица 1. Результаты анкетирования в клинических группах до и после инстилляций препарата Оптинол
Table 1. Survey results in clinical groups before and after instillations of Optinol

Группы Groups			Гиперметропия Hyperopia			Миопия Myopia		
			1a n = 11	1b n = 10	1c n = 13	2a n = 17	2b n = 16	2c n = 14
Зрительная устоляемость при работе с цифровыми устройствами Visual fatigue when working with digital devices	До лечения Before therapy		3 (27,3 %)	6 (60,0 %)	11 (84,6 %)	12 (70,6 %)	15 (93,7 %)	14 (100 %)
	После лечения After therapy	1 мес 1 month*	2 (18,1 %)	4 (40,0 %)	6 (46,2 %)	8 (47,1 %)	7 (43,7 %)	11 (78,5 %)
		2 мес 2 months**	1 (9,1 %)	3 (30,0 %)	4 (30,8 %)	4 (23,5 %)	4 (25,0 %)	5 (35,7 %)
		3 мес 3 months***	—	2 (20,0 %)	2 (15,4 %)	4 (23,5 %)	4 (25,0 %)	5 (35,7 %)
Покраснение глаз Eye redness	До лечения Before therapy		4 (36,3 %)	5 (50,0 %)	7 (51,5 %)	6 (35,3 %)	9 (58,7 %)	7 (52,5 %)
	После лечения After therapy	1 мес 1 month *	2 (18,2 %)	2 (20,0 %)	3 (23,1 %)	3 (17,6 %)	5 (31,3 %)	5 (29,4 %)
		2 мес 2 months **	1 (9,1 %)	1 (10,0 %)	2 (15,4 %)	3 (17,6 %)	5 (31,3 %)	5 (29,4 %)
		3 мес 3 months ***	—	—	—	2 (11,7 %)	3 (18,7 %)	3 (21,4 %)
Снижение зрения в темноте Decreased vision in the dark	До лечения Before therapy		1 (9,1 %)	3 (30,0 %)	3 (23,1 %)	2 (11,7 %)	8 (50,0 %)	9 (64,3 %)
	После лечения After therapy	1 мес 1 month *	1 (9,1 %)	3 (30,0 %)	3 (23,1 %)	2 (11,7 %)	8 (50,0 %)	9 (64,3 %)
		2 мес 2 months **	1 (9,1 %)	3 (30,0 %)	3 (23,1 %)	2 (11,7 %)	8 (50,0 %)	9 (64,3 %)
		3 мес 3 months**	1 (9,1 %)	3 (30,0 %)	3 (23,1 %)	2 (11,7 %)	8 (50,0 %)	9 (64,3 %)
Ощущение инородного тела в глазах Foreign body sensation in the eyes	До лечения Before therapy		4 (36,4 %)	9 (90,0 %)	12 (93,3 %)	9 (52,9 %)	11 (68,7 %)	9 (64,3 %)
	После лечения After therapy	1 мес 1 month *	3 (27,3 %)	4 (40,0 %)	3 (30,7 %)	5 (29,4 %)	5 (31,2 %)	2 (14,2 %)
		2 мес 2 months **	3 (27,3 %)	4 (40,0 %)	3 (30,7 %)	5 (29,4 %)	5 (31,2 %)	2 (14,2 %)
		3 мес 3 months ***	3 (27,3 %)	3 (30,0 %)	2 (15,4 %)	4 (23,5 %)	3 (18,7 %)	2 (14,2 %)

Примечание. n — количество обследуемых в клинической группе, * — Оптинол® Мягкое восстановление, ** — Оптинол® Глубокое увлажнение, *** — Оптинол® Экспресс увлажнение.

Note. n — number of patients in the clinical group, * — Optinol® Gentle Repair, ** — Optinol® Deep Hydration, *** — Optinol® Express Moisturizer.

Таблица 2. Результаты тестирования состояния глазной поверхности в клинических группах и группе контроля до лечения
Table 2. Results of testing the condition of the ocular surface in clinical groups and in the control group before treatment

Показатель Index	Группа 1. Гиперметропия Group 1. Hyperopia	Группа 2. Миопия Group 2. Myopia	Группа контроля Control group
	n = 34	n = 47	n = 60
Тест ЛИПКОФ, мм LIPKOF test, mm	1,82 ± 0,20 Стадия III Stage III	1,31 ± 0,20 Стадия I Stage I	Нет складок No folds Стадия 0 Stage 0
Проба Норна, с Norn test, s	9,0 ± 0,6 Снижение Decrease	8,4 ± 0,5 Снижение Decrease	11,4 ± 0,5
Тест Ширмера, мм Schirmer test, mm	12,4 ± 1,3 Степень I Degree I	11,9 ± 1,3 Степень I Degree I	15,6 ± 1,3 Степень 0 Degree 0
Интенсивность окраски роговицы, баллы Corneal color intensity, point	2,0 Средняя Moderate	1,0 Слабая Low	0,5

Примечание. n — количество обследуемых в клинической группе.

Note. n — number of patients in the clinical group.

пень). Признаки повреждения роговицы были выражены незначительно, и окраска роговицы флюоресцеином соответствовала 2,0 балла (средняя интенсивность).

Во 2-й группе также выявлены отличия от контроля: среднее значение теста ЛИПКОФ составляло $1,31 \pm 0,20$ мм (стадия I), проба Норна — $8,4 \pm 0,5$ с (снижение), что в 1,3 раза меньше, чем в группе контроля ($11,3 \pm 0,5$ с), тест Ширмера — $11,9 \pm 1,3$ мм (I степень), окраска роговицы флюоресцеином соответствовала 1,0 балла (слабая интенсивность).

Несмотря на более высокие показатели теста ЛИПКОФ в 1-й группе (стадия III) по сравнению со 2-й группой (стадия I), показатель пробы Норна оказался более низким во 2-й группе.

Инстилляцией препарата Оптинол обеспечивают более длительное сохранение гиалуроновой кислоты на поверхности глаза, и за счет эффективного увлажнения возвращается здоровое состояние поверхности глаза — роговицы и конъюнктивы. Значение теста ЛИПКОФ улучшилось в группе студентов с гиперметропией до $1,23 \pm 0,10$ мм (стадия I), что соответствовало одной складке конъюнктивы. Стабильность СП (показатель пробы Норна) в группе 1 увеличилась на $3,1 \pm 0,1$ с, в группе студентов с миопией — на $2,2 \pm 0,2$ с (табл. 3).

Показатели слезопродукции, по данным пробы Ширмера, увеличились во всех подгруппах с гиперметропией на $2,1 \pm 0,4$ мм и на $3,3 \pm 0,9$ мм в подгруппах у студентов с миопией. При оценке интенсивности окраски роговицы после лечения положительная динамика (1,5 балла) была установлена во всех подгруппах 1-й группы студентов.

ОБСУЖДЕНИЕ

Как показали результаты проведенного нами анкетирования студентов, частой жалобой является нечеткость зрения, а также зрительная утомляемость при работе с циф-

ровыми устройствами. Это обычно снижает концентрацию, но состояние улучшается после отдыха. Другая группа жалоб заключается в наличии бликов, чрезмерной чувствительности к свету, в ощущении дискомфорта в глазах, слезотечения, покраснения, зуда и ощущения сухости в глазах. Частые движения глаз для поддержания фокуса при работе с цифровыми устройствами приводят к утомлению и напряжению глаз. Более короткое расстояние до экрана, постоянная конвергенция и потребность в аккомодации еще больше усугубляют астенопические симптомы, связанные с ССГ. Зрительная утомляемость при работе с цифровыми устройствами была основной жалобой студентов как с гиперметропией, так и миопией высокой степени (1с, 2с группы), на фоне лечения жалобы уменьшились более чем в 2 раза. Ощущение инородного тела выявлено у 92,3 % студентов с гиперметропией высокой степени и у 68,7 % студентов с миопией средней степени. После инстилляционной терапии препаратом Оптинол за счет замещения дефицита СП и ее стабилизации на 20-й день динамического наблюдения во всех клинических группах наблюдалась тенденция к снижению данных жалоб. Диагностические исследования показали, что во 2-й группе значение теста ЛИПКОФ составляло $1,31 \pm 0,20$ мм (стадия I), пробы Норна — $8,4 \pm 0,5$ с (снижение), что в 1,3 раза меньше, чем в группе контроля ($11,3 \pm 0,5$ с), тест Ширмера составлял $11,9 \pm 1,3$ мм (I степень), окраска роговицы флюоресцеином — 1,0 балла (слабая интенсивность).

Несмотря на более высокие показатели теста ЛИПКОФ в 1-й группе студентов с гиперметропией (стадия III) по сравнению со 2-й группой (миопы) (стадия I), проба Норна больше снижалась во 2-й группе. Значение теста ЛИПКОФ улучшилось в группе студентов с гиперметропией до $1,23 \pm 0,10$ мм (стадия I), что соответствовало одной складке конъюнктивы. Стабильность СП (проба Норна) в группе 1 увеличилась на $3,1 \pm 0,1$ с, в группе студентов с миопией — на $2,2 \pm 0,2$ с.

Таблица 3. Показатели состояния глазной поверхности в клинических группах после лечения и в группе контроля
Table 3. Parameters of the ocular surface condition in clinical groups after treatment and in the control group

Показатель Index	Период лечения, месяцы Therapy period months	Гиперметропия Hyperopia n = 34	Миопия Myopia n = 47	Группа контроля Control group n = 60
Тест ЛИПКОФ, мм LIPKOFF test, mm	1*	$1,23 \pm 0,10$ Стадия I Stage I	Нет складок No folds	Нет складок No folds
	2**	$1,23 \pm 0,10$ Стадия I Stage I	Нет складок No folds	Нет складок No folds
	3***	$1,23 \pm 0,00$ Стадия I Stage I	Нет складок No folds	Нет складок No folds
Проба Норна, с Norn test, s	1*	$10,5 \pm 0,5$	$11,2 \pm 0,4$	$11,4 \pm 0,5$
	2**	$11,5 \pm 0,5$	$11,2 \pm 0,4$	$11,4 \pm 0,5$
	3***	$11,5 \pm 0,5$	$11,2 \pm 0,4$	$11,4 \pm 0,5$
Тест Ширмера, мм Schirmer test, mm	1*	$13,5 \pm 1,7$	$14,2 \pm 0,4$	$15,6 \pm 1,3$
	2**	$14,5 \pm 1,7$	$15,2 \pm 0,4$	$15,6 \pm 1,3$
	3***	$14,5 \pm 1,7$	$15,2 \pm 0,4$	$15,6 \pm 1,3$
Интенсивность окраски роговицы, баллы Corneal color intensity, points	1*	1,5	1	0,5
	2**	1	0,6	0,5
	3***	0,5	0,5	0,5

Примечание. n — количество обследуемых в клинической группе, * — Оптинол® Мягкое восстановление, ** — Оптинол® Глубокое увлажнение, *** — Оптинол® Экспресс увлажнение.

Note. n — number of patients in the clinical group, * — Optinol® Gentle Repair, ** — Optinol® Deep Hydration, *** — Optinol® Express Moisturizer.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты показывают, что ССГ чаще выявлялся у студентов с гиперметропией. Оптинол является патогенетически ориентированным препаратом, целенаправленно действующим на определенные нарушения слезопродукции и изменения глазной поверхности. С первых дней терапии препаратом Оптинол студенты всех клинических групп отмечали снижение выраженности субъективных признаков ССГ. Установлено улучшение объективных показателей — пробы Норна, теста ЛИПКОФ и Ширмера, окраски роговицы. У всех студентов повысилась стабильность СП, положительная динамика показателей нарастала и к 20-му дню отмечались достоверные отличия от исходных значений. Оптинол эффективен в течение 3 мес, три его состава могут назначаться последовательно. Препараты протектирировали хорошую переносимость и профиль безопасности, что позволяет рекомендовать все три формы препарата Оптинол для сопровождения различных видов аметропий.

Литература/References

1. Майчук Ю.Ф., Яни Е.В. Выбор лекарственной терапии при различных клинических формах болезни сухого глаза. *Офтальмология*. 2014; 9 (4): 58–64. [Maychuk Yu.F., Yani E.V. The choice of drug therapy for various clinical forms of dry eye disease. *Ophthalmology*. 2014; 9(4): 58–64 (In Russ.)]. doi.org/10.18008/1816-5095-2012-4-58-64
2. Nelson JD, Nichols KK, Akpek EK, et al. TFOS DEWS II Introduction. *Ocular Surface*. 2017; 2015 (3): 269–75. doi:10.1016/j.jtos.2017.05.005
3. Татарникова Е.Б., Кривошеина О.И. Синдром сухого глаза: современные аспекты этиологии и патогенеза. РМЖ. *Клиническая офтальмология*. 2020; 20 (3): 128–32. [Tatarnikova E.B., Krivosheina O.I. Dry eye syndrome: modern aspects of etiology and pathogenesis. *RMZH. Clinical ophthalmology*. 2020; 20 (3): 128–32 (In Russ.)]. doi:10.32364/2311-7729-2020-20-3-128-132
4. Kaur K, Gurnani, B, Nayak, S, et al. Digital eye strain—a comprehensive review. *Ophthalmology and Therapy*. 2022; 11 (5): 1655–80. doi:10.1007/s40123-022-00540-9
5. Mohan A, Sen P, Peeush P, Shah C, Jain E. Impact of online classes and home confinement on myopia progression in children during COVID-19 pandemic: digital eye strain among kids (DESK) study 4. *Indian J Ophthalmol*. 2022; 70 (1): 241–5. doi: 10.4103/ijo.IJO_1721_21

6. Munshi S, Varghese A, Dhar Munshi S. Computer vision syndrome — a common cause of unexplained visual symptoms in the modern era. *Int J Clin Pract*. 2017; 71 (7): e12962. doi: 10.1111/ijcp.12962
7. Останина Д.А., Коробинцева К.Н. Распространенность синдрома сухого глаза среди лиц молодого возраста. *Вестник совета молодых ученых и специалистов Челябинской области*. 2018; 1 (1): 38–41. [Ostanina D.A., Korobintseva K.N. The prevalence of dry eye syndrome among young people. *Vestnik soveta molodykh uchenykh i spetsialistov Cheljabinskoy oblasti*. 2018; 1 (1): 38–41 (In Russ.)].
8. Jiang X, Tarczy-Hornoch K, Stram D, et al. Population-based pediatric eye disease study consortium. Prevalence, characteristics, and risk factors of moderate or high hyperopia among multiethnic children 6 to 72 months of age: A pooled analysis of individual participant data. *Ophthalmology*. 2019; 126 (7): 989–99. doi: 10.1016/j.ophtha.2019.02.021
9. Fahmy RM, Aldarwesh A. Correlation between dry eye and refractive error in Saudi young adults using noninvasive Keratograph 4. *Indian J Ophthalmol*. 2018; 66 (5): 653–6. doi: 10.4103/ijo.IJO_1103_17
10. Прозорная Л.П., Бржеский В.В. Особенности клинического течения кератоконъюнктивального ксероза на фоне блефароконъюнктивита. *Офтальмологические ведомости*. 2008; 1 (3): 7–14. [Proznornaya L.P., Brzhesky V.V. Particular features of the dry eye syndrome clinical course against the background of blepharokconjunctivitis. *Oftal'mologicheskiy vedomosti*. 2008; 1 (3): 7–14 (In Russ.)].
11. Полунин Г.С., Полунина Е.Г. От «сухого глаза» к «болезни слезной пленки». *Офтальмология*. 2012; 9 (2): 4–7 [Polunin G.S., Polunina E.G. From dry eye to team film disease. *Ophthalmology in Russia*. 2012; 9 (2): 4–7 (In Russ.)]. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2012-2-4-7
12. Lemp A. Report of the National Eye Institute/Industry workshop on clinical trials in dry eyes. *CLAO J*. 1995; 21 (4): 221–32.
13. Марков И.А., Майчук Ю.Ф., Майчук Д.Ю. и др. Гелеобразная искусственная слеза с антисептическим и репаративным действием. *Плазмун РФ*, № 2679319; 2019. [Markov I.A., Majchuk Yu.F., Majchuk D.Yu., et al. Gel-like artificial tears with antiseptic and reparative action. *Patent RU № 2679319*; 2019 (In Russ.)].
13. Ковалевская М.А., Милюткина, С.О., Богатырева, Е.С. и др. Скрининговые методы обследования в реализации программы раннего выявления заболеваний органа зрения (глаукома, возрастная макулярная дегенерация, синдром сухого глаза). *Новости глаукомы*. 2016; 37 (1): 109–12. [Kovalevskaya M.A., Milyutkina S.O., Bogatyreva E.S., et al. Screening methods of examination in the implementation of the program for the early detection of diseases of the eye (glaucoma, age-related macular degeneration, dry eye syndrome). *Novosti glaucomy*. 2016; 37 (1): 109–12 (In Russ.)].
14. Al-Mohtaseb Z, Schachter S, Shen Lee B, Garlich J, Trattler W. The relationship between dry eye disease and digital screen use. *Clinical Ophthalmology*. 2021; 15: 3811–20. doi:10.2147/OPHTH.S321591

Вклад авторов в работу: М.А. Ковалевская — концепция исследования, анализ литературы, написание текста; В.Б. Антонян — сбор материала, анализ данных, написание текста; М.И. Сергеева — сбор материала, анализ данных.

Author's contribution: M.A. Kovalevskaya — concept of the study, literature analysis, text writing; V.B. Antonyan — data collection and analysis, text writing; M.I. Sergeeva — data collection and analysis.

Поступила: 12.02.2023. Переработана: 16.03.2023. Принята к печати: 22.03.2023

Originally received: 12.02.2023. Final revision: 16.03.2023. Accepted: 22.03.2023

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, ул. Студенческая, д. 10, Воронеж, 394036, Россия

Мария Александровна Ковалевская — д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой офтальмологии, ORCID 0000-0001-8000-5757

Вероника Бронислави Антонян — ассистент кафедры офтальмологии, врач-офтальмолог, ORCID 0000-0001-9414-1960

Семейная клиника «Олимп здоровья», ул. Театральная, д. 23/1, Воронеж, 394006, Россия

Мария Игоревна Сергеева — канд. мед. наук, врач-офтальмолог, ORCID 0000-0002-2085-1772

Для контактов: Мария Александровна Ковалевская, ipkovalevskaya@gmail.com

V.I. Burdenko Voronezh State Medical University, 10, Stencheskaya St., Voronezh, 394036, Russia

Maria A. Kovalevskaya — Dr. of Med. Sci., professor, head of chair of ophthalmology, ORCID 0000-0001-8000-5757

Veronika B. Antonyan — ophthalmologist, assistant of chair of ophthalmology ORCID 0000-0001-9414-1960

Olymp of Health Family clinic, 23/1, Teatrnaya St., Voronezh, 394006, Russia

Maria I. Sergeeva — Cand. of Med. Sci., ophthalmologist, ORCID 0000-0002-2085-1772

Contact information: Maria A. Kovalevskaya, ipkovalevskaya@gmail.com



<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-2-28-32>

Результаты применения искусственных нейронных сетей для ранней диагностики глаукомы

Е.Н. Комаровских¹ ✉, Е.В. Подтынных²

¹ ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, ул. Седина, д. 4, Краснодар, 350063, Россия

² Краснодарский филиал ФГАУ НМИЦ «МНТК "Микрохирургия глаза им. акад. С.Н. Федорова"» Минздрава России, ул. Красных Партизан, д. 6, Краснодар, 350012, Россия

Цель работы — обобщение опыта разработки и применения искусственных нейронных сетей (ИНС) в ранней диагностике первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ). **Материал и методы.** Обследовано 690 пациентов (918 глаз). Обучающая клиническая группа была сформирована из 459 клинических примеров (459 глаз), из которых 369 глаз были с начальной стадией ПОУГ и 90 глаз без глаукомы. Тестируемая клиническая группа была представлена 131 примером (131 глаз), из которых 110 (110 глаз) принадлежали больным ПОУГ и 21 (21 глаз) был без глаукомы. Итоговое диагностическое тестирование с помощью ИНС проведено на 328 (328 глаз) неизвестных примерах, принадлежащих лицам с подозрением на ПОУГ. Диагностический комплекс включал оптимально необходимый набор методов исследования. **Результаты.** В результате работы ИНС 198 глаз из группы с подозрением на глаукому (60,4 %) были распознаны как глаукомные со 100%-ной уверенностью. К категории неглаукомных, «здоровых», были отнесены 76 (23,2 %) глаз; 54 глаза из категории с подозрением на глаукому были распознаны как «сомнительные» и затем повторно протестированы нейросетевым консилиумом, состоящим из 5 нейронных сетей. По результатам консилиума глаукомными были признаны 28 глаз, что составило 51,9 % из числа «сомнительных»; 26 (48,1 %) глаз были распознаны консилиумом как неглаукомные, «здоровые». **Заключение.** Полученный нами опыт позволяет утверждать, что ИНС не представляют никакой опасности для врача и пациента и являются прекрасным инструментом диагностики ПОУГ на ранних стадиях.

Ключевые слова: первичная открытоугольная глаукома; искусственные нейронные сети; ранняя диагностика

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Комаровских Е.Н., Подтынных Е.В. Результаты применения искусственных нейронных сетей для ранней диагностики глаукомы. Российский офтальмологический журнал. 2023; 16 (2): 28-32. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-2-28-32>

Using artificial neural networks for early diagnosis of glaucoma

Elena N. Komarovskikh¹ ✉, Evgeny V. Podtynnykh²

¹ Kuban State Medical University, 4, Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia

² S.N. Fedorov Eye Microsurgery National Medical Research Center, Krasnodar branch, 6, Krasnykh Partizan St., Krasnodar, 350012, Russia
komarovskikh_e.n@mail.ru

Purpose: to summarize the experience of the development and application of artificial neural networks (ANW) in early diagnosis of primary open-angle glaucoma (POAG). **Material and methods.** A total of 690 patients (918 eyes) were tested. The training clinical group consisted of 459 clinical examples (459 eyes), of which 369 eyes had an initial stage of POAG and 90 eyes had no glaucoma. The testing clinical group was represented by 131 examples (131 eyes), of which 110 eyes belonged to patients with POAG and 21 eyes were without glaucoma. The final diagnostic testing using ANW was conducted on 328 eyes with the diagnosis unknown to the researchers, which belonged

to people with suspected POAG. The diagnostic complex included an optimally necessary set of research techniques. **Results.** ANW identified glaucoma in 198 eyes out of those with suspected glaucoma (60.4 %) with 100 % certainty. 76 eyes (23.2 %) were classified as non-glaucoma, or "healthy"; 54 eyes of the suspected glaucoma patients were identified as "doubtful", whereupon they were retested by a neural network pool consisting of 5 neural networks. According to the results of the retesting, 28 eyes, or 51.9 % of the "doubtful" ones were identified as having glaucoma, whereas 26 eyes (48.1 %) were identified as non-glaucomatous, i. e. healthy. **Conclusion.** Our experience suggests that artificial neural networks pose no danger to the doctor or the patient and can be viewed as a very convenient tool for early POAG diagnostics.

Keywords: primary open-angle glaucoma; artificial neural networks; early diagnosis

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

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

For citation: Komarovskikh E.N., Podtynnykh E.V. Using artificial neural networks for early diagnosis of glaucoma. Russian ophthalmological journal. 2023; 16 (2): 28-32 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-2-28-32>

Прогнозируемое общемировое увеличение числа лиц старше 60 лет на 1/3 к 2030 г., согласно докладу Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в 2022 г., и продолжающийся процесс старения населения [1] ожидаемо приведут к увеличению частоты случаев глаукомы и слепоты и слабовидения вследствие нее. В настоящее время проблема глаукомы вышла за рамки офтальмологии и превратилась в общемировую по причине своего высокого инвалидизирующего влияния: глаукома стала второй причиной слепоты и четвертой причиной слабовидения. К 2040 г. ожидаемое число больных глаукомой в мире достигнет 111,8 млн человек. Серьезным камнем преткновения в решении проблемы глаукомы остается ее ранняя диагностика [2]. В 2021 г. в Российской Федерации глаукомой страдали более 1 млн 249 тыс. человек [3]. Природная суть глаукомы, как заболевания со сложным, многофакторным, недостаточно изученным этиопатогенезом [4], требует к себе такого же диагностического подхода, базирующегося на комплексном анализе большой совокупности признаков. Особенно это касается случаев, когда накапливается большое количество клинических данных [5].

В реалиях современного общества бремя глаукомы состоит из индивидуального бремени в виде снижения качества жизни (беспокойство по поводу диагноза «глаукома»; при сужении полей зрения — повышение риска падения, автоаварии и пр.; побочные эффекты и неудобства от применения гипотензивных препаратов) и социального бремени (увеличение социальных расходов государства при прогрессировании глаукомы, слабовидении или слепоте пациента). Поэтому частью новой парадигмы решения проблемы глаукомы, ее ключевой проблемой, является раннее выявление группы риска, ранняя диагностика заболевания и раннее лечение как возможности профилактики слабовидения и слепоты вследствие глаукомы. Между тем известно, что в настоящее время в более чем половине случаев впервые выявленная первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ) находится в развитой или далеко зашедшей стадиях [2].

Поиски математических методов решения медико-биологических задач велись уже не одну сотню лет — известно высказывание И. Канта, сделанное им в XVIII веке: «В каждой естественной науке заключено столько истины, сколько в ней есть математики». Технологические достижения 80-х гг. прошлого столетия способствовали широкому внедрению компьютеров во все сферы жизни и формированию нейронинформатики как науки. Это привело к созданию устройств переработки больших объемов информации, имитирующих принципы работы естественных нейронных систем [6, 7]. Разработанные на основе кибернетических идей при попытке моделирования работы головного мозга искусственные нейронные сети (ИНС) оказались востребованными и

высокоэффективными благодаря «способности отыскивать закономерности в сложных медицинских данных» [8].

В последние годы в офтальмологии отмечается всплеск интереса к так называемому искусственному интеллекту (ИИ) [9–12]. ИИ на данном этапе развития нашего общества называют искусственные нейронные сети (artificial neural network), которые успешно решают задачи классификации, что широко востребовано в медицине [13]. В июне 2021 г. ВОЗ предупредила о рисках использования ИИ в медицине и, в частности, о «необходимости защиты автономии человека» в принятии медицинских решений и сохранении конфиденциальности персональных данных пациентов, так как, по мнению генерального директора ВОЗ Т.А. Гебрейесуса, «как и все новые технологии, искусственный интеллект обладает огромным потенциалом для улучшения здоровья миллионов людей в мире, но, как и все технологии, он может быть неправильно использован и вреден» (ТАСС, 2021).

Опасения, высказанные ВОЗ, породили желание поделиться более чем 20-летним опытом применения ИНС в ранней диагностике ПОУГ с точки зрения «опасности ИИ».

ЦЕЛЬ исследования — обобщение опыта разработки и применения ИНС в ранней диагностике ПОУГ (1998–2002 гг.).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследовании участвовали 690 пациентов (918 глаз), из них было 75 условно здоровых лиц (111 глаз) без какой-либо глазной патологии, которая могла бы повлиять на чистоту исследования, 298 больных (479 глаз) — с начальной стадией ПОУГ, верифицированной на основании комплексного обследования, и 317 пациентов — с подозрением на глаукому (328 глаз). Для выполнения поставленной цели были сформированы обучающая и тестирующая выборки (клинические группы), а также выборка из примеров с подозрением на ПОУГ. По гендерно-возрастным параметрам группы были репрезентативны.

Обучающая выборка (клиническая группа) была сформирована из 459 клинических примеров (459 глаз). Средний возраст пациентов в этой группе, включавшей 290 (63,2 %) женщин и 169 (36,8 %) мужчин, составил 59,75 ± 0,48 года. Среди них городских жителей было 384 (83,7 %), сельских — 75 (16,3 %), 26 (5,7 %) человек были рабочими, 145 (31,6 %) — служащими, 282 — (61,4 %) пенсионерами, 6 (1,3 %) имели иное социальное положение. Среднее значение остроты зрения пациентов этой группы составляло 0,71 ± 0,01. Классификационная принадлежность этой обучающей выборки была заранее известна исследователям и нейронным сетям и обозначена на уровне выходного нейрона. Таким образом, ИНС обучалась на известных примерах двух классов: класса «глаукома», что означало «больной с начальной стадией ПОУГ», и «здоровый», что означало «здоровый, без глаукомы».

Тестирующая выборка (клиническая группа) была представлена 131 примером (131 глаз). Средний возраст в этой группе, включавшей 78 (59,5 %) женщин и 53 (40,5 %) мужчин, составил $64,51 \pm 0,62$ года. Среди них городских жителей было 113 (86,3 %), сельских — 18 (13,7 %), рабочих — 4 (3,1 %), служащих — 33 (25,2 %) человека, пенсионеров — 94 (71,8 %). Среднее значение остроты зрения в тестируемой группе составляло $0,58 \pm 0,03$. Принадлежность примера к тому или иному «классу», «больным» или «здоровым», была заранее известна исследователям, но не известна ИНС. Этот этап работы был построен на сравнении полученных от ИНС результатов с диагнозом, заранее известным исследователям.

Итоговое диагностическое тестирование с помощью ИНС проведено на 328 неизвестных примерах с подозрением на глаукому (328 глаз), которым с помощью традиционного офтальмологического обследования не удалось установить диагноз. Средний возраст пациентов в этой группе (190 (57,9 %) женщин и 138 (42,1 %) мужчин) составил $59,24 \pm 0,56$ года, среднее значение остроты зрения — $0,61 \pm 0,02$.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Формирование диагностического комплекса базировалось на собственном опыте и данных литературы с опорой на имеющиеся на тот период методы ранней диагностики глаукомы. Диагностический комплекс включал традиционные методы (визометрия, офтальмобиомикроскопия, сферопериметрия, контактная тонометрия по Маклакову с 10,0 г, электротонаграфия, офтальмоскопия, гониоскопия), а также измерение систолического и диастолического артериального давления (АД), определение толерантного внутриглазного давления (ВГД) и индекса интолерантности ВГД, определение проводимости зрительного нерва и порога электрической чувствительности сетчатки. Кроме того, учитывали асимметрию клинических и функциональных показателей на двух глазах. Толерантное ВГД и индекс его интолерантности рассчитывали по таблице Т.В. Шлопак [4]. Компьютерные методы исследования включали доступные для того периода визоконтрастопериметрию (ВКМ), проводимую с помощью программы «Зебра 2.1» (ТОО «Астроинформ», Москва), и компьютерную (цветовую) кампиметрию (КК), для которой использовали программный автоматизированный комплекс с программой «Окуляр» (ООО «Боян», Москва) [14]. В нейронно-информационных исследованиях использовались программы MultiNeuron 2.0, программы-нейроимитаторы NeuroPro 0.25 и NeuroPro 0.3, разработанные в Институте вычислительного моделирования Сибирского отделения РАН (1999) [6, 7].

Критерии включения в исследование: большие с начальной стадией ПОУГ, неоперированной, обоих полов, старше 40 лет; больные обоих полов с диагнозом «подозрение на глаукому», поставленным по результатам комплексного офтальмологического обследования, старше 40 лет.

Критерии исключения из исследования: наличие любой глазной патологии, сопутствующей ПОУГ; сахарный диабет; врожденная, юношеская, любая синдромальная глаукома; вторичные глаукомы; развитая, далеко зашедшая, терминальная стадия ПОУГ; подозрение или установленная первичная закрытоугольная глаукома; псевдоэкзофолиативная глаукома; глаукома псевдонормального ВГД; пигментная глаукома; наличие хронических соматических заболеваний воспалительного или нейродегенеративного характера; онкологическая патология; последствия перенесенных травм глазного яблока, рубцы роговицы и/или склеры, изменения в углу передней камеры посттравматического генеза; прочие состояния и нозологии, могущие сказаться на чистоте выполняемого исследования.

При создании обучающей выборки соблюдался принцип репрезентативности, для чего использовались примеры, не вызывающие сомнений в диагнозе, фактический клинический материал, без отбора так называемых классических случаев. При несоблюдении этого правила обучающая выборка будет узконаправленной, и после обучения нейронные сети не будут гибкими, а диагностическая способность станет недостаточной. В условиях практической медицины довольно часто приходится испытывать некоторый недостаток фактического материала, что тем не менее не является препятствием для создания и обучения нейронных сетей [6, 7, 13]. Входных параметров (клинических признаков) было 49, из них 8 отражали возраст, пол, место проживания, социальную принадлежность, жалобы, давность заболевания или подозрения на него, наличие сопутствующей соматической патологии. Наличие или отсутствие признаков асимметрии в состоянии радужки, зрачковой пигментной каймы, угла передней камеры, диска зрительного нерва, поля зрения, центрального поля зрения, тонометрических и тонографических показателей, индекса интолерантности ВГД, порогов электрической чувствительности сетчатки и лабильности зрительного нерва отражались в 17 входных параметрах. Еще 24 признака отражали результаты реографических исследований гемодинамики глаза и головного мозга, не вошедшие в настоящее сообщение. Выходный параметр был один — принадлежность к тому или иному классу, т. е. нейросетевой «диагноз». Самообучение ИНС заключалось в автоматическом поиске закономерностей между совокупностью обучающих данных (входных параметров) и заранее известным и заложенным в обучающей выборке результатом, т. е. диагнозом [6, 7]. При успешном обучении нейронные сети способны распознавать примеры, относящиеся к разным классам, при этом каждый новый пример с разной степенью достоверности полученного результата относится нейросетью к одному из классов («глаукома» или «здоровый»).

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью программы статистики MN_STAT (MultiNeuron for Paradox Ver. 2.0, NeuroLine, 1995), позволяющей осуществлять расчеты по стандартным формулам математической оценки. Рассчитывались средние значения и ошибки средних, размах разброса данных, проводился анализ корреляционных полей связи между анализируемыми параметрами по достоверности и силе. Критерием статистической достоверности получаемых выводов считали общепринятую в медицине величину $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В предшествующем исследовании были выяснены сроки наблюдения 84 пациентов с диагнозом «подозрение на глаукому»: менее года наблюдались 48,8 % (41 пациент), свыше года и до максимальных для этой группы пяти лет — 51,2 % (43 пациента). Средний срок наблюдения составил $18,3 \pm 1,7$ мес, таким образом, более половины пациентов с подозрением на глаукому наблюдались дольше полутора лет [13]. Основное исследование состояло из нескольких последовательных этапов с использованием разных баз данных и представляло собой следующую последовательность:

- 1-й этап — создание обучающей выборки из клинических примеров разных классов;
- 2-й этап — создание на основе обучающей выборки ИНС для конкретной задачи;
- 3-й этап — обучение созданных ИНС;
- 4-й этап — проверка качества обученности ИНС на примерах с известным диагнозом;

• 5-й этап — диагностическое тестирование неизвестных клинических примеров с помощью ИНС.

Изначально в обучающую выборку (клиническую группу) вошли 90 примеров (90 глаз) «больных глаукомой» и 90 примеров (90 глаз) «здоровых», так как при несоблюдении их паритета обученная ИНС будет лучше распознавать класс, преобладающий количественно. По мере накопления данных было добавлено еще 279 примеров (279 глаз) больных начальной ПОУГ. В целом обучающая выборка была сформирована из 459 клинических примеров (459 глаз), из которых 369 глаз были примерами глаз с начальной стадией ПОУГ и 90 — примерами глаз условно здоровых лиц без глаукомы.

Тестирующая выборка (клиническая группа) предназначалась для определения качества обучения ИНС, выявления уровня ее «диагностической способности», уровня качества распознавания «больных» и «здоровых» глаз. Тестирующая выборка была представлена 131 примером (131 глаз), из которых 110 примеров (110 глаз) принадлежали больным начальной стадией ПОУГ и 21 пример (21 глаз) был без глаукомы. Полученные при выполнении этого этапа результаты показали высокую распознающую способность созданных и обученных ИНС, что позволило перейти к решению конкретных диагностических задач следующего этапа.

Результат теста на примерах с известным ответом, не входивших в обучающую группу и неизвестных ИНС, является критерием способности обученной нейронной сети к экстраполяции опыта. Из 131 примера тестирующей выборки правильно были распознаны 119 клинических примеров (119 глаз, 90,8 %). Остальные 12 примеров (12 глаз, 9,2 %) были распознаны ИНС также как «больные» и «здоровые», но с низкой степенью уверенности нейронной сети в ответе. Из 119 глаз правильно была диагностирована ПОУГ на 102 глазах (92,7 % от числа глаукомных глаз). Правильно были распознаны 17 здоровых глаз (81 % от числа здоровых глаз). Более низкий показатель правильных ответов среди «здоровых» был обусловлен меньшим числом их примеров в обучающей выборке, что в дальнейшем нивелировалось нами с помощью возможностей программы MultiNeuron 2.0. Уровень распознавания созданных и обученных нами более чем 100 ИНС оказался достаточно высоким, что позволило перейти к дальнейшему этапу работы.

На следующем этапе для диагностического тестирования неизвестных клинических примеров с подозрением на глаукому обученным ИНС была представлена группа из 328 неизвестных примеров 328 глаз с подозрением на глаукому. Это были примеры пациентов с неизвестным для врача-офтальмолога и ИНС диагнозом, сложные в диагностическом плане случаи, когда опытный врач-глаукоматолог не смог поставить диагноз, ограничившись определением временного диагноза «подозрение на глаукому». В таблице представлены результаты этого этапа исследования.

В результате тестирования ИНС с максимальной степенью уверенности в число «глаз, больных глаукомой»

вошли 60,4 % примеров, в число «здоровых» — 23,2 % примеров. Таким образом, число глаз с подозрением на глаукому уменьшилось на 83,6 %. Известно, что при решении неформализованных задач в разных проблемных областях (задача ранней диагностики ПОУГ является именно такой) точность на тестовой выборке в 70–90 % правильных ответов соответствует проценту правильных ответов при решении этих задач специалистом. Для решения вопроса с оставшимися сомнительными примерами с подозрением на ПОУГ, где принадлежность была определена ИНС неуверенно, было проведено повторное тестирование нейросетевым консилиумом, состоящим из 5 нейронных сетей. По результатам консилиума глаукомными были признаны 28 глаз, что составило 51,9 % из числа «сомнительных», а 26 глаз были распознаны консилиумом как неглаукомные, «здоровые», что составило 48,1 %. Учитывая затруднения, возникшие при определении диагноза в этих случаях, пациентам рекомендовали повторить диагностическое тестирование через полгода.

При компьютерном моделировании с помощью ИНС были определены наиболее диагностически значимые, имеющие больший вес в определении принадлежности к классам «больной глаукомой» — «здоровый» методы исследования и, соответственно, клинические признаки. Наиболее ценными для ранней диагностики ПОУГ оказались данные, полученные при проведении КК, ВКМ, электротонаграфии, офтальмоскопии и офтальмобиомикроскопии, а также асимметрия клинических проявлений на двух глазах. Максимальной диагностической ценностью по результатам исследований и определению ИНС обладали КК и ВКМ, что соответствовало данным А.М. Шамшиновой и В.В. Волкова [14] о ранних нарушениях восприятия пространственных контрастных частот и возникновении дефектов в центральном поле зрения при ПОУГ. Кроме того, максимальной диагностической ценностью для выявления начальной стадии ПОУГ обладала, по подсчетам ИНС, асимметрия этих признаков на двух глазах.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, хорошо обученные на достаточном количестве входных признаков ИНС даже при частичном недостатке фактического материала у новых больных, что довольно часто встречается в практической медицине, показали высокую распознающую способность без потери качества. Используя реальный клинический материал с неограниченным количеством вводимых признаков (симптомов) заболевания и самих клинических примеров новых пациентов по принципу «чем больше, тем лучше» и применяя обычный персональный компьютер, можно получить действенный инструмент для ранней диагностики ПОУГ в тех случаях, когда традиционная диагностика затруднительна. При этом ИНС не подменяют врача-офтальмолога, так как ответ носит категоричный характер. При самообучении на новых клинических примерах ИНС обладают значительной гибкостью, и их способности распознавания постоянно по-

Таблица. Результаты ранней диагностики ПОУГ с помощью искусственных нейронных сетей

Table. Results of early diagnosis of POAG using artificial neural networks

Исходные значения Initial values		Результаты нейротестирования Results of neurotesting		
показатель parameter	подозрение на ПОУГ suspected POAG	ПОУГ диагностирована POAG diagnosed	ПОУГ отвергнута POAG rejected	оставлено подозрение на ПОУГ left suspicion of POAG
Число примеров, глаз Number of examples, eyes	328	198	76	54
Удельный вес, % Specific gravity, %	100	60,4	23,2	16,4

вышаются. На основании всего вышеперечисленного была получена возможность создания, клинической апробации и внедрения в практику медицинской нейронинформационной технологии ранней диагностики ПОУГ. ИИ, или, что более правильно, самообучающиеся ИНС, оказались высокоинформативным, точным и безопасным инструментом в руках офтальмолога. Укорочение диагностического этапа способствовало уменьшению материальных, временных и моральных затрат для пациентов с подозрением на ПОУГ, снижению медицинских, экономических и неощутимых издержек, связанных с периодом «подозрения на глаукому», повышению качества жизни пациентов за счет ликвидации хронического стресса, всегда сопутствующему неустановленному диагнозу «глаукома».

В теперь уже далеком 1967 г. профессор А.М. Водовозов предвидел, что на рубеже 1990–2000 гг. «может быть создана автоматическая диагностическая машина, которая в состоянии поставить диагноз глаукомы. Конечно, даже самая совершенная машина не заменит врача, но удешевит его возможности в смысле быстроты и точности диагноза»¹. Разработанная нами более 20 лет назад медицинская нейронинформационная технология продемонстрировала широкие возможности ИНС для ранней диагностики ПОУГ. Однако в полной мере возможности прошедших лет использованы не были, что объясняется низкой компьютерной грамотностью и недостаточной обеспеченностью врачей-офтальмологов персональными компьютерами на рубеже XX–XXI вв. Тем не менее полученный нами опыт позволяет утверждать, что ИНС являются прекрасным инструментом, работающим на благо всего человечества и не представляющим никакой опасности для врача и пациента.

Литература/References

1. Всемирный доклад о проблемах зрения. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2020. [World Vision Report. Geneva: World Health Organization; 2020 (In Russ.)]. Available at: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/328717/9789240017207-rus.pdf>
2. Мовсисян А.Б., Куроедов А.В., Архаров М.А., Прохоренко В.В., Чепурнов И.А. Эпидемиологический анализ заболеваемости и распространенности первичной открытоугольной глаукомы в Российской Федерации. РМЖ. Клиническая офтальмология. 2022; 22 (1): 3–10. [Movsisyan A.B., Kuroedov A.V.,

¹ Водовозов А.М. Новые методы исследования в офтальмологии. В кн: Материалы III съезда офтальмологов СССР. Москва; 1967: 299–332.

- Arharov M.A., Prohorenko V.V., Chepurinov I.A. Epidemiological analysis of the incidence and prevalence of primary open-angle glaucoma in the Russian Federation. *Russian journal of clinical ophthalmology*. 2022; 22 (1): 3–10 (In Russ.). doi: 10.32364/2311-7729-2022-22-1-3-10
3. Нероев В.В. Офтальмология Российской Федерации в цифрах: краткий сборник. Москва; 2021. [Neroev V.V. *Ophthalmology of the Russian Federation in Figures: A Brief Collection*. Moscow; 2021 (In Russ.)].
4. Егоров Е. Ф., Еричев В. П., ред. Национальное руководство по глаукоме для практикующих врачей. 4-е изд., испр. и доп. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2019. [Egorov E.A., Elichev V.P., eds. *National Guidelines for Glaucoma for Practitioners*. 4th ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2019 (In Russ.)].
5. Волков В.В. О разных подходах к диагностике начальной открытоугольной глаукомы. *Офтальмологический журнал*. 1989; 44 (2): 77–80 [Volkov V.V. On different approaches to the diagnosis of early open-angle glaucoma. *Journal of ophthalmology*. 1989; 44 (2): 77–80 (In Russ.)].
6. Горбань А.Н., Россиев Д.А. Нейронные сети на персональном компьютере. Новосибирск: Наука; 1996. [Gorban' A.N., Rossiev D.A. *Neural networks on a personal computer*. Novosibirsk: Science; 1996 (In Russ.)].
7. Горбань А.Н., Дунин-Барковский В.Л., Кирдин А.Н. и др. Нейроинформатика. Новосибирск: Наука. Сибирское предприятие РАН; 1998. [Gorban' A.N., Dunin-Barkovskij V.L., Kirdin A.N., et al. *Neuroinformatics*. Novosibirsk: Science Siberian Enterprise Russian Academy of Sciences; 1998 (In Russ.)].
8. Шевченко Ю.Л., Шихвердиев Н.Н., Оточкин А.В. Прогнозирование в кардиохирургии. Санкт-Петербург: Питер Паблишинг; 1998 [Shevchenko Ju.L., Shihverdiev N.N., Otochkin A.V. *Prognosis in cardiac surgery*. Saint-Petersburg: Peter Publishing; 1998 (In Russ.)].
9. Каталевская Е.А., Каталевский Д.Ю., Тюрников М.И. и др. Перспективы использования искусственного интеллекта в диагностике и лечении заболеваний сетчатки. РМЖ. Клиническая офтальмология. 2022; 22 (1): 36–43. [Katalevskaja E.A., Katalevskij D.Ju., Tjurikov M.I., et al. Prospects for the use of artificial intelligence in the diagnosis and treatment of retinal diseases. *Russian journal of clinical ophthalmology*. 2022; 22 (1): 36–43 (In Russ.)]. doi: 10.32364/2311-7729-2022-22-1-36-43
10. Grzybowski A, Brona P, Lim G, et al. Artificial intelligence for diabetic retinopathy screening: a review. *Eye (Lond)*. 2020; 34 (3): 451–60. doi: 10.1038/s41433-019-0566-0
11. Hwang DK, Chou YB, Lin TC, et al. Optical coherence tomography-based diabetic macula edema screening with artificial intelligence. *J. Chin. Med. Assoc.* 2020; 83 (11): 1034–8. doi: 10.1097/JCMA.0000000000000351
12. Shah A, Clarida W, Amelon R, et al. Validation of automated screening for referable diabetic retinopathy with an autonomous diagnostic artificial intelligence system in a spanish population. *J. Diabetes Sci. Technol.* 2021; 15 (3): 655–63. doi: 10.1177/1932296820906212
13. Комаровских Е.Н., Лазаренко В.И., Ильенков С.С. Ранняя диагностика первичной открытоугольной глаукомы. Красноярск; 2001 [Komarovskih E.N., Lazarenko V.I., Il'nikov S.S. *Early diagnosis of primary open-angle glaucoma*. Krasnoyarsk; 2001 (In Russ.)].
14. Шамшинова А.М., Волков В.В. Функциональные методы исследования в офтальмологии. Москва: Медицина; 1999. [Shamshinova A.M., Volkov V.V. *Functional research methods in ophthalmology*. Moscow: Medicine; 1999 (In Russ.)].

Вклад авторов в работу: Е.Н. Комаровских — замысел и дизайн исследования, сбор данных, их анализ и интерпретация, написание текста статьи, финальная подготовка статьи к публикации, окончательное одобрение варианта статьи для опубликования; Е.В. Подтынных — техническая корректировка текста статьи, участие в финальной стадии подготовки статьи к публикации.

Authors' contribution: E.N. Komarovskikh — concept and design of the study, data collection, analysis and interpretation, writing of the article, the final preparation of the article for publication, the final approval of the version of the article for publication; E.V. Podtynnykh — preparation of the article or its critical revision in terms of significant intellectual content, partial technical adjustment of the article, participation in the final stage of preparing the article for publication.

Поступила: 06.07.2022. Переработана: 24.08.2022. Принята к печати: 25.08.2022
Originally received: 06.07.2022. Final revision: 24.08.2022. Accepted: 25.08.2022

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, ул. Седина, д. 4, Краснодар, 350063, Россия
Елена Николаевна Комаровских — д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры глазных болезней

Краснодарский филиал ФГАУ НМИЦ «МНТК "Микрохирургия глаза" им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, ул. Красных Партизан, д. 6, Краснодар, 350012, Россия

Евгений Викторович Подтынных — врач-офтальмолог

Для контактов: Елена Николаевна Комаровских,
komarovskih_e_n@mail.ru

Kuban State Medical University, 4, Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia
Elena N. Komarovskikh — Dr. of Med. Sci., professor, professor of the department of eye diseases

S.N. Fedorov Eye Microsurgery National Medical Research Center, Krasnodar branch, 6, Krasnykh Partizan St., Krasnodar, 350012, Russia
Evgeny V. Podtynnykh — ophthalmologist

Contact information: Elena N. Komarovskikh,
komarovskih_e_n@mail.ru

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-2-33-39>



Изменение рефракции у детей с ретинопатией недоношенных после транспупиллярной лазеркоагуляции сетчатки

А.В. Мягков^{1✉}, П.В. Розенталь²

¹ АНО «Национальный институт миопии», ул. Михалковская, д. 63б, стр. 2, Москва, 125438, Россия

² ГБУЗ НО «Детская городская клиническая больница № 1 Приокского района Нижнего Новгорода», просп. Гагарина, д. 76, Нижний Новгород, 603081, Россия

Улучшение качества выхаживания недоношенных детей с низкой и экстремально низкой массой тела способствовало повышению их выживаемости. Наряду с увеличением числа таких детей отмечается тенденция к относительно более редкому развитию ретинопатии недоношенных (РН) и более благоприятному ее течению. Современные подходы к хирургическому лечению обеспечили значительное снижение случаев слепоты и инвалидности по зрению по причине РН, однако РН остается одной из наиболее значимых проблем неонатальной офтальмологии, в том числе в связи с развитием рефракционных нарушений. **Целью** работы является оценка динамики рефракции у детей с РН после транспупиллярной лазеркоагуляции сетчатки (ТЛКС) на основе клинического опыта. **Материал и методы.** Проанализированы 5 клинических случаев детей с РН, которые находились на лечении в ГБУЗ НО ДГКБ № 1 в период с 2013 по 2014 г. Всем пациентам по показаниям была проведена ТЛКС в объеме, зависящем от стадии РН. Рефракцию определяли в год и 7 лет. Качество зрительных функций и аксиальную длину глаза определяли в 7 лет. **Результаты.** У всех пациентов в год была выявлена гиперметропия той или иной степени. К 7 годам у одного пациента сформировалась миопия, у одного — эметропия, у остальных — гиперметропия разной степени. Вне зависимости от вида рефракции аксиальная длина глаза оставалась значительно ниже возрастной нормы. Низкое качество зрительных функций обусловлено отсутствием постоянной оптической коррекции и нерегулярным диспансерным наблюдением. **Заключение.** Чаще всего у детей с РН формируется гиперметропическая рефракция в сочетании с короткой аксиальной длиной глаза. Необходимо назначение постоянной оптической коррекции и контроль за ношением очков со стороны родителей и офтальмологов по месту наблюдения.

Ключевые слова: ретинопатия недоношенных; миопия; гиперметропия; астигматизм; лазеркоагуляция сетчатки

Конфликт интересов: отсутствует.

Прозрачность финансовой деятельности: авторы не имеют финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Для цитирования: Мягков А.В., Розенталь П.В. Изменение рефракции у детей с ретинопатией недоношенных после транспупиллярной лазеркоагуляции сетчатки. Российский офтальмологический журнал. 2023; 16 (2): 33-9. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-2-33-39>

Refraction changes in children with retinopathy of prematurity after transpupillary laser coagulation of the retina

Alexander V. Myagkov^{1✉}, Polina V. Rozental²

¹ National Myopia Institute, 63B, Bldg. 2, Mikhalkovskaya St., Moscow, 125438, Russia² Children's City Clinical Hospital No. 1, Prioksky district, Nizhny Novgorod, 76, Gagarina St., Nizhny Novgorod, 603081, Russia
6425908@mail.ru, ceo@okvision.ru

*The improvement in nursing routine of premature babies with low and extremely low body weight has increased their survival rate. Along with the growing number of such children, retinopathy of prematurity (ROP) occurs relatively less often and its outcome becomes more favorable. Modern approaches to the surgical treatment have led to a significant reduction in the incidence of blindness and visual disability caused by ROP. Yet, ROP remains one of the major issues in neonatal ophthalmology, often associated with refractive disorders. **Purpose:** to evaluate the refractive changes in children with ROP after transpupillary laser coagulation of the retina based by clinical experience. **Materials and methods.** We analyzed 5 clinical cases of children with ROP treated in Children's City Clinical Hospital No 1 during the period from 2013 to 2014. All patients underwent retinal transpupillary laser coagulation; its volume determined by the stage of ROP. Eye refraction data were noted at the age of 1 and 7 years. The quality of visual functions and the axial length of the eye were determined at the age of 7. **Results.** All patients had hyperopia of varying degrees at 1 years old. By the age of 7, one patient developed myopia, another one had emmetropia, while the rest of children had hyperopia of varying degrees. Regardless of the refractive error type, the axial length of the eye remained significantly below the age norm. The low quality of visual functions is due to the lack of full-time optical correction and irregular outpatient observation. **Conclusions.** Most often, hyperopia refraction in children with ROP is accompanied by a short axial length of the eye. Full-time optical correction should be prescribed, and spectacle wearing should be monitored by parents and ophthalmologists who observe the patients.*

Keywords: retinopathy of prematurity; myopia; hyperopia; astigmatism; retinal laser photocoagulation

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

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

For citation: Myagkov A.V., Rozental P.V. Refraction changes in children with retinopathy of prematurity after transpupillary laser coagulation of the retina. Russian ophthalmological journal. 2023; 16 (2): 33-9 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-2-33-39>

В последнее десятилетие отмечается значительное улучшение качества выхаживания недоношенных детей с низкой и экстремально низкой массой тела, что обусловило повышение их выживаемости. Для этих детей характерно развитие заболеваний и состояний, связанных с незрелостью организма. Благодаря совершенствованию неонатальной службы Российской Федерации и регламентации всех этапов выхаживания и наряду с постоянным увеличением выживаемости, сегодня достигнуты значительные успехи в диагностике и лечении коморбидных состояний у недоношенных, обеспечивающие повышение качества их жизни в будущем. Одновременно с увеличением числа недоношенных отмечается тенденция к относительно более редкому развитию ретинопатии недоношенных (РН) и более благоприятному ее течению. Современные подходы к хирургическому лечению РН обеспечили значительное снижение случаев слепоты и инвалидности по зрению по этой причине, но, несмотря на это, РН остается одной из наиболее значимых проблем неонатальной офтальмологии [1, 2].

Недоношенные дети, а тем более дети с РН относятся к группе риска по развитию рефракционных нарушений. По данным М.М. Бикбова и соавт. [3], у детей с этой патологией в возрасте одного года жизни встречаются различные изменения рефракции. У детей, перенесших I, II стадию активной РН, как и у детей контрольной группы, чаще всего обнаруживали гиперметропическую рефракцию, что

соответствует возрастным особенностям глаза. При этом значения гиперметропии у детей с последствиями РН были несколько ниже среднего показателя в контроле. Гиперметропический астигматизм также встречался чаще в группах с РН, причем наиболее высокие его значения отмечали у детей в рубцовом периоде с постпороговой РН и задней агрессивной ее формой (ЗАРН). Удельный вес пациентов с миопической рефракцией в рубцовой фазе РН был выше в группах с IV стадией и ЗАРН, получивших в активном периоде заболевания лазерное лечение. Это также касалось миопического астигматизма, который чаще регистрировали в данных группах, включая детей из группы с пороговой стадией [3]. По данным других авторов, наблюдавших детей с предпороговой РН, получивших лечение диодным лазером, через 5 лет наблюдения средний сферический эквивалент составил -2,87 дптр. Большинство детей имели высокую близорукость (32 % глаз) и в меньшей доле незначительную гиперметропию (20 %). Распространенность астигматизма и высокого астигматизма (более -2,00 дптр) составила 79 и 49 % соответственно. Ни у одного из младенцев не было нистагма. Таким образом, большинство пациентов, перенесших диодную лазерную терапию по поводу пороговой РН, имели благоприятные анатомические и визуальные результаты [4]. Такие разнонаправленные данные зависят от анатомических особенностей глазного яблока у детей с РН. В большинстве случаев глазное яблоко недоношенного

ребенка имеет меньший размер в сравнении с глазным яблоком доношенного ребенка. При этом роговица и хрусталик имеют большую толщину, а передняя камера большую глубину [5]. В дальнейшем, по мере роста ребенка, линейные размеры глазного яблока изменяются, аксиальная длина глаза увеличивается, что может приводить к формированию аномального рефрактогенеза.

При анализе накопленного в Российской Федерации значительного опыта клинических наблюдений за недоношенными детьми отчетливо видно, что РН чаще развивается у глубоко недоношенных детей (табл. 1). При этом чем меньше гестационный возраст ребенка, тем меньше степень зрелости сетчатки и выше риск развития РН, а следовательно, выше и риск развития рефракционных нарушений.

ЦЕЛЬ работы — оценить динамику изменений рефракции у детей с РН после транспупиллярной лазеркоагуляции сетчатки (ТЛКС) на основе серии клинических случаев.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В данную работу включены клинические случаи РН у детей, которые находились на лечении в ГБУЗ НО ДГКБ № 1 в период с 2013 по 2014 г. с последующим диспансерным наблюдением. Недоношенные дети, переведенные из роддомов Нижегородской области в реанимационное отделение (ОРИТ) для стабилизации общеклинических показателей, находились под наблюдением в отделении выхаживания новорожденных и недоношенных детей. В соответствии с федеральным порядком оказания медицинской помощи [15] и региональными методическими рекомендациями [16, 17] все дети были обследованы врачом-офтальмологом. Для локализации РН использовали принятое в неонатальной офтальмологии деление глазного дна на зоны (рис. 1):

- 1) внутренняя зона I (задний полюс глаза) — круг (30°) с радиусом, равным удвоенному расстоянию от диска зрительного нерва (ДЗН) до макулы;
- 2) средняя зона II — кольцо (60°), расположенное снаружи от первой зоны до назальной части зубчатой линии и экватора темпоральной части;
- 3) периферическая зона III (130°) — оставшаяся часть сетчатки серповидной формы, расположенная впереди от второй зоны.

Первичное исследование глазного дна осуществляли в возрасте 4 нед жизни или на 31-й неделе постконцептуального возраста (ПКВ) в случае, если гестационный возраст (ГВ) ребенка был менее 27 нед. При выявлении незрелости

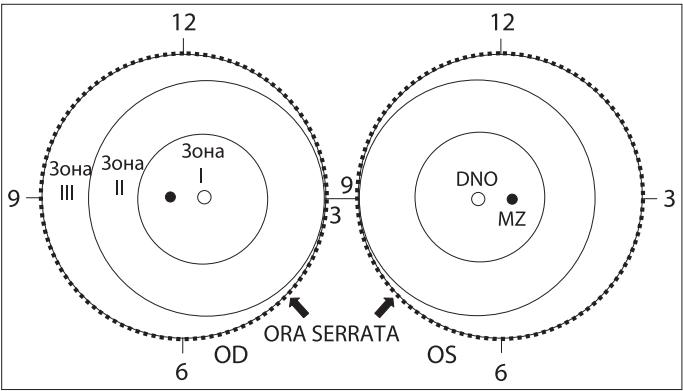


Рис. 1. Схематическое деление глазного дна для диагностики РН. Описание в тексте
Fig. 1. Schematic division of fundus for the diagnosis of ROP. See the text below

сетчатки дети осматривались врачом-офтальмологом каждые 2 нед, а в случае выявления РН осмотры осуществлялись еженедельно до появления показаний к операции коагуляции сетчатки. При появлении признаков агрессивной формы РН периодичность осмотров составляла каждые три дня.

Осмотры глазного дна во время пребывания в стационаре проводили в условиях максимального миопии бинокулярным непрямым офтальмоскопом (БНО) с линзами +20D, +30D и цифровой ретиальной камерой RetCam III с насадкой, дающей угол обзора 130°. Для исключения рефлексорного смыкания век и векорасширения использовали темпоральные блефаростаты по Барракеру с контурными браншами размером не более 5 мм. При цифровой ретиноскопии выполняли не менее 3–4 снимков для получения полного обзора глазного дна.

По достижении возраста 6–8 мес осмотры глазного дна проводили только с использованием БНО. Начиная с возраста 5 лет осмотры (с учетом индивидуальных особенностей пациентов) осуществляли на щелевой лампе с линзами в +60D и +90D.

По показаниям хирургическое лечение РН выполняли методом ТЛКС диодным лазером с длиной волны 810 нм [18, 19]. Диаметр коагулятов составлял около 500 мкм, мощность импульса — 0,1–0,3 мВт, время экспозиции — 0,1–0,2 с, период следования импульсов — 0,15–0,20 с. Оперативное лечение проводили под общим наркозом в условиях медикаментозного

Таблица 1. Частота развития РН у недоношенных детей, по данным исследований российских авторов
Table 1. The frequency of ROP development in premature infants according to studies by Russian authors

Период наблюдения, лет Follow-up time	Число детей Number of children	Гестационный возраст, недель Gestational age, weeks	Масса при рождении, г Birth weight, g	Процент заболеваемости РН Incidence percentage of ROP	Авторы исследования Study authors
3	1016	22–32		74,2	Э.И. Сайдашева и соавт., 2019 [6]
7	2105			26	Е.Ю. Биркун и соавт., 2017 [7]
3	576	до 34	< 2000	17,8	В.Н. Красногорская и соавт., 2019 [8]
3	2149	до 34	< 2500	13,6	О.Г. Леванова, Д.А. Егорчев, 2019 [9]
8	138	23–26	490–1130	87,6	А.М. Ревта, 2020 [10]
6	396	22–29	430–1250	31,8	А.В. Фатеева, С.В. Нефедов, 2020 [11]
3	638	до 35	< 2000	16,3	М.Н. Пономарева и соавт., 2021 [12]
3	4036			19	Д.Р. Насырова и соавт., 2021 [13]
10	2298	24–36	350–2100	34,64	М.А. Шарохин и соавт., 2022 [14]

мидриаза и местного обезболивания (инокаин 0,4 %). Во всех случаях выполняли коагуляцию аваскулярной зоны сетчатки и при необходимости — васкулярной зоны центрального вала между сосудистыми аркадами. Количество нанесенных коагулятов составило от 1200 до 6000 на каждый глаз.

После операции продолжали еженедельное наблюдение в течение не менее 8 нед. В дальнейшем пациенты наблюдались до 6 мес один раз в месяц, далее не менее одного раза в год до достижения семилетнего возраста. В возрасте одного года и старше на каждом осмотре проводили исследование рефракции в условиях циклоплегии. В возрасте 7 лет проводили измерение величины передне-задней (аксиальной) оси (ПЗО) глаза методом оптической биометрии.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Ретроспективно проанализировано 5 клинических случаев детей с РН, рожденных на 28–31-й неделях беременности. Всем пациентам была проведена ТЛКС, объем которой зависел от стадии РН и выраженности экстраретинальной фиброваскулярной пролиферации и сосудистой активности сетчатки (рис. 2). После выписки из стационара пациенты были осмотрены через год и в возрасте 7 лет. Между этими осмотрами пациенты наблюдались по месту жительства. Данные представлены в таблице 2.

Представленные клинические случаи демонстрируют, что изменение рефракции носит различный характер: от гиперметропии до миопии. При этом видно, что аксиальная длина глазного яблока значительно ниже таковой для данной возрастной группы. Например, в случае с миопической рефракцией длина глаза менее возрастной нормы — 21,63 мм, а возможной причиной формирования миопии является высокая преломляющая способность оптической системы глаза. Перинатальные факторы, особенно низкий процентиль массы тела при рождении, и лечение РН приводят к неправильной форме роговицы во взрослом возрасте, тем самым снижая качество оптического изображения и потенциально способствуя снижению остроты зрения и изменению рефракции [20].

Безусловно, на 5 клинических случаях нет возможности сделать выводы о частоте выявления той или иной

патологии, однако такое разнонаправленное формирование рефракционных нарушений вполне соответствует данным литературы. В частности, в работе А.М. Ревты [21] процент миопии у таких детей в возрасте от 3 до 19 лет составил 65–75 %. М.В. Пшеничнов и соавт. [22] выявили рефракционные нарушения в детей с РН в возрасте 8–9 лет в 90,5 % случаев, из них миопическую рефракцию — в 61 % случаев. И.Б. Асташева и соавт. [23] показали, что частота развития миопии у детей в возрасте до 7 лет составила 37 %, в то время как Л.В. Коголева и соавт. [24] отметили встречаемость аномалий рефракции у детей с РН в возрасте от 9 до 18 лет в 92 % случаев, в том числе миопии высокой степени — в 46 %. Наименьшую частоту миопии (17,5 %) у детей в возрасте 3 лет отметили Э.И. Сайдашева и соавт. [25]. Во всех указанных работах отмечено также более частое наличие астигматизма и анизометропии по сравнению с детьми, не перенесшими РН, или перенесшими ее в легкой стадии, не потребовавшей хирургического лечения.

Рассуждая о рефракции и назначении коррекции, мы прежде всего стремимся к достижению максимальной корригированной остроты зрения. В наших клинических случаях практически никто из детей не пользовался оптической коррекцией в постоянном режиме и не посещал офтальмолога регулярно. Удивительна в этой ситуации и роль родителей: несмотря на клиническую значимость РН у своих детей, в большинстве случаев они безответственно относились к назначениям офтальмологов. Результатом этого стало снижение остроты зрения и нарушение бинокулярных функций. С другой стороны, как показало эпидемиологическое исследование, родители детей с миопией без РН, зная о возможных рисках развития осложнений, также не выполняют назначения офтальмологов в полном объеме [26]. Но и гиперметропия, как следует из таблицы 2, являясь более физиологичным видом рефракции в детском возрасте, при наличии анизометропии и астигматизма может привести к развитию не столь грозных, но тоже неблагоприятных рефракционных осложнений, таких как амблиопия и косоглазие. При этом недоношенные дети, вследствие постоянного повышения уровня выходаживания, уже являются существенной частью популяции. Учитывая, что рефрактогенез завершается

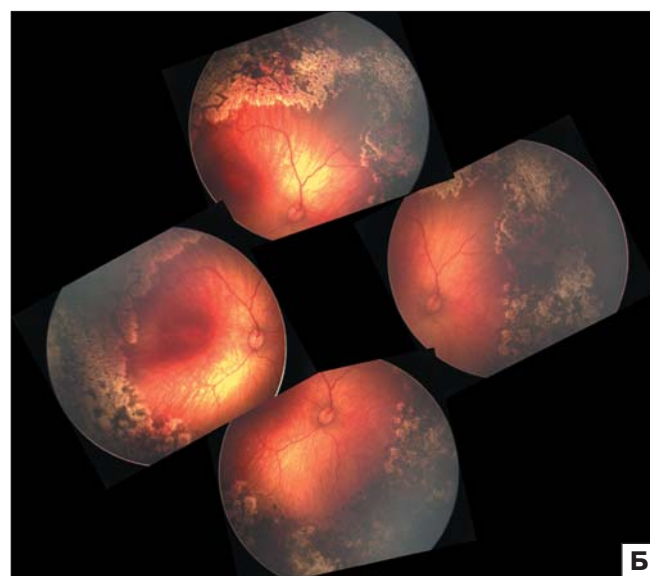
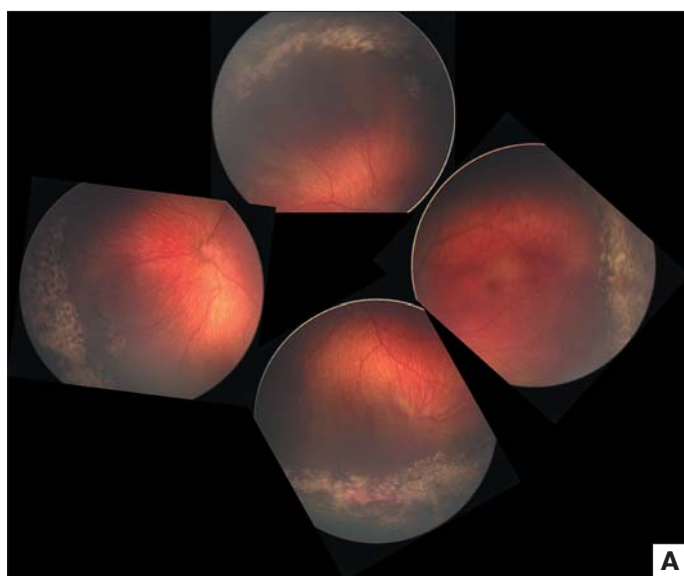


Рис. 2. Офтальмоскопическая картина у детей с РН III стадии (А) и ЗАРН (Б) после проведенной ЛКС

Fig. 2. Ophthalmoscopic picture in children with ROP stage III (A) and aggressive posterior ROP (AP ROP) (B) after retinal transpupillary laser coagulation

Таблица 2. Сводные данные изменения рефракции у наблюдаемых пациентов
Table 2. Summary of refractive changes in observed patients

Возраст при рождении, нед Birth age, weeks	Пол Gen-der	Масса при рождении, г Birth weight, g	Оценка по шкале Апгар, балл Apgar score, point	Глаз Eye	Стадия РН The ROP stage	Рефракция в год, дптр Refraction at 1 year old, D	Рефракция в 7 лет, дптр Refraction at 1 years old, D	Вид коррекции и ее постоянство Type of correction and its constancy	Сопутствующие изменения Concomitant changes	Максимальная скорректированная острота зрения Best corrected visual acuity	ПЗО, мм, AL, mm
26	Ж F	970	3/4	Правый Right	III	sph +2,5 cyl +1,5 ax 80°	sph +0,5 cyl +1,5 ax 80°	Очки периодически, постоянная коррекция с 5 лет Glasses from time to time, full-time correction since 5 years old	Сходящееся содружественное косоглазие Convergent concomitant strabismus	1,0	20,66
				Левый Left	III	sph +4,0 cyl +1,5 ax 90°	sph +2,0 cyl +1,5 ax 90°			1,0	20,13
25	Ж F	686	4/4	Правый Right	III	sph +1,75	sph -1,5 cyl -1,0 ax 164°	Коррекцией не пользовались No correction	Сходящееся содружественное косоглазие Convergent concomitant strabismus	0,1	21,63
				Левый Left	III	sph +2,0	sph -1,25 cyl -1,0 ax 162°			0,3	21,63
26	М M	800	5/6	Правый Right	ЗАРН AP ROP	sph +3,0 cyl +1,0 ax 90°	sph +5,25 cyl +0,75 ax 95°	Постоянная очковая коррекция Full-time glasses correction		1,0	21,48
				Левый Left	ЗАРН AP ROP	sph +15,0	sph +14,0	Мягкие контактные линзы +18,0 дптр постоянно + окклюзия Full-time soft contact lens +18,0 D and eye occlusion	Ленсвитректомия (в возрасте 5 мес), сходящееся содружественное косоглазие Lensectomy-vitreotomy (at the 5 month age), convergent concomitant strabismus	0,02	18,61
31	Ж F	1350	7/7	Правый Right	III	sph +2,0	sph +0,5	Коррекцией не пользовались No correction		1,0	20,99
				Левый Left	III	sph +2,0	sph +0,0 cyl +0,5 ax 90°			1,0	21,14
31	Ж F	1720	4/5	Правый Right	III	sph +3,25 cyl +1,0 ax 104°	sph +2,0 cyl +1,0 ax 98°	Очки не постоянно Glasses from time to time	Сходящееся содружественное косоглазие Convergent concomitant strabismus	0,7	20,76
				Левый Left	III	sph +3,5 cyl +1,25 ax 97°	sph +2,0 cyl +1,25 ax 90°			0,7	20,78

в среднем к 7 годам жизни, особую важность приобретает долгосрочное наблюдение недоношенного пациента: с момента рождения вплоть до младшего школьного возраста [27]. У большинства пациентов происходило уменьшение силы рефракции, но все же к 7 годам превалировала гиперметропия, что коррелирует с данными ряда исследований. В частности, D. Petursdóttir и соавт. [28] на протяжении более 25 лет проводили измерения рефракции и аксиальной длины глаза людей, рожденных недоношенными в 1988–1990-х гг. При этом в возрасте 6 мес отмечали разницу в рефракции детей, перенесших операцию коагуляции сетчатки по поводу РН, и детей, перенесших РН в легкой форме, а также доношенных детей. У детей после хирургического лечения отмечали рефракцию, близкую к эметропической, притом что у детей двух других групп отмечали слабую гиперметропическую рефракцию. Однако начиная с 3–4 лет отмечена тенденция к уменьшению указанной разницы, а к 25 годам, согласно статистическим данным, различие становилось менее 1 дптр. Чаще отмечали астигматизм (также с тенденцией уменьшения с возрастом) и анизометропию с сохранением ее в течение всего периода наблюдения [28]. Несмотря на высокий процент аномалий рефракции у недоношенных детей, перенесших операцию ТЛКС, по нашим данным и данным литературы, их подавляющее большинство имеет гиперметропическую рефракцию слабой и средней степени, что может рассцениваться как физиологическая норма для детей [29].

На основании результатов наблюдения и данных литературы можно сделать следующие **ВЫВОДЫ**.

1. Наиболее часто у детей с РН формируется гиперметропическая рефракция в сочетании с короткой аксиальной длиной глаза.

2. Необходимо регулярное динамическое наблюдение за изменением рефракции с целью коррекции оптической силы назначаемых очков для достижения максимальной скорректированной остроты зрения и профилактики симптомов дезадаптации.

3. Кроме своевременной диагностики и лечения РН нужно акцентировать внимание родителей на важности оптической коррекции и соблюдении рекомендаций офтальмолога.

Литература/References

- Асташева И.Б., Сидоренко Е.И., Тумасян А.Р. и др. Динамика частоты ретинопатии недоношенных в Москве. *Современные технологии в офтальмологии*. 2020; 4 (35): 207–8. [Astasheva I.B., Sidorenko E.I., Tumasyan A.R., et al. Dynamics of the frequency of retinopathy of prematurity in Moscow. *Sovremennye tekhnologii v oftalmologii*. 2020; 4 (35): 207–8 (In Russ.)]. doi.org/10.25276/2312-4911-2020-4-207-208
- Катаргина Л.А., Арестова Н.Н., Михайлова Л.А. Достижения детской офтальмологии в Российской Федерации за 10 лет. *Российская педиатрическая офтальмология*. 2018; 13 (2): 62–6. [Katargina L.A., Arestova N.N., Mikhailova L.A. Achievements of pediatric ophthalmology in the Russian Federation for 10 years. *Rossiyskaya pediatricheskaya oftalmologiya*. 2018; 13 (2): 62–6 (In Russ.)]. doi.org/10.18821/1993-1859-2018-13-2-62-66
- Бикбов М.М., Зайнутдинова Г.Х., Файзуллина А.С. Исследование рефракции у детей с ретинопатией недоношенных в рубцовой фазе. *Точка зрения. Восток — Запад*. 2015; 1: 206–9. [Bikbov M.M., Zajnutdinova G.Kh., Fajzullina A.S. Study of refraction in children with retinopathy of prematurity in the scar phase. *Tochka zreniya. Vostok — Zapad*. 2015; 1: 206–9 (In Russ.)].
- Nguyen PH, Catt C, Nguyen TX, Pham VT. Refractive outcome of prethreshold retinopathy of prematurity treated by diode laser: follow-up at 5 years. *Clin Ophthalmol*. 2015; 9: 1753–8. doi: 10.2147/OPTH.S84077
- Fieß A, Nauen H, Mildnerberger E, et al. Ocular geometry in adults born extremely, very and moderately preterm with and without retinopathy of prematurity: results from the Gutenberg Prematurity Eye Study. *Br. J. Ophthalmol*. 2022 Mar 10; bjophthalmol-2021-320907. doi: 10.1136/bjophthalmol-2021-320907
- Сайдашева Э.И., Буяновская С.В., Ковшов Ф.В. Сравнительный анализ частоты и тяжести активной ретинопатии недоношенных в зависимости от степени зрелости ребенка за периоды наблюдения 2009–2011 и 2012–2014 гг. в неонатальном центре Санкт-Петербурга. *Российская педиатрическая*

- офтальмология*. 2019; 14 (1): 12–7. [Sajdasheva E.I., Buyanovskaya S.V., Kovshov F.V. Comparative analysis of the frequency and severity of active retinopathy of prematurity depending on the degree of maturity of the child during the observation periods 2009–2011 and 2012–2014 in the neonatal center of St. Petersburg. *Rossiyskaya pediatricheskaya oftalmologiya*. 2019; 14 (1): 12–7 (In Russ.)]. doi.org/10.17816/1993-1859-2019-14-1-4-12-17
- Биркун Е.Ю., Сорокина С.А., Березовская Т.А., Сайдашева Э.И. Организация офтальмологической помощи детям с ретинопатией недоношенных в Республике Крым. *Российская педиатрическая офтальмология*. 2017; 12 (4): 216–8. [Birkun E.Yu., Sorokina S.A., Berezovskaya T.A., Sajdasheva E.I. Organization of ophthalmological care for children with retinopathy of prematurity in the Republic of Crimea. *Rossiyskaya pediatricheskaya oftalmologiya*. 2017; 12 (4): 216–8 (In Russ.)]. doi.org/10.18821/1993-1859-2017-12-4-216-218
- Красногорская В.Н., Гусев А.Н., Сыромуклова А.С. Факторы риска ретинопатии недоношенных на различных сроках гестации. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2019; 2 (76): 11–3. [Krasnogorskaya V.N., Gusev A.N., Syromuklova A.S. Risk factors for retinopathy of prematurity at various gestation periods. *Tikhookeanskij meditsinskij zhurnal*. 2019; 2 (76): 11–3 (In Russ.)]. doi.org/10.17238/PmJ1609-1175.2019.2.11-14
- Леванова О.Г., Егорчев Д.А. Анализ факторов риска развития ретинопатии у недоношенных в отделениях второго этапа выхаживания Кировского областного клинического перинатального центра. *Вятский медицинский вестник*. 2019; 1 (61): 13–6. [Levanova O.G., Egorchev D.A. Analysis of risk factors for the development of retinopathy in premature infants in the departments of the second stage of nursing of the Kirov Regional Clinical Perinatal Center. *Vyatskij meditsinskij vestnik*. 2019; 1 (61): 13–6 (In Russ.)].
- Ревта А.М. Ретинопатия недоношенных у детей со сроком гестации менее 27 недель. *Современные технологии в офтальмологии*. 2020; 4 (35): 221–2. [Revta A.M. Retinopathy of prematurity in children with a gestation period of less than 27 weeks. *Sovremennye tekhnologii v oftalmologii*. 2020; 4 (35): 221–2 (In Russ.)]. doi.org/10.25276/2312-4911-2020-4-221-222
- Фатеева А.В., Нефедов С.В. Опыт работы и результаты специализированной офтальмологической помощи недоношенным новорожденным с ретинопатией недоношенных в БУ «Сургутский клинический перинатальный центр» за 2014–2019 годы. *Здравоохранение Югры: опыт и инновации*. 2020; 2 (23): 28–33. [Fateeva A.V., Nefedov S.V. Work experience and results of specialized ophthalmological care for premature newborns with retinopathy of prematurity in the Surgut Clinical Perinatal Center for 2014–2019. *Zdravookhraneniye Yugry: opyt i innovatsii*. 2020; 2 (23): 28–33 (In Russ.)].
- Пономарева М.Н., Починок Е.М., Фомина Е.В. и др. Особенности офтальмологического статуса и факторы риска у пациентов с ретинопатией недоношенных. *Медицинская наука и образование Урала*. 2021; 22 (3): 67–70. [Ponomareva M.N., Pochinok E.M., Fomina E.V., et al. Features of ophthalmological status and risk factors in patients with retinopathy of prematurity. *Meditsinskaya nauka i obrazovanie Urala*. 2021; 22 (3): 67–70 (In Russ.)]. doi.org/10.36361/1814-8999-2021-22-3-67-70
- Насырова Д.Р., Усманова Г.М., Сомова А.Б., Ханова Ю.И. Анализ частоты встречаемости ретинопатии недоношенных, по данным Республиканской детской клинической больницы за 2018–2020 гг. *Точка зрения. Восток — Запад*. 2021; 2: 60–2. [Nasyrova D.R., Usmanova G.M., Somova A.B., Khanova Yu.I. Analysis of the frequency of retinopathy of prematurity according to the data of the Republican Children's Clinical Hospital for 2018–2020. *Tochka zreniya. Vostok — Zapad*. 2021; 2: 60–2 (In Russ.)]. doi.org/10.25276/2410-1257-2021-2-60-62
- Шарохин М.А., Мамулат Д.Р., Белоусова К.А., Плисов И.Л., Соловьева В.В. Скрининг, наблюдение и лечение недоношенных детей. *Современные технологии в офтальмологии*. 2022; 1 (41): 371–5. [Sharokhin M.A., Mamulat D.R., Belousova K.A., Plisov I.L. Screening, monitoring and treatment of premature babies. *Sovremennye tekhnologii v oftalmologii*. 2022; 1 (41): 371–5 (In Russ.)]. doi: 10.25276/2312-4911-2022-1-371-375
- Порядок оказания медицинской помощи детям при заболеваниях глаза, его придаточного аппарата и орбиты. Москва; 2012. [The procedure for providing medical care to children with diseases of the eye, its appendage and orbit. Moscow; 2012 (In Russ.)].
- Халецкая О.В., Нестеров С.Л., Розенталь П.В. Ретинопатия недоношенных. *Методические рекомендации*. Нижний Новгород; 2013. [Kraletskaya O.V., Nesterov S.L., Rozental' P.V. Retinopathy of prematurity. *Methodological recommendations*. Nizhny Novgorod; 2013 (In Russ.)].
- Розенталь П.В. Офтальмоскопическая диагностика ретинопатии недоношенных. *Методические рекомендации*. Нижний Новгород; 2013. [Rozental' P.V. Ophthalmoscopic diagnosis of retinopathy of prematurity. *Methodological recommendations*. Nizhny Novgorod; 2013 (In Russ.)].
- Буяновская С.В., Розенталь П.В. Первый опыт хирургического лечения активной ретинопатии недоношенных в Нижегородском регионе. *Медицинский альманах*. 2013; 6 (30): 117–20. [Buyanovskaya S.V., Rozental' P.V. The first experience of surgical treatment of active retinopathy of prematurity in the Nizhny Novgorod region. *Meditsinskij almanakh*. 2013; 6 (30): 117–20 (In Russ.)].

19. Розенталь П.В., Сайдашева Э.И., Буяновская С.В. Опыт организации лазерного лечения ретинопатии недоношенных в Нижнем Новгороде. *Детская медицина Северо-Запада*. 2013; 4 (4): 18–20. [Rozenal P.V., Saidasheva E.I., Buyanovskaya S.V. The experience of organization laser treatment of retinopathy of prematurity in the Nizhny Novgorod. *Children's Medicine of the North-West*. 2013; 4 (4): 18–20 (In Russ.)].
20. Fieß A, Berger LA, Riedl JC, et al. The role of preterm birth, retinopathy of prematurity and perinatal factors on corneal aberrations in adulthood: Results from the Gutenberg prematurity eye study. *Ophthalmic Physiol Opt*. 2022; 42 (6): 1379–89. doi.org/10.1111/opo.13038
21. Ревта А.М. Отдаленные результаты лазеротерапии у недоношенных детей. *Современные технологии в офтальмологии*. 2018; 1: 289–91. [Revta A.M. Long-term results of laser therapy in premature infants. *Sovremennye tekhnologii v oftal'mologii*. 2018; 1: 289–91 (In Russ.)].
22. Пшеничных М.В., Коленко О.В., Егоров В.В., Сорокин Е.Л. Состояние зрительных функций у детей в отдаленном послеоперационном периоде лазерного лечения пороговых стадий ретинопатии недоношенных. *Офтальмология*. 2018; 15 (2S): 18–23. [Pshenichnov M.V., Kolenco O.V., Egorov V.V., Sorokin E.L. Visual functions in children in remote postoperative period after laser treatment of threshold stages of retinopathy of prematurity. *Ophthalmology in Russia*. 2018; 15 (2S): 18–23 (In Russ.)]. doi.org/10.18008/1816-5095-2018-2S-18-23
23. Асташева И.Б., Лобанова И.В., Обрубов С.А., Таранова Ю.В., Володин Д.П. Особенности формирования рефракции и коррекции аметропий у детей, родившихся недоношенными. *Российская детская офтальмология*. 2019; 1: 11–5. [Astasheva I.B., Lobanova I.V., Obrubov S.A., Taranova Yu.V., Volodin D.P. Features of the formation of refraction and correction of ametropia in children born prematurely. *Rossiyskaya detskaya oftalmologiya*. 2019; 1: 11–5 (In Russ.)]. doi.org/10.25276/2307-6658-2019-1-11-15
24. Коголева Л.В., Катаргина Л.А., Судовская Т.В., Круглова Т.Б., Бобровская Ю.А. Результаты длительного наблюдения глубоко недоношенных детей с ретинопатией. *Вестник офтальмологии*. 2020; 136 (5): 39–45. [Kogoleva L.V., Katargina L.A., Sudovskaya T.V., Kruglova T.B., Bobrovskaya Yu.A. Results of long-term observation of extremely premature babies with retinopathy. *Vestnik oftalmologii*. 2020; 136 (5): 39–45 (In Russ.)]. doi.org/10.17116/oftalma202013605139
25. Сайдашева Э.И., Буяновская С.В., Алексеев Ю.А. и др. Диспансерное офтальмологическое наблюдение недоношенных детей в Санкт-Петербурге: итоги и перспективы. *Профилактическая и клиническая медицина*. 2021; 1 (78): 53–7. [Saidasheva E.I., Buynovskaya S.V., Alekseev Yu.A., et al. Ophthalmological examination of premature children in Saint-Petersburg: results and prospects. *Preventive and clinical medicine*. 2021; 1 (78): 53–7 (In Russ.)]. doi: 10.47843/2074-9120_2021_1_53
26. Мягков А.В., Поскребышева Ж.Н., Жабина О.А., Мягков Д.А. Эпидемиология миопии у детей Российской Федерации и анализ методов ее контроля. *The EYE ГЛАЗ*. 2021; 23 (2): 7–18. [Myagkov A.V., Poskrebysheva Z.N., Zhabina O.A., Myagkov D.A. Epidemiology of myopia in children of the Russian Federation and analysis of its control methods. *The EYE GLAZ*. 2021; 23 (2): 7–18 (In Russ.)]. doi.org/10.33791/2222-4408-2021-2-7-18
27. Сайдашева Э.И., Сомов Е.Е., Фомина Н.В. *Избранные лекции по неонатальной офтальмологии*. Санкт-Петербург: Издательство «Нестор-История»; 2006. [Sajdasheva E.I., Somov E.E., Fomina N.V. *Selected lectures on neonatal ophthalmology*. Sankt-Peterburg: Izdatel'stvo "Nestor-Istoriya"; 2006 (In Russ.)].
28. Pétursdóttir D, Holmström G, Larsson E. Refraction and its development in young adults born prematurely and screened for retinopathy of prematurity. *Acta Ophthalmol*. 2022; 100 (2): 189–95. doi: 10.1111/aos.14766
29. Петрачкова М.С., Жукова О.В. Особенности рефрактогенеза у детей с пороговыми стадиями ретинопатии недоношенных после выполненной лазеркоагуляции сетчатки. *Вестник Оренбургского государственного университета*. 2014; 12 (173): 255–6. [Petrachkova M.S., Zhukova O.V. Features of refractogenesis in children with threshold stages of retinopathy of prematurity after retinal laser coagulation. *Vestnik Orenburgskogo gosudarstvennogo universiteta*. 2014; 12 (173): 255–6 (In Russ.)].

Вклад авторов в работу: А.В. Мягков — концепция и дизайн исследования, написание и редактирование текста; П.В. Розенталь — написание текста, сбор и обработка материала.

Authors' contributions: A.V. Myagkov — research concept and design, text writing and final editing; P.V. Rozenal — data collection and statistical processing, text writing.

Поступила: 11.01.2023. Переработана: 04.02.2023. Принята к печати: 06.02.2023

Originally received: 11.01.2023. Final revision: 04.02.2023. Accepted: 06.02.2023

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

АНО «Национальный институт миопии», ул. Михалковская, д. 63Б, стр. 2, Москва, 125438, Россия

Александр Владимирович Мягков — д-р мед. наук, профессор, директор, ORCID 0000-0002-4130-4815

ГБУЗ НО «Детская городская клиническая больница № 1 Приокского района Нижнего Новгорода», просп. Гагарина, д. 76, Нижний Новгород, 603081, Россия

Полина Владимировна Розенталь — врач-офтальмолог, ORCID 0000-0002-5686-6482

Для контактов: Александр Владимирович Мягков, 6425908@mail.ru, ceo@okvision.ru

ANO "National Myopia Institute", 63B, stroenie 2, Mikhalkovskaya St., Moscow, 125438, Russia

Alexander V. Myagkov — Dr. of Med. Sci., professor, director, ORCID 0000-0002-4130-4815

GBUZ NO "Children's City Clinical Hospital No. 1 of Prioksky district of Nizhny Novgorod", 76 Gagarina St., Nizhny Novgorod, 603081, Russia

Polina V. Rozenal — ophthalmologist, ORCID 0000-0002-5686-6482

Contact information: Alexander V. Myagkov, 6425908@mail.ru, ceo@okvision.ru

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-2-40-46>



Эхографические диагностические критерии передней ишемической оптической нейропатии и оптического неврита

В.В. Нероев^{1, 2}, Т.Н. Киселева¹, Е.К. Елисеева¹ , А.В. Баева², К.В. Луговкина¹, М.В. Рябина¹, В.Э. Танковский¹

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

Цель работы — определить объективные эхографические критерии для дифференциальной диагностики передней ишемической оптической нейропатии (ПИОН) и оптического неврита (ОН). **Материал и методы.** Обследовано 60 пациентов в возрасте от 40 до 60 лет (в среднем $40,36 \pm 8,23$ года), из них 30 пациентов с подозрением на ПИОН и 30 — с подозрением на ОН. Группу контроля составили 40 здоровых добровольцев. Помимо стандартного офтальмологического обследования всем пациентам выполняли ультразвуковое исследование зрительного нерва (ЗН) с измерением толщины ЗН и акустической плотности (АП) паренхимы и оболочек ЗН. Оценка кровотока в ретробульбарных сосудах осуществлялась в режимах цветового доплеровского картирования и импульсной доплерографии. **Результаты.** Средние эхографические показатели толщины ЗН у пациентов с ПИОН и ОН достоверно не различались. У пациентов с ОН отмечалось статистически значимое снижение среднего показателя АП ЗН по сравнению с таковым у пациентов с ПИОН и у здоровых добровольцев ($106,02 \pm 5,40$, $146,58 \pm 9,70$ и $135,3 \pm 2,1$ у. е. соответственно). Значения АП ЗН у всех пациентов с ПИОН оказались не менее 133 у. е., при ОН — не более 132 у. е. Оценка параметров гемодинамики в сосудах глаза продемонстрировала статистически достоверное снижение максимальной систолической (V_{syst}) и конечной диастолической (V_{diast}) скорости кровотока в центральной артерии сетчатки и медиальных и латеральных задних коротких цилиарных артериях (ЗКЦА) у пациентов с ПИОН (в 2 раза) по сравнению с ОН и в норме ($p < 0,001$). Достоверных различий между показателями кровотока у пациентов с ОН и здоровых добровольцев не отмечено. Не обнаружено также достоверных межгрупповых различий показателей гемодинамики в глазной артерии ($p > 0,05$). **Заключение.** Показатели АП ЗН и параметры линейной скорости кровотока V_{syst} и V_{diast} в медиальных и латеральных ЗКЦА можно отнести к диагностическим критериям ПИОН и ОН.

Ключевые слова: зрительный нерв; ультразвуковое исследование; передняя ишемическая оптическая нейропатия; оптический неврит; акустическая плотность; кровоток; задние короткие цилиарные артерии

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Нероев В.В., Киселева Т.Н., Елисеева Е.К., Баева А.В., Луговкина К.В., Рябина М.В., Танковский В.Э. Эхографические диагностические критерии передней ишемической оптической нейропатии и оптического неврита. Российский офтальмологический журнал. 2023; 16 (2): 40-6. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-2-40-46>

Ultrasound diagnostic criteria of anterior ischemic optic neuropathy and optic neuritis

Vladimir V. Neroev^{1, 2}, Tatiana N. Kiseleva¹, Elena K. Eliseeva¹ ✉, Alena V. Baeva², Kseniya V. Lugovkina¹, Marina V. Ryabina¹, Vladimir E. Tankovsky¹

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

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

Purpose: to determine objective echographic criteria for the differential diagnosis of anterior ischemic optic neuropathy (AION) and optic neuritis (ON). **Material and methods.** The research involved 60 patients aged 40 to 60 years, including 30 patients with suspected AION and 30 patients with suspected ON. The control group consisted of 40 healthy volunteers. In addition to the standard ophthalmological examination, all patients underwent ultrasound optic nerve's examination with measurement of the optic nerve thickness and acoustic density (AD) of the parenchyma and optic nerve sheaths. Assessment of blood flow in retrobulbar vessels was carried out in the modes of Color Doppler Imaging and pulse dopplerography. **Results.** There were no statistically significant differences in average echographic parameters of the optic nerve's thickness between the groups of patients with AION and ON. In patients with ON there was a statistically significant decrease in the average AD index compared to that in patients with AION and in healthy volunteers (106.02 ± 5.40 y. e., 146.58 ± 9.70 y.e. and 135.3 ± 2.1 y. e., accordingly). The AD values in all patients with AION exceeded 133 y. e., in patients with ON this index was less than 132 y. e. Evaluation of hemodynamic parameters in the vessels of the eye demonstrated a statistically significant decrease in the peak systolic velocity (V_{syst}) and end-diastolic velocity (V_{diast}) blood flow in the central retinal artery and medial and lateral short posterior ciliary arteries in patients with AION (in 2-fold) compared with ON and normal indices ($p < 0.001$). There were no statistically significant differences between parameters of blood flow in patients with ON and in healthy volunteers. In addition, there were no significant intergroup differences of hemodynamic parameters of the ophthalmic artery ($p > 0.05$). **Conclusions.** AD of the optic nerve and parameters of blood flow velocities (V_{syst} and V_{diast}) in medial and lateral short posterior ciliary arteries can be attributed to the diagnostic criteria of the AION and ON.

Keywords: optic nerve; ultrasound examination; anterior ischemic optic neuropathy; optic neuritis; acoustic density; blood flow; posterior short ciliary arteries

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

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., Baeva A.V., Lugovkina K.V., Tankovsky V.E. Ultrasound diagnostic criteria of anterior ischemic optic neuropathy and optic neuritis. Russian ophthalmological journal. 2023; 16 (2): 40-6 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-2-40-46>

Заболевания зрительного нерва (ЗН) по-прежнему остаются одной из актуальных проблем клинической офтальмологии, поскольку в 12% случаев приводя к инвалидизации лиц трудоспособного возраста. Среди поражений ЗН наиболее часто встречаются оптические невриты (ОН) и передняя ишемическая оптическая нейропатия (ПИОН) [1, 2].

ПИОН — острая ишемия переднего отдела ЗН, характеризующаяся быстрым и стойким снижением зрительных функций с последующим развитием полной или частичной атрофии ЗН. Распространенность заболевания составляет 2,3–10,2 на 100 тыс. населения. ПИОН отмечается преимущественно у лиц среднего и пожилого возраста (старше 40 лет) и возникает в результате нарушения кровообращения в системе задних коротких цилиарных артерий (ЗКЦА), кровоснабжающих ЗН. К наиболее частым причинам ишемического поражения ЗН относятся атеросклероз и артериальная гипертензия, окклюзии сонных артерий, сахарный диабет, васкулит и др. [1–3].

ОН — острая полиэтиологическая патология, поражающая ЗН вследствие воспалительного или демиелинизирующего процесса, приводящая к значительному снижению остроты зрения. Существуют различные причины, вызыва-

ющие ОН, среди них преобладают аутоиммунные заболевания, инфекционные поражения и паранеопластические процессы, демиелинизирующие заболевания центральной нервной системы. ОН встречается как у лиц молодого, так и среднего возраста (от 18 до 50 лет). В 22–25% случаев ОН приводит к развитию частичной или полной атрофии ЗН [4, 5]. По клинической картине ОН подразделяют на папиллит с поражением интраокулярного отдела ЗН, проявляющийся в виде отека диска зрительного нерва (ДЗН), и ретробульбарный неврит — с вовлечением в процесс интраорбитального отдела ЗН. При ретробульбарном неврите патологические проявления на глазном дне часто отсутствуют, в таких случаях существенную роль в диагностике заболевания играют методы нейровизуализации и функциональные исследования [6].

ПИОН и ОН могут иметь схожую клиническую картину, трудности дифференциальной диагностики возникают в основном у лиц среднего возраста [7–9]. В отечественной и зарубежной литературе представлены сведения об использовании в дифференциальной диагностике ПИОН и ОН различных инструментальных методов, включающих электрофизиологические исследования (ЭФИ), оптическую

когерентную томографию (ОКТ), флюоресцентную ангиографию (ФАГ), магнитно-резонансную томографию (МРТ). Однако до сих пор ведется поиск новых диагностических критериев на основе использования неинвазивных и простых методов исследования ЗН [10, 11].

В настоящее время ультразвуковое исследование (УЗИ) применяется для измерения биометрических параметров ЗН и определения его структурных характеристик [9]. Доказана высокая информативность цветового доплеровского картирования (ЦДК) и импульсной доплерографии (ИД) в диагностике и определении тактики лечения сосудистой патологии глаза [2]. Преимуществами УЗИ являются неинвазивность, доступность, воспроизводимость результатов, возможность многократного использования и исследования глазного кровотока при непрозрачных оптических средах, метод не требует введения контрастных веществ и исключает лучевую нагрузку.

ЦЕЛЬ работы — определение объективных эхографических критериев для дифференциальной диагностики ПИОН и ОН.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

С января 2020 г. по июнь 2022 г. обследовано 60 пациентов в возрасте 40–60 лет, из них 30 пациентов с подозрением на ПИОН (средний возраст — $52,92 \pm 4,76$ года) и 30 пациентов с подозрением на ОН (средний возраст — $47,25 \pm 4,98$ года). Группа контроля сопоставимого полового и возрастного состава включала 40 здоровых добровольцев.

Помимо стандартного офтальмологического обследования, включающего визометрию, биомикроскопию, тонометрию, офтальмоскопию, компьютерную периметрию, всем пациентам проводили УЗИ ЗН с помощью многофункционального сканера Voluson E8 (GE Healthcare) и линейного датчика с частотой 10,0–18,5 МГц при средне-низких значениях коэффициента усиления сигнала (Gain) по представленной ранее методике [8]. Акустическую мощность диагностического прибора корректировали с учетом соответствующих рекомендаций международных профессиональных организаций (Food and Drug Administration (FDA), Американского института ультразвука в медицине (AIUM)), согласно которым экспозицию и интенсивность выходного акустического сигнала снижают до уровня, позволяющего регистрировать изображение оптимального качества [12].

Оценка акустических характеристик включала определение хода ЗН в орбите (изменен или не изменен), его эхогенности на всем протяжении и внутренней структуры паренхимы и оболочек (однородная или неоднородная). С помощью аксиального горизонтального сканирования ЗН на расстоянии 3 мм от центра ДЗН измеряли толщину ЗН обоих глаз с оболочками (ТОЗН) и без оболочек (ТБОЗН). При помощи эходенситометрии в режиме «серой шкалы» осуществлялась оценка акустической плотности (АП) паренхимы и оболочек ЗН с построением двухмерных гистограмм в трех точках и расчетом среднего значения в условных единицах (у. е.) цифрового анализа изображения.

Кроме того, выполняли УЗИ в режиме ЦДК и ИД для исследования кровотока в орбитальных сосудах: глазной артерии (ГА), центральной артерии сетчатки (ЦАС), ЗКЦА с латеральной и медиальной стороны (лат. ЗКЦА и мед. ЗКЦА). Регистрировали основные количественные параметры гемодинамики в сосудах: максимальную систолическую скорость кровотока (V_{syst}), конечную диастолическую скорость кровотока (V_{diast}) и индекс резистентности (RI).

По показаниям дополнительно проводились ЭФИ, ОКТ, МРТ с анализом изображений головного мозга, ла-

бораторные исследования и консультации смежных специалистов (невролога, кардиолога, ревматолога и др.)

Статистическая обработка данных проводилась на персональном компьютере с помощью программы Microsoft Excel, 2019. Достоверность результатов определялась по критерию Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Показатели максимально скорректированной остроты зрения (МКОЗ) у пациентов обеих групп были сопоставимы и варьировали от 0,3 до 1,0. Внутриглазное давление (ВГД) находилось в пределах нормальных значений. Компьютерная периметрия показала наличие скотом и квадрантных выпадений поля зрения как при ПИОН, так и при ОН. В 20% (6 глаз) случаях с ПИОН наблюдались типичные альтитудинальные скотомы.

Офтальмоскопическое исследование при ПИОН показало в 70% случаев (21 глаз) отек ДЗН с единичными геморрагиями на ДЗН и в перипапиллярной зоне — 20% (6 глаз), в остальных случаях отмечалось побледнение ДЗН с изменением калибра и хода ретинальных сосудов. У 12 (40%) из 30 пациентов с ОН патологические изменения на глазном дне не визуализировались.

При проведении эхографии орбиты на глазах с ОН у 9 (30%) из 30 пациентов определялась неоднородность внутренней структуры ЗН, преимущественно в области переднего отдела ретробульбарной части. Лишь у 3 (10%) пациентов на эхограмме при вертикальном поперечном сканировании выявлялись изменения в виде анэхогенного полумесяца или кольца вокруг паренхимы ЗН — «симптом бублика». У 12 (40%) из 30 пациентов с ОН на эхограмме выявлялась проминенция ДЗН.

У пациентов с ПИОН эхоструктура ЗН пораженного глаза не отличалась от таковой на парном здоровом глазу, проминенция ДЗН визуализировалась у большинства пациентов (26 глаз, 86%).

Биометрическая оценка поперечного диаметра ретробульбарного отдела ЗН показала отсутствие межгрупповых достоверных изменений средних показателей толщины ЗН при ПИОН и ОН. У всех пациентов с ПИОН и ОН определялось умеренное расширение периневрального пространства с утолщением оболочек ЗН, средние значения ТБОЗН и ТОЗН при ПИОН составили $2,65 \pm 0,19$ и $5,10 \pm 0,39$ мм соответственно; в группе с ОН — $2,89 \pm 0,53$ и $5,65 \pm 0,54$ мм соответственно (рис. 1, А, Б). У 3 пациентов с ОН значения ТОЗН превышали 6,0 мм (6,4, 6,5 и 6,8 мм). В норме биометрические показатели были следующими: ТБОЗН — $2,64 \pm 0,21$ мм и ТОЗН — $4,60 \pm 0,34$ мм. Показатели ТОЗН при ОН достоверно превышали значения этого параметра в норме ($p < 0,001$).

У пациентов с ПИОН средние значения АП ЗН находились в диапазоне от 160,3 до 133,9 у. е., а при ОН показатели АП колебались в интервале от 132,2 до 82,0 у. е. (рис. 2). Средний показатель АП ЗН при ПИОН достоверно превышал таковой при ОН ($146,58 \pm 9,70$ и $106,02 \pm 5,40$ у. е. соответственно) и в группе контроля ($135,3 \pm 2,1$ у. е.).

Анализ параметров гемодинамики показал статистически достоверное снижение V_{syst} и V_{diast} кровотока в латеральных и медиальных ЗКЦА у пациентов с ПИОН, а также увеличение индекса периферического сопротивления (RI) по сравнению с нормой (таблица, рис. 3, А–В). Кроме того, у пациентов с ПИОН регистрировали умеренное снижение максимальной V_{syst} кровотока в ЦАС ($p < 0,05$). У пациентов с ОН статистически достоверных изменений показателей кровотока в сосудах глаза по сравнению с нормой не отме-

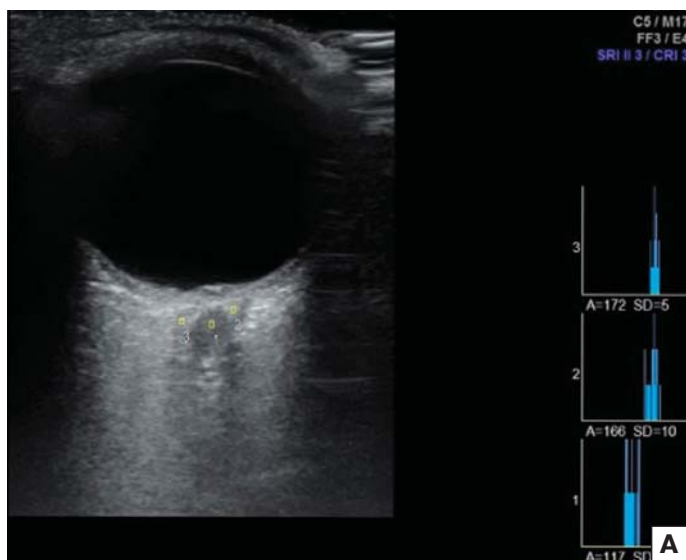


Рис. 1. Эхограмма ЗН, показатели АП паренхимы и оболочек ЗН у пациента с ПИОН. А — пораженный глаз: отек ДЗН, расширение поперечного диаметра ЗН (ТОЗН) до 6,0 мм, среднее значение АП — 151 у. е. Б — парный здоровый глаз: толщина ЗН в норме (ТОЗН = 4,8 мм), среднее значение АП — 132 у. е.

Fig. 1. Optic nerve echogram, acoustic density parameters of parenchyma and optic nerve sheets of patient with anterior ischemic optic neuropathy. А — damaged eye — optic nerve head edema, optic nerve thickness (with sheets) up to 6.0 mm, average value of acoustic density — 151 conv. units. Б — fellow healthy eye — optic nerve thickness (with sheets) 4.8 mm (normal value), average value of acoustic density — 132 conv. units

чалось ($p > 0,05$). При ПИОН наблюдалось недостоверное снижение показателей скорости кровотока (V_{syst} и V_{diast}) в ГА по сравнению с таковыми при ОН и в норме.

Пациенты с выявленной патологией были направлены в специализированное клиническое подразделение, где дальнейшее обследование с использованием высокотехнологичных инструментальных методов (ЭФИ, ОКТ, ОКТ-ангиография, ФАГ, МРТ) и лабораторных исследований позволило подтвердить диагноз и своевременно выбрать адекватные патогенетические методы лечения.

ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ литературы демонстрирует высокую информативность УЗИ в оценке состояния ретробульбарного отдела ЗН. С помощью В-сканирования можно оценить ход ЗН в орбите, состояние внутренней структуры паренхимы и оболочек нерва (однородная или неоднородная), размер поперечного диаметра (толщину) с оболочками и без оболочек, патологические изменения в области ДЗН (проминенция, экскавация, колобома, друзы и др.). При ПИОН и ОН в большинстве случаев на эхограмме удается определить утолщение переднего отдела ЗН или расширение периневрального пространства и отек ДЗН [7].

Ряд публикаций посвящен исследованию биометрических параметров ЗН, которые показывают значимое увеличение ТОЗН при ОН. А. Dehghani и соавт. [13] выявили достоверные различия поперечного диаметра ЗН при ОН с таковым при ПИОН и в норме ($3,90 \pm 0,53$, $3,28 \pm 0,54$ и $3,250 \pm 0,005$ мм соответственно, $p < 0,017$). Аналогичные данные были получены ранее J. Gerling и соавт. [14] при изучении биометрических параметров ЗН у пациентов с ПИОН и идиопатическим ОН. Кроме того, авторы выявили различие в среднем диаметре ЗН у пациентов с ОН при наличии отека ДЗН и без его признаков. В зарубежных исследованиях не установлено достоверных отличий между показателями ТОЗН на пораженном глазу и парном здоровом глазу при ПИОН, а также при сравнении с нормальными показателями [15, 16]. Результаты нашего исследования согласуются



Рис. 2. Показатели АП паренхимы и оболочек ЗН у пациента с ОН: признаки отека ДЗН, расширение поперечного диаметра ЗН (ТОЗН = 5,8 мм), среднее значение АП — 109 у. е.

Fig. 2. Acoustic density parameters of parenchyma and optic nerve sheets of patient with optic neuritis: signs of optic nerve head edema, increase of the optic nerve thickness (with sheets) up to 5.8 mm, average value of acoustic density — 109 conv. units

с данными литературы, однако в нашей работе впервые представлены средние биометрические параметры ТОЗН и ТБОЗН при этих заболеваниях, что подтверждает вовлечение преимущественно оболочек ЗН в патологический процесс при ОН.

Особенности внутренней структуры и параметры эхоплотности ЗН при ПИОН и ОН ранее не были описаны. Мы определили объективные критерии для оценки внутренней структуры ЗН с помощью режима эходенситометрии паренхимы и оболочек ЗН на основе построения двухмерных гистограмм и расчета среднего значения АП в у. е. цифрового

анализа изображения. При ПИОН отмечалось достоверное увеличение средних показателей АП ЗН по сравнению с ОН и нормой. В нашем исследовании определены пороговые значения АП ЗН при ПИОН — не менее 133 и при ОН — не более 132 у. е.

Следует отметить, что ограничением нашего исследования явилась небольшая выборка пациентов и отсутствие разделения пациентов на подгруппы с отеком ДЗН и без него, поскольку у большинства пациентов (70%) с ПИОН был отек ДЗН, в отличие от пациентов с ОН, у которых лишь в 30% случаев отмечались симптомы пиллита. Это не позволило нам более детально проанализировать биометрические параметры и экоструктуру ЗН в зависимости от степени вовлечения в патологический процесс интраокулярного отдела ЗН.

Известно, что передний отдел ЗН преимущественно кровоснабжается из системы ЗКЦА, поэтому исследование гемодинамики в этих сосудах представляет существенный интерес. В литературе имеются сведения о применении УЗИ с оценкой кровотока в режимах ЦДК и ИД в диагностике нарушений кровообращения при патологии ЗН. Ряд авторов выявили достоверное снижение линейной скорости кровотока в ЦАС и ЗКЦА при ПИОН [17–21]. Наши результаты впервые продемонстрировали возможность регистрации кровотока в отдельных ЗКЦА для определения дефицита кровотока в латеральных и медиальных участках переднего отдела ЗН и подтвердили достоверное снижение показателей скорости локального кровотока при ПИОН, в отличие от ОН. В ЦАС отмечалось снижение лишь максимальной Vsyst кровотока при ПИОН по сравнению с другими группами. Учитывая наиболее выраженное снижение линейной скорости кровотока (и Vdiast) в латеральных и медиальных ЗКЦА у пациентов с ПИОН (в 2 раза и более) по сравнению с таковыми при ОН и в норме, эти показатели можно считать достоверными критериями нарушения кровообращения при ишемической оптической нейропатии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Комплексное УЗИ с эходенситометрией и оценкой кровотока в режимах ЦДК и ИД является высокоинформативным, неинвазивным, доступным методом диагностики и дифференциальной диагностики ПИОН и ОН, которые могут быть использованы наряду с другими инструментальными методами исследования. Нами были разработаны объективные эхографические критерии, которые включают в себя показатели АП ЗН и параметры линейной Vsyst и Vdiast кровотока в медиальных и латеральных ЗКЦА. Снижение показателей Vsyst и Vdiast в лат. ЗКЦА и мед. ЗКЦА в 2 раза и более по сравнению с нормой и среднее значение АП ≥ 133 у. е. могут свидетельствовать об ишемической нейропатии, а нормальные значения кровотока в ЗКЦА и АП ≤ 132 у. е. могут указывать на наличие ОН.

Таблица. Средние показатели кровотока в сосудах глаза и акустической плотности ЗН у пациентов с подозрением на ПИОН, ОН и в группе контроля ($M \pm m$)

Table. Average values of blood flow parameters in eye vessels and optic nerve acoustic density of patients with suspension of anterior ischemic optic neuropathy (AION) and optic neuritis (ON) and control group ($M \pm m$)

Показатели кровотока Blood flow parameters	ПИОН AION n = 30	ОН ON n = 30	Группа контроля Control group n = 40
ГА Ophthalmic artery			
Vsyst	38,39 $\pm$ 8,67	43,60 $\pm$ 4,59	45,52 $\pm$ 4,71
Vdiast	10,93 $\pm$ 3,16	13,02 $\pm$ 2,71	12,57 $\pm$ 1,84
RI	0,72 $\pm$ 0,09	0,71 $\pm$ 0,06	0,73 $\pm$ 0,06
ЦАС Central retinal artery			
Vsyst	8,42 $\pm$ 1,90*, **	13,08 $\pm$ 2,64	11,84 $\pm$ 1,47
Vdiast	2,60 $\pm$ 1,54	3,73 $\pm$ 1,15	3,56 $\pm$ 0,99
RI	0,80 $\pm$ 0,18	0,71 $\pm$ 0,05	0,70 $\pm$ 0,07
Лат. ЗКЦА Lateral posterior short ciliary artery			
Vsyst	7,2 $\pm$ 0,4*, **	15,99 $\pm$ 1,98	15,6 $\pm$ 0,7
Vdiast	2,6 $\pm$ 0,3*, **	5,95 $\pm$ 0,23	5,2 $\pm$ 0,6
RI	0,69 $\pm$ 0,13*	0,63 $\pm$ 0,05	0,65 $\pm$ 0,07
Мед. ЗКЦА Medial posterior short ciliary artery			
Vsyst	6,8 $\pm$ 0,3*, **	15,21 $\pm$ 2,85	14,8 $\pm$ 0,5
Vdiast	1,9 $\pm$ 0,3*, **	6,09 $\pm$ 1,61	4,5 $\pm$ 0,2
RI	0,70 $\pm$ 0,09*	0,60 $\pm$ 0,06	0,69 $\pm$ 0,04
Акустическая плотность, у. е. Acoustic density, conv. units			
	146,58 $\pm$ 9,70*, **	106,02 $\pm$ 5,40	135,3 $\pm$ 2,1

Примечание. * — $p < 0,05$, достоверно относительно показателей в группе с ОН; ** — $p < 0,05$, достоверно относительно показателей в группе контроля.

Note. * — $p < 0,05$, difference with parameters of ON group is significant; ** — $p < 0,05$, difference with parameters of control group is significant.

Литература/References

1. Нероев В.В. Организация офтальмологической помощи населению Российской Федерации. *Вестник офтальмологии*. 2014; 130 (6): 8–12. [Neroev V.V. Eye care management in Russian Federation. *Vestnik oftal'mologii*. 2014; 130 (6): 8–12 (In Russ.)].
2. Тарасова Л.Н., Киселева Т.Н., Фокин А.А. *Глазной ишемический синдром*. Москва: Медицина; 2003. [Tarasova L.N., Kiseleva T.N., Fokin A.A. *Ocular ischemic syndrome*. Moscow: Meditsina; 2003 (In Russ.)].
3. Курицына О.А., Рыкун В.С., Пеутина Н.В. Использование современных комплексных ультразвуковых исследований в диагностике поражений зрительного нерва. *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. 2002; 18: 307. [Kuritsyna O.A., Rykun V.S., Peutina N.V. The integrated use of modern ultrasound in the diagnosis of lesions of the optic nerve. *Ultrazvukovaya i funktsionalnaya diagnostika*. 2002; 18: 307 (In Russ.)].
4. Елисеева Е.К., Нероев В.В., Зуева М.В., Цапенко И.В., Захарова М.Н. Оптический неврит на фоне рассеянного склероза (обзор литературы и результаты собственного исследования). *Точка зрения. Восток — Запад*. 2018; 2: 112–5. [Eliseeva E.K., Neroev V.V., Zueva M.V., Tsapenko I.V., Zakharova M.N. Optic neuritis with multiple sclerosis (review of literature and own data). *Point of View. East — West*. 2018; 2: 112–5 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2018-2-112-115>
5. Neroev V.V., Eliseeva E.K., Zueva M.V. et al. Demyelinating optic neuritis: Optical coherence tomography and multifocal electroretinography data correlation. *Human Physiology*. 2016; 42 (8): 879–84. <https://doi.org/10.1134/S0362119716080090>
6. Лантух Е.П., Цапенко И.В., Зуева М.В. и др. Корреляция изменений структуры, функции и сосудистого русла в макулярной области сетчатки у больных с рассеянным склерозом. *Точка зрения. Восток — Запад*. 2016; 2: 98–101. [Lantukh E.P., Tsapenko I.V., Zueva M.V., et al. Correlation of changes in structure, function and vascular bed in retinal macular area in patients with multiple sclerosis. *Point of View. East — West*. 2016; 2: 98–101 (In Russ.)].
7. Нероев В.В., Киселева Т.Н., ред. *Ультразвуковые исследования в офтальмологии: Руководство для врачей*. 1-е издание. Москва: Издательство

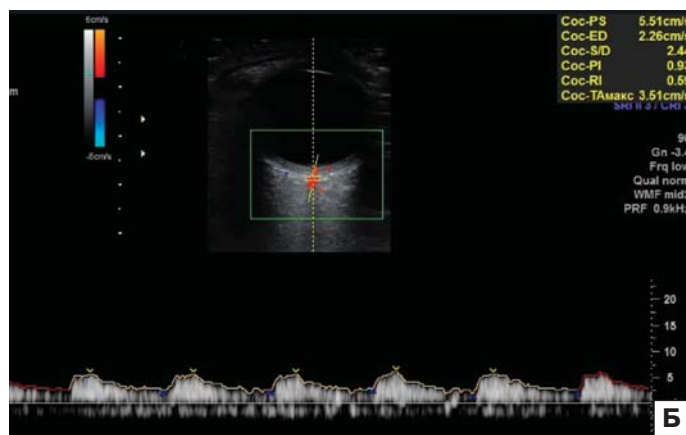
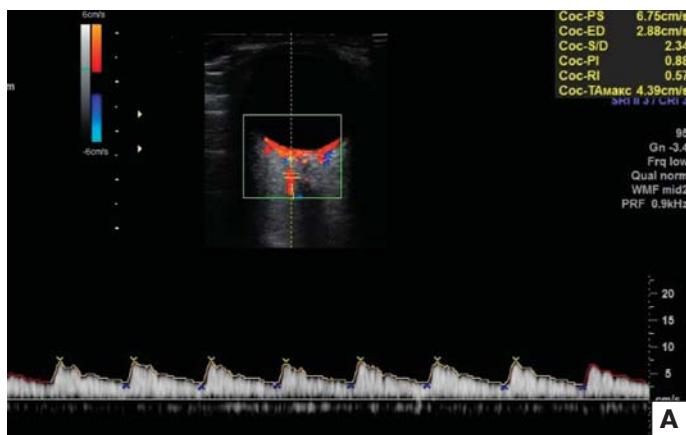
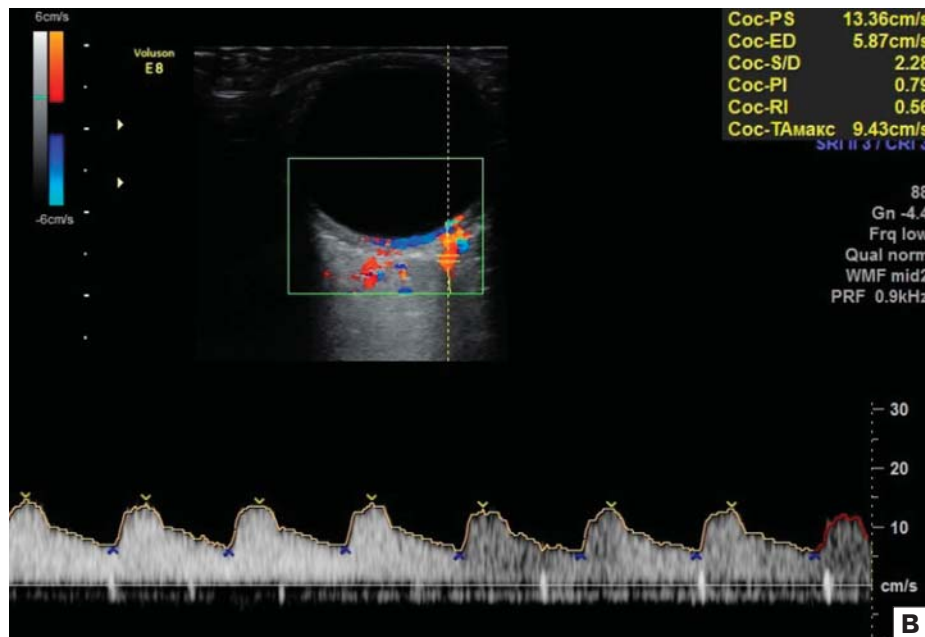


Рис. 3. Спектральный доплеровский анализ кровотока в лат. ЗКЦА (А) и мед. ЗКЦА (Б) при ПИОН и в лат. ЗКЦА в норме (В). В правом верхнем углу эхограммы регистрируются показатели гемодинамики: отмечается выраженное снижение Vsyst в лат. ЗКЦА и мед. ЗКЦА при ПИОН (6,75 и 5,51 см/с соответственно) по сравнению с нормой (в лат. ЗКЦА Vsyst = 13,3 см/с)

Fig. 3. Spectral Doppler analysis of blood flow in (A) lat. posterior short ciliary artery (PSCA) and (Б) med. PSCA in patient with anterior ischemic optic neuropathy (AION) and in lat. PSCA and (B) in healthy eye. In the upper right corner of the echogram, hemodynamic parameters are recorded: there is a pronounced decrease in Vsyst in lat. and med. PSCA with AION (6.75 cm/s and 5.51 cm/s respectively) compared with the norm (in lat PSCA Vsyst = 13.3 cm/s)



- «ИКАР». 2019. [Neroev V.V., Kiseleva T.N., eds. *Ultrasound in ophthalmology: a guide for doctors*. 1st edition. Moscow: IKAR. 2019 (In Russ.)].
- Ahmad R, Begum A, Umbreen S, et al. Noninvasive ultrasound assessment of the normal optic nerve sheath diameter in healthy adults: an Islamabad-based Pakistani population study. *Journal of Ophthalmology and Research*. 2020; 3 (4): 86–95. <https://doi.org/10.26502/fjor.2644-00240027>
 - Киселева Т.Н., Баева А.В., Елисеева Е.К., Макухина В.В. Роль ультразвуковых методов в оценке биометрических характеристик зрительного нерва. *Российский офтальмологический журнал*. 2020; 13 (3): 97–102 [Kiseleva T.N., Baeva A.V., Eliseeva E.K., Makuhina V.V. The role of ultrasound methods in the assessment of biometric characteristics of the optic nerve. *Russian ophthalmological journal*. 2020; 13 (3): 97–102 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-3-97-102>
 - Кротенкова И.А., Брюхов В.В., Коновалов Р.Н., Захарова М.Н., Кротенкова М.В. Магнитно-резонансная томография в дифференциальной диагностике рассеянного склероза и других демиелинизирующих заболеваний. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2019; 100 (4): 229–36. [Krotchenkova I.A., Bryukhov V.V., Kononov R.N., Zakharova M.N. Krotchenkova M.I. Magnetic resonance imaging in the differential diagnosis of multiple sclerosis and other demyelinating diseases. *Journal of radiology and nuclear medicine*. 2019; 100 (4): 229–36 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.20862/0042-4676-2019-100-4-229-236>
 - Кривошеева М.С., Иойлева Е.Э. Оптическая когерентная томография — ангиография как метод неинвазивной диагностики патологии микроциркуляторного русла зрительного нерва и макулярной зоны сетчатки. *Российский офтальмологический журнал*. 2021; 14 (2): 90–5. [Krivosheeva M.S., Ioyleva E.E. Optical coherence tomography-angiography as a non-invasive method of pathology diagnosis of the microcirculatory bed of the optic nerve and macula. *Russian ophthalmological journal*. 2021; 14 (2): 90–5 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-2-90-95>
 - Guidance for Industry and FDA staff. Information for Manufacturers Seeking Marketing Clearance of Diagnostic Ultrasound Systems and Transducers. *Silver Spring*. 2008; 64: 25. <https://docviewer.yandex.ru>
 - Dehghani A, Giti M, Akhlaghi MR, Karami M, Salehi F. Ultrasonography in distinguishing optic neuritis from nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Adv Biomed Res*. 2012; 1: 3. <https://doi.org/10.4103/2277-9175.94425>
 - Gerling J, Janknecht P, Hansen LL, Kommerell G. Diameter of the optic nerve in idiopathic optic neuritis and in anterior ischemic optic neuropathy. *International ophthalmology*. 1997; 21 (3): 131–5. <https://doi.org/10.1023/A:1026422819404>
 - Lieb WE. Color Doppler ultrasonography of the eye and orbit. *Current Opin. Ophthalmol*. 1993; 4: 68–75. <https://doi.org/10.1097/00055735-199306000-00012>
 - Киселева Т.Н., Зайцев М.С., Рамазанова К.А., Луговкина К.В. Возможности цветового дуплексного сканирования в диагностике сосудистой патологии глаза. *Российский офтальмологический журнал*. 2018; 11 (3): 84–94. [Kiseleva T.N., Zaitsev M.S., Ramazanova K.A., Lugovkina K.V. Possibilities of color duplex imaging in the diagnosis of ocular vascular pathology. *Russian ophthalmological journal*. 2018; 11 (3): 84–94 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2018-11-3-84-94>
 - Adzhemian NA, Neroev V., Kiseleva T, et al. Retinal vascular caliber, ocular blood flow and endothelin-1 level in blood serum in patients with subclinical atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2016; 252: 194. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2016.07.891>
 - Киселева Т.Н., Ежов М.В., Аджемян Н.А., Танковский В.Э., Ильина Н.В. Особенности регионарного глазного кровотока при артериальной гипертензии I–II степени и субклиническом атеросклерозе. *Российский офтальмологический журнал*. 2016; 9 (3): 26–33. [Kiseleva T.N., Ezhov M.V., Adzhemyan N.A., Tankovskii V.E.,

- Il'ina N.V. Regional ocular blood flow in patients with I–II stage hypertension and subclinical atherosclerosis. *Russian ophthalmological journal*. 2016; 9 (3): 26–33 [In Russ.]. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2016-9-3-26-33>
19. Neroev VV, Kiseleva T, Vlasov S, et al. Visual outcomes after carotid reconstructive surgery for ocular ischemia. *Eye*. 2012; 26: 1281–7. <https://doi.org/10.1038/eye.2012.118>
 20. Castilla-Guerra L, Gómez Escobar A, Gómez Cerezo JF. Utility of Doppler ultrasound for the study of ocular vascular disease. *Revista Clínica Española*. 2021; 221 (7): 418–25. <https://doi.org/10.1016/j.rceng.2020.11.007>
 21. Jianu DC, Jianu SN, Petrica L, et al. Clinical and color Doppler imaging features of one patient with occult giant cell arteritis presenting arteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Rom J Morphol Embryol*. 2016; 57: 579–83. PMID: 27516038

Вклад авторов в работу: В.В. Нероев — руководство проектом; Т.Н. Киселева — научное редактирование текста статьи, курирование данных; Е.К. Елисеева — сбор и анализ литературных источников, редактирование текста статьи; А.В. Баева — сбор и анализ литературных источников, проведение исследований, написание текста статьи; К.В. Луговкина, В.Э. Танковский — проведение исследований, анализ результатов; М.В. Рябина — сбор данных.

Authors' contribution: V.V. Neroev — project administration; T.N. Kiseleva — science editing, data analysis; E.K. Eliseeva — literature data collection and analysis, editing of the article; A.V. Baeva — literature data collection and analysis, patients examination, writing of the article; K.V. Lugovkina, V.E. Tankovsky — patients examination, data analysis; M.V. Ryabina — data collection.

Поступила: 06.09.2022. Переработана: 09.10.2022. Принята к печати: 12.10.2022
Originally received: 06.09.2022. Final revision: 09.10.2022. Accepted: 12.10.2022

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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. Де-легатская, 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, главный научный сотрудник отдела ультразвуковых исследований¹

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

Алена Витальевна Баева — аспирант кафедры глазных болезней²

Ксения Вадимовна Луговкина — канд. мед. наук, старший научный сотрудник отдела ультразвуковых исследований¹

Марина Владимировна Рябина — канд. мед. наук, старший научный сотрудник офтальмологического отделения по лечению патологии сетчатки и зрительного нерва¹

Владимир Эдуардович Танковский — д-р мед. наук, старший научный сотрудник отдела патологии сетчатки и зрительного нерва¹, доцент кафедры непрерывного медицинского образования¹

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 ultrasound diagnostic department¹

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

Alena V. Baeva — PhD student, chair of ophthalmology²

Kseniya V. Lugovkina — Cand. of Med. Sci., senior researcher of ultrasound diagnostic department¹

Marina V. Ryabina — Cand. of Med. Sci., senior researcher of ophthalmic department of treatment of the pathology of retina and optic nerve¹

Vladimir E. Tankovsky — Dr. of Med. Sci., senior researcher of the department of retina and optic nerve pathology¹, assistant professor of chair of continuing medical education¹

Contact information: Elena K. Eliseeva,
 eliseevaek@ya.ru

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-2-47-53>



Анатомо-оптические параметры и aberrации оптической системы глаза при анизометропической миопии

В.В. Нероев, Е.П. Тарутта, Н.В. Ходжабекян, А.Т. Ханджян, С.Г. Арутюнян ✉

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

Цель работы — сравнение анатомо-оптических и aberрометрических параметров парных глаз у пациентов с приобретенной и врожденной анизометропической миопией. **Материал и методы.** Двадцать два пациента (44 глаза) в возрасте 18–35 (в среднем 25,2 года) лет с анизометропической приобретенной и врожденной миопией обследованы на анализаторе оптической системы глаза Galilei G6 (Zieter, Швейцария). Общие, роговичные и внутренние aberrации глаза определяли на aberрометре OPD-Scan III (Nidek). **Результаты.** Аксиальная длина глаза как в группе с приобретенной, так и с врожденной анизометропической миопией была выше на глазу с большей миопией. При врожденной миопии выявлена большая асферичность роговицы на более миопичном глазу и более высокий астигматизм, чем при приобретенной миопии. Общий RMS НОА при врожденной миопии был достоверно выше на худшем глазу, чем на лучшем (в среднем 1,07 и 0,68 дптр соответственно), и выше, чем при приобретенной миопии. Все общие aberrации высшего порядка при врожденной миопии оказались выше на худшем глазу, чем на парном, при приобретенной — только total coma была выше на худшем глазу. Роговичные aberrации при приобретенной анизометропической миопии не различались на парных глазах. При врожденной миопии total tilt был достоверно больше на худшем глазу, а total coma и сферическая aberrация — меньше, с переходом в отрицательные значения ($p < 0,05$). **Заключение.** Выявленные различия волнового фронта глаз с анизометропической врожденной и приобретенной миопией являются скорее следствием анатомо-оптических различий — длины глаза и топографии роговицы, чем причиной возникновения анизометропии.

Ключевые слова: анизометропия; aberrации; миопия; сферическая aberrация; длина передне-задней оси глаза

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Нероев В.В., Тарутта Е. П., Ходжабекян Н. В., Ханджян А.Т., Арутюнян С.Г. Анатомо-оптические параметры и aberrации оптической системы глаза при анизометропической миопии. Российский офтальмологический журнал. 2023; 16 (2): 47-53. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-2-47-53>

Anatomical and optical parameters and aberrations of the optical system of the eye in anisometropic myopia

Vladimir V. Neroev, Elena P. Tarutta, Narine V. Khodzhabekyan, Anush T. Khandzhian, Sona G. Harutyunyan ✉

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

Purpose: to compare anatomical and optical parameters and aberrations of both eyes in patients with acquired and congenital anisometropic myopia. **Material and methods.** 22 patients (44 eyes) aged 18–35 (averagely, 25.2) with acquired and congenital anisometropic myopia were examined using the Galilei G6 optical eye system analyzer (Ziemer, Switzerland). The analysis of total, corneal and internal aberrations of the eye was carried out on an OPD-Scan III (Nidek) aberrometer. **Results.** In both groups with acquired and congenital anisometropic myopia, the axial length of the higher myopic eye was greater than that of the fellow eye. A greater asphericity and higher astigmatism of the cornea were revealed in higher myopic eyes of patients with congenital myopia as compared to acquired myopia. The total RMS HOA in congenital myopia was significantly greater in the higher myopic eye compared to the fellow eye (1.07 D and 0.68 D, respectively) and greater than in cases of acquired myopia. All HOA were greater in higher myopic eyes as compared to the fellow ones in cases of congenital myopia. In case of acquired myopia only the total coma appeared to be greater in the higher myopic eye. Corneal aberrations in acquired anisometropic myopia did not differ in the paired eyes. In case of congenital myopia, the total tilt was significantly greater in the higher myopic eye, and total coma and spherical aberration have lower values, even with a transition to negative ones ($p < 0.05$). **Conclusion.** The revealed differences of the wavefront of the eyes with anisometropic congenital and acquired myopia are rather a consequence of anatomical and optical differences (the axial length of the eyes and the topography of the cornea), than the cause of anisometropia.

Keywords: anisometropia; aberrations, myopia; spherical aberration; axial length

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

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

For citation: Neroev V.V., Tarutta E.P., Khodzhabekyan N.V., Khandzhian A.T., Harutyunyan S.G. Anatomical and optical parameters and aberrations of the optical system of the eye in anisometropic myopia. Russian ophthalmological journal. 2023; 16 (2): 47–53 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-2-47-53>

Анизометропия — неравенство рефракции парных глаз — занимает особое место в структуре аметропий. Анизометропия представляет собой уникальный пример развития органа зрения, когда парные глаза одного и того же индивидуума с идентичным генетическим фоном и одинаковой подверженностью влияниям факторов окружающей среды могут расти асимметрично, вызывая существенные межочулярные различия в аномалиях рефракции [1].

В литературе обсуждаются различные этиопатогенетические механизмы, способствующие развитию анизометропической миопии: генетическая предрасположенность, роль относительно повышенного внутриглазного давления, зрительная нагрузка на близком расстоянии, роль глазного доминирования и потенциальные визуально управляемые механизмы неравномерного роста глазных яблок, включая влияние астигматизма, аккомодации, aberrаций высокого порядка и реакцию хориоидеи на изменение зрительного образа [2–10].

Представляется интересным исследовать у лиц с анизометропией парные глаза, которые, несмотря на то, что находятся в одинаковых генетических и средовых условиях, имеют разную рефракцию. По данным литературы, распространенность анизометропии увеличивается параллельно с прогрессированием миопии. Глубина передней камеры, асферичность роговицы и сферическая aberrация (СА) строго коррелируют с погрешностью сферической рефракции [11–14].

Одним из предикторов возникновения близорукости является СА [15]. СА оказывает физиологическое влияние на развитие глаза. Положительная СА ингибирует его рост, снижая тенденцию к развитию близорукости, а отрицательная СА, напротив, стимулирует рост глаза и миопизацию рефракции [16–25]. Логично предположить, что у пациентов с анизометропической миопией ожидается большая межочулярная разница в СА, чем при изометропии, и более высокая отрицательная СА в глазу с более высокой миопией. Если aberrации высоких порядков играют роль в развитии аномалий рефракции, то должны быть обнаружены межочулярные различия НОА при анизометропии.

Сравнительные исследования aberrаций оптической системы глаза у пациентов с изометропической и анизометропической миопией, проведенные разными авторами, не обнаружили достоверных межочулярных различий уровня СА. Y. Tian и соавт. [14] не обнаружили каких-либо значимых межочулярных различий общего уровня НОАs ни при анизометропической, ни при изометропической миопии, при этом в глазах с более высокой близорукостью были более глубокие передняя и витреальная камеры, более крутая роговица и более высокие значения астигматизма и СА.

S. Vincent и соавт. [13] не обнаружили значимых межочулярных различий коэффициентов НОА между парными глазами у анизомипов, но обнаружили достоверные корреляции между межочулярными различиями СА и межочулярными различиями рефракции у пациентов с амблиопией.

W. Kwan и соавт. [26] обнаружили, что СА была менее позитивной в глазах с более высокой миопией в обследованной группе анизометропов. В то же время A. Hartwig и соавт. [27] не обнаружили достоверного увеличения значения НОА в более аметропичном глазу.

ЦЕЛЬ работы — сравнение анатомо-оптических и aberromетрических параметров парных глаз у пациентов с приобретенной и врожденной анизометропической миопией.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Клинический материал составили 22 пациента (44 глаза) в возрасте 18–35 лет (средний возраст — 25,2 года) с анизометропической миопией, среди них у 5 пациентов миопия была врожденной. Все пациенты проходили обследование на анализаторе оптической системы глаза Galilei G6 (Ziemer Ophthalmic Systems AG 6.0.6), позволяющей получать данные топографии роговицы, трехмерного анализа переднего отрезка и оптической биометрии (частично когерентной интерферометрии). Аберрации оптической системы глаза исследовали на aberрометре OPD-Scan III (Nidek) в естественных условиях при ширине зрачка 4,0 мм. Проведен анализ общих, роговичных и внутренних аберраций глаза у всех пациентов.

Статистический анализ полученных данных включал определение уровня достоверности различий по стандартному критерию Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В группе пациентов с приобретенной анизометропической миопией средний сферический эквивалент рефракции (СЭР) лучшего (с меньшей миопией) глаза составил

$-2,32 \pm 0,38$ дптр (от $-0,5$ до $-5,5$ дптр), средний СЭР парного глаза составил $-6,56 \pm 0,37$ дптр (от $-3,25$ до $-9,25$ дптр). У пациентов с врожденной анизометропической миопией средний СЭР лучшего глаза составил $-6,7 \pm 0,31$ дптр (от $-4,75$ до $-13,5$ дптр), средний СЭР парного глаза составил $-16,4 \pm 0,4$ дптр (от $-11,25$ до $-20,25$ дптр) (табл. 1). Межокулярная разница рефракции при приобретенной и врожденной миопии составила в среднем 4,24 и 9,7 дптр соответственно. При приобретенной миопии средняя длина передне-задней оси (ПЗО) более миопичного глаза была статистически достоверно больше на 1,86 мм и составила 25,9 мм, а при врожденной миопии была статистически достоверно больше на 3,51 мм и составила 29,17 мм. Средняя величина глубины передней камеры (ГПК) лучшего и худшего глаза при приобретенной миопии составила 3,61 и 3,65 мм соответственно (разница — 0,04 мм), при врожденной миопии — 3,63 и 3,8 мм соответственно (разница — 0,17 мм). В обоих случаях различия недостоверны. Отмечена статистически недостоверная тенденция к уплощению хрусталика при приобретенной и врожденной миопии (на 0,05 и 0,09 мм соответственно) в глазах с большей миопией. Преломляющая сила роговицы у пациентов с приобретенной анизомиопией была одинаковой в парных глазах: 43,8 и 43,85 дптр на лучшем и худшем глазу соответственно. У пациентов с врожденной анизомиопией межокулярная разница преломляющей силы роговицы составила 0,36 дптр (соответственно 43,84 дптр на лучшем и 44,2 дптр на худшем глазу), однако тоже была статистически недостоверна.

Общий астигматизм как при врожденной, так и при приобретенной миопии показал лишь незначительную тенденцию к более высоким значениям на худшем глазу,

Таблица 1. Анатомо-оптические параметры лучше (ЛВ) и хуже (ХВ) видящих глаз с приобретенной (ПМ) и врожденной (ВМ) анизометропической миопией (n = 44)

Table 1. Anatomical and optical parameters of the better seeing (BS) and worse seeing (WS) eyes with acquired (AM) and congenital (CM) anisometropic myopia (n = 44)

Возраст, лет Age, yrs	Глаз Eye	СЭР, дптр SER, D	ОА, дптр TA, D	К	РА, дптр CA, D	ЦТР, мкм CCT, μ m	ГПК, мм ACD, mm	ТХ, мм LT, mm	ПЗО, мм AL, mm
25,20 $\pm$ 0,31	ЛВ глаз с ПМ BS eyes with AM	$-2,32 \pm 0,38^*$	$-0,85 \pm 0,12^*$	$43,8 \pm 0,3$	$-1,5 \pm 0,1$	$550,8 \pm 0,3$	$3,61 \pm 0,03$	$3,63 \pm 0,02$	$24,04 \pm 0,12^*$
	ХВ глаз с ПМ WS eyes with AM	$-6,56 \pm 0,37$	$-1,25 \pm 0,13^{**}$	$43,85 \pm 0,25$	$-1,58 \pm 0,12$	$545,9 \pm 0,3$	$3,65 \pm 0,05$	$3,58 \pm 0,02$	$25,90 \pm 0,15^*$
	Разница в параметрах Difference	4,24	0,4	0,05	0,08	4,9	0,04	0,05	1,86
	ЛВ глаз с ВМ BS eyes with CM	$-6,70 \pm 0,31^*$	$-2,2 \pm 0,1^*$	$43,84 \pm 0,24$	$-1,67 \pm 0,09$	$543,1 \pm 0,5$	$3,63 \pm 0,04$	$3,59 \pm 0,03$	$25,66 \pm 0,16^*$
	ХВ глаз с ВМ WS eyes with CM	$-16,4 \pm 0,4$	$-2,50 \pm 0,11^{**}$	$44,20 \pm 0,28$	$-1,70 \pm 0,08$	$546,2 \pm 0,5$	$3,80 \pm 0,03$	$3,50 \pm 0,03$	$29,17 \pm 0,19^*$
	Разница в параметрах Difference	9,7	0,3	0,36	0,03	3,1	0,17	0,09	3,51

Примечание. СЭР — сферический эквивалент рефракции, ОА — общий астигматизм, К — кератометрия, РА — роговичный астигматизм, ЦТР — центральная толщина роговицы, ГПК — глубина передней камеры, ТХ — толщина хрусталика, ПЗО — передне-задняя ось глаза, * — разница между группами лучших глаз с приобретенной и врожденной миопией достоверна, $p < 0,05$, ** — разница между группами худших глаз с приобретенной и врожденной миопией достоверна, $p < 0,05$.

Note. SER — spherical equivalent refraction, TA — total astigmatism, K — keratometry, CA — corneal astigmatism, CCT — central corneal thickness, ACD — anterior chamber depth, LT — lens thickness, AL — axial length, * — difference between groups of better seeing eyes with acquired and congenital myopia is significant, $p < 0.05$, ** — difference between groups with worse seeing eyes with acquired and congenital myopia is significant, $p < 0.05$.

а роговичный имел одинаковые значения. Однако общий астигматизм достоверно различался в группах с врожденной и приобретенной миопией: в первом случае он был выше как на лучшем, так и на худшем глазу ($p < 0,05$). Обращает на себя внимание несовпадение роговичного и общего астигматизма: при приобретенной миопии роговичный был выше общего, а при врожденной — ниже. Это позволяет предположить вклад хрусталикового компонента в формирование большего астигматизма при врожденной миопии, например наклона или опущения хрусталика, а также изменения его формы. Возможно также влияние деформированного контура заднего полюса глаза при врожденной миопии на результаты измерения общего астигматизма [28].

Пахиметрия не выявила статистически достоверных различий центральной толщины роговицы (ЦТР). Коэффициент асферичности роговицы на лучше видящем глазу составил $-0,22$, а на худшем составил $-0,3$ ($p = 0,05$). При приобретенной миопии эти данные различались незначительно ($-0,2$ и $-0,27$, $p > 0,05$), а при врожденной разница была достоверна: $-0,25$ и $-0,38$ ($p < 0,05$) (табл. 2).

Исследование aberrаций показало, что общий RMS HOA достоверно выше на худшем глазу, чем на лучшем, и составляет $0,83$ и $0,58$ дптр соответственно (табл. 3). Эта тенденция была выявлена в группах как с приобретенной, так и с врожденной анизомипией: соответственно, $0,51$ дптр на лучшем и $0,69$ дптр на худшем глазу при приобретенной анизометрической миопии ($p > 0,05$) и $0,68$ дптр на лучшем и $1,07$ дптр на худшем — при врожденной ($p < 0,05$). При этом RMS HOA на худшем глазу был достоверно выше при врожденной анизомипии, чем при приобретенной. Эти факты указывают на связь данного показателя с длиной ПЗО.

Общие aberrации высшего порядка — Total HOA, Total Coma и SA (SA) — в целом по группе оказались выше в глазу с большей миопией, чем в парном. При этом при приобретенной анизометрической миопии достоверно различалась только Total Coma: она была выше на глазу с более высокой миопией ($0,10 \pm 0,01$ против $0,04 \pm 0,01$, $p < 0,05$). При врожденной анизомипии все aberrации высшего порядка имели достоверно более высокие значения на худшем глазу. Исключение составил только Total Trefoil, обнаруживший такую же, но статистически недостоверную тенденцию.

Роговичные aberrации при приобретенной анизометрической миопии не различались на парных глазах. При врожденной миопии Total tilt был достоверно больше на худшем глазу, а Total Coma и SA — меньше ($p < 0,05$). Роговичная SA при врожденной миопии на худшем глазу была отрицательной, что полностью соответствует более «крутой» роговице, т. е. с большей преломляющей силой и асферичностью.

Таблица 2. Асферичность роговицы при анизомипии
Table 2. Corneal asphericity in anisomyopia

Глаз Eye	Общая группа Total	Приобретенная анизомипия Acquired anisomyopia	Врожденная анизомипия Congenital anisomyopia
Лучше видящий Better seeing	$-0,22 \pm 0,02$	$-0,20 \pm 0,02$	$-0,25 \pm 0,01$
Хуже видящий Worse seeing	$-0,30 \pm 0,03$	$-0,27 \pm 0,03$	$-0,38 \pm 0,02^*$

Примечание. * — различие между группами глаз с большей и меньшей миопией достоверно, $p < 0,05$.

Note. * — difference between groups with more myopic and less myopic eyes is significant, $p < 0,05$.

Внутренние aberrации при приобретенной миопии достоверно не различались на парных глазах. Исключение составил Total tilt, величина которого на более миопичном глазу оказалась почти в 3 раза ниже, чем на лучшем, и эта разница была достоверна ($p < 0,05$).

При врожденной миопии, напротив, Total tilt был в 2,5 раза больше на худшем глазу ($p < 0,05$). При врожденной миопии достоверно выше также была внутренняя SA ($0,2$ против $0,03$ на парном глазу). Это позволило зрительной системе компенсировать отрицательную роговичную SA и привести в итоге к формированию большей положительной общей SA на глазах с высокой врожденной миопией, чем на парных слабомиопических.

При межгрупповом сравнении выявлены достоверно большие значения параметров Total tilt и Total Trefoil на худшем глазу с врожденной миопией по сравнению с приобретенной ($0,42 \pm 0,01$ и $0,07 \pm 0,03$ соответственно в первом случае и $0,14 \pm 0,01$ и $0,05 \pm 0,01$ соответственно — во втором, $p < 0,05$).

Общие aberrации: RMS HOA, Total HOA, Total tilt, Total Trefoil, Total Coma — были достоверно выше при врожденной миопии, чем при приобретенной. Общая SA также была значительно выше при врожденной близорукости, однако разница не достигла статистической значимости. Роговичные Total tilt и Total Coma также достоверно выше на худших глазах с врожденной миопией, чем с приобретенной, а SA — ниже и с переходом в отрицательные значения. Внутренние Total HOA, Total tilt, Total Trefoil также достоверно выше при врожденной миопии, а Total Coma на лучшем глазу оказалась достоверно ниже.

ОБСУЖДЕНИЕ

В этом исследовании мы сравнили оптические, биометрические и aberрометрические показатели парных глаз у пациентов с приобретенной и врожденной анизометрической миопией. Установлено, что как при врожденной, так и при приобретенной анизометрической миопии из изученных анатомо-оптических параметров достоверной оказалась разница в аксиальной длине глаза: в обоих случаях она была выше на глазу с большей миопией. При врожденной миопии выявлена несколько большая ГПК на худшем глазу (на $0,17$ мм), однако разница недостоверна ($p > 0,05$). Величина общего и роговичного астигматизма парных глаз не различалась ни при врожденной, ни при приобретенной миопии. В то же время выявлены достоверные различия общего астигматизма между группами: при врожденной миопии и на лучшем, и на худшем глазу он был выше, чем при приобретенной ($p < 0,05$). Роговичный астигматизм при этом не различался, что указывает на участие других компонентов рефракции — хрусталика и контура заднего полюса глаза в формировании более высокого общего астигматизма при врожденной миопии. Толщина и преломляющая сила роговицы не обнаружили достоверных различий ни в парных глазах, ни между группами с врожденной и приобретенной миопией. Достоверно более высоким оказался коэффициент асферичности роговицы на худшем глазу при врожденной миопии. ГПК и толщина хрусталика в парных глазах также не различались, однако выявилась недостоверная тенденция к уплощению хрусталика на глазах с большей миопией.

Общий RMS HOA был достоверно выше на худшем глазу, чем на лучшем, при врожденной анизомипии и имел такую же, но статистически недостоверную тенденцию при приобретенной. RMS HOA на худшем глазу был достоверно выше при врожденной анизомипии, чем при приобретен-

Таблица 3. Общие и роговичные aberrации оптической системы при анизомии

Аберрации Aberrations	RMS		Total HOA		Total tilt		Total Trefoil		Total Coma		SA	
	JLB BS	XB WS	JLB BS	XB WS	JLB BS	XB WS	JLB BS	XB WS	JLB BS	XB WS	JLB BS	XB WS
Общие Total	0,58 ± 0,04*	0,83 ± 0,02*	0,16 ± 0,01*	0,30 ± 0,02*	0,14 ± 0,01	0,22 ± 0,01	0,12 ± 0,02	0,15 ± 0,01	0,06 ± 0,01*	0,17 ± 0,01*	0,02 ± 0,01*	0,07 ± 0,01*
Общие при ПМ	0,51 ± 0,04	0,69 ± 0,02~	-0,17 ± 0,03	0,20 ± 0,02	0,13 ± 0,01	0,16 ± 0,01~	0,07 ± 0,02	0,06 ± 0,01*~	0,04 ± 0,01*~	0,10 ± 0,01*~	0,02 ± 0,01	0,03 ± 0,01
Total in AM	0,68 ± 0,04*	1,07 ± 0,02*~	0,19 ± 0,01*	0,39 ± 0,03*	0,17 ± 0,01*	0,3 ± 0,02*~	0,18 ± 0,01	0,22 ± 0,02*~	0,09 ± 0,01*	0,21 ± 0,03*~	0,03 ± 0,02*	0,11 ± 0,01*
Общие при ВМ												
Total in CM			0,13 ± 0,02	0,18 ± 0,03	0,17 ± 0,01*	0,27 ± 0,02*	0,07 ± 0,01	0,05 ± 0,01	0,07 ± 0,01	0,04 ± 0,0~	0,04 ± 0,02	0,01 ± 0,01
РА СА			0,14 ± 0,01	0,15 ± 0,01	0,16 ± 0,02	0,2 ± 0,01~	0,07 ± 0,01	0,08 ± 0,02	0,06 ± 0,02	0,01 ± 0,01~	0,05 ± 0,02	0,04 ± 0,01~
РА при ПМ СА in AM			0,17 ± 0,03	0,22 ± 0,01	0,2 ± 0,02*	0,35 ± 0,04*~	0,08 ± 0,01*	0,02 ± 0,02*	0,10 ± 0,01	0,07 ± 0,02~	0,03 ± 0,01*	-0,01 ± 0,01*~
Внутренние Internal			0,19 ± 0,01	0,22 ± 0,01	0,19 ± 0,02*	0,25 ± 0,01*	0,07 ± 0,01	0,09 ± 0,02	0,06 ± 0,02	0,01 ± 0,01	0,06 ± 0,02*	0,19 ± 0,01*
Внутренние при ПМ			0,17 ± 0,02	0,16 ± 0,01~	0,2 ± 0,01*	0,07 ± 0,03*~	0,08 ± 0,02	0,05 ± 0,01~	0,09 ± 0,02~	0,05 ± 0,01	0,1 ± 0,02	0,16 ± 0,01
Внутренние при ВМ			0,22 ± 0,02	0,3 ± 0,02~	0,18 ± 0,01*	0,42 ± 0,01*~	0,06 ± 0,02	0,14 ± 0,01~	0,03 ± 0,01~	-0,04 ± 0,01	0,03 ± 0,02*	0,2 ± 0,01*
Internal in CM												

Примечание. * — различие между группами лучших и худших глаз достоверно, $p < 0,05$, ~ — различие между группами с врожденной и приобретенной миопией достоверно, $p < 0,05$.
Note. * — difference between groups with “better” and “worse” eyes is significant, $p < 0,05$, ~ — difference between groups with congenital and acquired myopia is significant, $p < 0,05$.

ной. В обоих случаях, очевидно, можно говорить о связи данного показателя с длиной ПЗО.

Общие aberрации высшего порядка — Total HOA, Tilt, Coma и SA — были достоверно выше при врожденной миопии, чем при приобретенной. При врожденной миопии все перечисленные aberрации оказались выше на худшем глазу по сравнению с парным, что указывает на их связь с большей аксиальной длиной. При приобретенной миопии, в соответствии с меньшей межулярной разницей в рефракции и длине ПЗО, различия перечисленных HOA не достигли достоверности, за исключением Total Coma. Последняя была достоверно выше на глазу с более высокой миопией. Как известно, данная aberрация свидетельствует о расхождении оптических элементов глаза, когда центры роговицы, хрусталика и фovea не находятся на одной линии. Возможно, более высокая Total Coma на худшем глазу при приобретенной анизомии обусловлена изменением положения хрусталика вследствие слабости его связочного аппарата [29].

При приобретенной миопии роговичные aberрации парных глаз с анизометрической рефракцией не различались, что полностью соответствует столь же симметричным показателям преломляющей силы и асферичности роговицы в этой группе. При врожденной анизометрической миопии роговичный Total tilt на худшем глазу оказался больше, а Total Coma и SA меньше, чем на парном. Роговичные aberрации Total tilt, Total Coma достоверно выше при врожденной миопии, чем при приобретенной, а SA достоверно меньше и переходит в отрицательные значения при врожденной миопии по сравнению с приобретенной, что согласуется с большей «крутизной» и асферичностью роговицы.

Внутренние aberрации, т. е. волновой фронт «за вычетом» роговицы, при приобретенной миопии не различались на парных глазах. Исключением явился наклон волнового фронта — Total tilt, величина которого была почти в 3 раза ниже на худшем глазу. Эта находка кажется нам парадоксальной, поскольку ранее возникновение данной aberрации связывали с опущением и наклоном хрусталика в результате ослабления связок хрусталика при миопии [29]. Слабое натяжение связок в покое аккомодации может быть вызвано избыточным привычным напряжением цилиарной мышцы. Возможно, такое привычно-избыточное напряжение аккомодации (ПИНА) при анизомии более выражено на лучшем глазу, или выявленному факту следует искать другое объяснение — этот вопрос требует дальнейшего изучения.

При врожденной миопии, напротив, внутренний Total tilt был в 2,5 раза больше на худшем глазу. Здесь, однако, помимо хрусталика, вероятно участие другого анатомического компонента — атипичного, измененного контура заднего полюса глаза, свойственного высокой врожденной миопии со стафиломой склеры [28]. При врожденной миопии достоверно выше также была внутренняя положительная СА. Как известно, аккомодационно-хрусталиковая сис-

тема нивелирует оптические погрешности изображения, вызываемые роговичными аберрациями, в частности астигматизмом. Общий (так называемый рефракционный) астигматизм, как правило, оказывается меньше в естественных условиях, чем под циклоплегией, и меньше роговичного. В нашем случае это позволило зрительной системе компенсировать отрицательную роговичную СА и привести в итоге к формированию большей положительной общей СА на глазах с высокой врожденной миопией по сравнению с парными слабомыопическими. С другой стороны, это подтверждает роль удлинения ПЗО в формировании положительной СА.

ВЫВОДЫ

1. И при врожденной, и при приобретенной анизометропической миопии из изученных анатомо-оптических параметров парных глаз достоверной оказалась только разница аксиальной длины глаза: в обоих случаях она была выше на глазу с большей миопией. Достоверно более высоким также оказался коэффициент асферичности роговицы на худшем глазу при врожденной миопии. Тенденция к углублению передней камеры, уплощению хрусталика и увеличению преломляющей силы роговицы на глазах с большей степенью миопии оказалась недостоверной.

2. Различий величины общего и роговичного астигматизма парных глаз при анизометропической врожденной и приобретенной миопии не обнаружено. При межгрупповом сравнении роговичный астигматизм в глазах с врожденной и приобретенной миопией не различался, в то же время общий астигматизм при врожденной миопии и на лучшем, и на худшем глазу был выше, чем при приобретенной.

3. Общие аберрации высшего порядка — RMS НОА, Total НОА, Tilt, Coma и SA — при врожденной миопии были достоверно выше, чем при приобретенной, и выше на глазу с более высокой миопией, чем парном. Это указывает на их связь с большей аксиальной длиной.

4. При приобретенной близорукости только Total Coma была достоверно выше на глазу с более высокой миопией, что, возможно, обусловлено изменением положения хрусталика вследствие слабости его связочного аппарата.

5. Роговичные аберрации парных анизометропических глаз достоверно различались только при врожденной миопии: роговичный Total tilt на худшем глазу оказался больше, а Total Coma и SA — меньше и с переходом в отрицательные значения, что согласуется с выявленной большей асферичностью роговицы при врожденной близорукости.

6. При врожденной миопии внутренняя СА имела положительные значения и была достоверно выше на более миопичном глазу, чем на парном. В результате отрицательная роговичная СА была компенсирована и сформировалась положительная общая СА.

7. Выявленные различия волнового фронта глаз с анизометропической врожденной и приобретенной миопией являются скорее следствием анатомо-оптических различий — длины глаза и топографии роговицы, чем причиной возникновения анизометропии.

8. Выявленные различия волнового фронта глаз с врожденной и приобретенной близорукостью указывают на необходимость четкого разделения данных форм миопии при проведении сравнительных исследований.

Литература/References

1. Vincent SJ, Collins MJ, Read SA, Carney L. G. Myopic anisometropia: ocular characteristics and aetiological considerations. *Clin Exp Optom*. 2014 Jul; 97 (4): 291–307. doi: 10.1111/cxo.12171

2. Goldschmidt E. On the etiology of myopia. An epidemiological study. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1968; 98 (Suppl): 11–137.
3. Dirani M, Chamberlain M, Shekar SN, et al. Heritability of refractive error and ocular biometrics: the Genes in Myopia (GEM) twin study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006 Nov; 47 (11): 4756–61. doi: 10.1167/iops.06-0270
4. Ip JM, Saw SM, Rose KA, et al. Role of near work in myopia: findings in a sample of Australian school children. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008 Jul; 49 (7): 2903–10. doi: 10.1167/iops.07-0804
5. Rose KA, Morgan IG, Ip J, et al. Outdoor activity reduces the prevalence of myopia in children. *Ophthalmology*. 2008 Aug; 115 (8): 1279–85. doi: 10.1016/j.ophtha.2007.12.019
6. Tong L, Chan YH, Gazzard G, Tan D, Saw SM. Longitudinal study of anisometropia in Singaporean school children. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006; 47: 3247–52. doi: https://doi.org/10.1167/iops.05-0906
7. Linke SJ, Baviera J, Munzer G, et al. Association between ocular dominance and spherical/astigmatic anisometropia, age, and sex: analysis of 10,264 myopic individuals. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011 Nov 25; 52 (12): 9166–73. doi: 10.1167/iops.11-8131
8. Wojciechowski R, Hysi PG. Focusing in on the complex genetics of myopia. *PLoS Genet*. 2013 Apr; 9 (4): e1003442. doi: 10.1371/journal.pgen.1003442
9. Lee SM, Edwards MH. Intraocular pressure in anisometropic children. *Optom Vis Sci*. 2000 Dec; 77 (12): 675–9. doi: 10.1097/00006324-200012000-00015
10. Flitcroft DI. The complex interactions of retinal, optical and environmental factors in myopia aetiology. *Prog Ret Eye Res*. 2012 Nov; 31 (6): 622–60. doi: 10.1016/j.preteyeres.2012.06.004
11. Kim SY, Cho SY, Yang JW, Kim CS, Lee YC. The correlation of differences in the ocular component values with the degree of myopic anisometropia. *Korean J Ophthalmol*. 2013 Feb; 27 (1): 44–7. doi: 10.3341/kjo.2013.27.1.44
12. Gwiazda J, Grice K, Held R, McLellan J, Thorn F. Astigmatism and the development of myopia in children. *Vision Res*. 2000; 40 (8): 1019–26. doi: 10.1016/s0042-6989(99)00237-0
13. Vincent SJ, Collins MJ, Read SA, Carney LG, Yap MK. Corneal changes following near work in myopic anisometropia. *Ophthalmic Physiol Opt*. 2013 Jan; 33 (1): 15–25. doi: 10.1111/opo.12003
14. Tian Y, Tarrant J, Wildsoet CF. Optical and biometric characteristics of anisomyopia in human adults. *Ophthalmic Physiol Opt*. 2011 Sep; 31 (5): 540–9. doi: 10.1111/j.1475-1313.2011.00858
15. 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., Ibatulin R.A., Kovychev A.S. Myopia predictors as a starting point for active prevention of myopia development. *Russian ophthalmological journal*. 2018; 11 (3): 107–12 (In Russ.)]. https://doi.org/10.21516/2072-0076-2018-11-3-107-112
16. Tarutta E., Harutyunyan S., Khandzhyan A., Khodzhabekyan N. Aberrations, accommodation and pseudoaccommodation in myopia and hyperopia. *Acta Ophthalmologica*. October 2016. 94 (S256). doi:10.1111/j.1755-3768.2016.0321
17. Hughes RP, Vincent SJ, Read SA, Collins MJ. Higher order aberrations, refractive error development and myopia control: a review. *Clin Exp Optom*. 2020 Jan; 103 (1): 68–85. doi: 10.1111/cxo.12960
18. Zhu X, Park TW, Winawer J, Wallman J. In a matter of minutes, the eye can know which way to grow. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005 Jul; 46 (7): 2238–41. doi: 10.1167/iops.04-0956
19. Cheng X, Bradley A, Hong X, Thibos LN. Relationship between refractive error and monochromatic aberrations of the eye. *Optom Vis Sci*. 2003 Jan; 80 (1): 43–9. doi: 10.1097/00006324-200301000-00007
20. Llorente L, Barbero S, Cano D, Dorronsoro C, Marcos S. Myopic versus hyperopic eyes: axial length, corneal shape and optical aberrations. *J Vis*. 2004 Apr 22; 4 (4): 288–98. doi: 10.1167/4.4.5
21. Li T, Zhou X, Chen Z, Zhou X, Chu R, Hoffman MR. Relationship between ocular wavefront aberrations and refractive error in Chinese school children. *Clin Exp Optom*. 2012 Jul; 95 (4): 399–403. doi: 10.1111/j.1444-0938.2012.00739.x
22. Little JA, McCullough SJ, Breslin KM, Saunders KJ. Higher order ocular aberrations and their relation to refractive error and ocular biometry in children. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014 Jul 15; 55 (8): 4791–800. doi: 10.1167/iops.13-13533
23. Philip K, Sankaridurg P, Holden B, Ho A, Mitchell P. Influence of higher order aberrations and retinal image quality in myopisation of emmetropic eyes. *Vision Res*. 2014; 105: 233–43. https://doi.org/10.1016/j.visres.2014.10.003
24. Hiraoka T, Kotsuka J, Kakita T, et al. Relationship between higher-order wavefront aberrations and natural progression of myopia in schoolchildren. *Sci Rep*. 2017; 7, 7876. https://doi.org/10.1038/s41598-017-08177-6
25. Thibos LN, Bradley A, Liu T, López-Gil N. Spherical aberration and the sign of defocus. *Optom Vis Sci*. 2013 Nov; 90 (11): 1284–91. doi: 10.1097/OPX.0000000000000040

26. Kwan WC, Yip SP, Yap MK. Monochromatic aberrations of the human eye and myopia. *Clin Exp Optom*. 2009 May; 92 (3): 304–12. doi: 10.1111/j.1444-0938.2009.00378.x
27. Hartwig A., Atchison DA., Radhakrishnan H. Higher-order aberrations and anisometropia. *Curr Eye Res*. 2013 Jan; 38 (1): 215–9. doi: 10.3109/02713683.2012.738462
28. Тарутта Е.П., Маркосян Г.А., Милаш С.В. Периферическая рефракция и контур сетчатки при врожденной и приобретенной миопии высокой степени. *Вестник офтальмологии*. 2017; 133 (5): 38–42. [Tarutta E.P., Markosyan G.A., Milash S.V. Peripheral refraction and retinal contour in congenital and acquired high myopia. *Vestnik oftal'mologii*. 2017; 133 (5): 38–42 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/oftalma2017133538-42>
29. Тарутта Е.П., Арутюнян С.Г., Тарасова Н.А., Ханджян А.Т., Ходжабекян Н.В. Новый способ оценки состояния цинновых связок хрусталика. *Российская педиатрическая офтальмология*. 2018; 13 (1): 38–41. [Tarutta E.P., Harutyunyan S.G., Tarasova N.A., Khandzhyan A.T., Khodzhabekyan N.V. A new method of assessment zonular lens. *Russian pediatric ophthalmology*. 2018; 13 (1): 38–41 (In Russ.)]. doi: <http://dx.doi.org/10.18821/1993-1859-2018-13-1-38-41>

Вклад авторов в работу: В.В. Нероев — концепция и дизайн исследования; Е.П. Тарутта — концепция исследования, научное редактирование, формулировка выводов; Н.В. Ходжабекян — концепция исследования, научное редактирование, написание текста; А.Т. Ханджян — анализ и интерпретация результатов; С.Г. Арутюнян — сбор, обработка и анализ данных, написание текста.

Authors' contribution: V.V. Neroev — concept and design of the study; E.P. Tarutta — concept of the study, editing of the article, formulation of conclusions; N.V. Khodzhabekyan — concept of the study, writing and editing of the article; A.T. Khandzhyan — data analysis and interpretation; S.G. Harutyunyan — data collection, processing and analysis, writing of the article.

Поступила: 15.12.2022. Переработана: 20.12.2022. Принята к печати: 25.12.2022

Originally received: 15.12.2022. Final revision: 20.12.2022. Accepted: 25.12.2022

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

Владимир Владимирович Нероев — академик РАН, д-р мед. наук, профессор, начальник отдела патологии сетчатки и зрительного нерва, директор, ORCID 0000-0002-8480-0894

Елена Петровна Тарутта — д-р мед. наук, профессор, начальник отдела патологии рефракции, бинокулярного зрения и офтальмоэргономики, ORCID 0000-0002-8864-4518

Нарине Володяевна Ходжабекян — канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник отдела патологии рефракции, бинокулярного зрения и офтальмоэргономики, ORCID 0000-0002-4998-7323

Ануш Тиграновна Ханджян — канд. мед. наук, старший научный сотрудник отдела патологии сетчатки и зрительного нерва, ORCID 0000-0002-5674-2869

Сона Гришаевна Арутюнян — канд. мед. наук, научный сотрудник отдела патологии рефракции, бинокулярного зрения и офтальмоэргономики, ORCID 0000-0002-4711-3374

Для контактов: Сона Гришаевна Арутюнян, arutyunyansg@mail.ru

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

Vladimir V. Neroev — Academician of the RAS, Dr. of Med. Sci., professor, head of the department of pathology of the retina and optic nerve, director, ORCID 0000-0002-8480-0894

Elena P. Tarutta — Dr. of Med. Sci., professor, head of the department of refraction pathology, binocular vision and ophthalmoeconomics, ORCID 0000-0002-8864-4518

Narine V. Khodzhabekyan — Cand. of Med. Sci., leading researcher of the department of refraction pathology, binocular vision and ophthalmoeconomics, ORCID 0000-0002-4998-7323

Anush T. Khandzhyan — Cand. of Med. Sci., senior researcher of the department of pathology of the retina and optic nerve, ORCID 0000-0002-5674-2869

Sona G. Harutyunyan — Cand. of Med. Sci., researcher of the department of refraction pathology, binocular vision and ophthalmoeconomics, ORCID 0000-0002-4711-3374

Contact information: Sona G. Harutyunyan, arutyunyansg@mail.ru

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-2-54-62>



Определение возрастных изменений глазного кровотока методом лазерной спекл-флоуграфии

Н.В. Нероева, О.В. Зайцева[✉], Т.Д. Охочимская, Н.Е. Швецова, О.И. Маркелова

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

Изменение показателей кровотока является важным звеном в патогенезе многих глазных заболеваний, в том числе таких социально значимых, как диабетическая ретинопатия и глаукома. Лазерная спекл-флоуграфия (LSFG) является новым методом двухмерной оценки глазного кровотока, и оценка его информативности представляет значительный интерес. Цель работы — изучить возможности LSFG для определения глазного кровотока и оценить зависимость показателей LSFG от возраста. Материал и методы. Обследованы 60 здоровых добровольцев, разделенных на группы по 20 человек в зависимости от возраста: 20–40, 41–60 лет и ≥ 61 года. Все обследуемые имели высокую остроту зрения и нормальные параметры артериального давления. Исследование проводили на приборе LSFG-RetFlow (Nidek), определяли форму пульсовой волны, ее качественные и количественные характеристики, а также MBR — Mean Blur Rate («средний показатель размытости изображения») — основной параметр, определяемый при LSFG. Результаты. Выявлено значимое снижение объемных показателей кровотока с возрастом, различия большинства исследуемых показателей между всеми тремя группами достоверны ($p \leq 0,05$). Наиболее высокие значения MBR отмечены в группе 20–40 лет. В макулярной области показатели MBR более значимо снижались в группе старше 60 лет, тогда как для диска зрительного нерва (ДЗН) снижение отмечалось уже после 40 лет. В среднем снижение составило 25–34 % в области ДЗН и 33–38 % в макулярной области. Изменения параметров формы пульсовой волны имели сходную тенденцию. Заключение. LSFG представляет собой надежный метод количественной оценки глазного кровотока. Наши данные подтверждают, что выявляемые методом LSFG показатели MBR и их производные могут быть полезными биомаркерами глазной перфузии. Выявленные возрастные изменения следует учитывать при анализе офтальмопатологии.

Ключевые слова: лазерная спекл-флоуграфия; глазной кровоток; возрастные изменения; гемоперфузия глаза; MBR; показатели пульсовой волны

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Нероева Н.В., Зайцева О.В., Охочимская Т.Д., Швецова Н.Е., Маркелова О.И. Определение возрастных изменений глазного кровотока методом лазерной спекл-флоуграфии. Российский офтальмологический журнал. 2023; 16 (2): 54–62. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-2-54-62>

Age-related changes of ocular blood flow detecting by laser speckle flowgraphy

Natalia V. Neroeva, Olga V. Zaytseva[✉], Tatiana D. Okhotsinskaya, Nadezhda E. Shvetsova, Oksana I. Markelova

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

Disorders of ocular perfusion are associated with huge amount of diseases, including such socially significant as diabetic retinopathy and glaucoma. To date, there is no gold standard for measuring ocular perfusion. An innovative method for two-dimensional assessment of eye blood flow — laser speckle flowgraphy (LSFG) — has been developed recent years and implemented in ophthalmological practice. Purpose: to evaluate the possibilities of LSFG for determining ocular blood flow and to find out the age dependence of the obtained indicators of ocular

blood flow. **Materials and methods.** The study includes 60 healthy volunteers. The examined persons were divided into 3 groups of 20 people depending on their age — 20–40 years old, 41–60 years old, and over 61 years old. All examined persons had high visual acuity and normal blood pressure. The study was carried out on an LSFG-RetFlow device (Nidek). The shape of the pulse wave, its qualitative and quantitative characteristics including the main parameter of LSFG — MBR (Mean Blur Rate) were determined. **Results.** A significant decrease with age of most studied parameters of blood flow volume was revealed, the changes were significant ($p \leq 0.05$). The highest MBR parameters were noted in the group of 20–40 years old. In the macular area, MBR values decreased more significantly in the group after 60 years age, while for the optic nerve head (ONH), a decrease has been already noted after 40 years age. In average, the decrease was 25–34 % for the ONH area and 33–38 % for the macular area. Changes of the other parameters of the pulse waveform had a similar trend. **Conclusion.** LSFG is a reliable method for quantifying ocular blood flow. Our data support that LSFG-derived MBR and pulse wave measurements may be useful biomarkers for ocular perfusion changes. The identified age-related blood flow changes should be taken into account during the analysis of patients data.

Keywords: laser speckle flowgraphy; ocular blood flow; age-related changes in blood flow; MBR; pulse wave parameters

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

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

For citation: Neroeva N.V., Zaytseva O.V., Okhotsimskaya T.D., Shvetsova N.E., Markelova O.I. Age-related changes of ocular blood flow detecting by laser speckle flowgraphy. Russian ophthalmological journal. 2023; 16 (2): 54–62 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-2-54-62>

Изменение показателей кровотока является важным звеном в патогенезе многих глазных заболеваний, в том числе таких социально значимых, как диабетическая ретинопатия и глаукома. На сегодняшний день не существует золотого стандарта измерения перфузии глаза [1].

Флюоресцентная ангиография и ангиография с индоцианином зеленым позволяют визуализировать сосудистую сеть сетчатки и хориоидеи, различные сосудистые аномалии, дают определенное представление о динамической составляющей кровотока, однако эти методы являются инвазивными, требуют введения потенциально аллергенного красителя и не поддаются количественному анализу [2, 3].

Ультразвуковое исследование (УЗИ) сосудов орбиты в режимах цветового доплеровского картирования и импульсной доплерографии — неинвазивный количественный метод определения динамических показателей кровотока, однако этот метод также имеет определенные ограничения, так как позволяет измерить кровоток только в достаточно крупных сосудах (минимум разрешения относительно глазного кровотока — цилиарные сосуды) [4]. Оптическая когерентная томография с ангиографией (ОКТА) — неинвазивный и удобный в применении метод оценки архитектоники сосудистого русла, в том числе на уровне микрососудов, однако данная методика не позволяет судить о глазной перфузии в динамике [5–7]. Поэтому поиск новых, неинвазивных методов изучения глазного кровотока является актуальной задачей.

В последние годы разработан инновационный метод двухмерной оценки глазного кровотока — лазерная спекл-флуография (LSFG) [8]. Лазерный анализатор LSFG-RetFlow (Nidek) позволяет неинвазивно проводить количественное измерение гемоперфузии глазного дна в режиме реального времени. Простота в использовании, высокая скорость получения изображений также являются важными пользовательскими характеристиками прибора, позволяющими рассматривать лазерную спекл-флуографию как скрининговый метод исследования в диагностике глазных заболеваний, связанных с локальным нарушением кровообращения.

Анализатор LSFG состоит из сканирующего лазера офтальмоскопа и цифровой камеры. Используется излучение полупроводникового лазера длиной волны 830 нм, что позволяет регистрировать кровоток не только в ретинальных сосудах, но и в хориоидее [1, 8–9]. Неоднородная поверхность глазного дна освещается когерентным источником излучения — лазером, а отраженное излучение, возвращаясь в оптическую

систему, дает видимость последовательной картины рассеяния (т. е. картины спеклов), которая захватывается в виде изображения высокочувствительной CCD-камерой. Полученные сигналы обрабатываются компьютером для вывода на экран изображений глазного дна и двумерной карты кровотока, на которой визуализируется распределение скорости движения форменных элементов крови [10–15].

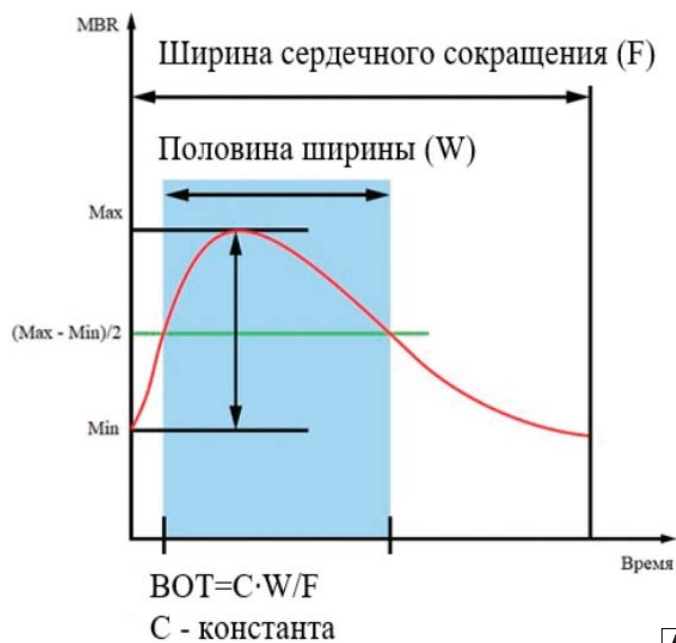
Для изучения кровотока в определяемой области получают в общей сложности 118 изображений со скоростью 30 кадров/с с выдержкой 1/500 с в течение 4 с периода [1, 8, 16–18]. Сопутствующее программное обеспечение автоматически обнаруживает начало и конец сердечных циклов, записанных в течение 4 с сбора данных. Изображения, соответствующие идентичным фазам сердечного цикла, сводятся к одной последовательности изображений, отражающей полный сердечный цикл.

Метод имеет и свои ограничения. Например, по мере более глубокого проникновения лазерного пучка в ткани глаза отраженный свет становится менее интенсивным, поэтому кровоток в кровеносных сосудах, расположенных на поверхности сетчатки, оказывает большее воздействие на изменение спеклов. При сравнении кровотока в двух, расположенных один над другим, кровеносных сосудах с одинаковой скоростью движения крови кровоток в глубже расположенном кровеносном сосуде будет казаться более медленным.

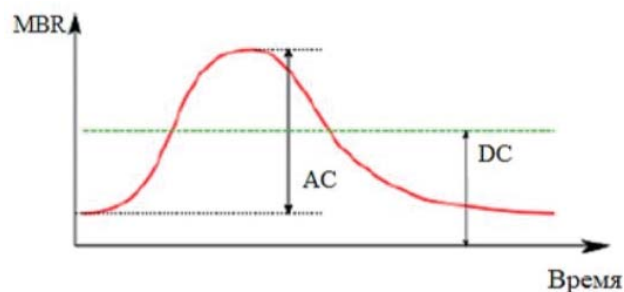
Основные параметры глазного кровотока, определяемые с помощью LSFG. Основным показателем, определяемым с помощью LSFG, носит название «средний показатель нечеткости (размытости) изображения» (Mean Blur Rate — MBR). MBR является мерой относительной скорости кровотока и выражается в относительных единицах. Специализированное программное обеспечение LSFG Analyzer вычисляет MBR на основе интенсивности спекл-рисунка для каждой конкретной точки в конкретный момент [10–14, 19].

Помимо интегрального показателя MBR можно отдельно вычислить MBR для крупных сосудов (MBR of Vascular area, MV) и микроциркуляторного русла (MBR of Tissue area, MT) исследуемой области [10–21].

Программа также предоставляет ряд параметров, характеризующих форму волны MBR в течение одного сердечного цикла. Эти дополнительные параметры могут быть заданы как для всей исследуемой области, так и отдельно для MV и MT. В настоящем исследовании анализировались параметры интегральной пульсовой волны, полученной для всей изучаемой зоны (рис. 1).



А



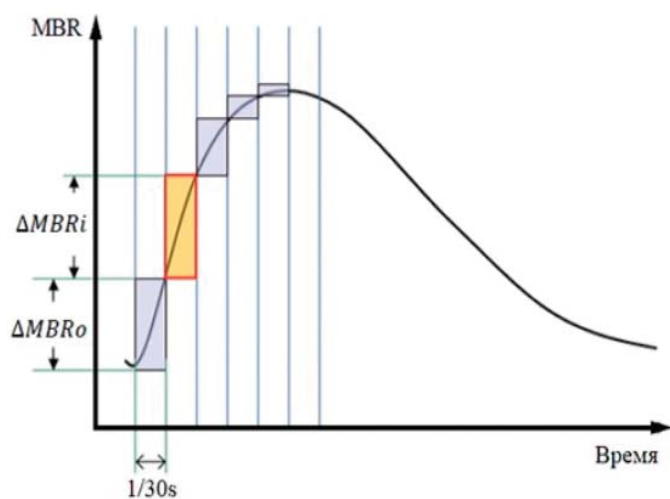
- MBR за одно сердечное сокращение
- Среднее количество кровотока за одно сердечное сокращение

$$AC = \text{Max}(\text{MBR}) - \text{Min}(\text{MBR})$$

$$DC = \text{Среднее количество кровотока}$$

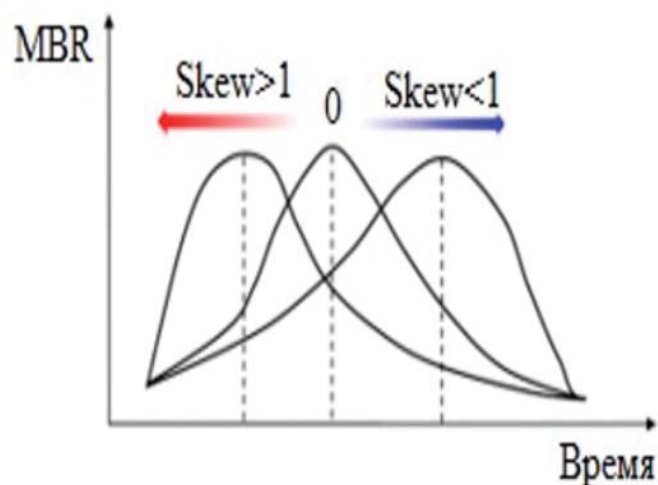
$$BOS = \frac{(2 - AC/DC)}{2} \cdot 100$$

Б

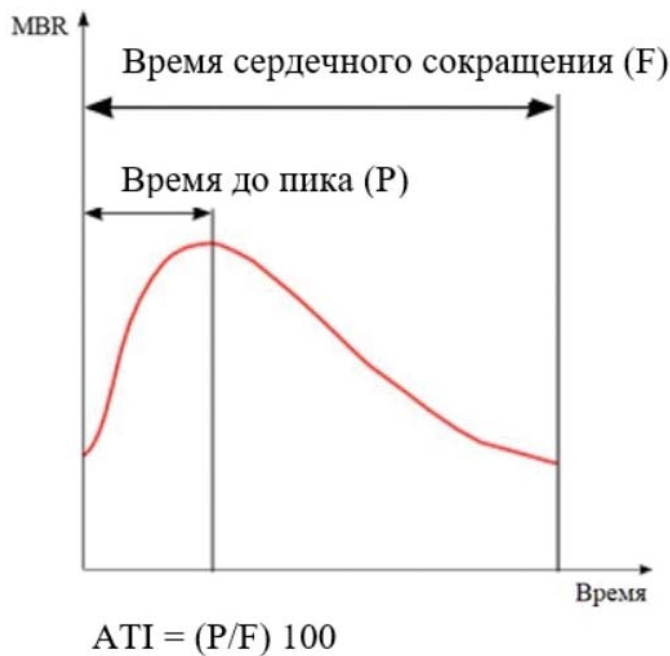


$$FAI = \text{MAX}(\Delta MBR_i)$$

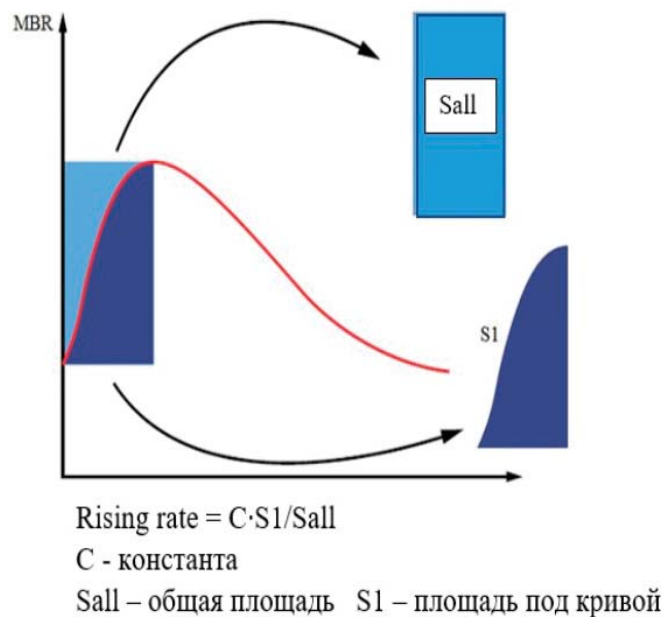
В



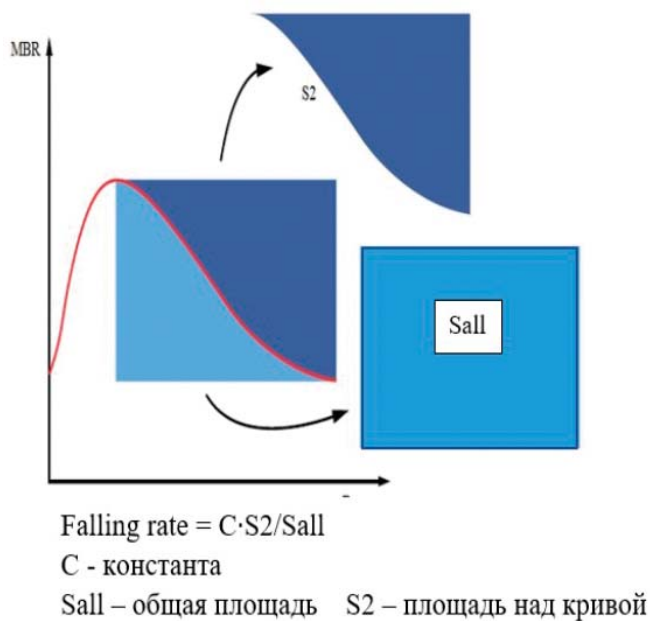
Г



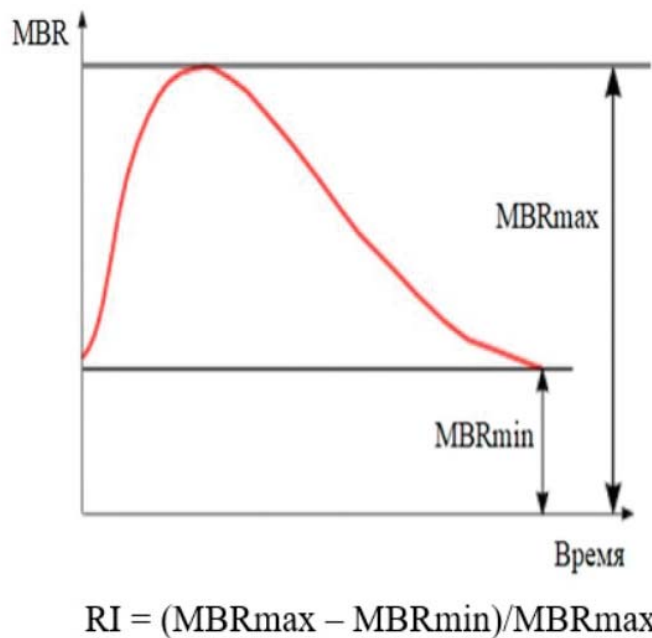
Д



Е



Ж



З

Рис. 1. Показатели пульсовой волны. А — BOT (Blowout Time). Б — BOS (Blowout Score). В — FAI (Flow Acceleration Index). Г — Skew E. Д — ATI (Acceleration Time Index). Е — Rr (Rising rate). Ж — Fr (Falling Rate). З — RI (Resistivity Index)

Fig. 1. Pulse wave indicators. А — BOT (Blowout Time). Б — BOS (Blowout Score). В — FAI (Flow Acceleration Index). Г — Skew E. Д — ATI (Acceleration Time Index). Е — Rr (Rising rate). Ж — Fr (Falling Rate). З — RI (Resistivity Index)

BOT (Blowout Time) — отражает процент времени пульсовой волны, в течение которого показатели MBR были выше средних значений в текущей серии измерений. Повышение BOT свидетельствует о высоком уровне кровотока в течение сравнительно большого отрезка времени за одно сердечное сокращение.

BOS (Blowout Score) отображает объем кровотока за одно сердечное сокращение. Считается также, что этот показатель характеризует состояние сопротивления в со-

судистом русле. BOS вычисляется как разница кровотока в систолический и диастолический периоды, как отношение между средним значением MBR и его максимальной амплитудой (флюктуация кровотока). Более высокий BOS указывает на большую наполняемость кровеносного русла за одно сердечное сокращение.

FAI (Flow Acceleration Index) — показатель максимального изменения повышающейся величины MBR, отображает

возможность быстрого увеличения кровотока в течение короткого периода (один кадр, 1/30 с). Более высокие значения FAI указывают на благоприятные условия кровоснабжения в исследуемой области [8].

Считается, что параметр Skew отражает в большей степени состояние общей системы гемодинамики. Термин skew образован от слова skewness («деформация, перекося») и употребляется в статистике в качестве показателя асимметричного распределения. Величина данного показателя варьирует в зависимости от приблизительно заданной формы пульсовой волны. Значение skew равно нулю (0), когда форма пульсовой волны симметрична относительно центральной вертикальной оси, выше нуля, когда форма пульсовой волны смещена влево, и, соответственно, ниже нуля, когда форма пульсовой волны смещена вправо. Чем больше величина смещения, тем больше значение skew. Значение skew в артериальных сосудах становится больше нуля по мере усиления кровотока у обследуемого пациента. Значение skew в венозных сосудах меньше, чем в артериальных, вследствие медленного увеличения кровотока. Skew также зависит от величины снижения скорости кровотока после достижения ее пиковой величины. Даже при одинаковых пиках пульсовой волны значение skew увеличивается при более быстром снижении кровотока.

ATI (Acceleration Time Index) отражает долю времени, которая требуется для достижения пика пульсовой волны по отношению к периоду сердечного сокращения, выражается в процентах.

Rr (Rising rate) и Fr (Falling Rate) — показатели, характеризующие параметры возрастающего/убывающего компонента кривой MBR — до и, соответственно, после пика амплитуды MBR, вычисляются как отношение площади под кривой к общей площади данной зоны графика.

RI (Resistivity Index) — индекс резистентности — отношение разницы между максимальным и минимальным значениями MBR к максимальному значению MBR. Показатель определяется аналогично индексу резистентности при ультразвуковой доплерографии и является важной количественной характеристикой гемоперфузии.

В настоящий момент все представленные параметры изучены недостаточно, что не позволяет сделать однозначные выводы об их информативности. Например, японские исследователи пришли к выводу, что показатели BOS, BOT, ATI и Fr могут использоваться для получения информации о состоянии системного кровообращения, а skew и FAI могут предоставить дополнительную информацию, имеющую офтальмологическое значение, однако данный вопрос требует дальнейшего изучения [22].

Как известно, для системы кровообращения характерно развитие определенных возрастных изменений. Например, возрастает жесткость артерий, что описывается как важный фактор старения, способствующий развитию атеросклероза и другой сердечно-сосудистой патологии. Предлагается рассматривать состояние сосудов как один из важнейших индикаторов биологического возраста человека [23, 24].

В настоящий момент не существует нормативной базы данных для LSFG-RetFlow, что затрудняет интерпретацию результатов обследования пациентов с офтальмопатологией. С учетом возрастных изменений кровотока представляется логичной оценка нормативных показателей через призму возрастных параметров.

ЦЕЛЬ работы — изучить возможности LSFG для определения глазного кровотока и оценить зависимость показателей LSFG от возраста.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включены 60 добровольцев, которые были разделены на группы по 20 человек в зависимости от возраста: 20–40, 41–60 лет и ≥ 61 года. Все обследуемые были соматически здоровы, имели высокую остроту зрения и нормальное внутриглазное давление (ВГД). Комплексный скрининг включал сбор анамнеза, физикальное и офтальмологическое обследование.

Критериями исключения были курение, аметропия ≥ 6 дптр, любые глазные операции в течение 3 мес до исследования, значительные помутнения оптических сред, любое другое клинически значимое заболевание, по оценке исследователей.

Измерение кровотока проводили на приборе LSFG-RetFlow (Nidek) в области диска зрительного нерва (ДЗН) и макуле. Средняя интенсивность сигнала визуализировалась в виде так называемой составной карты, отображающей распределение кровотока в течение одного сердечного цикла. Зона интереса отмечалась на составной карте в виде «решетки» ETDRS заданного размера или в виде круга, параметры кровотока оценивались внутри очерченного участка (рис. 2, 3). Помимо этого, в автоматическом режиме строился график, отражающий изменение показателей MBR в течение одного сердечного сокращения, на основании которого в автоматическом режиме рассчитывались остальные показатели и выводились в виде таблицы.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты исследования представлены в таблице 1.

Выявлено значимое снижение большинства объемных показателей кровотока с возрастом (табл. 1), изменения достоверны ($p \leq 0,05$). Наиболее высокие значения MBR отмечены в группе 20–40 лет. Различия показателей между группами в процентах представлено в таблице 2.

Анализируя показатели кровотока в области ДЗН, следует иметь в виду, что ДЗН — это место выхода магистральных ретинальных сосудов, которые занимают значительную часть в карте кровотока данной области. Высокие показатели MV ДЗН связаны именно с активным кровотоком в этих сосудах, а MT ДЗН отражает состояние микрососудов в этой области.

Учитывая, что лазерный пучок, используемый в исследовании, проникает через ретинальные ткани в хориоидею, показатели макулярного кровотока следует рассматривать как интегральные параметры ретинального и хориоидального кровотока макулярной области. В связи с отсутствием крупных сосудов в исследуемой зоне больший вклад в формирование MBR макулы вносит именно микроциркуляторное русло.

В макулярной области показатели MBR более значимо снижались после 60 лет, тогда как в области ДЗН снижение отмечалось раньше, уже после 40 лет. В среднем снижение MBR составило 25 и 34 % для области ДЗН, 33 и 38 % для макулы в возрастных группах 41–60 лет и старше 60 лет соответственно.

Изменения других параметров кровотока имели сходную тенденцию, хотя были и не так велики. Изменения для области ДЗН и макулы имели в основном общие тенденции, поэтому далее анализируются вместе (далее по тексту показатели для области ДЗН и макулы приведены последовательно, через «—»). Показатели BOT, BOS снижались, а skew повышался преимущественно в возрастной группе старше 60 лет, изменение данных показателей составило 17, 8–9 и 15–16 % соответственно. ATI, напротив, более активно воз-

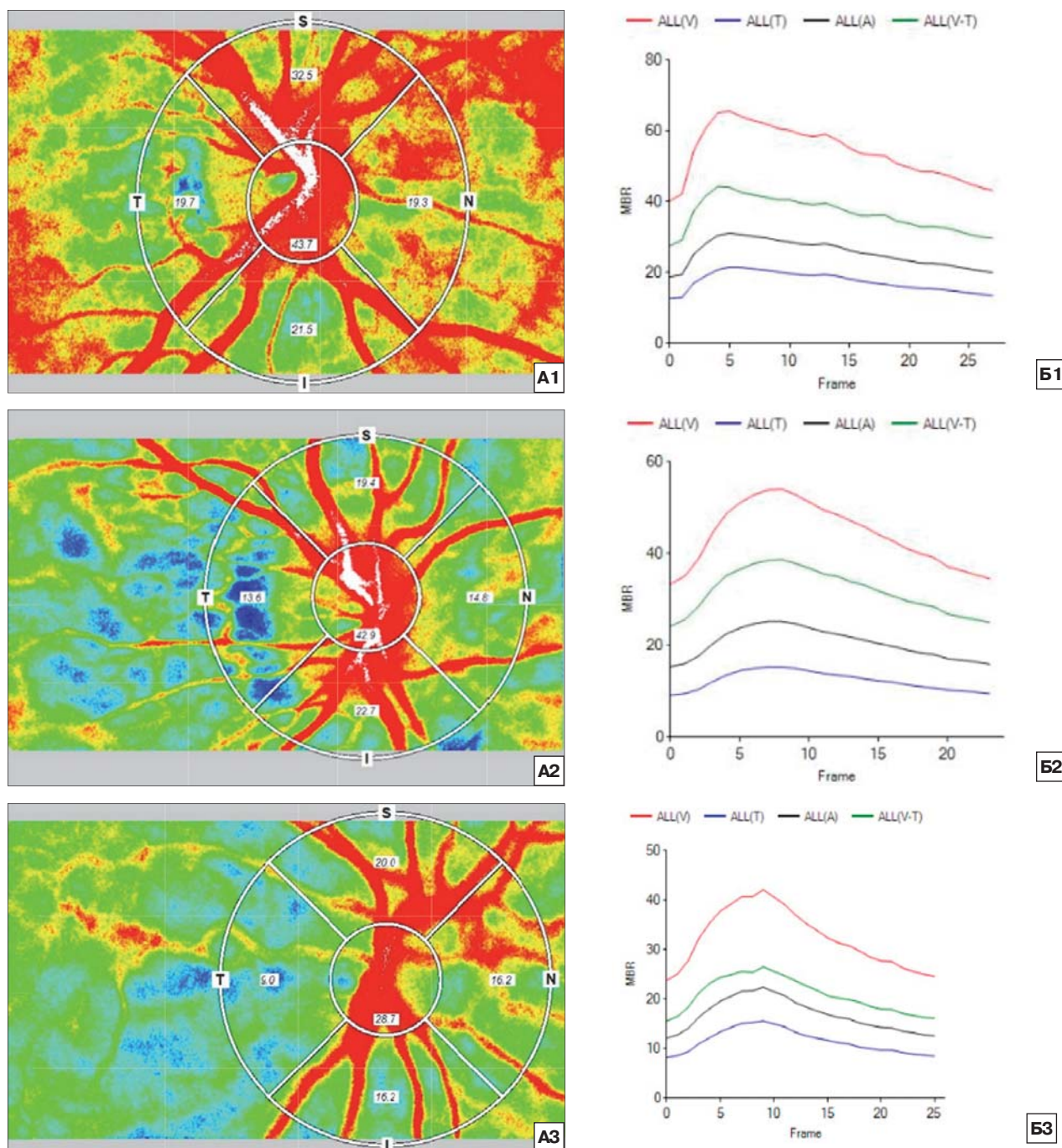


Рис. 2. Параметры кровотока ДЗН, полученные методом лазерной спекл-флоуграфии. А — картограмма кровотока, Б — графическое изображение MBR в возрастных группах 20–40 лет (А1 и Б1), 41–60 лет (А2 и Б2) и старше 60 лет (А3 и Б3) соответственно

Fig. 2. Blood flow parameters obtained by laser speckle flowgraphy. А — cartogram of blood flow, Б — graphic representation of MBR in the age groups of 20–40 years (А1 and Б1), 41–60 years (А2 and Б2) and over 60 years (А3 and Б3), respectively

растал после 40 лет (22–27 %), дополнительное повышение показателя после 60 лет было не так велико (5–6 %). Повышение Rg и снижение FAI было статистически недостоверным. Показатель Fg начинал снижаться после 40 лет (на 24–18 %), к 60 годам разница составила 29–40 % по сравнению с группой 20–40 лет, однако изменения не были статистически значимы из-за большого разброса показателей. Наибольшая корреляция выявлена для MBR и индекса резистентности (RI). Этот показатель снижался более значимо после 60 лет, особенно в области макулы.

ОБСУЖДЕНИЕ

Метод лазерной спекл-флоуграфии использует феномен лазерных спеклов для неинвазивной оценки кровотока. Были попытки применения этого метода в других областях медицины — например, для мониторинга мозгового кровотока, изучения мигрени и атеросклеротических бляшек [18], однако наибольшая эффективность метода была показана именно в офтальмологии.

Имеются данные об исследовании глазного кровотока методом LSFG при различной офтальмопатологии.

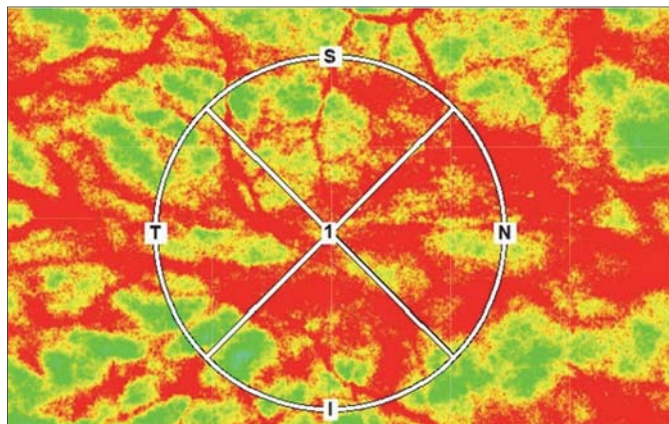


Рис. 3. Картограмма макулярной области пациента из возрастной группы 20–40 лет

Fig. 3. Cartogram of the macular area of a patient from the age group of 20–40 years

Таблица 1. Флоуграфические параметры кровотока области ДЗН и макулы в разных возрастных группах (Me (Q25; Q75))

Table 1. Flowographic parameters of blood flow in the area of the optic disc and macula in different age groups (Me (Q25; Q75))

Показатели LSFG Indicators LSFG	Диск зрительного нерва The optic nerve head			Макула Macula		
	20–40 лет 20–40 yrs	40–60 лет 40–60 yrs	≥ 61 лет ≥ 61 yrs	20–40 лет 20–40 yrs	40–60 лет 40–60 yrs	≥ 61 лет ≥ 61 yrs
MBR	35,30 (29,37; 41,5)	27,30* (25,32; 31,92)	23,25* (20,48; 27,60)	31,05 (25,25; 45,7)	27,40* (18,5; 31,8)	20,4* _o (16,7; 27,9)
MV	51,25 (44; 61,83)	47,15* (42,9; 53,95)	38,50* _o (32,78; 45,2)	36,55 (30,53; 51,38)	33,95* (23,93; 38,78)	24,65* _o (18,68; 31,95)
MT	19,55 (16,63; 24,35)	16,10* (13,08; 18,73)	13,35; (12,13; 17,25)	23,75 (17,73; 32,25)	21,15* (15,38; 25,48)	14,6* _o (11,6; 18,95)
BOT	55,25 (52,68; 57,23)	51,70* (47,5; 53,73)	45,9* _o (44,38; 49,63)	52,80 (49,63; 55,15)	49,80* (44,33; 51,85)	43,6* _o (25,25; 46,93)
BOS	79,75 (78; 81,55)	78,50* (76,83; 81,45)	73,65* _o (70,83; 77)	79,30 (76,58; 83,15)	78,75* (76,08; 81,45)	72,2* _o (41,28; 74,5)
Skew	11,25 (10,3; 12,4)	11,55* (10,9; 12,6)	12,95* _o (11,98; 13,93)	12,65 (10,63; 13,48)	12,80* (11,65; 14,4)	14,6* _o (12,7; 15,43)
ATI	24,85 (22,1; 28,28)	31,65* (28,65; 33,38)	33,20* _o (30,4; 35,78)	24,40 (22,1; 26,48)	29,70* (28,05; 31,45)	31,5* _o (28,73; 34,98)
Rising rate	12,50 (10,88; 13,75)	13,25 (12,275; 13,83)	13,05 (12,33; 13,58)	11,80 (10,43; 13,28)	12,80 (12; 13,6)	12,75 (11,45; 13,35)
Falling rate	12,55 (11,8; 13)	13,20* (12,78; 13,95)	14,50* _o (13,8; 14,9)	12,80 (12,33; 13,58)	13,75* (12,93; 14,2)	14,6* _o (14,13; 15,25)
FAI	3,60 (3; 4,5)	2,75 (2,38; 3,225)	2,55 (2; 3,63)	3,85 (2,93; 4,98)	3,15* (1,93; 3,6)	2,30 (1,83; 3,18)
RI	0,32 (0,29; 0,34)	0,34* (0,3; 0,36)	0,39* _o (0,35; 0,43)	0,32 (0,27; 0,36)	0,33* (0,3; 0,36)	0,41* _o (0,38; 0,44)

Примечание. * — $p \leq 0,05$, разница статистически достоверна с группой 20–40 лет; *_o — $p \leq 0,05$, разница статистически достоверна между группой ≥ 61 года и двумя другими группами.

Note. * — $p \leq 0.05$, the difference is statistically significant as compared to the group of 20–40 yrs; *_o — $p \leq 0.05$, the difference between group of ≥ 61 yrs and two other groups is statistically significant.

Н. Hanazaki и соавт. [10] показали возможность применения метода для оценки стабильности процесса при лазерном лечении макроаневризмы.

Оценка кровотока с помощью LSFG может быть полезна для понимания степени ишемических изменений при окклюзии центральной вены сетчатки [12]. М. Matsumoto и соавт. [13] выявили увеличение MBR на фоне интравитреальной инъекции ингибитора ангиогенеза при макулярном отеке на фоне окклюзии центральной вены сетчатки (ЦВС). По мнению авторов, показатели кровотока после лечения анти-VEGF препаратами могут определять функциональный прогноз у пациентов с окклюзией ЦВС.

Р. Yamazaki и соавт. [14], Y. Shinohara и соавт. [15] показали информативность метода при глазном ишемическом синдроме за счет выявления асимметрии показателей глазного

кровотока вследствие их снижения на стороне поражения. В проспективном исследовании А. Mursch-Edlmaуr и соавт. [16] показано, что LSFG может обнаруживать различия в кровотоке ДЗН между глазами с глаукомой нормального давления и здоровыми глазами: MBR и параметры пульсовой волны были значительно ниже в группе глаукомы, чем в группе контроля. G. Calzetti и соавт. [17] считают, что LSFG может быть новым подходом к изучению кровотока в хориоидальных сосудах. Результаты исследования воспроизводимы и хорошо согласуются с данными доплерографии. Обследование пациентов с ВМД, получавших инъекции ингибиторов ангиогенеза, показало, что лечение приводит к снижению гемоперфузии, причем регистрируемый эффект не зависит от уровня ВГД, что указывало на прямое фармакологическое действие препарата [18].

Таблица 2. Разница средних флоуграфических показателей кровотока области ДЗН и макулы между возрастными группами (в %)
Table 2. The difference in average flowographic indicators of blood flow in the area of the optic disc and macula between age groups (in %)

Параметры кровотока Blood flow parameters	Разница между группами Difference between groups			Разница между группами Difference between groups		
	20–40 and 41–60 yrs	41–60 and ≥ 61 yrs	20–40 and ≥ 61 yrs	20–40 and 41–60 yrs	41–60 and ≥ 61 yrs	20–40 and ≥ 61 yrs
	Диск зрительного нерва The optic nerve head			Макула Macula		
MBR	- 23	- 15	- 33	- 12	- 26	- 34
MV	- 8	- 18	- 25	- 7	- 27	- 33
MT	- 18	- 17	- 32	- 11	- 31	- 38
BOT	- 6	- 11	- 17	- 6	- 12	- 17
BOS	- 2	- 6	- 8	- 1	- 8	- 9
Skew	+ 3	+ 12	+ 15	+ 1	+ 15	+ 16
ATI	+ 27	+ 5	+ 34	+ 22	+ 6	+ 29
Rising rate	+ 6	+ 2	+ 4	+ 9	+ 0,5	+ 8
Falling rate	- 5	- 10	- 16	- 7	- 7	- 15
FAI	- 24	- 7	- 29	- 18	- 27	- 40
RI	- 6	- 15	- 22	- 3	- 24	- 28

Примечание. Цветовое значение содержимого граф: -▲ — относительное снижение показателя; +▲ — относительное повышение показателя.

Note. Color value of the contents of the graph: -▲ — relative decrease in the indicator; +▲ — relative increase of the indicator.

Имеются отдельные работы, посвященные изучению кровотока методом LSFG при сахарном диабете. Выявлено значительное снижение кровотока у пациентов с диабетической ретинопатией после проведения традиционной лазерной коагуляции сетчатки, в то время как после применения короткоимпульсного лазера PASCAL снижение кровотока не отмечено [20]. Y. Ueno и соавт. [21] исследовали морфологические изменения артерий сетчатки, их связь с кровотоком и системными изменениями у пациентов с диабетом II типа. Применение метода множественного регрессионного анализа показало, что MBR, наличие системной гипертензии и уровень липопротеидов низкой плотности являются независимыми факторами, значимо связанными с толщиной сосудистой стенки, увеличение которой приводит к сужению просвета сосуда и уменьшению кровотока при диабетической ретинопатии.

Несмотря на попытки применения данного метода при различной офтальмопатологии, не существует единой нормативной базы показателей. N. Luft и соавт. [1], A. Anraku и соавт. [11] начали изучение нормативных параметров глазного кровотока при LSFG для разных этнических групп. Высказано предположение, что возраст, пол, артериальное давление, осевая длина глаза и ВГД коррелируют с MBR и должны учитываться при межиндивидуальном сравнении. N. Enomoto и соавт. [22] описали снижение отдельных параметров, например MT-BOT, с возрастом, что, по мнению авторов, связано с увеличением жесткости крупных артерий и/или системного сосудистого сопротивления.

В нашей работе показано значимое изменение всех параметров LSFG с возрастом. Снижение отдельных показателей пульсовой волны и повышение индекса сопротивления отмечались не только в возрастной группе старше 60 лет, но и у лиц 41–60 лет, что свидетельствует о высокой чувствительности метода даже в отношении ранних возрастных изменений. Составлена нормативная база показателей для пациентов разных возрастных групп, которые следует учитывать в дальнейшем при оценке состояния глазного кровотока сетчатки и зрительного нерва при офтальмопатологии и системных заболеваниях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

LSFG представляет собой надежный метод количественной оценки глазного кровотока. Исследование помогает улучшить понимание статуса глазной гемоперфузии и ее роли в патофизиологии многих глазных болезней. Кроме того, методика неинвазивна, удобна в применении для врача и пациента. Выявлены значимые возрастные изменения показателей глазного кровотока, что следует учитывать при анализе данных пациентов. Полученные параметры могут стать полезными биомаркерами не только возрастных изменений глазной перфузии, но и офтальмопатологии [14–25].

Необходимо дальнейшее изучение данной методики с целью ее внедрения в практику врача-офтальмолога для скрининговой диагностики глазных заболеваний, связанных с нарушением кровоснабжения.

Литература/References

- Luft N, Wozniak PA, Aschinger GC, et al. Ocular blood flow measurements in healthy white subjects using laser speckle flowgraphy. *PLoS One*. 2016; 11 (12): 1–13. doi: 10.1371/journal.pone.0168190
- Maram J, Srinivas S, Sadda SR Evaluating ocular blood flow. *Indian J Ophthalmol*. 2017; 65 (5): 337–46. doi:10.4103/ijo. IJO_330_17
- Коэн Соломон-Ив, Квинтель Г. *Флюоресцентная ангиография в диагностике патологии глазного дна*. Нероев В.В., Рябина М.В., ред. Москва: Рейтар; 2005. [Koen S.-I., Kvintel G. *Fluorescent angiography in the diagnosis of fundus pathology*. Nerov V.V., Rjabina M.M., eds. Moscow: Reiter; 2005 (In Russ.)].
- Киселева Т.Н. Цветовое дуплексное сканирование в диагностике заболеваний глаза и орбиты. В кн.: Нероев В.В., Киселева Т.Н., ред. *Ультразвуковые исследования в офтальмологии*. Руководство для врачей. Москва: Издательство «ИКАР»; 2019. [Kiseleva T.N. *Color duplex scanning in the diagnosis of diseases of the eye and orbit*. In: Nerov V.V., Kiseleva T.N., eds. *Ultrasonic research in ophthalmology. Guide for doctors*. Moscow: IKAR Publishing House; 2019 (In Russ.)].
- Нероев В.В., Киселева Т.Н., Охотимская Т.Д., Фадеева В.А., Рамазанова К.А. Влияние антиангиогенной терапии на глазной кровоток и микроциркуляцию при диабетическом макулярном отеке. *Вестник офтальмологии*. 2018; 134 (4): 3–10 [Nerov V.V., Kiseleva T.N., Okhotsimskaia T.D., Fadeeva V.A., Ramasanova K.A. Impact of antiangiogenic therapy on ocular blood flow and microcirculation in diabetic macular edema. *Vestnik oftal'mologii*. 2018; 134 (4): 3–10 (In Russ.)]. doi.org/10.17116/oftalma20181340413
- Нероев В.В., Охотимская Т.Д., Фадеева В.А. Оценка микрососудистых изменений сетчатки при сахарном диабете методом ОКТ-ангиографии. *Российский офтальмологический журнал*. 2017; 10 (2): 40–5. [Nerov V.V.,

- Okhotsimskaya T.D., Fadeeva V.A. An account of retinal microvascular changes in diabetes acquired by OCT angiography. *Russian ophthalmological journal*. 2017; 10 (2): 40–5 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2017-10-2-40-45>
7. Нероев В.В., Охотимская Т.Д., Фадеева В.А. ОКТ-ангиография в диагностике диабетической ретинопатии. *Точка зрения. Восток — Запад*. 2016; 1: 111–3. [Neroev V.V., Okhotsimskaya T.D., Fadeeva V.A. OCT angiography for diabetic retinopathy diagnostics. *Tochka zrenija. Vostok-Zapad*. 2016; 1: 111–3 (In Russ.)].
 8. Fukami M, Iwase T, Yamamoto K, et al. Diurnal variation of pulse waveform parameters determined by laser speckle flowgraphy on the optic nerve head in healthy subjects. *Medicine (Baltimore)*. 2017; 96 (44): e8312. doi:10.1097/MD.00000000000008312
 9. Aizawa N, Kunikata H, Nitta F, et al. Age- and sex-dependency of laser speckle flowgraphy measurements of optic nerve vessel microcirculation. *PLoS One*. 2016; 11 (2): 1–9. doi: 10.1371/journal.pone.0148812
 10. Hanazaki H, Yokota H, Aso H, et al. Evaluation of ocular blood flow over time in a treated retinal arterial macroaneurysm using laser speckle flowgraphy. *Am J Ophthalmol Case Rep*. 2021; 21: 101022. doi: 10.1016/j.ajoc.2021.101022
 11. Anraku A, Enomoto N, Tomita G, et al. Ocular and systemic factors affecting laser speckle flowgraphy measurements in the optic nerve head. *Transl Vis Sci Technol*. 2021; 10 (1): 13. doi: 10.1167/tvst.10.1.13
 12. Matsumoto M, Suzuma K, Akiyama F, et al. Retinal microvascular resistance estimated from waveform analysis is significantly higher with a threshold value in central retinal vein occlusion. *Transl Vis Sci Technol*. 2020; 9 (11): 4. doi:10.1167/tvst.9.11.4
 13. Matsumoto M, Suzuma K, Yamada Y, et al. Retinal blood flow after intravitreal bevacizumab is a predictive factor for outcomes of macular edema associated with central retinal vein occlusion. *Retina*. 2018; 38 (2): 283–91. doi:10.1097/IAE.0000000000001531
 14. Yamazaki R, Hashimoto R., Masahara H., Sakamoto M, Maeno T. Time course in ocular blood flow and pulse waveform in a case of ocular ischemic syndrome with intraocular pressure fluctuation. *Vision (Basel)*. 2020; 4 (2): 31. doi:10.3390/vision4020031
 15. Shinohara Y, Kashima T, Akiyama H, et al. Evaluation of fundus blood flow in normal individuals and patients with internal carotid artery obstruction using laser speckle flowgraphy. *PLoS One*. 2017; 12 (1): e0169596. doi: 10.1371/journal.pone.0169596
 16. Mursch-Edlmayr AS, Luft N, Podkowinski D, et al. Laser speckle flowgraphy derived characteristics of optic nerve head perfusion in normal tension glaucoma and healthy individuals: a pilot study. *Sci rep*. 2018; 8 (1): 5343. doi:10.1038/s41598-018-23149-0
 17. Calzetti G, Fondi K, Bata AM, et al. Assessment of choroidal blood flow using laser speckle flowgraphy. *Br J Ophthalmol*. 2018; 102 (12): 1679–83. doi:10.1136/bjophthalmol-2017-311750
 18. Mursch-Edlmayr AS, Luft N, Podkowinski D, et al. Short-term effect on the ocular circulation induced by unilateral intravitreal injection of aflibercept in age-related maculopathy. *Acta Ophthalmol*. 2019; 97 (6): e927–32. doi:10.1111/aos.14098
 19. Witkowska KJ, Bata AM, Calzetti G, et al. Optic nerve head and retinal blood flow regulation during isometric exercise as assessed with laser speckle flowgraphy. *PLoS One*. 2017; 12 (9): e0184772. doi: 10.1371/journal.pone.0184772
 20. Iwase T, Mikoshiba Y, Yamamoto K, et al. Evaluation of blood flow on optic nerve head after pattern scan and conventional laser panretinal photocoagulation. *Medicine*. 2019; 98 (24): e16062. doi:10.1097/MD.00000000000016062
 21. Ueno Y, Iwase T, Gotoe K, et al. Association of changes of retinal vessels diameter with ocular blood flow in eyes with diabetic retinopathy. *Sci Rep*. 2021; 11 (1): 4653. doi:10.1038/s41598-021-84067-2
 22. Enomoto N, Anraku A, Tomita G, et al. Characterization of laser speckle flowgraphy pulse waveform parameters for the evaluation of the optic nerve head and retinal circulation. *Sci Rep*. 2021; 11 (1): 6847. doi:10.1038/s41598-021-86280-5
 23. Тарасова Л.Н., Киселева Т.Н., Фокин А.А. Глазной ишемический синдром. Москва: Медицина; 2003. [Tarasova L.N., Kiseleva T.N., Fokin A.A. *Ocular ischemic syndrome*. Moscow: Medicine; 2003 (In Russ.)].
 24. Kobayashi T, Shiba T, Kinoshita A, Matsumoto T, Hori Y. The influences of gender and aging on optic nerve head microcirculation in healthy adults. *Sci Rep*. 2019; 9 (1): 15636. doi: 10.1038/s41598-019-52145-1
 25. Sugiyama T, Araie M, Riva CE, et al. Use of laser speckle flowgraphy in ocular blood flow research. *Acta Ophthalmol*. 2010; 88 (7): 723–9. doi:10.1111/j.1755-3768.2009.01586.x

Вклад авторов в работу: Н.В. Нероева, О.В. Зайцева — концепция и дизайн исследования, научное редактирование, финальная подготовка статьи к публикации; Т.Д. Охотимская, Н.Е. Швецова — выполнение исследований, анализ данных, написание текста и редактирование; О.И. Маркелова — сбор и статистическая обработка данных.

Author's contribution: N.V. Neroeva, O.V. Zaitseva — concept and design of the study, editing, final preparation of the article for publication; T.D. Okhotsimskaya, N.E. Shvetsova — data collection and analysis, text writing and editing; O.I. Markelova — data analysis and statistical processing.

Поступила: 15.05.2022. Переработана: 05.06.2022. Принята к печати: 09.06.2022

Originally received: 15.05.2022. Final revision: 05.06.2022. Accepted: 09.06.2022

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 Нероева — канд. мед. наук, врач отдела патологии сетчатки, ORCID 0000-0003-1038-2746

Ольга Владимировна Зайцева — канд. мед. наук, заместитель директора, ведущий научный сотрудник отдела патологии сетчатки и зрительного нерва, ORCID 0000-0003-4530-553X

Татьяна Дмитриевна Охотимская — канд. мед. наук, врач-офтальмолог отделения патологии сетчатки, ORCID 0000-0003-1121-4314

Надежда Евгеньевна Швецова — канд. мед. наук, научный сотрудник отдела патологии сетчатки и зрительного нерва, ORCID 0009-0004-9848-3238

Оксана Игоревна Маркелова — врач-офтальмолог, аспирант отдела глаукомы, ORCID 0000-0002-8090-6034

Для контактов: Ольга Владимировна Зайцева, sea-zov@yandex.ru

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

Nataliya V. Neroeva — Cand. of Med. Sci., ophthalmologist, ORCID 0000-0003-1038-2746

Olga V. Zaitseva — Cand. of Med. Sci., deputy director, leading researcher of the department of retina and optic nerve pathology, ORCID 0000-0003-4530-553X

Tatiana D. Okhotsimskaya — Cand. of Med. Sci., ophthalmologist, department of pathology of the retina and optic nerve, ORCID: 0000-0003-1121-4314

Nadezhda E. Shvetsova — Cand. of Med. Sci., researcher, department of retina and optic nerve pathology, ORCID 0009-0004-9848-3238

Oksana I. Markelova — ophthalmologist, PhD, glaucoma department, ORCID 0000-0002-8090-6034

Contact information: Olga V. Zaitseva, sea-zov@yandex.ru



<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-2-63-66>

Изучение роли системного уровня ангиотензина-II в развитии ретинопатии недоношенных

Н.А. Осипова✉, Н.Б. Чеснокова, Л.А. Катаргина, Т.А. Павленко, О.В. Безнос, А.Ю. Панова

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

Цель работы — изучение роли системного уровня ангиотензина II (АТ-II) в патогенезе ретинопатии недоношенных (РН) и его прогностического значения. **Материал и методы.** Группа риска развития РН из 34 недоношенных детей обследована согласно принятому в РФ протоколу офтальмологического скрининга РН. Ретроспективно дети были разделены на 2 группы: дети без РН ($n = 15$) и дети с развившейся РН ($n = 19$). Средний гестационный возраст детей в группе без РН составил $28,12 \pm 0,64$ нед, средняя масса тела при рождении — $1164,0 \pm 118,6$ г. Аналогичные показатели в группе детей с РН составили $27,8 \pm 0,6$ нед и $1142,6 \pm 108,4$ г соответственно. Дети двух групп были сравнимы по степени общесоматической отягощенности. У детей каждой группы на сроках 32–35 и 36–39 нед постконцептуального возраста (ПКВ) в сыворотке крови определяли концентрацию АТ-II методом иммуноферментного анализа. **Результаты.** На сроке 32–35 нед ПКВ среднее значение уровня АТ-II в сыворотке крови недоношенных детей с развившейся РН было достоверно выше, чем у детей без РН ($p = 0,03$), на сроке 36–39 нед ПКВ статистически значимой разницы между уровнями изучаемого показателя в исследуемых группах детей не выявлено ($p = 0,73$). **Заключение.** Определена триггерная роль системного уровня АТ-II в развитии РН; высокие значения данного показателя на сроках дебюта РН можно рассматривать в качестве раннего прогностического фактора развития патологии.

Ключевые слова: ретинопатия недоношенных; патогенез; скрининг; ангиотензин; ренин-ангиотензиновая система

Конфликт интересов: отсутствует.

Прозрачность финансовой деятельности: авторы не имеют финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Для цитирования: Осипова Н.А., Чеснокова Н.Б., Катаргина Л.А., Павленко Т.А., Безнос О.В., Панова А.Ю. Изучение роли системного уровня ангиотензина-II в развитии ретинопатии недоношенных. Российский офтальмологический журнал. 2023; 16 (2): 63–6. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-2-63-66>

The systemic angiotensin-II role in the development of retinopathy of prematurity

Nataly A. Osipova✉, Nataly B. Chesnokova, Lyudmila A. Katargina, Tatiana A. Pavlenko, Olga V. Beznos, Anna Yu. Panova

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

Purpose: to determine the role of the systemic angiotensin II (AT-II) in the pathogenesis of retinopathy of prematurity (ROP) and assess its prognostic value. **Material and methods.** 34 premature infants at risk of developing ROP were examined according to the ophthalmological ROP screening protocol adopted in the Russian Federation. Retrospectively, the infants were divided into 2 groups: those without ROP ($n = 15$) and those with developed ROP ($n = 19$). The average gestational age of those without ROP was 28.12 ± 0.64 weeks, their average body weight at birth was 1164 ± 118.6 g. The respective values for the group with ROP were 27.8 ± 0.6 weeks and 1142.6 ± 108.4 g. The two groups had similar extent of general somatic burden. At 32–35 weeks and 36–39 weeks of post-conceptual age (PCA), the infants of both groups were tested for the concentration of AT-II in blood serum using the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). **Results:** on the 32–35 week of PCA, the average level of AT-II in blood serum of premature infants of the ROP group was significantly increased as compared

to that of the non-ROP group ($p = 0.03$), while on the 36–39 week of PCA no statistically significant difference between the AT-II levels in the examined groups was found ($p = 0.73$). **Conclusion.** We established that the systemic AT-II level has a trigger role in the development of ROP. A high level of this parameter found at the onset of ROP can be considered as an early prognostic criterion for the risk of ROP development.

Keywords: retinopathy of prematurity; pathogenesis; screening, angiotensin; renin-angiotensin system

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

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

For citation: Osipova N.A., Chesnokova N.B., Katargina L.A., Pavlenko T.A., Beznos O.V., Panova A.Yu. The systemic angiotensin-II role in the development of retinopathy of prematurity. Russian ophthalmological journal. 2023; 16 (2): 63-66 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-2-63-66>

Ренин-ангиотензиновая система (РАС) — это гормональная система организма, основной функцией которой является регуляция артериального давления и перфузии тканей. Один из ключевых ферментов РАС — ренин — секретируется почками и расщепляет постоянно находящийся в крови ангиотензиноген, продуцируемый печенью, до декапептида ангиотензина I (АТ-I). Далее под действием ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), который в основном продуцируется в легких, декапептид АТ-I превращается в октапептид ангиотензин II (АТ-II). Последний является сильным вазоконстриктором, и основная его роль заключается в поддержании жидкостного гомеостаза в организме [1].

Известно, что помимо центральной РАС в некоторых органах, в частности в глазу, имеется локальная РАС [2]. Предположение о продукции ренина цилиарным телом было высказано еще в 1987 г. [3]. В 1996 г. была выявлена экспрессия мРНК ренина, ангиотензиногена и АПФ в человеческом глазу [4]. В дальнейшем существование внутриглазной РАС было подтверждено в ряде других исследований [3, 5, 6]. В частности, на животных моделях было обнаружено, что компоненты РАС присутствуют в кровеносных сосудах и слое ганглиозных клеток сетчатки и могут участвовать в регуляции ранних стадий ее васкуляризации [7].

Наиболее важным эффектором РАС является АТ-II. Помимо мощных вазоконстрикторных свойств в целом ряде работ была выявлена его проангиогенная активность, в частности показана VEGF-А-опосредованная способность стимулировать пролиферацию эндотелиальных и гладкомышечных клеток, миграцию перицитов и гипертрофию гладкомышечных клеток [8, 9]. Кроме того, показано, что АТ-II является основным стимулятором НАДФ-оксидазы, которая продуцирует активные формы кислорода и участвует в регуляции ангиогенеза [10]. Получены также данные о том, что повышенный уровень АТ-II в сетчатке при диабетической ретинопатии (ДР) способствует активации воспаления, окислительного стресса, нейродегенерации и эндотелиальной дисфункции [11].

Ввиду наличия универсального рецепторного аппарата для АТ-II в структурах глаза на развитие различной офтальмопатологии, помимо локальной секреции, безусловно, может оказывать влияние и системный уровень данного пептида.

ЦЕЛЬ работы — изучение роли системного уровня АТ-II в патогенезе РН и его прогностического значения.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Нами было обследовано 34 недоношенных ребенка группы риска развития ретинопатии недоношенных (РН). Офтальмологическое обследование осуществлялось согласно принятому в РФ протоколу скрининга РН. Ретроспективно

дети были разделены на 2 группы: 1-я группа — дети без РН ($n = 15$) и дети с развившейся РН ($n = 19$) (как с самопроизвольным, так и 2-я группа — с индуцированным регрессом). Средний гестационный возраст детей в группе без РН составил $28,12 \pm 0,64$ нед (26–31 нед), средняя масса тела при рождении — $1164,0 \pm 118,6$ г (720–1320 г). Аналогичные показатели в группе детей с РН составили $27,8 \pm 0,6$ нед (26–30 нед) и $1142,6 \pm 108,4$ г (690–1220 г) соответственно. Дети двух групп были сравнимы по степени общесоматической отягощенности.

У детей каждой группы концентрацию АТ-II в сыворотке крови определяли на сроках 32–35 нед (средний срок дебюта РН) и 36–39 нед постконцептуального возраста (ПКВ) методом иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью диагностического набора ELISA kit for Angiotensin II (Cloud Clone Corp, США). Для исследования использовались образцы сыворотки крови, полученные с целью проведения плановых биохимических обследований детей в процессе мониторингирования их общесоматического статуса.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программы IBM SPSS Statistics (версия 22) и статистического пакета Microsoft Excel. Достоверность различий между группами с уровнем значимости не менее 95 % оценивали с помощью параметрического t -критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На сроке 32–35 нед у детей 1-й группы (без РН) офтальмоскопически выявлялись аваскулярные зоны различной протяженности (II–III); у детей 2-й группы (с РН) в 57,9 % случаев выявлялась аваскулярная зона II–I, а в 42,1 % — выявлялась РН I–II стадии. На сроке 36–39 нед у детей 1-й группы определялись аваскулярные зоны III, у детей 2-й группы в 55,6 % случаев отмечалась РН II стадии с последующим самопроизвольным регрессом, у 44,4 % — пороговая стадия РН (в том числе у одного ребенка — задняя агрессивная РН).

На сроке 32–35 нед ПКВ среднее значение уровня АТ-II в сыворотке крови недоношенных детей 2-й группы было достоверно повышено по сравнению с данным показателем детей без РН ($p = 0,03$) (таблица).

На сроке 36–39 нед ПКВ статистически значимой разницы между уровнями изучаемого показателя в исследуемых группах детей получено не было ($p = 0,73$) (таблица).

Особый интерес представляет сравнение динамики уровня АТ-II в двух группах: выявляется тенденция к повышению уровня АТ-II у детей без РН по мере «созревания» и тенденция к снижению уровня АТ-II в группе заболевших детей по мере прогрессирования РН (рисунок).

Полученные данные можно интерпретировать как свидетельство важной роли АТ-II именно на этапе индукции

Таблица. Средний уровень АТ-II в сыворотке крови детей двух групп в исследуемые сроки, пг/мл (АТ-II — ангиотензин II, ПКВ — постконцептуальный возраст)

Table. The average level of AT-II in the serum of children of the two groups in the studied periods, pg/ml (AT-II — angiotensin II, PCA — post-conceptual age)

Группа детей Children	32–35 нед ПКВ 32–35 weeks PCA	36–39 нед ПКВ 36–39 weeks PCA
Без РН Without ROP	46,0 ± 3,2	63,2 ± 13,3
С развившейся РН With ROP	72,9* ± 10,5	57,9 ± 11,1

Примечание. * — различие между группами достоверно, $p < 0,05$.

Note. * — difference between groups is significant, $p < 0.05$.

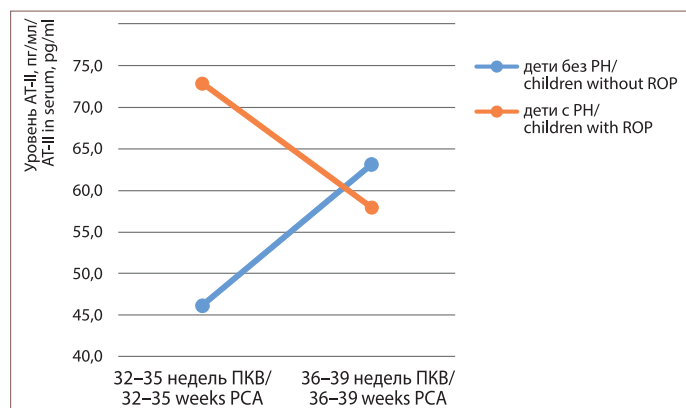


Рисунок. Динамика уровня АТ-II в сыворотке крови детей исследуемых групп, пг/мл (АТ-II — ангиотензин II, ПКВ — постконцептуальный возраст)

Figure. Dynamics of the AT-II in the serum of children of the examined groups, pg/ml (AT-II — angiotensin II, PCA — post-conceptual age)

патологической васкуляризации сетчатки при РН. По мере прогрессирования патологического процесса, по-видимому, приоритетное значение приобретают другие проангиогенные факторы.

ОБСУЖДЕНИЕ

С учетом наличия и системной, и локальной продукции АТ-II оценка патогенетической роли данного пептида на разных уровнях может служить для решения разных практических задач: оценка локального уровня АТ-II может иметь значение в большей степени для разработки новых методов лечения, а системного содержания — для разработки новых способов прогнозирования течения и исхода заболевания.

Анализу локального уровня различных компонентов РАС (в тканях глаза) при развитии РН посвящен целый ряд исследований. В эксперименте показано многократное увеличение экспрессии мРНК ренина, ангиотензиногена, рецептора к АПФ и АТ-I в сетчатке крысят с кислород-индуцированной ретинопатией (КИР) по сравнению с крысятами, содержащимися в условиях нормоксии. В ряде клинических исследований продемонстрирован повышенный уровень компонентов РАС в стекловидном теле у детей при РН по сравнению с их уровнем у детей, прооперированных по поводу врожденной катаракты [1]. В нашей недавней работе выявлено повышение уровня АТ-II в сетчатке крысят с экспериментальной РН на 7-е сутки эксперимента, т. е. на сроке, предшествующем развитию патологической неоваскуляризации, что позволило нам обратить особое внимание на данный фактор и рассмотреть его в качестве одного из индукторов развития РН [12].

Полученные данные об участии РАС в развитии РН стали основанием для изучения эффективности препаратов, влияющих на активность различных компонентов данной системы, которые давно применяются в кардиологической практике, лечении и профилактике развития РН. Еще одним основанием для инициирования данного направления исследований стали данные о том, что ингибирование АПФ может быть потенциальным способом остановки прогрессирования ретинопатии при диабете [13].

В отношении РН в одной из работ было также показано, что ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов АТ1 значительно снижают экспрессию VEGF при развитии патологии [7]. В другой работе получены данные о том, что на фоне интравитреального введения антагониста рецептора АТ1 валсартана, при КИР в сетчатке отмечается значительно большая выживаемость астроцитов, улучшенная реваскуляризация сетчатки и подавление преретинальной неоваскуляризации и реактивности клеток Мюллера. Было сделано заключение о том, что блокаторы рецептора АТ1 оказывают защитное действие в отношении глиальных клеток и кровеносных сосудов при КИР [14]. В то же время еще в одном исследовании оценка содержания рецептора АТ2 в сетчатке с помощью ПЦР в режиме реального времени, иммуногистохимических методов исследования и ауторадиографии *in vitro* показала, что этот рецептор присутствует в неонатальной сетчатке в большем количестве, чем рецептор АТ1, его уровень увеличен у животных с экспериментальной КИР, и блокада именно рецептора АТ1 подавляет патологический ангиогенез в сетчатке [15].

Вместе с тем следует обратить внимание на сообщение о развитии тяжелой РН у детей, не соответствующей их зрелости при рождении и общесоматическому статусу, если мать во время беременности принимала ингибитор АПФ [16]. Это может свидетельствовать о том, что ингибиторы АПФ подавляют не только патологическую неоваскуляризацию, но и нормальную васкуляризацию глаз и других органов, о чем, безусловно, следует помнить при разработке новых подходов к лечению РН, основанных на применении препаратов данной группы.

В нашей работе изучено системное содержание АТ-II у недоношенных детей на этапах дебюта РН и ее дальнейшего прогрессирования в сравнении с данным показателем у недоношенных детей группы риска развития патологии. Выявлено значительное повышение содержания АТ-II у детей с РН на этапе индукции патологического ангиогенеза при РН, что имеет огромное значение для поиска новых подходов к скринингу и мониторингу РН, поскольку может рассматриваться в качестве лабораторного критерия ее развития и прогрессирования. Поскольку для анализа используются образцы сыворотки крови, полученные в рамках плановых биохимических обследований недоношенных детей, данный подход не требует дополнительных вмешательств и не создает угрозы здоровью детей.

Возможность раннего прогнозирования развития РН в дополнение к анализу клинических факторов риска позволяет на доклинической стадии выделить детей с высоким прогностическим риском в особую группу, что важно в плане коррекции тактики ведения таких детей на этапах выхаживания. Формирование таких групп имеет особое значение для перинатальных центров, в которых оказание специализированной офтальмологической помощи не организовано на месте. При появлении показаний к лечению такие дети требуют транспортировки, которая может быть организована заблаговременно при выявлении лабораторных критериев развития неблагоприятных форм РН.

Основным ограничением данного исследования является относительно небольшое количество пациентов, недостаточное, в частности, для корректной интерпретации данных, полученных в динамике, что, однако, не умаляет ценности выявленного направления научно-практического поиска совершенствования системы скрининга РН.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты данной работы подтвердили патогенетическую роль АТ-II в развитии РН. Особая значимость исследования состоит в выявлении триггерной роли системного уровня АТ-II и определении возможности рассмотрения его высоких значений на сроках дебюта РН в качестве лабораторного прогностического критерия. Планируется продолжение работы с целью формирования выборки большего объема для подтверждения и уточнения полученных результатов и определения пороговых значений системного уровня АТ-II для возможности внедрения нового лабораторного маркера развития РН в клиническую практику.

Литература/References

- Nath M, Chandra P, Halder N, Singh B, et al. Involvement of renin-angiotensin system in retinopathy of prematurity - A possible target for therapeutic intervention. *PLoS One*. 2016; 11 (12): e0168809. doi: 10.1371/journal.pone.0168809
- Yaguchi S, Ogawa Y, Shimmura S, et al. Angiotensin II type 1 receptor antagonist attenuates lacrimal gland, lung, and liver fibrosis in a murine model of chronic graft-versus-host disease. *PLoS One*. 2013; 8 (6): e64724. doi: 10.1371/journal.pone.0064724
- Sramek SJ, Wallow IH, Day RP, Ehrlich EN. Ocular renin-angiotensin: immunohistochemical evidence for the presence of prorenin in eye tissue. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1988; 29 (11): 1749–52.
- Wagner J, Jan Danser AH, Derx FH, et al. Demonstration of renin mRNA, angiotensinogen mRNA, and angiotensin converting enzyme mRNA expression in the human eye: evidence for the intraocular renin angiotensin system. *Br J Ophthalmol*. 1996; 80: 159–63. doi: 10.1136/bjo.80.2.159
- Senanayake Pd, Drazba J, Shadrach K, et al. Angiotensin II and its receptor subtypes in the human retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007; 48 (7): 3301–11. doi: 10.1167/iovs.06-1024

- Ramirez M, Davidson EA, Luttenauer L, et al. The renin-angiotensin system in the rabbit eye. *J Ocul Pharmacol Ther*. 1996; 12 (3): 299–312. doi: 10.1089/jop.1996.12.299
- Sarlos S, Wilkinson-Berka JL. The renin-angiotensin system and the developing retinal vasculature. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005; 46 (3): 1069–77. doi: 10.1167/iovs.04-0885
- Tamarat R, Silvestre JS, Durie M, Levy BI. Angiotensin II angiogenic effect in vivo involves vascular endothelial growth factor- and inflammation-related pathways. *Lab Invest*. 2002; 82 (6): 747–56. doi: 10.1097/01.lab.0000017372.76297.eb
- Asahara T, Chen D, Takahashi T, et al. Tie2 receptor ligands, angiopoietin-1 and angiopoietin-2, modulate VEGF-induced postnatal neovascularization. *Circ Res*. 1998; 83 (3): 233–40. doi: 10.1161/01.res.83.3.233
- Wilkinson-Berka JL, Rana I, Armani R, Agrotis A. Reactive oxygen species, Nox and angiotensin II in angiogenesis: implications for retinopathy. *Clin Sci (Lond)*. 2013; 124 (10): 597–615. doi: 10.1042/CS20120212
- Ola MS, Alhomida AS, Ferrario CM, Ahmad S. Role of tissue renin-angiotensin system and the chymase/angiotensin-(1-12) axis in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Curr Med Chem*. 2017; 24 (28): 3104–14. doi:10.2174/0929867324666170407141955.
- Катаргина Л.А., Чеснокова Н.Б., Безнос О.В., Осипова Н.А., Панова А.Ю. Ангиотензин-II как пусковой фактор развития ретинопатии недоношенных. *Офтальмология*. 2020; 17 (4): 746–51. [Katargina L.A., Chesnokova N.B., Beznos O.V., Osipova N.A., Panova A.Yu. Angiotensin-II as a trigger factor in the development of retinopathy of prematurity. *Ophthalmology in Russia*. 2020; 17 (4): 746–51 (In Russ.)]. doi: https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-4-746-751
- Gilbert RE, Kelly DJ, Cox AJ, et al. Angiotensin converting enzyme inhibition reduces retinal overexpression of vascular endothelial growth factor and hyperpermeability in experimental diabetes. *Diabetologia*. 2000; 43 (11): 1360–7. doi: 10.1007/s001250051539
- Downie LE, Pianta MJ, Vingrys AJ, Wilkinson-Berka JL, Fletcher EL. AT1 receptor inhibition prevents astrocyte degeneration and restores vascular growth in oxygen-induced retinopathy. *Glia*. 2008; 56 (10): 1076–90. doi: 10.1002/glia.20680
- Sarlos S, Rizkalla B, Moravski CJ, et al. Retinal angiogenesis is mediated by an interaction between the angiotensin type 2 receptor, VEGF, and angiopoietin. *Am J Pathol*. 2003; 163 (3): 879–87. doi: 10.1016/S0002-9440(10)63448-7
- Hård A-L, Wennerholm U-B, Niklasson A, Hellström A. Severe ROP in twins after blockage of the renin-angiotensin system during gestation. *Acta Paediatr*. 2008; 97 (8): 1142–4. doi: 10.1111/j.1651-2227.2008.00851.x

Вклад авторов в работу: Н.А. Осипова — написание текста, оформление библиографии, финальная подготовка проекта статьи к публикации; Н.Б. Чеснокова — научное редактирование; Л.А. Катаргина — концепция и дизайн исследования, научное редактирование; Т.А. Павленко — проведение биохимических исследований, статистическая обработка; О.В. Безнос — проведение биохимических исследований, редактирование; А.Ю. Панова — сбор материала, статистическая обработка.

Author's contribution: N.A. Osipova — writing and final preparation of the article for publication; N.B. Chesnokova — editing of the article; T.A. Pavlenko — conducting biochemical studies, data processing; L.A. Katargina — concept and design of the study, editing of the article; O.V. Beznos — conducting biochemical studies, editing; A.Yu. Panova — data collection and processing.

Поступила: 08.02.2022. Переработана: 02.03.2022. Принята к печати: 04.03.2022

Originally received: 08.02.2022. Final revision: 02.03.2022. Accepted: 04.03.2022

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 Анатольевна Осипова — канд. мед. наук, врач-офтальмолог отдела патологии глаз у детей

Наталья Борисовна Чеснокова — д-р биол. наук, профессор, главный научный сотрудник отдела патофизиологии и биохимии, ORCID 0000-0002-7856-8005

Людмила Анатольевна Катаргина — д-р мед. наук, профессор, заместитель директора, руководитель отдела патологии глаз у детей, ORCID 0000-0002-4857-0374

Татьяна Аркадьевна Павленко — канд. мед. наук, руководитель отдела патофизиологии и биохимии, ORCID 0000-0001-8032-4248

Ольга Валерьевна Безнос — научный сотрудник отдела патофизиологии и биохимии, ORCID 0000-0001-7557-4955

Анна Юрьевна Панова — канд. мед. наук, врач-офтальмолог отдела патологии глаз у детей, ORCID 0000-0003-2103-1570

Для контактов: Наталья Анатольевна Осипова, natashamma@mail.ru

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

Nataly A. Osipova — Cand. of Med. Sci., researcher, department of eye diseases of children

Nataly B. Chesnokova — Dr. of Biol. Sci., professor, chief researcher, department of pathophysiology and biochemistry, ORCID 0000-0002-7856-8005

Lyudmila A. Katargina — Dr. of Med. Sci., professor, deputy director, head of the department of eye diseases of children, ORCID 0000-0002-4857-0374

Tatiana A. Pavlenko — Cand. of Med. Sci., head of the department of pathophysiology and biochemistry, ORCID 0000-0001-8032-4248

Olga V. Beznos — researcher, department of pathophysiology and biochemistry ORCID 0000-0001-7557-4955

Anna Yu. Panova — junior researcher, department of eye diseases of children, ORCID 0000-0003-2103-1570

Contact information: Nataly A. Osipova, natashamma@mail.ru

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-2-67-73>



Добавочная гипотензивная терапия первичной глаукомы фиксированным комбинированным препаратом 1% бринзоламида и 0,5% тимолола: эффективность и безопасность

С.Ю. Петров✉, О.М. Калинина, Л.В. Якубова, С.М. Косакян, Л.В. Василенкова, О.М. Филиппова, А.Н. Журавлева, О.И. Маркелова

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

Цель работы — сравнительное исследование эффективности и безопасности применения комбинированного лекарственного препарата Бринзопт Плюс и оригинального препарата Азарга в качестве добавочной терапии у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ), находившихся на лечении препаратами латанопроста. **Материал и методы.** Тридцать пациентов (42 глаза) с ПОУГ развитой и далеко зашедшей стадий были рандомизированы в 2 группы равной численности. Пациенты основной группы (21 глаз) получали Бринзопт Плюс, контрольной — препарат Азарга по одной инстилляции 2 раза в сутки. Конечными точками являлись значения внутриглазного давления (ВГД), остроты зрения, периметрических индексов (MD, PSD), средней толщины слоя нервных волокон сетчатки, минимальной ширины нейроретинального пояса, толщины слоя нервных волокон сетчатки в макуле, толщины слоя ганглиозных клеток в макуле, толщины внутреннего плексиформного слоя, а также количество нежелательных явлений. Период наблюдения составил 12 нед. ВГД измеряли в сроки 4 и 12 нед. **Результаты.** Через 2 нед в обеих группах отмечалось статистически значимое снижение ВГД, которое сохранялось стабильным через 4 и 12 нед. Среднее снижение ВГД на фоне применения Бринзопт Плюс составило 25 % и ни в одной контрольной точке не имело статистически значимых различий с оригинальным препаратом. Зарегистрирована положительная, не имеющая достоверных межгрупповых различий динамика значений остроты зрения, показателей статической периметрии и оптической когерентной томографии. Среди нежелательных явлений регистрировались проявления местного дискомфорта легкой степени у 4 из 15 пациентов основной группы и у 3 из 15 пациентов группы контроля. Серьезных и системных нежелательных явлений не отмечалось. **Заключение.** Препарат Бринзопт Плюс обладает сопоставимой с оригинальным препаратом эффективностью и благоприятным профилем безопасности.

Ключевые слова: первичная открытоугольная глаукома; гипотензивная терапия; бринзоламид; тимолол; дженерик

Конфликт интересов: отсутствует.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. Статья подготовлена при поддержке компании «Ромфарма».

Для цитирования: Петров С.Ю., Калинина О.М., Якубова Л.В., Косакян С.М., Василенкова Л.В., Филиппова О.М., Журавлева А.Н., Маркелова О.И. Добавочная гипотензивная терапия первичной глаукомы фиксированным комбинированным препаратом 1 % бринзоламида и 0,5 % тимолола: эффективность и безопасность. Российский офтальмологический журнал. 2023; 16 (2):67-73. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-2-67-73>

Adjunctive antihypertensive therapy of primary glaucoma with a fixed combination drug of 1% brinzolamide and 0.5% timolol: efficacy and safety

Sergey Yu. Petrov[✉], Olga M. Kalinina, Liya V. Yakubova, Srbui M. Kosakyan, Lyubov V. Vasilenkova, Olga M. Filippova, Anastasia N. Zhuravleva, Oksana I. Markelova

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

Purpose: a comparative study of the efficacy and safety of the combination drug Brinzopt Plus and the original drug Azarga used as adjunctive therapy in patients with primary open-angle glaucoma (POAG) previously treated with latanoprost. **Material and methods.** 30 patients (42 eyes) with advanced and far advanced POAG were randomly divided into 2 groups of equal size. The patients of the main group (21 eyes) received Brinzopt Plus, those of the control group had the original drug Azarga, one instillation 2 times a day. The target points were intraocular pressure (IOP), visual acuity, perimetric indices (MD, PSD), mean retinal nerve fiber layer thickness, minimal neuroretinal rim width, retinal nerve fiber layer thickness in the macula, ganglion cell layer thickness in the macula, inner plexiform layer thickness, as well as the number of adverse events. The observation period was 12 weeks. IOP was measured at 4 and 12 weeks. **Results.** After 2 weeks, both groups showed a statistically significant decrease in IOP, which remained stable after 4 and 12 weeks. The average decrease in IOP in Brinzopt Plus recipients was 25% and revealed no statistically significant differences with the original drug at any control point. A positive dynamic of visual acuity, static perimetry and optical coherence tomography values, which showed no significant intergroup differences, was recorded. Among the adverse events, manifestations of mild local discomfort were recorded in 4 out of 15 patients of the main group and in 3 out of 15 patients of the control group. No serious or systemic adverse events were noted. **Conclusion.** Brinzopt Plus has an efficacy comparable to the original drug and a favorable safety profile.

Keywords: primary open-angle glaucoma; antihypertensive therapy; brinzolamide; timolol; generic

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Financial disclosure: no author has a financial or property interest in any material or method mentioned. The article was prepared with the support of Romfarma.

For citation: Petrov S.Yu., Kalinina O.M., Yakubova L.V., Kosakyan S.M., Vasilenkova L.V., Filippova O.M., Zhuravleva A.N., Markelova O.I. Adjunctive antihypertensive therapy of primary glaucoma with a fixed combination drug of 1 % brinzolamide and 0.5 % timolol: efficacy and safety. Russian ophthalmological journal. 2023; 16 (2): 67-73 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-2-67-73>

Глаукома является основной причиной необратимой слепоты во всем мире и занимает ведущее место в структуре первичной инвалидности вследствие глазной патологии взрослого населения. Ожидается, что численность больных глаукомой в мире к 2030 г. достигнет 95,4 млн, а к 2040 г. — 111,8 млн человек [1, 2]. Однако большая часть случаев глаукомы во всем мире остается невыявленной или плохо лечится.

В Российской Федерации (РФ) прослеживаются общемировые тенденции роста заболеваемости глаукомой. Практически во всех регионах России данная патология занимает ведущее место среди причин инвалидности по зрению [3, 4].

Основным фактором риска развития первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) является повышенное внутриглазное давление (ВГД). Именно неконтролируемое ВГД способно приводить к необратимой слепоте вследствие глаукомы [5]. На сегодняшний день единственным доказанным условием для предотвращения прогрессирования глаукомной оптической нейропатии (ГОН) является снижение ВГД. В связи с чем актуальной проблемой является оптимизация медикаментозной терапии у пациентов с ПОУГ для достижения давления цели [5, 6]. По данным исследования

ранних проявлений глаукомы (Early Manifest Glaucoma Trial, 1999), риск прогрессирования заболевания уменьшается на 10–13 % при понижении уровня ВГД на 1 мм рт. ст. Важно отметить, что целевое ВГД необходимо переоценивать в динамике, базируясь на данных определения скорости прогрессирования глаукомы в каждом конкретном случае и с учетом всех факторов риска, имеющих у больного глаукомой [7].

Фармакотерапию глаукомы обычно начинают с одного гипотензивного препарата: часто в качестве монотерапии первого выбора назначают аналоги простагландинов (АПГ) или β -блокаторы из-за их эффективного снижения ВГД и хорошей переносимости [8–10].

Значительная часть пациентов, находящихся на диспансерном наблюдении, имеет развитую или далеко зашедшую стадию болезни и, как правило, нуждается в назначении комбинированной терапии (двух или трех антиглаукомных препаратов) для достижения или поддержания давления цели. Снижение ВГД на 30–35 % от исходного уровня признано доказанным условием для предотвращения прогрессирования ГОН [11].

Комбинация средств от глаукомы с дополнительными механизмами действия может эффективнее снизить ВГД.

АПГ снижают ВГД за счет уменьшения сопротивления оттоку внутриглазной жидкости (ВГЖ), в результате чего улучшается ее отток по увеосклеральному пути, тогда как β -блокаторы и ингибиторы карбоангидразы снижают продукцию водянистой влаги [12].

Доказано, что увеличение количества флаконов с препаратами, которые пациенты должны использовать самостоятельно, отрицательно сказывается на приверженности лечению [11–13]. Для пациентов с недостаточным контролем ВГД с помощью одного препарата добавление дополнительной фиксированной комбинированной терапии к монотерапии обеспечивает эффективность снижения ВГД с применением всего 2 флаконов (по сравнению с 3 отдельными препаратами). Рекомендации по лечению глаукомы предполагают поэтапное добавление одного гипотензивного препарата для пациентов, которым требуется дополнительное снижение ВГД [10, 14], тем не менее добавление комбинированного препарата к монотерапии, как сообщается, имеет хороший профиль эффективности и безопасности [15].

Офтальмологическая суспензия с фиксированной комбинацией 1 % бринзоламида и 0,5 % тимолола малеата сочетает ингибитор карбоангидразы с β -блокатором. Исследования показали, что фиксированная комбинация препарата обеспечивает более выраженное снижение ВГД, чем 1 % бринзоламида или 0,5 % тимолола. Отмечается также более эффективное снижение ВГД и меньший дискомфорт в глазах, чем при использовании фиксированной комбинации 2 % дорзоламида и 0,5 % тимолола [11, 12].

В 2021 г. в РФ зарегистрирован европейский дженерик оригинального комбинированного препарата 1 % бринзоламида и 0,5 % тимолола — препарат Бринзопт Плюс, капли глазные («К.О. Ромфарм Компани С.Р.Л.», Румыния). Он имеет эквивалентный оригинальному препарату качественный и количественный состав действующих и вспомогательных веществ, аналогичные показания и режим дозирования [16, 17] и произведен с соблюдением правил надлежащей производственной практики (GMP). В соответствии с нормативными требованиями в сфере обращения лекарственных средств РФ [18] и Евроазиатского экономического союза [19] это позволяет экстраполировать на него все сведения по эффективности и безопасности, известные для оригинальной молекулы. Однако для практикующего врача наибольшую ценность представляют фактические данные по эффективности и безопасности лекарственного препарата, что и послужило основанием для проведения настоящего исследования.

ЦЕЛЬ работы — сравнительное исследование эффективности и безопасности применения комбинированного лекарственного препарата Бринзопт Плюс и оригинального препарата Азарга в качестве добавочной терапии у пациентов с ПОУГ, ранее находившихся на лечении препаратами латанопроста.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Рандомизированное исследование в параллельных группах проведено в 2022 г. на базе отдела глаукомы ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава РФ. В исследование были включены пациенты, отвечающие следующим критериям: возраст старше 18 лет; ПОУГ развитой и далеко зашедшей стадий с декомпенсированным офтальмотонусом на терапии препаратами латанопроста не менее месяца; центральная толщина роговицы (ЦТР) обоих глаз — от 500 до 600 мкм; острота зрения не менее 0,6 с максимальной коррекцией.

После скрининга пациенты, отвечающие критериям включения, были рандомизированы в две группы равной

численности: основную и контрольную. Участникам основной группы ($n = 15$) к терапии латанопростом был добавлен комбинированный препарат Бринзопт Плюс, пациентам контрольной ($n = 15$) — оригинальный комбинированный препарат Азарга. Добавочная терапия в группах проводилась по единой схеме: инстилляцией препарата 2 раза в сутки с перерывом 12 ч. Продолжительность наблюдения составила 12 нед.

Исследование состояло из 3 визитов: скрининговый и наблюдательные — спустя 4 нед (± 3 дня) и 12 нед (± 3 дня). На скрининговом визите пациентам объясняли необходимость продолжения местных инстилляций препарата латанопроста в прежнем режиме и добавления нового препарата (фиксированная комбинация бринзоламида и тимолола), инстиллируемого дважды в день приблизительно в 8 ч утра и 8 ч вечера, указана необходимость не менее чем 5-минутного интервала с вечерним закапыванием латанопроста.

Критериями исключения являлись: острота зрения ниже 0,6 с максимальной коррекцией; наличие любой ретиальной патологии в анамнезе (макулярная дегенерация, отслойка сетчатки, хориоретинальная дистрофия и прочие ретинопатии); наличие воспалительной офтальмопатологии острого или хронического характера; наличие в анамнезе кераторефракционных хирургических операций, препятствующих объективной тонометрии.

Оценку эффективности осуществляли на основании анализа динамики ВГД, остроты зрения, периметрических индексов (стандартного отклонения, паттерна стандартного отклонения), средней толщины слоя нервных волокон сетчатки, минимальной ширины нейроретинального пояса, толщины слоя нервных волокон сетчатки в макуле, толщины слоя ганглиозных клеток в макуле, толщины внутреннего плексиформного слоя. До назначения лечения регистрировались значения всех параметров. Затем ВГД оценивали через 4 и 12 нед; функциональные показатели — через 12 нед терапии.

Уровень офтальмотонуса фиксировали с помощью портативного офтальмологического тонометра Icare PRO (Финляндия). Остроту зрения оценивали с помощью визометрии стандартным методом с использованием проектора оптометров и набора корректирующих линз. Стандартное отклонение светочувствительности (MD) и паттерн стандартного отклонения (PSD) определяли с помощью компьютерной статической периметрии методом порогового тестирования SITA-Standard по центральному тесту «30/2» (анализатор поля зрения Heidelberg Edge Perimeter, Германия). По результатам проведения оптической когерентной томографии (OCT Spectralis SD-OCT, Heidelberg Engineering, Германия) с программным модулем GMPE (Glaucoma Module Premium Edition) по стандартному протоколу OpticDisc/OpticNerveHead. Определяли среднюю толщину слоя нервных волокон сетчатки (RNFL Thickness) перипапиллярно, минимальную ширину нейроретинального пояса (MRW) и толщину слоя ганглиозных клеток в макуле (GCL).

Безопасность оценивали путем регистрации нежелательных явлений на протяжении всего периода наблюдения. Степень тяжести нежелательных явлений устанавливали в соответствии со следующей классификацией: степень I — легкое нежелательное явление, легко переносимое участником, причиняющее минимальные неудобства и не препятствующее его повседневной деятельности; степень II — среднетяжелое нежелательное явление, причиняющее дискомфорт, мешающее повседневной деятельности; степень III — тяжелое нежелательное явление, препятствующее нормальной повседневной деятельности.

Статистический анализ был выполнен в программах MS Excel 2010 и Statistica 8.0. Поскольку большинство вы-

борочных данных соответствовало нормальному распределению (по критерию Шапиро — Уилка), то для описания количественных показателей были использованы среднее и стандартное отклонение, качественных и порядковых — долевые (%) и абсолютные значения. Для сравнения двух независимых групп использовался t-критерий Стьюдента с поправкой Бонферрони, двух зависимых групп — двусторонний t-критерий Стьюдента. Для сравнения порядковых данных и анализа таблиц сопряженности использовался точный двусторонний критерий Фишера. Достоверными различия считались при уровне значимости меньше 5 % ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Всего в исследование было включено 30 пациентов (42 глаза) обоих полов в возрасте от 59 до 78 лет с ПОУГ развита и далеко зашедшей стадий с декомпенсированным офальмотонусом. Средний возраст участников исследования составил $71,3 \pm 7,2$ года. До назначения терапии группы были сопоставимыми по величине ВГД, остроте зрения, данным статической периметрии и оптической когерентной томографии (табл. 1).

Динамика внутриглазного давления. Через 4 нед терапии в основной и контрольной группах зарегистрировано статистически значимое снижение ВГД на 25 % от исходных значений до $17,3 \pm 2,3$ мм рт. ст. ($p < 0,05$) и $17,6 \pm 2,1$ мм рт. ст. ($p < 0,05$) соответственно. При этом значения показателей двух групп достоверно не различались.

Через 12 нед значимой динамики офальмотонуса не отмечено. Значения ВГД составили $17,5 \pm 2,5$ и $17,7 \pm 2,2$ мм рт. ст. в основной и контрольной группах соответственно. Отсутствие статистически значимых внутригрупповых различий между значениями ВГД через 4 и 12 нед терапии указывает на достигнутую стабилизацию показателя на фоне обоих препаратов, а отсутствие достоверных межгрупповых различий в точках контроля — на сопоставимость двух режимов терапии в отношении влияния на офальмотонус. Подробная информация представлена в таблице 2 и на рисунке 1. Полученные результаты соответствуют данным о добавочной эффективности фиксированной комбинации бринзоламида и тимолола, описанным в литературе [10, 14].

Динамика остроты зрения. В обеих группах к концу наблюдения (12 нед) не отмечено статистически достоверного повышения остроты зрения: с $0,71 \pm 0,10$ до $0,73 \pm 0,10$ в основной группе и с $0,69 \pm 0,10$ до $0,71 \pm 0,10$ в группе контроля. Статистически значимого различия между группами не отмечено (рис. 2).

Динамика значений периметрических индексов. К концу 12-й недели отмечено достоверное улучшение средней величины стандартного отклонения светочувствительности сетчатки: с $-11,13 \pm 3,40$ до $-10,4 \pm 2,8$ дБ ($p < 0,05$) в основной группе и с $-11,32 \pm 3,70$ до $-10,5 \pm 3,1$ дБ ($p < 0,05$) в контрольной группе. Статистически значимого различия между группами не зафиксировано (рис. 3). В отношении среднего значения паттерна стандартного отклонения

Таблица 1. Исходные характеристики пациентов в исследуемых группах, $M \pm \sigma$

Table 1. Main initial indicators in the main and comparison groups, $M \pm \sigma$

Показатели Parameter	Основная группа Main group	Контрольная группа Comparison group
Острота зрения Visual acuity	$0,71 \pm 0,10$	$0,69 \pm 0,10$
Тонометрия, мм рт. ст. (min-max) Tonometry, mm Hg (min-max)	$23,2 \pm 3,1$ (20–32)	$23,5 \pm 3,8$ (21–34)
Статическая периметрия — стандартное отклонение, MD, дБ — паттерн станд. отклонения, PSD, дБ Static perimetry — standard deviation, MD, dB — pattern std. deviation, PSD, dB	$-11,13 \pm 3,40$ $9,56 \pm 3,40$	$-11,32 \pm 3,70$ $9,14 \pm 2,10$
Оптическая когерентная томография — толщина слоя нервных волокон сетчатки (перипапиллярно), мкм — минимальная ширина нейроретинального пояса, мкм — толщина слоя ганглиозных клеток в макуле, мкм Optical coherent tomography — RNFL thickness, μm — minimum width of the neuroretinal rim, MRW, μm — retinal nerve fiber layer, NFL, in the macula, μm	$63,3 \pm 12,2$ $168,1 \pm 8,1$ $10,6 \pm 2,3$	$64,8 \pm 13,1$ $164,0 \pm 7,3$ $11,0 \pm 3,1$

Таблица 2. Средние значения ВГД (мм рт. ст.) для исследуемых групп в разные сроки наблюдения

Table 2. Average IOP (mmHg) values for the study groups at different periods of observation

Группы Groups	Скрининг, $M \pm \sigma$ Screening, $M \pm \sigma$	4 нед 4 weeks		12 нед 12 weeks	
		$M \pm \sigma$	ΔPo от исх. зн. To initial value	$M \pm \sigma$	ΔPo от исх. зн. To initial value
Основная группа Main group	$23,2 \pm 3,1$	$17,3 \pm 2,3$	25 %	$17,5 \pm 2,5$	25 %
Контрольная группа Comparison group	$23,5 \pm 3,8$	$17,6 \pm 2,1$	25 %	$17,7 \pm 2,2$	26 %
p-значение* p-value	0,6523	0,3415		0,4737	

Примечание. * — межгрупповые различия.

Note. * — intergroup differences.

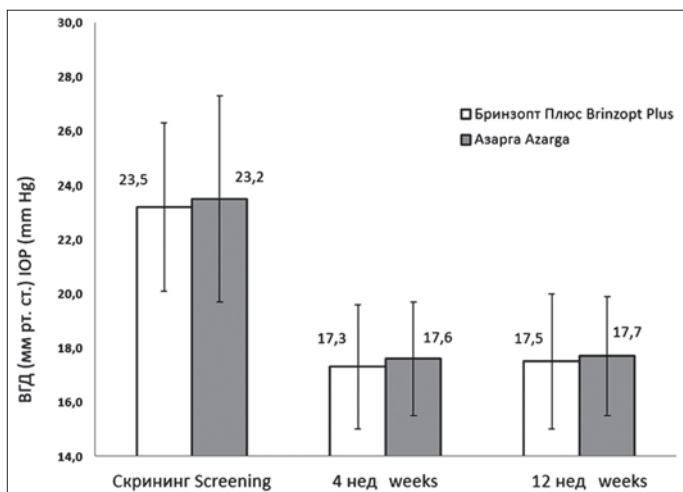


Рис. 1. Динамика снижения ВГД от момента скрининга до 4-й и 12-й недели ($M \pm \sigma$)

Fig. 1. Dynamics of IOP decrease from the moment of screening to 4 and 12 weeks ($M \pm \sigma$)

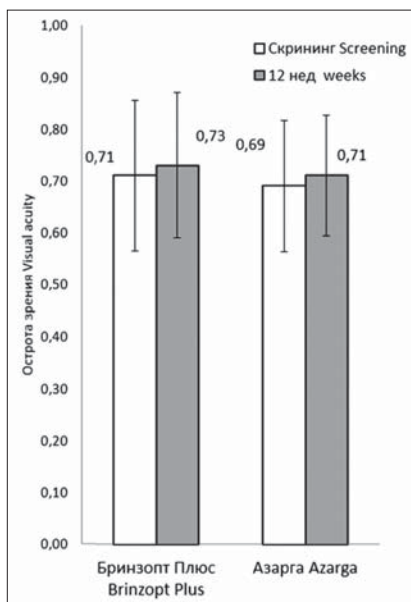


Рис. 2. Динамика остроты зрения
Fig. 2. Dynamics of visual acuity

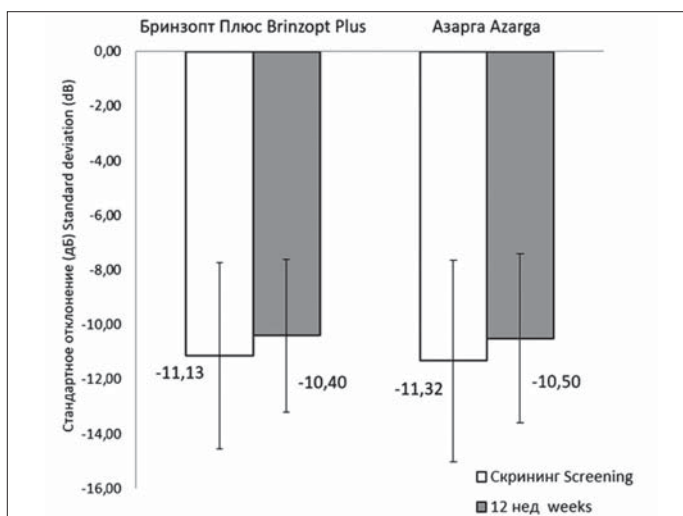


Рис. 3. Динамика средней величины стандартного отклонения (дБ)
Fig. 3. Dynamics of the average value of the standard deviation (dB)

динамика была аналогичной — сопоставимое статистически значимое снижение: с $9,56 \pm 3,40$ до $9,24 \pm 1,10$ дБ ($p < 0,05$) и с $9,14 \pm 2,10$ до $8,94 \pm 1,90$ дБ ($p < 0,05$) в группах соответственно (рис. 4). Положительная динамика периметрических индексов в обеих группах к концу срока наблюдения может быть объяснена реакцией ганглионарных клеток на существенное снижение офтальмотонуса, т. е. эффектом непрямой нейропротекции.

Динамика показателей оптической когерентной томографии. Через 12 нед в исследуемых группах зафиксирована слабopоложительная динамика средней толщины слоя нервных волокон сетчатки (перипапиллярно): с $63,3 \pm 12,2$ до $64,5 \pm 10,5$ мкм — в основной группе и с $64,8 \pm 13,1$ до $64,5 \pm 12,7$ мкм — в контрольной группе. Значения показателя в группах статистически значимых различий не имели (рис. 5).

В основной и контрольной группах к концу наблюдения зарегистрирована сопоставимая слабopоложительная дина-

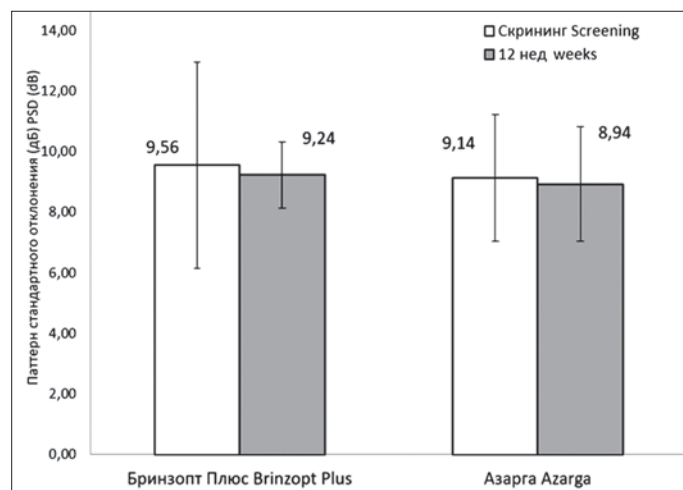


Рис. 4. Динамика среднего значения паттерна стандартного отклонения (дБ)

Fig. 4. Dynamics of the mean value of the pattern of standard deviation pattern (dB)

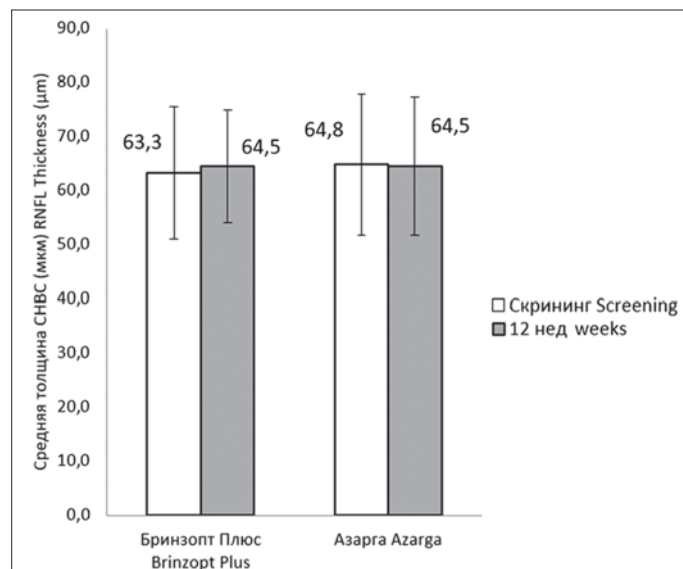


Рис. 5. Динамика средней толщины слоя нервных волокон сетчатки (перипапиллярно), RNFL Thickness (мкм)

Fig. 5. Dynamics of the average thickness of the retinal nerve fiber layer (peripapillary), RNFL Thickness (μm)

мика минимальной ширины нейроретинального пояса: с $168,1 \pm 8,1$ до $175,7 \pm 7,9$ мкм и с $164,0 \pm 7,3$ до $166,5 \pm 8,0$ мкм соответственно (рис. 6). Толщина слоя ганглиозных клеток сетчатки в макуле спустя 12 нед в обеих группах имела тенденцию к увеличению: с $10,6 \pm 2,3$ до $11,4 \pm 2,4$ мкм в основной и с $11,0 \pm 3,1$ до $11,2 \pm 2,8$ мкм — в контрольной. Статистически динамика показателя в группах была недостоверной, а его значения не имели статистически значимых межгрупповых различий (рис. 7).

Нежелательные явления. В основной группе зафиксировано 4 случая нежелательных явлений на 15 назначений, в контрольной — 3 случая на 15 назначений, что позволяет трактовать их частоту как сопоставимую. В этих случаях пациенты предъявляли жалобы на легкий дискомфорт в течение нескольких минут после инстилляций капель, объективно при осмотре выявляли гиперемию бульбарной конъюнктивы

слабой степени на первой неделе применения препаратов. Эти нежелательные явления легко переносились пациентами и не препятствовали их повседневной деятельности. Системных нежелательных явлений в процессе динамического наблюдения не отмечено. Ни в одном случае не потребовалось отмены препаратов.

Полученные результаты позволяют характеризовать профиль безопасности двух препаратов как сопоставимо благоприятный, соответствующий данным о местном применении фиксированной комбинации 1 % бринзоламида и 0,5 % тимолола малеата, полученным ранее в многочисленных исследованиях их безопасности и эффективности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного исследования позволяют сделать следующие выводы.

1. Исследуемый комбинированный лекарственный препарат Бринзопт Плюс по гипотензивной эффективности при добавочной терапии у пациентов с ПОУГ сопоставим с оригинальным фиксированным препаратом бринзоламида и тимолола и обеспечивает снижение ВГД в среднем на 25 % от исходного значения.

2. Препарат Бринзопт Плюс характеризуется благоприятным профилем безопасности, сопоставимым с оригинальным фиксированным препаратом.

Это дает основание рекомендовать дженерик фиксированной комбинации бринзоламида и тимолола Бринзопт Плюс для применения у пациентов с ПОУГ в качестве добавочной терапии к аналогам простагландинов.

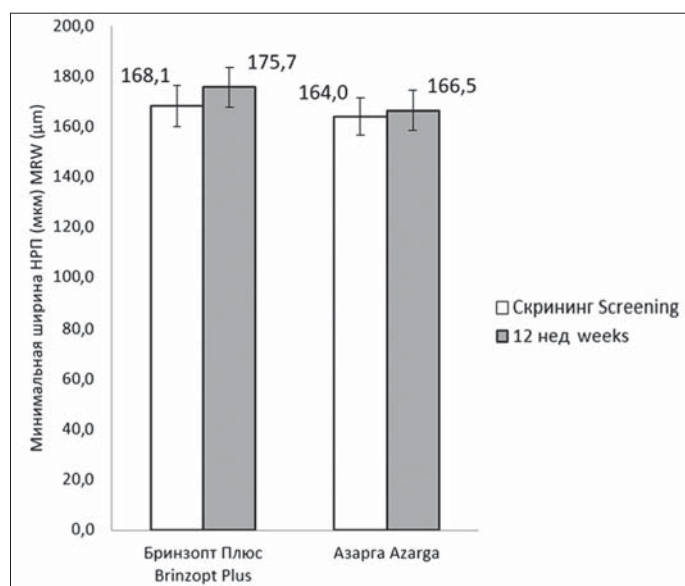


Рис. 6. Динамика минимальной ширины нейроретинального пояса, MRW (мкм)

Fig. 6. Dynamics of the minimum width of the neuroretinal rim, MRW (μm)

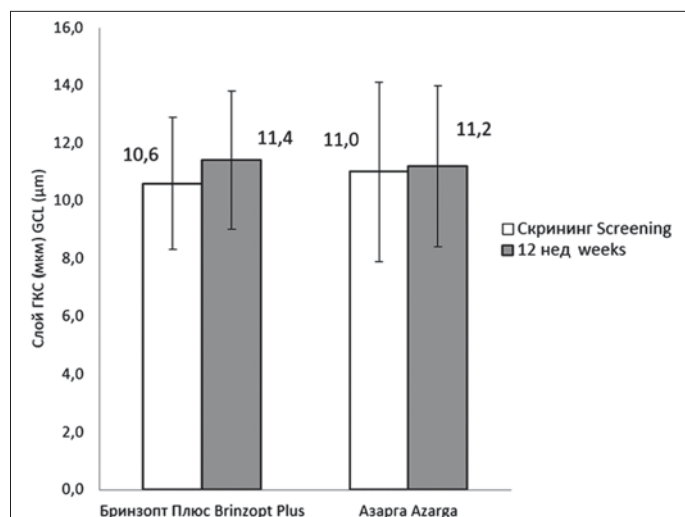


Рис. 7. Динамика толщины слоя ганглиозных клеток в макуле, GCL (мкм)

Fig. 7. Dynamics of the ganglion cell layer thickness in the macula, GCL (μm)

Литература/References

- Delgado MF, Abdelrahman AM, Terahi M, et al. Management of glaucoma in developing countries: challenges and opportunities for improvement. *Clinicoecon Outcomes Res.* 2019; 11: 591–604. doi:10.2147/CEOR.S218277
- Tham YC, Li X, Wong TY, et al. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology.* 2014; 121 (11): 2081–90. doi:10.1016/j.ophtha.2014.05.013
- Quigley HA, Broman AT. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol.* 2006; 90 (3): 262–7. doi:10.1136/bjo.2005.081224
- Нероев В.В., Михайлова Л.А. Офтальмологическая заболеваемость в России. В кн.: Аветисов С.Э., Егоров Е.А., Мошетова Л.К., Тахчиди Х.П., ред. *Офтальмология. Национальное руководство.* Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2018: 15–9. [Neroev V.V., Mikhailova L.A. Ophthalmic morbidity in Russia. In: *Ophthalmology. National Guidelines.* Avetisov S.E., Egorov E.A., Moshetova L.K., Takhchidi Kh.P., eds. Moscow: GEOTAR-Media; 2018: 15–9 (In Russ.)].
- Peters D, Bengtsson B, Heijl A Factors associated with lifetime risk of open-angle glaucoma blindness. *Acta Ophthalmol.* 2014; 92 (5): 421–5. doi:10.1111/aos.12203
- Глаукома первичная открытоугольная. *Клинические рекомендации.* Москва; 2020. [Primary open angle glaucoma. *Clinical Guidelines.* Moscow; 2020 (In Russ.)].
- Kalouda P, Keskin C, Anastasopoulos E, Topouzis F. Achievements and limits of current medical therapy of glaucoma. *Dev Ophthalmol.* 2017; 59: 1–14. doi:10.1159/000458482
- Hommer A, Hubatsch DA, Cano-Parra J Safety and efficacy of adding fixed-combination Brinzolamide/Timolol Maleate to prostaglandin therapy for treatment of ocular hypertension or glaucoma. *J Ophthalmol.* 2015: 131970. doi:10.1155/2015/131970
- Lanzl I, Raber T Efficacy and tolerability of the fixed combination of brinzolamide 1% and timolol 0.5 % in daily practice. *Clin Ophthalmol.* 2011; 5: 291–8. doi:10.2147/OPTH.S16355
- Lorenz K, Rosbach K, Matt A, Pfeiffer N. Addition of a fixed combination of brinzolamide 1 % / timolol 0.5 % to prostaglandin monotherapy in patients with glaucoma or ocular hypertension. *Clin Ophthalmol.* 2011; 5: 1745–50. doi:10.2147/OPTH.S25987
- Shimizu Y, Nakakura S, Nishiyama M, Tabuchi H, Kiuchi Y. Efficiency, safety, and patient preference of switching from dorzolamide 1 % / timolol 0.5 % to brinzolamide 1 % / timolol 0.5 % while maintaining the prostaglandin F2-alpha analog. *Clin Ophthalmol.* 2015; 9: 475–82. doi:10.2147/OPTH.S79680

12. Webers CA, Beckers HJ, Nuijts RM, Schouten JS. Pharmacological management of primary open-angle glaucoma: second-line options and beyond. *Drugs Aging*. 2008; 25 (9): 729–59. doi:10.2165/00002512-200825090-00002
13. Hollo G, Topouzis F, Fechtner RD. Fixed-combination intraocular pressure-lowering therapy for glaucoma and ocular hypertension: advantages in clinical practice. *Expert Opin Pharmacother*. 2014; 15 (12): 1737–47. doi:10.1517/14656566.2014.936850
14. Hommer A, Hubatsch DA, Cano-Parra J. Safety and efficacy of adding fixed-combination Brinzolamide/Timolol Maleate to prostaglandin therapy for treatment of ocular hypertension or glaucoma. *J Ophthalmol*. 2015: 131970. doi:10.1155/2015/131970
15. Konstas AG, Hollo G, Haidich AB, et al. Comparison of 24-hour intraocular pressure reduction obtained with brinzolamide/timolol or brimonidine/timolol fixed-combination adjunctive to travoprost therapy. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2013; 29 (7): 652–7. doi:10.1089/jop.2012.0195
16. Инструкция по медицинскому применению препарата Азарга. [Instruction for Azarga medical using. (In Russ.)]. Available at: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=19efb292-37fc-4218-9446-bbe9f285a614 (accessed 20.01.2023).
17. Инструкция по медицинскому применению препарата Бринзопт Плюс. [Instruction for Brinzopt Plus medical using (In Russ.)]. Available at: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=cea045f4-a085-4630-9ee5-9d99cebd2c3e (accessed 20.01.2023).
18. Об обращении лекарственных средств. Федеральный закон. 12.04.2010 № 61-ФЗ (с изм. 11.06.2021). [On the Circulation of Medicines. Federal Law. 12.04.2010 № 61-FZ (with change 11/06/2021) (In Russ.)]. Available at: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350/
19. Решение совета Евразийской экономической комиссии «О правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения» от 03.11.2016 № 78 (ред. от 23.04.2021); (с изм. и доп., вступ. в силу с 06.10.2021). [Decision of the Council of the Eurasian Economic Commission “On the Rules for Registration and Expertise of Medicines for Medical Use” of 03.11.2016 № 78 (ed 23.04.2021); (changed and supplemented 06.10.2021) (In Russ.)]. Available at: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_207379/

Вклад авторов в работу: С.Ю. Петров — концепция исследования, анализ литературы, финальное одобрение статьи; О.М. Калинина, А.Н. Журавлева, О.М. Филиппова, Л.В. Якубова — сбор, обработка и анализ данных, написание и редактирование текста; Л.В. Василенкова, С.М. Косакян, О.И. Маркелова — сбор, обработка и анализ данных.

Authors' contribution: S.Yu. Petrov — concept of the study, literature analysis, final approval of the article; O.M. Kalinina, A.N. Zhuravleva, O.M. Filippova, L.V. Yakubova — data collection, processing and analysis, writing and editing of the article; L.V. Vasilenkova, S.M. Kosakyan, O.I. Markelova — data collection, processing and analysis.

Поступила: 08.02.2023. Переработана: 28.02.2023. Принята к печати: 01.03.2023

Originally received: 08.02.2023. Final revision: 28.02.2023. Accepted: 01.03.2023

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

Сергей Юрьевич Петров — д-р мед. наук, начальник отдела глаукомы
Ольга Михайловна Калинина — канд. мед. наук, заведующая отделением глаукомы

Лия Вагизовна Якубова — канд. мед. наук, старший научный сотрудник отдела глаукомы

Србуи Мкртумовна Косакян — канд. мед. наук, врач-офтальмолог отдела глаукомы

Любовь Васильевна Василенкова — канд. мед. наук, научный сотрудник отдела глаукомы

Ольга Маратовна Филиппова — канд. мед. наук, научный сотрудник отдела глаукомы

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

Оксана Игоревна Маркелова — врач-офтальмолог, аспирант отдела глаукомы

Для контактов: Сергей Юрьевич Петров,
glaucomatosis@gmail.com

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

Sergey Yu. Petrov — Dr. of Med. Sci., head of glaucoma department

Olga M. Kalinina — Cand. of Med. Sci., head of glaucoma unit

Lia V. Yakubova — Cand. of Med. Sci., senior researcher, glaucoma department

Srbui M. Kosakyan — Cand. of Med. Sci., ophthalmologist, glaucoma department

Ljubov V. Vasilenkova — Cand. of Med. Sci., researcher, glaucoma department

Olga M. Filippova — Cand. of Med. Sci., researcher, glaucoma department

Anastasia N. Zhuravleva — Cand. of Med. Sci., researcher, glaucoma department

Oksana I. Markelova — PhD student, glaucoma department

Contact information: Sergey Yu. Petrov,
glaucomatosis@gmail.com

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-2-74-82>

Усовершенствованная технология факоэмульсификации морганиевой катаракты

Е.С. Пирогова¹, О.Л. Фабрикантов^{1, 2}, С.И. Николашин^{1, 2} ✉¹ Тамбовский филиал ФГАУ НМИЦ «МНТК "Микрохирургия глаза" им. академика С.Н. Федорова» Минздрава России, Рассказовское шоссе, д. 1, Тамбов, 392000, Россия² ФГБОУ ВО «Тамбовский государственный университет им. Г.Р. Державина», Медицинский институт, ул. Интернациональная, д. 33, Тамбов, 392000, Россия

Цель работы — разработка новых подходов к хирургии морганиевой катаракты за счет оптимизации техники проведения факоэмульсификации (ФЭ) и снижения риска операционных осложнений. **Материал и методы.** Двадцать два пациента (22 глаза) с перезрелой морганиевой катарактой были разделены на 2 группы. В I (основную) группу вошли 11 пациентов, у которых хирургическое вмешательство проводилось по технологии ФЭ катаракты (ФЭК) с использованием иридокапсулярных ретракторов, внутрикапсульного кольца и scaffold-технологии с выведением последнего фрагмента ядра в переднюю камеру. Во II группу (сравнения) были включены 11 пациентов с ФЭК, имплантацией ИОЛ с использованием иридокапсулярных ретракторов и внутрикапсульного кольца без scaffold-технологии. У 7 пациентов I группы ядро хрусталика было определено как «большое», у 4 — как «малое». У 8 пациентов II группы ядро хрусталика было определено как «большое», у 3 — как «малое». **Результаты.** Через 6 мес максимально скорректированная острота зрения в I группе была 0,60, во II группе — 0,70; внутриглазное давление в I группе составило в среднем 12,9 мм рт. ст., во II группе — 17,90 мм рт. ст. Плотность эндотелиальных клеток (ЭК) в I группе уменьшилась на 241 клетку (на 10,7%) и составила 2012,0 кл/мм², во II группе потеря ЭК была выше — 377 клеток (снизилась на 15,6%), плотность ЭК составила 2039 кл/мм². **Заключение.** Прослежена клиническая зависимость выраженности инволюционных изменений связочного аппарата хрусталика при морганиевой катаракте от размеров ядра. Предложена рабочая классификация морганиевой катаракты по величине ядра. Использование scaffold-технологии с выведением последнего фрагмента в переднюю камеру позволило уменьшить количество операционных осложнений до 18,18%. При выполнении ФЭ морганиевой катаракты с малыми ядрами имели место операционные осложнения как в I, так и во II группе, что свидетельствует о необходимости дальнейшего совершенствования хирургической технологии при данном варианте патологии.

Ключевые слова: факоэмульсификация; морганиева катаракта; scaffold-технология**Конфликт интересов:** отсутствует.**Прозрачность финансовой деятельности:** авторы не имеют финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах**Для цитирования:** Пирогова Е.С., Фабрикантов О.Л., Николашин С.И. Усовершенствованная технология факоэмульсификации морганиевой катаракты. Российский офтальмологический журнал. 2023; 16 (2): 74-82. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-2-74-82>

An improved technique for Morgagnian cataract phacoemulsification

Elena S. Pirogova¹, Oleg L. Fabrikantov^{1, 2}, Sergey I. Nikolashin^{1, 2} ✉¹ S. Fyodorov Eye Microsurgery Clinic, Tambov Branch, 1, Rasskazovskoe Highway, Tambov, 392000, Russia² G.R. Derzhavin Tambov State University, Medical Institute, 33, Internatsionalnaya St., Tambov, 392000, Russia
naukatmb@mail.ru

Purpose: to develop new approaches to Morgagnian cataract surgery by optimizing the phacoemulsification technique and reducing the risk of surgical complications. **Material and methods.** 22 patients (22 eyes) with hypermature Morgagnian cataract were divided into

2 groups. The main group I included 11 patients who underwent surgery according to the PEC technology using iridocapsular retractors, an intracapsular ring and the scaffold technique with the last nucleus fragment relocated into the anterior chamber. The comparison group II included 11 patients with PEC and IOL implantation using iridocapsular retractors and an intracapsular ring with no scaffold technique involved. In 7 patients of group I, the lens nucleus was considered "large" and in 4 patients, "small". In 8 patients of group II, the lens nucleus was considered "large" and in 3 patients, "small". **Results.** After 6 months, BCVA in group I was 0.60, whilst in group II it was 0.70. IOP in group I averaged 12.9 mm Hg, while in group II it averaged 17.90 mm Hg. The endothelial cell density (CD) in group I decreased by 241 cells and amounted to 2012.0 cells/mm², the endothelial cell loss was 10.70%, while in group II CD loss was greater. It dropped by 377 cells (15.60%) and amounted to 2039 cells/mm². **Conclusions.** The severity of involucional changes in the ligamentous apparatus of the lens in Morgagnian cataract was found to depend on the nucleus size. A working classification of Morgagnian cataract by the nucleus size has been proposed. The use of scaffold technique with the relocation of the last fragment into the anterior chamber made it possible to reduce the share of surgical complications to 18.18%. During phacoemulsification of Morgagnian cataract with small nuclei, surgical complications took place in both group I and II, which necessitates further improvement of the existing surgical technique of this type of pathology.

Keywords: phacoemulsification; Morgagnian cataract; scaffold technique

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

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

For citation: Pirogova E.S., Fabrikantov O.L., Nikolashin S.I. An improved technique for Morgagnian cataract phacoemulsification. Russian ophthalmological journal. 2023; 16 (2): 74-82 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-2-74-82>

Перезрелая катаракта с молокообразными разжиженными хрусталиковыми массами также носит название «морганиева катаракта» и является следствием дегенерации и распада хрусталиковых волокон [1–11]. Клиническое течение перезрелой катаракты подразделяется на два этапа: перезрелая молочная катаракта и морганиева катаракта. На первом этапе, при перезрелой молочной катаракте, имеется светоощущение с неправильной светопроекцией, вторичное набухание хрусталика, уменьшение глубины передней камеры (ПК), хрусталик молочного цвета, оптические зоны его неразличимы, помутнение гомогенное. На втором этапе, при морганиевой катаракте, острота зрения равна правильной светопроекции. Происходит резорбция разжиженных хрусталиковых масс, объем хрусталика уменьшается, ПК становится глубокой, радужка, потеряв опору, начинает дрожать при движении глаза — появляется иридофакодонез. Бурое ядро под действием силы тяжести опускается вниз, на дно капсульного мешка [1, 12, 13]. Некоторые авторы отмечают при морганиевой катаракте обширные разрастания субкапсулярного эпителия по всей передней поверхности хрусталика. Гиперпродукция эпителия приводит к формированию грубой рубцовой пленки, образуются складки капсулы хрусталика [14, 15]. При биомикроскопии на фоне медикаментозного мириаза просматривается слой молочно-белых гомогенных хрусталиковых масс с наличием плотного бурого ядра, иногда довольно объемного, занимающего 2/3 и более просвета зрачка, иногда совсем небольшого, достигающего до середины зрачка или даже менее. Выявляется степень дистрофических изменений передней капсулы, наличие подвывиха хрусталика, иридофакодонез [10, 11, 16, 17]. Состояние зонулярных волокон цинновой связки, глубину ПК, толщину хрусталика, угол передней камеры, величину задней камеры определяют с помощью ультразвуковых методов исследования, в частности с помощью ультразвуковой биомикроскопии (УБМ) [14, 18–22]. Е.В. Лексюткина и соавт., О.Л. Фабрикантов и соавт. отмечали затруднения при выполнении переднего непрерывного кругового капсулорексиса у данной категории пациентов. Это происходило из-за слабости волокон цинновой связки, складчатости передней капсулы вследствие нарушения каркасной функции ядра хрусталика за счет резкого уменьшения его размеров и выхода жидких молокообразных хрусталиковых масс в переднюю камеру [10, 11, 23, 24].

Факоэмульсификация (ФЭ) ядра из-за его выраженной плотности и подвижности, инволюционных изменений связочного аппарата хрусталика представляет серьезную проблему и сопровождается большим количеством осложнений [23, 25, 26].

ЦЕЛЬ исследования — разработка новых подходов к хирургии морганиевой катаракты за счет оптимизации техники проведения ФЭ и снижения риска операционных осложнений.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено на 22 глазах 22 пациентов с перезрелой морганиевой катарактой. Пациенты были разделены на 2 группы.

В группу I (основную) вошли 11 пациентов, в том числе 5 мужчин и 6 женщин, средний возраст — 80 лет, у которых хирургическое вмешательство проводилось по технологии ФЭ катаракты (ФЭК) с использованием иридокапсулярных ретракторов (ИКР) производства ЭТП МНТК «Микрохирургия глаза» для интраоперационной поддержки капсульного мешка, внутрикапсульного кольца и применением scaffold-технологии с выведением последнего фрагмента ядра в переднюю камеру [25–31]. Острота зрения до операции равнялась правильной светопроекции, внутриглазное давление (ВГД) (P_0) в среднем составляло 16,1 мм рт. ст., длина глаза — 24,08 мм, глубина ПК — 2,76 мм, толщина хрусталика — 2,73 мм, длина заднего отдела глаза — 17,67 мм (табл. 1). Во группу 2 (сравнения) были включены 11 пациентов, в том числе 3 мужчин и 8 женщин, средний возраст — 75 лет, которым ФЭК с имплантацией ИОЛ и применением ИКР и внутрикапсульного кольца проводили без использования scaffold-технологии. Острота зрения до операции равнялась правильной светопроекции, ВГД (P_0) было равно 18,0 мм рт. ст., длина глаза — 23,25 мм, глубина ПК — 2,86 мм, толщина хрусталика — 2,91 мм, длина заднего отдела глаза — 17,69 мм (см. табл. 1).

У 2 пациентов I группы и у одного пациента II группы ранее была выявлена глаукома, у 2 пациентов II группы наблюдалась миопия высокой степени. Толщина роговицы в I группе до операции была равна в среднем 0,508 мм, плотность эндотелиальных клеток (ЭК) (CD) — 2253,0 кл/мм², коэффициент вариаций ЭК (CV) был равен 29,0%, гексагональность (HEX) — 66,0%. Толщина роговицы до операции во II группе была несколько больше и соста-

Таблица 1. Данные пациентов I и II группы с морганиевой катарактой до операции
Table 1. Data of patients with morgagnian cataract in groups I and II preoperatively

Группы Groups Медиана Median Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅)	Количество Number	Возраст, лет Age, yrs	Острота зрения Visual acuity	ВГД, мм рт. ст. IOP, mm Hg	Длина глаза, мм Axial length, mm	Глубина передней камеры, мм Anterior chamber depth, mm	Толщина хрусталика, мм Lens thickness, mm	VCD, mm
I	11	80,0 (73,0; 82,0)	0,001 (0,001; 0,001)	16,1 (12,4; 19,3)	24,08 (23,03; 25,22)	2,76 (2,48; 3,68)	2,73 (2,31; 3,13)	17,67 (17,30; 20,22)
II	11	75,0 (72,0; 84,0)	0,001 (0,001; 0,001)	18,0 (17,1; 19,5)	23,25 (22,67; 23,70)	2,86 (2,29; 3,20)	2,91 (1,99; 3,37)	17,69 (17,10; 18,24)
Значимость различий с I группой Significance of differences with group I	—	Z = 0,16 p = 0,870	Z = 0,00 p = 1,000	Z = 1,44 p = 0,149	Z = 0,95 p = 0,341	Z = 0,56 p = 0,577	Z = 0,20 p = 0,844	Z = 0,07 p = 0,948

Таблица 2. Результаты эндотелиальной микроскопии у пациентов I и II группы до операции
Table 2. Endothelial microscopy in patients of groups I and II preoperatively

Медиана Median Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅)	Группа I Group I				Группа II Group II			
	Толщина роговицы, мм Corneal thickness, mm	CD, кл/мм ² CD, cells/mm ²	CV, %	HEX, %	Толщина роговицы, мм Corneal thickness, mm	CD, кл/мм ² CD, cells/mm ²	CV, %	HEX, %
	0,508 (0,492; 0,528)	2253,0 (2125,0; 2471,0)	29,0 (23,0; 45,0)	66,0 (55,0; 70,0)	0,536 (0,514; 0,560)	2416,0 (2025,0; 2789,0)	30,0 (29,0; 34,0)	60,0 (46,0; 70,0)
Значимость различий с I группой Significance of differences with group I					Z = 1,94 p = 0,053	Z = 0,56 p = 0,577	Z = 0,20 p = 0,844	Z = 0,46 p = 0,646

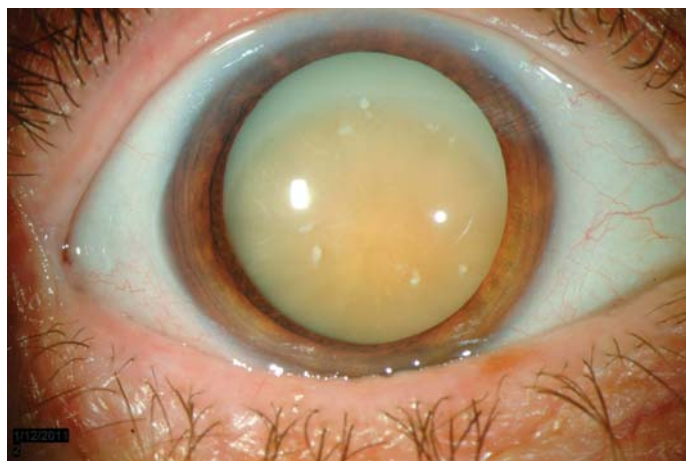


Рис. 1. Морганиева катаракта с большим ядром
Fig. 1. Morgagnian cataract with a large nucleus

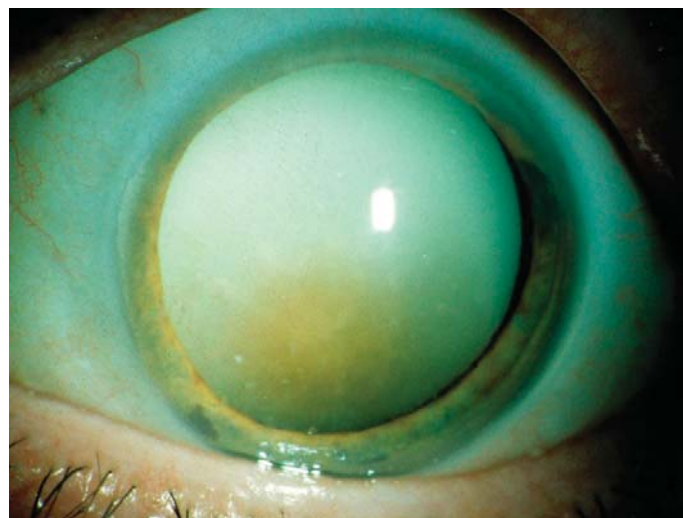


Рис. 2. Морганиева катаракта с малым ядром
Fig. 2. Morgagnian cataract with a small nucleus

вила 0,536 мм, CD — 2416,0 кл/мм², CV — 30,0%, HEX — 60,0% (табл. 2).

С помощью биомикроскопии чаще всего удавалось визуализировать ядро хрусталика морганиевой катаракты. По величине ядра и визуализации его верхнего полюса была разработана рабочая классификация морганиевой катаракты:

— при визуализации края ядра у верхнего края зрачка или между верхним краем зрачка и серединой, когда в области зрачка асимметрично виден край ядра и он заполняет зрачок от 2/3 его площади до половины, классифицировали как морганиеву катаракту с большим ядром (рис. 1);

— при визуализации верхнего края ядра на середине зрачка и ниже ее классифицировали как морганиеву катаракту с малым ядром (рис. 2).

При отсутствии или недостаточной визуализации ядра хрусталика при биомикроскопии классификацию уточняли интраоперационно при визуализации ядра после выполнения переднего капсулорексиса.

У 7 пациентов I группы ядро хрусталика было определено как «большое» и у 4 — как «малое». У 8 пациентов II группы ядро хрусталика было определено как «большое», и у 3 — как

«малое». У всех пациентов I и II группы наблюдался факодонез. У пациентов I и II группы с большим ядром, по данным УБМ, наблюдалось растяжение волокон цинновой связки до 1,7–1,8 мм с разрывами ее передней, средней или задней порции в разных меридианах. У пациентов I и II группы с малым ядром, по данным УБМ, наблюдалось растяжение волокон цинновой связки до 2,2 мм и более. Наблюдалось единичные разрывы ее передней порции в разных меридианах и частично сохраненная средняя порция с разрывами волокон цинновой связки в разных сегментах с растяжением сохраненных порций до 2,0–2,2 мм. Задняя порция цинновой связки у пациентов с малым ядром ни в одном случае не визуализировалась.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью программы Statistica 10.0 (Dell Inc., США). Поскольку распределение большинства признаков отличалось от нормального (проверяли по критерию Шапиро — Уилка), данные по группам представлены в виде медианы и 25%-ных, 75%-ных квартилей (Me (Q_{25} ; Q_{75})). Статистическую значимость различий оценивали с использованием критерия Вилкоксона для зависимых и критерия Манна — Уитни для независимых групп. Различия принимались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Техника операции у пациентов I и II группы. После выполнения парацентезов и введения в переднюю камеру 1% раствора мезатона под защитой эндотелия роговицы воздухом производилось прокрашивание передней капсулы 0,1% раствором трипанового синего. ПК заполнялась вискоэластиком. После вскрытия передней капсулы иглой или канговым пинцетом в ПК активно выходили жидкие молокообразные хрусталиковые массы. После их вымывания капсульный мешок заполнялся вискоэластиком, и выполнялся капсулорексис диаметром 5 мм. Выполнение капсулорексиса у пациентов I и II группы с большим ядром не вызвало технических затруднений. У пациентов с малым ядром на фоне более выраженных инволюционных изменений, ослабленного связочного аппарата, подвывиха хрусталика наблюдались затруднения при дозированном разрыве передней капсулы с выполнением капсулорексиса запланированной величины.

Для решения этой проблемы после начального вскрытия передней капсулы в секторе 30° для сохранения круговой формы дальнейшего капсулорексиса имплантировали ИКР с упором в экватор капсульного мешка. В данном случае использовались ИКР, выпускаемые ЭТП МНТК «МХ» (патент RU на полезную модель № 138752) с рабочей частью 2,5–2,7 мм, предназначенные для стабилизации капсульного мешка и его свода при слабости связочного аппарата хрусталика.

При сопутствующей слабости цинновых связок, отсутствии внутреннего каркаса капсульный мешок не испытывал натяжения со стороны связок и не разрывался бесконтрольно при его натяжении ИКР. За счет точки опоры в области экватора капсульного мешка продолжение капсулорексиса в первом и во втором 90°-ном секторе становилось более прогнозируемым. После выполнения этого сегмента капсулорексиса имплантировался второй ИКР и выполнялся третий 90°-ный сектор капсулорексиса с имплантацией очередного ИКР. Далее, если начальный сектор выполнения капсулорексиса был слишком близко смещен к центру, первый ИКР выводился из капсульного мешка и фиксировал радужку, расширяя зрачок, а капсулорексис выполнялся нужной величины, завершаясь в данном секторе. Затем ИКР вновь ставился в капсульный мешок для его фиксации в этом секторе.

Имея 4 точки фиксации в области экватора растянутого капсульного мешка за счет ИКР, для создания его каркаса имплантировали капсульное кольцо диаметром 12 мм.

При дополнительных затруднениях во время непрерывного кругового капсулорексиса в 3 случаях с малыми ядрами у пациентов I группы и у 2 пациентов с малыми ядрами II группы имплантация капсульного кольца была выполнена до завершения кругового капсулорексиса. Это позволило дополнительно, помимо ИКР, создать каркас по всему экватору капсульного мешка и закончить выполнение переднего капсулорексиса.

После выполнения капсулорексиса проводилась окончательная оценка величины ядра и его классификация как малого или большого, что являлось необходимым для оценки результатов хирургического вмешательства.

После снятия нагрузки с цинновой связки и стабилизации капсульного мешка за счет ИКР и капсульного кольца переходили к ФЭК твердого ядра хрусталика. ФЭК плотного ядра проводилась с использованием факоэмульсификатора Infiniti и при следующих параметрах: высота бутылки — 80 см, вакуум аспирации — 350 мм рт. ст., аспирация — 35 см³/мин, мощность продольного ультразвука — 40%, торсионного — 100%, режим «Вспышка».

При наличии малого ядра высота бутылки увеличивалась до 90 см, вакуум аспирации уменьшался до 300 мм рт. ст., аспирация — до 30 см³/мин.

У пациентов I и II группы разделение ядра на 4 фрагмента производилось по технологии «факочоп». Далее выполнялась их поочередная ФЭ, причем эмульсифицируемый фрагмент находился над следующим фрагментом ядра, нижний упирался в заднюю капсулу и фиксировал ее от повреждения наконечником. У пациентов I группы последний фрагмент ядра выводился в ПК, и выполнялась имплантация ИОЛ в капсульный мешок. После этого последний фрагмент переводился в заднюю камеру и область зрачка и факоэмульсифицировался над ИОЛ, которая защищала заднюю капсулу от повреждения и разрыва (рис. 3–6).

У пациентов II группы ФЭ последнего фрагмента ядра выполнялась под прикрытием высокомолекулярного вискоэластика. Показатель кумулятивной рассеянной энергии CDE (cumulative dissipated energy) в I группе был равен 36,0 (22,0; 50,0) ед., во II группе — 41,0 (26,0; 56,0) ед.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Операционные осложнения. У пациентов I, основной группы, при ФЭ «больших» ядер осложнений во время операции не наблюдалось. При проведении ФЭ 3 «малых» ядер в 2 (18,18%) случаях произошел подход задней капсулы к наконечнику и ее разрыв. В одном случае повреждение задней капсулы произошло при ФЭ второго, в другом — третьего фрагмента ядра. При первом повреждении отверстие в центре задней капсулы имело округлую форму, гиалоидная мембрана была сохранена. Оставшаяся часть второго, третьего и четвертого фрагменты были выведены в ПК, ИОЛ имплантирована в капсульный мешок, фрагменты поочередно переведены в область зрачка и, под защитой ИОЛ, эмульсифицированы. Во втором случае получился линейный разрыв задней капсулы с уходом на периферию. После введения вискоэластика и перевода фрагментов в ПК операционный разрез был увеличен до 5,5 мм, фрагменты поочередно удалены пинцетом, выполнена передняя витрэктомия и имплантирована ИОЛ RSP III с подшиванием ее к радужке. На основной разрез наложен непрерывный шов 10/0.

У пациентов II группы при ФЭ «больших» ядер осложнений во время операции не наблюдалось. При проведении

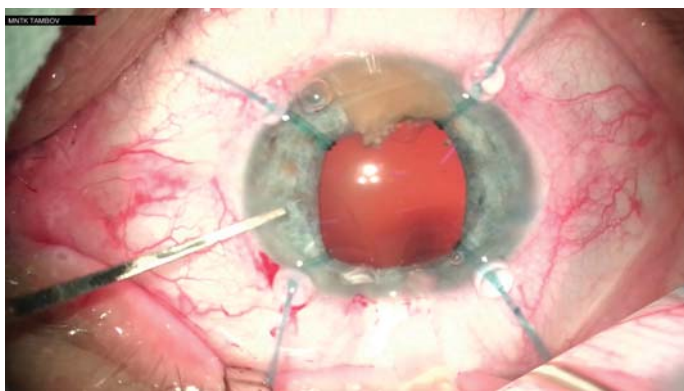


Рис. 3. Выведение последнего фрагмента в переднюю камеру
Fig. 3. Bringing the last fragment into the anterior chamber

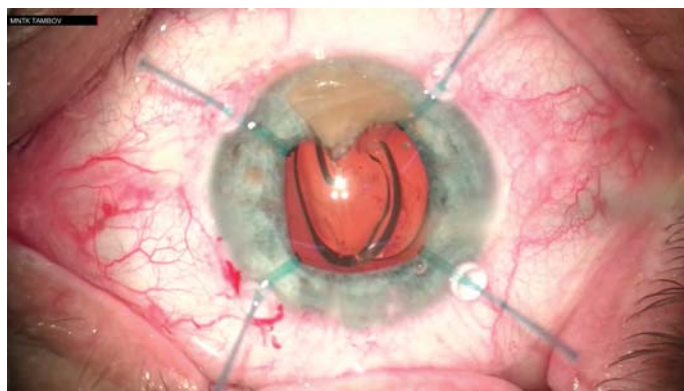


Рис. 4. Имплантация ИОЛ в капсульный мешок
Fig. 4. IOL implantation into the capsular bag



Рис. 5. Факоэмульсификация последнего фрагмента ядра
Fig. 5. Phacoemulsification of the last nucleus fragment

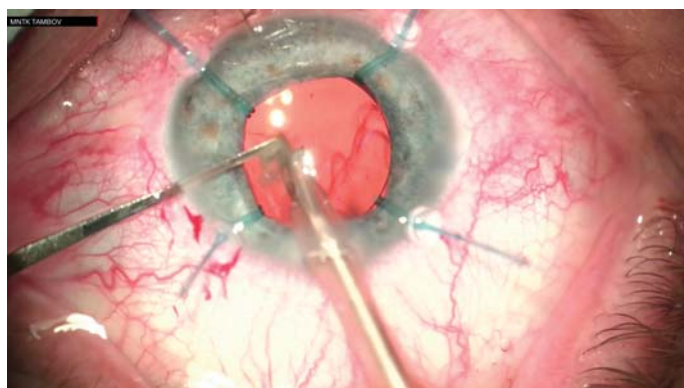


Рис. 6. Завершение факоэмульсификации последнего фрагмента ядра
Fig. 6. Finishing phacoemulsification of the last nucleus fragment

Таблица 3. Показатели максимальной корригированной остроты зрения (МКОЗ) и ВГД при выписке, в ранние и отдаленные сроки после операции у пациентов I и II группы (Медиана, Q_{25} ; Q_{75})

Table 3. Indices of best corrected visual acuity (BCVA) and IOP at discharge, in the early and remote postoperatively terms in patients of groups I and II (Median, Q_{25} ; Q_{75})

Группы Groups	МКОЗ BCVA	ВГД, мм рт. ст. IOP, mm Hg	МКОЗ BCVA	ВГД, мм рт. ст. IOP, mm Hg	МКОЗ BCVA	ВГД, мм рт. ст. IOP, mm Hg
	При выписке At discharge		Через месяц In 1 month		Через 6 мес In 6 months	
I	0,45 (0,20; 0,50)	15,6 (14,6; 18,3)	0,50 (0,30; 0,70)	15,0 (11,8; 19,0)	0,60 (0,40; 0,80)	12,9 (10,9; 18,6)
Значимость различий с исходным состоянием Significance of differences with the initial level	Z = 2,93 p = 0,003	Z = 0,89 p = 0,374	Z = 2,93 p = 0,003	Z = 0,53 p = 0,594	Z = 2,93 p = 0,003	Z = 0,18 p = 0,859
II	0,50 (0,05; 0,70)	17,70 (14,20; 18,60)	0,70 (0,20; 0,80)	16,40 (13,90; 17,40)	0,70 (0,20; 0,80)	17,90 (14,30; 19,70)
Значимость различий с исходным состоянием Significance of differences with the initial level	Z = 2,93 p = 0,003	Z = 1,12 p = 0,262	Z = 2,93 p = 0,003	Z = 1,60 p = 0,109	Z = 2,93 p = 0,003	Z = 0,76 p = 0,444
Значимость различий с I группой Significance of differences with group I	Z = 0,23 p = 0,818	Z = 0,62 p = 0,533	Z = 1,05 p = 0,293	Z = 0,62 p = 0,533	Z = 0,39 p = 0,694	Z = 1,31 p = 0,189

ФЭ 3 «малых» ядер в 3 (27,27%) случаях произошел подход задней капсулы к наконечнику и ее разрыв. В одном случае повреждение задней капсулы произошло при ФЭ первого, в другом — третьего, в третьем — последнего фрагмента ядра. При ФЭ последнего фрагмента ядра получен округлый разрыв задней капсулы без повреждения гиалоидной мембраны. Эмульсификация фрагмента была остановлена, в ПК введен вискоэластик, фрагмент переведен в ПК, имплантирована ИОЛ в капсульный мешок, и под защитой ИОЛ закончена ФЭ последнего фрагмента ядра. При ФЭ первого и

третьего фрагментов ядра были получены линейные разрывы задней капсулы. В этой ситуации основной разрез был расширен до 5,5 мм, фрагменты ядра удалены пинцетом, выполнена передняя витрэктомия и имплантирована ИОЛ RSP III с подшиванием к радужке. На основной разрез наложен непрерывный шов 10,0. Максимальная острота зрения с коррекцией (МКОЗ) в I (основной) группе при выписке составила 0,45, во II группе (сравнения) МКОЗ была несколько выше — 0,50. ВГД в I группе было равно 15,6 мм рт. ст., во II группе — 17,70 мм рт. ст. (табл. 3).

Осмотр пациентов I и II группы в послеоперационном периоде выявил сопутствующую патологию, приводящую к снижению МКОЗ, помимо ранее выявленных сопутствующих заболеваний, что и привело к более низкой остроте зрения у пациентов I группы (табл. 4).

Таблица 4. Сопутствующие заболевания, снижающие остроту зрения у пациентов с морганиевой катарактой

Table 4. Concomitant diseases that reduce visual acuity in patients with morgagnian cataract

Группы Groups	Глаукома Glaucoma	Возрастная макулярная дегенерация (сухая форма) Age-related macular degeneration (dry form)	Миопия высокой степени High myopia	Всего Total
I	2	6	—	8
II	1	3	2	6

Таблица 5. Данные пациентов I и II группы с морганиевой катарактой через 6 мес после операции (Медиана, Q_{25} ; Q_{75})

Table 5. Data of patients with morgagnian cataract in groups I and II 6 months after surgery (Median, Q_{25} ; Q_{75})

Группы Groups	Количество Number	Длина глаза, мм Axial length, mm	Глубина передней камеры, мм Anterior chamber depth, mm	Толщина хрусталика, мм Lens thickness, mm	VCD, мм VCD, mm
I	11	24,11 (23,01; 25,68)	3,88 (3,69; 4,07)	1,69 (1,52; 1,76)	18,94 (18,09; 19,99)
Значимость различий с исходным состоянием Significance of differences with the initial state	—	Z = 1,07 p = 0,285	Z = 2,93 p = 0,003	Z = 2,76 p = 0,006	Z = 2,22 p = 0,026
II	11	23,24 (22,71; 23,83)	3,51 (3,41; 3,96)	1,72 (1,67; 1,83)	18,87 (18,24; 19,18)
Значимость различий с исходным состоянием Significance of differences with the initial state	—	Z = 1,07 p = 0,286	Z = 2,70 p = 0,007	Z = 2,80 p = 0,005	Z = 2,80 p = 0,005
Значимость различий с I группой Significance of differences with group I	—	Z = 0,85 p = 0,393	Z = 1,94 p = 0,053	Z = 0,79 p = 0,431	Z = 0,16 p = 0,870

Таблица 6. Эндотелиальная микроскопия у пациентов I и II группы с морганиевой катарактой с имплантацией ИКР и капсульного кольца в ранние и отдаленные сроки после операции

Table 6. Endothelial microscopy in patients of groups I and II with morgagnian cataract and implantation of iridocapsular retractors and capsular ring in the early and remote postoperative terms

Показатели Indices	Группа I Group I Me (Q_{25} ; Q_{75})	Группа II Group II Me (Q_{25} ; Q_{75})	Значимость различий с исходным состоянием I группы Significance of differences with the initial state in group I	Значимость различий с исходным состоянием II группы Significance of differences with the initial state in group II	Значимость различий с I группой Significance of differences with group I
Толщина роговицы при выписке, мм Corneal thickness at discharge, mm	0,541 (0,519; 0,555)	0,592 (0,555; 0,599)	Z = 2,93 p = 0,003	Z = 2,93 p = 0,003	Z = 1,54 p = 0,123
CD при выписке, кл/мм ² CD at discharge, cells/mm ²	2187,0 (2035,0; 2431,0)	2243,0 (1850,0; 2756,0)	Z = 2,93 p = 0,003	Z = 2,40 p = 0,016	Z = 0,26 p = 0,793
CV при выписке, % CD at discharge, %	31,0 (27,0; 35,0)	34,0 (25,0; 36,0)	Z = 0,40 p = 0,683	Z = 1,24 p = 0,213	Z = 0,26 p = 0,793
HEX при выписке, % HEX at discharge, %	53,0 (43,0; 57,0)	51,0 (37,0; 57,0)	Z = 2,13 p = 0,032	Z = 2,93 p = 0,003	Z = 0,56 p = 0,577
Толщина роговицы через месяц, мм Corneal thickness in a month, mm	0,524 (0,517; 0,544)	0,560 (0,529; 0,579)	Z = 2,93 p = 0,003	Z = 2,80 p = 0,005	Z = 2,80 p = 0,005
CD через месяц, кл/мм ² CD in month, cells/mm ²	2121,0 (1989,0; 2327,0)	2199,0 (1846,0; 2701,0)	Z = 2,93 p = 0,003	Z = 2,93 p = 0,003	Z = 0,49 p = 0,622
CV через месяц, % CV in a month, %	37,0 (34,0; 48,0)	37,0 (34,0; 41,0)	Z = 2,93 p = 0,003	Z = 2,85 p = 0,004	Z = 0,23 p = 0,818
HEX через месяц, % HEX in month, %	51,0 (44,0; 59,0)	43,0 (37,0; 54,0)	Z = 2,93 p = 0,003	Z = 2,93 p = 0,003	Z = 1,38 p = 0,168
Толщина роговицы через 6 мес, мм Corneal thickness in 6 months, mm	0,513 (0,492; 0,529)	0,538 (0,516; 0,560)	Z = 2,67 p = 0,008	Z = 1,90 p = 0,057	Z = 1,90 p = 0,057
CD через 6 мес, кл/мм ² CD in 6 months, cells/mm ²	2012,0 (1896,0; 2110,0)	2039,0 (1704,0; 2513,0)	Z = 2,93 p = 0,003	Z = 2,93 p = 0,003	Z = 0,43 p = 0,670
CV через 6 мес, % CV in 6 months, %	39,0 (37,0; 52,0)	39,0 (38,0; 43,0)	Z = 2,93 p = 0,003	Z = 2,80 p = 0,005	Z = 0,10 p = 0,922
HEX через 6 мес, % HEX in 6 months, %	46,0 (44,0; 51,0)	44,0 (36,0; 53,0)	Z = 2,93 p = 0,003	Z = 2,93 p = 0,003	Z = 0,82 p = 0,412
Потеря эндотелиальных клеток через 6 мес, % Endothelial cell loss in 6 months, %	10,70 (9,46; 12,31)	15,60 (12,69; 17,57)	—	—	Z = 2,20 p = 0,028

Через месяц наблюдения МКОЗ в I группе составила 0,4, во II группе — 0,50, ВГД в I группе было равно 15,6 мм рт. ст., во II группе — 17,70 мм рт. ст. Через 6 мес МКОЗ в I группе была равна 0,60, во II группе — 0,70, ВГД в I группе — 12,9 мм рт. ст., во II группе — 17,90 мм рт. ст. Длина глаза у пациентов I и II группы через 6 мес практически не изменилась по сравнению с дооперационной, глубина ПК увеличилась и составила в I группе 3,88 мм, во II группе — 3,51 мм (табл. 5).

При выписке толщина роговицы в I группе увеличилась на 0,033 мм и составила 0,541 мм, во II группе увеличилась на 0,056 мм и составила 0,592 мм. CD в I группе уменьшилась на 66 клеток и составила 2187 кл/мм², во II группе — на 173 клетки и составила 2243 кл/мм². CV в I группе увеличился на 2% и составил 31%, во II группе — на 4% и составил 34%. НЕХ в I группе уменьшилась на 13% и составила 53,0%, во II группе уменьшилась на 9% и составила 51%.

Через месяц наблюдения толщина роговицы в I группе уменьшилась до 0,524 мм, во II группе — до 0,560 мм. CD в I группе снизилась на 132 клетки и составила 2121 кл/мм², во II группе — на 217 клеток и была равна 2199 кл/мм². CV в I группе увеличился на 8% и был равен 37%, во II группе — на 7% и составил 37%. НЕХ в I группе снизилась на 15% и была равна 51%, во II группе — на 17% и составила 43%.

Через 6 мес толщина роговицы в I группе практически достигла дооперационного состояния и составила 0,513 мм, во II группе — 0,538 мм. CD в I группе снизилась на 241 клетку и составила 2012 кл/мм², потеря ЭК составила 10,7%, во II группе — на 377 клеток и была равна 2039 кл/мм², потеря ЭК составила 15,6%. CV в I группе увеличился на 10% и был равен 39%, во II группе — на 9% и составил также 39%. НЕХ в I группе уменьшилась на 20% и была равна 46%, во II группе — на 16% и составила 44% (табл. 6).

ОБСУЖДЕНИЕ

ФЭ перезрелой морганиевой катаракты всегда представляла для хирурга непростую задачу. Основные проблемы, требующие решения, вызваны следующими факторами:

- слабостью связочного аппарата хрусталика на фоне псевдоэкзофолиативного синдрома (ПЭС) и длительного инволюционного процесса, приводящего к превращению обычной катаракты в перезрелую морганиеву катаракту;

- отсутствием внутреннего каркаса капсульного мешка, который в обычных катарактах составляет ядро, передние и задние кортикальные массы; в случае морганиевой катаракты каркасом являются жидкие молокообразные хрусталиковые массы, находящиеся в капсульном мешке под более высоким давлением, чем ВГД;

- трудностью выполнения переднего капсулорексиса из-за слабости волокон цинновой связки и потери каркасной функции при вскрытии капсульного мешка — из-за этого капсулорексис получается обычно меньше запланированных размеров, что вызывает затруднения при разломе и ФЭ плотного ядра [6, 9–12, 23, 32–34];

- необходимостью ФЭ небольшого, очень плотного, подвижного ядра;

- подвижностью задней капсулы, которая на фоне отсутствия заднего эпинуклеуса и инволюционного разрыва гиалоидо-капсулярной связки Вигера под воздействием аспирационных потоков активно перемещается и может подойти к игле фактоэмульсификатора даже в плоскость зрачка [28].

Для выполнения капсулорексиса необходимых размеров, уменьшения нагрузки на волокна цинновой связки и удержания сводов капсульного мешка были использованы

4 ИКР с рабочей частью 2,5–2,7 мм, которые имплантировали в капсульный мешок на 10, 14, 17 и 19 ч. Капсулорексис при этом составлял не более 5 мм для создания необходимой площади опоры оставшейся передней капсулы для ИКР [27]. Упор края ИКР в свод капсульного мешка расправлял его и создавал для него дополнительную опору. Фиксация свода в 4 точках и его частичное расправление дают возможность более безопасно имплантировать капсульное кольцо. У пациентов с «малыми» ядрами даже фиксация сводов капсульного мешка ИКР не исключала затруднений при выполнении переднего капсулорексиса из-за отсутствия каркаса и слабости связочного аппарата хрусталика. В связи с этим в 3 случаях у пациентов I группы с наличием «малого» ядра и у 2 пациентов II группы с «малыми» ядрами имплантация капсульного кольца была выполнена до завершения кругового капсулорексиса. Создание каркаса капсульного мешка при помощи капсульного кольца позволило завершить капсулорексис, сохранив его запланированный размер. В случаях зрелой и перезрелой катаракты, в том числе и морганиевой, на фоне отсутствия заднего кортикального слоя, выраженной слабости цинновой связки, разрушения гиалоидо-капсулярной связки Вигера и инволюционных изменений хрусталика подвижность задней капсулы при выполнении ФЭ резко возрастает [28]. Разрыв задней капсулы произошел в 2 глазах пациентов I группы при ФЭ первых фрагментов «малых» ядер за счет ее высокой подвижности, когда ее защита с помощью ИОЛ еще не была выполнена. У пациентов II группы при проведении ФЭ 3 «малых» ядер в 3 (27,27%) случаях произошел подход задней капсулы к наконечнику и ее разрыв. В одном случае повреждение задней капсулы произошло при ФЭ первого, в другом — третьего, в третьем — последнего фрагмента ядра. И в I, и во II группе разрывы задней капсулы произошли при ФЭ «малых» ядер. При наличии более выраженных инволюционных изменений связочного аппарата и самого хрусталика, маркером которого является величина ядра, увеличивается и подвижность задней капсулы, что может привести к ее подходу к игле фактоэмульсификатора во время эмульсификации третьего и второго и даже первого фрагмента за счет уменьшения площади и веса ядра и высокой подвижности задней капсулы [28]. Это свидетельствует о меньшей эффективности технологии имплантации ИОЛ перед ФЭ последнего фрагмента у пациентов с «малым» ядром и требует ее дальнейшей разработки. Во II группе разрыв задней капсулы у одного пациента с малым размером ядра произошел при ФЭ последнего фрагмента. В этой ситуации использование scaffold-технологии могло защитить заднюю капсулу и снизить количество операционных осложнений.

Уменьшение вакуума аспирации и аспирационного потока на фоне увеличения высоты бутылки не дало результатов в плане уменьшения количества операционных осложнений при ФЭ морганиевой катаракты с «малым» ядром. Опыт показал, что при уменьшении параметров вакуума и аспирационного потока увеличивается количество затраченного ультразвука, но причина разрыва не устранялась, так как она заключалась в развитии симптома «патологической подвижности» задней капсулы на фоне отсутствия заднего кортикального слоя и выраженного инволюционного ослабления связочного аппарата хрусталика.

Размеры ядра хрусталика являются показателем степени дистрофических изменений, протекающих в глазу при морганиевой катаракте, изменяющей не только состояние хрусталика, но и все остальные структуры глаза, в том числе и связочный аппарат хрусталика. При «большом» ядре это можно расценивать как начальную стадию развития морганиевой катаракты, при «малом» — как выраженную стадию,

при которой инволюционные изменения переднего отдела глаза активно прогрессируют.

Острота зрения в I группе была ниже, чем во II группе, за счет большего количества сопутствующих заболеваний, часть из которых, а именно возрастная макулярная дегенерация (ВМД), была выявлена только после операции. Эндотелиальная биомикроскопия показала меньшую потерю ЭК у пациентов I группы, чем II, через 6 мес после операции, что было связано с увеличением количества осложнений у пациентов II группы.

Характерные инволюционные и анатомо-топографические изменения, особенно выраженные у пациентов с «малыми» ядрами, приведшие к большому количеству осложнений как в основной группе, где использовалась scaffold-технология с выведением последнего фрагмента ядра в переднюю камеру, так и в группе сравнения, требуют дальнейшего развития технологии ФЭ морганиевой катаракты с «малыми» ядрами.

ВЫВОДЫ

1. Прослежена клиническая зависимость выраженности инволюционных изменений связочного аппарата хрусталика при морганиевой катаракте от размеров ядра. Предложена рабочая классификация морганиевой катаракты по величине ядра.

2. Использование scaffold-технологии с выведением последнего фрагмента в ПК позволило уменьшить количество операционных осложнений в I группе (основной) до 18,18%, долю потери ЭК — до 10,7% по сравнению с 27,27 и 15,6% во II группе (группе сравнения).

3. Операционные осложнения в I и II группах получены при выполнении ФЭ морганиевой катаракты с «малыми» ядрами, что требует дальнейшего совершенствования существующей хирургической технологии при данном варианте патологии.

Литература/References

- Havlina M, Stunf S, Hvala A. Ultrastructure of anterior lens capsule of intumescent white cataract. *Acta Ophthalmol.* 2011; 89 (4): e 367–70. doi: 10.1111/j.1755-3768.2010.02102.x
- Хасанова Н.Х., Амирова Ф.С. Анатомические особенности глаз при набухающей катаракте и вторичной глаукоме. *Офтальмологический журнал.* 1980; 6: 380–1. [Khasanova N.Kh., Amirova F.S. Anatomic peculiarities of the eye in swelling cataract and secondary glaucoma. *Oftal'mologicheskii zhurnal.* 1980; 6: 380–1 (In Russ.).]
- Yan Q, Clark JI, Wright TN, Sage EH. Alterations in the lens capsule contribute to cataractogenesis in SPARC-null mice. *J Cell Sci.* 2002; 115 (Pt13): 2747–56. doi: 10.1242/jcs.115.13.2747
- Jaffe NS, Horwitz J. Lens alteration. In: Podos SM, Yanoff M. *Textbook of Ophthalmology. Volume 3: Lens and Cataract.* New York: Gower Medical Publishing; 1992; 8: 1–8.
- Ermis SS, Öztürk K, Inan ÜÜ. Comparing the efficacy and safety of phacoemulsification in white mature and other types of senile cataracts. *Br J Ophthalmol.* 2003; 87 (11): 1356–9. doi:10.1136/bjo.87.11.1356
- Bhattacharjee K, Bhattacharjee H, Goswami BJ, Sarma P. Capsulorhexis in intumescent cataract. *J Cataract Refract Surg.* 1999; 25 (8): 1045–7. doi:10.1016/S0886-3350(99)00123-6
- Николашин С.И., Фабрикантов О.Л., Цуканкова М.А., Пирогова Е.С. Хирургическое лечение зрелой набухающей катаракты. *Вестник офтальмологии.* 2016; 132 (2): 62–8. [Nikolashin S.I., Fabrikantov O.L., Tsukanova M.A., Pirogova E.S. Surgical treatment of mature intumescent cataract. *Vestnik oftal'mologii.* 2016; 132 (2): 62–8 (In Russ.).] doi: 10.17116/oftalma2016132262-68
- Basti S. Different faces of the white cataract: a phaco surgeon's perspective. *Aust NZ J Ophthalmol.* 1999; 27 (1): 53–6. doi: 10.1046/j.1440-1606.1999.00150.x
- Gimbel HV. Two-stage capsulorhexis for endocapsular phacoemulsification. *J Cataract. Refract. Surg.* 1990; 16 (2): 246–9. doi.org/10.1016/s0886-3350(13)80739-0
- Пирогова Е.С., Фабрикантов О.Л., Николашин С.И. Хирургическое лечение зрелой набухающей катаракты. *Современные технологии в оф-*

- thalmologii.* 2016; 4: 174–7. [Pirogova E.S., Fabrikantov O.L., Nikolashin S.I. Surgical treatment of mature intumescent cataract. *Sovremennye tekhnologii v oftal'mologii.* 2016; 4: 174–7 (In Russ.).]
- Фабрикантов О.Л., Пирогова Е.С., Николашин С.И. Оптимизированная технология фактоэмульсификации морганиевой катаракты. *Офтальмология.* 2018; 15 (2S): 160–5. [Fabrikantov O.L., Pirogova E.S., Nikolashin S.I. Technique for optimizing morgagnian cataract phacoemulsification. *Ophthalmology in Russia.* 2018; 15 (2S): 160–5 (In Russ.).] doi: 10.18008/1816-5095-2018-2S-160-165
- Figueiredo CG, Figueiredo J, Figueiredo G. Brazilian technique for prevention of the Argentinean flag sign in white cataract. *J Cataract Refract Surg.* 2012; 38 (9): 1531–6. doi: 10.1016/j.jcrs.2012.07.002
- Centurion V, Leal EB, Lacava AC. O exame de imagem do segmento anterior no diagnostico de certeza da catarata branca intumescente [Image test in the sure diagnosis of intumescent white cataract]. *Rev Bras Oftalmol.* 2008; 67 (5): 236–42. doi: 10.1590/S0034-72802008000500007
- Braziticos PD, Tsinopoulos IT, Papadopoulos NT, Fotiadis K, Stangos NT. Ultrasonographic classification and phacoemulsification of white senile cataracts. *Ophthalmology.* 1999; 106 (11): 2178–83. doi:10.1016/S0161-6420(99)90502-X
- Бочкарева А.А., Баженов И.С., Тер-Арутюнова Н.А. Биомикроскопические и морфологические параллели при перезрелой катаракте. В кн.: *Вопросы теоретической науки и практической медицины.* Ростов-на-Дону: Изд-во Ростовского университета; 1965: 159–63. [Bochkareva A.A., Bazhenov I.S., Ter-Arutyunova N.A. Biomicroscopic and morphologic parallels in hypermature cataract. In: *Questions of theoretical science and practical medicine.* Rostov-na-Donu: Rostov University publishing; 1965: 159–63 (In Russ.).]
- Тахчиди Х.П., Егорова Э.В., Толчинская А.И. *Интраокулярная коррекция в хирургии осложненных катаракт.* Москва: Издательский центр «Микрохирургия глаза»; 2004. [Takhchidi Kh.P., Egorova E.V., Tolchinskaya A.I. *Intraocular correction in complicated cataract surgery.* Moscow: Eye microsurgery; 2004 (In Russ.).]
- Фабрикантов О.Л., Николашин С.И., Пирогова Е.С. Способ хирургического лечения набухающей катаракты. Патент РФ № 2591641; 2016. [Fabrikantov O.L., Nikolashin S.I., Pirogova E.S. The way to operate intumescent cataract. Patent RU N 2591641; 2016 (In Russ.).]
- Pau H, Novotny GE, Kern W. The lenticular capsule and cellular migration in anterior capsular cataract. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 1986; 224 (2): 118–21. doi.org/10.1007/bf02141482
- Pavlin CJ, Harasiewicz K, Sherar M, Foster S. Subsurface ultrasound microscopic imaging of the intact eye. *Ophthalmology.* 1990; 97 (2): 244–50. doi:10.1016/S0161-6420(90)32598-8
- Пальмер П.Е., ред. *Руководство по ультразвуковой диагностике.* Москва: Медицина; 2000 [Palmer P.E., ed. *Guidance to ultrasound diagnosis.* Moscow: Medicine; 2000 (In Russ.).]
- Шуко А.Г., Жукова С.И., Юрьева Т.Н. *Ультразвуковая диагностика в офтальмологии.* Москва: Офтальмология; 2013. [Shchuko A.G., Zhukova S.I., Yur'eva T.N. *Ultrasound diagnosis in ophthalmology.* Moscow: Ophthalmology; 2013 (In Russ.).]
- Тахчиди Х.П., Егорова Э.В., Узунян Д.Г. *Ультразвуковая биомикроскопия в диагностике патологии переднего сегмента глаза.* Москва: Издательский центр «Микрохирургия глаза»; 2007. [Takhchidi Kh.P., Egorova E.V., Uzunyan D.G. *Ultrasound biomicroscopy in the diagnosis of the anterior ocular segment.* Moscow: Eye microsurgery; 2007 (In Russ.).]
- Лексуктина Е.В., Крылов В.А., Копеева В.Г. Использование лазерной энергии Nd:YAG-лазера 1,44 мкм в хирургии перезрелых катаракт. *Офтальмохирургия.* 2005; 3: 16–9. [Leksutkina E.V., Krylov V.A., Kopeeva V.G. Nd:YAG-laser 1.44 µm in hypermature cataract surgery. *Oftal'mokhirurgiya.* 2005; 3: 16–9 (In Russ.).]
- Николашин С.И., Фабрикантов О.Л. Показания к расширению узкого ригидного зрачка при фактоэмульсификации катаракты на глаукомных глазах в зависимости от исходного состояния глаза. *Вестник Тамбовского университета.* 2014; 19 (4): 1186–92. [Nikolashin S.I., Fabrikantov O.L. Indications for narrow rigid pupil dilatation in cataract phacoemulsification in glaucomatous eyes depending on initial state of eye. *Vestnik Tambovskogo universiteta.* 2014; 19 (4): 1186–92 (In Russ.).]
- Пирогова Е.С., Фабрикантов О.Л., Николашин С.И. Оптимизация технологии фактоэмульсификации при осложненной катаракте с подвывихом хрусталика. *Вестник офтальмологии.* 2021; 137 (5): 78–85. [Pirogova ES, Fabrikantov OL, Nikolashin SI. Optimization of phacoemulsification in complicated cataract with lens subluxation. *Vestnik oftal'mologii.* 2021; 137 (5): 78–85 (In Russ.).] doi: 10.17116/oftalma202113705178
- Hua X, Dong Y, Wang L, et al. Intraocular lens implantation performed first to protect the posterior capsule in Morgagnian cataracts during phacoemulsification. *Int J Ophthalmol.* 2019; 12 (7): 1215–8. doi: 10.18240/ijo.2019.07.25

27. Пирогова Е.С., Николашин С.И., Фабрикантов О.Л., Курбатова В.А. Определение оптимальных размеров капсулорексиса при подвывихе хрусталика для осуществления наилучшей фиксации капсульного мешка. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2020; 16 (1): 253–8. [Pirogova E.S., Nikolashin S.I., Fabrikantov O.L., Kurbatova V.A. Determination of properly sized capsulorhexis in lens subluxation to perform the best capsular bag fixation. *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal*. 2020; 16 (1): 253–8 (In Russ.)].
28. Фабрикантов О.Л., Николашин С.И., Пирогова Е.С. Симптом «патологической подвижности» задней капсулы. *Офтальмохирургия*. 2018; 3: 13–8. [Fabrikantov O.L., Nikolashin S.I., Pirogova E.S. The symptom of the posterior capsule pathological mobility. *Ofal'mokhirurgiya*. 2018; 3: 13–18 (In Russ.)]. doi: 10.25276/0235-4160-2018-3-13-18
29. Kumar DA, Agarwal A, Prakash G, et al. IOL Scaffold technique for posterior capsule rupture. *J Cataract Refract Surg*. 2012; 28 (5): 314–5. doi: 10.3928/1081597X-20120413-01
30. Parkash RO, Mahajan S, Parkash TO, Nayak V. Intraocular lens scaffold technique to prevent posterior capsule rupture in cases of Morgagnian cataract. *J Cataract Refract Surg*. 2017; 43 (1): 8–11. doi: 10.1016/j.jcrs.2016.12.008
31. Parkash RO, Mahajan S, Parkash TO, Parkash TO, Rai M. Nuclear scaffold: Three – dimensional indigenous capsular bad support combined with IOL scaffold and capsular tension ring to prevent posterior capsule rupture in zonulopathy. *J Cataract Refract. Surg*. 2019; 45 (12): 1696–1700. doi: 10.1016/j.jcrs.2019.08.046
32. Titiyal JS, Sinha R, Sharma N, Vajpayee RB. Postage stamp multiple anterior capsulorhexisotomies in pediatric cataract surgery. *BMC Ophthalmol*. 2005; 5: 3. doi: 10.1186/1471-2415-5-3
33. Gimbel HV, Neuhann T. Continuous curvilinear capsulorhexis (letter). *J Cataract Refract Surg*. 1991; 17 (1): 110–1. doi: 10.1016/s0886-3350(13)81001-2
34. Van der Meulen IJ, Engelbrecht LA, Van Riet TC, et al. Contributions of the 152 capsulorhexis to straylight. *Arch Ophthalmol*. 2009; 127 (10): 1290–5. doi: 10.1001/archophthalmol.2009.255

Вклад авторов в работу: Е.С. Пирогова — сбор, обработка и анализ данных, написание текста; О.Л. Фабрикантов — концепция и дизайн исследования, научное редактирование; С.И. Николашин — анализ данных, написание и редактирование текста.

Authors' contribution: E.S. Pirogova — data collection, processing and analysis, writing of the article; O.L. Fabrikantov — concept design and scientific editing of the article; S.I. Nikolashin — data analysis, writing and editing of the article.

Поступила: 04.02.2022. Переработана: 16.06.2022. Принята к печати: 19.07.2022

Originally received: 04.02.2022. Final revision: 16.06.2022. Accepted: 19.07.2022

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

¹ Тамбовский филиал ФГАУ НМИЦ «МНТК "Микрохирургия глаза" им. академика С.Н. Федорова» Минздрава России, Рассказовское шоссе, д. 1, Тамбов, 392000, Россия

² ФГБОУ ВО «Тамбовский государственный университет им. Г.Р. Державина», Медицинский институт, ул. Интернациональная, д. 33, Тамбов, 392000, Россия

Елена Сергеевна Пирогова — врач-офтальмолог¹, ORCID 0000-0001-6994-5967

Олег Львович Фабрикантов — д-р мед. наук, профессор, директор¹, заведующий кафедрой офтальмологии², ORCID 0000-0003-0097-991X

Сергей Иванович Николашин — канд. мед. наук, заведующий научным отделом¹, доцент кафедры офтальмологии², ORCID 0000-0002-2491-9658

Для контактов: Сергей Иванович Николашин,
naukatmb@mail.ru

¹ S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Tambov Branch, 1, Rasskazovskoe Highway, Tambov, 392000, Russia

² G.R. Derzhavin Tambov State University, Medical Institute, 33, Internatsionalnaya St., Tambov, 392000, Russia

Elena S. Pirogova — ophthalmologist¹, ORCID 0000-0001-6994-5967
Oleg L. Fabrikantov — Dr. of Med. Sci., professor, director¹, head of chair of ophthalmology², ORCID 0000-0003-0097-991X

Sergey I. Nikolashin — Cand. of Med. Sci., head of the scientific department¹, associate professor of ophthalmology department², ORCID 0000-0002-2491-9658

Contact information: Sergey I. Nikolashin,
naukatmb@mail.ru



<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-2-83-91>

Применение комбинированного препарата интерферона альфа-2b в комплексной терапии герпетических кератитов у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию

А.В. Суров¹✉, М.В. Медведева², С.Ф. Сагирова³, Т.Н. Константинова⁴, Л.В. Габатова⁵, О.Г. Мороз¹

¹ ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, ул. Ленина, д. 12, Омск, 644099, Россия

² БУЗ Омской области «Клиническая офтальмологическая больница им. В.П. Выходцева», ул. Декабристов, д. 41, Омск, 644024, Россия

³ ФГБУЗ «Западно-Сибирский медицинский центр» ФМБА России, ул. Красный Путь, д. 127, к. 1, Омск, 644033, Россия

⁴ БУЗ Омской области «Городская поликлиника № 10», ул. Моторная, д. 7б, Омск, 644109, Россия

⁵ БУЗ Омской области «Городская больница № 2», 3-я Транспортная улица, 1, Омск, 644021, Россия

Цель работы — оценка эффективности применения комбинированного лекарственного препарата рекомбинантного интерферона альфа-2b (Офтальмоферон) в форме глазных капель в комплексной терапии герпетического кератита у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию, вызванную SARS-CoV-2. **Материал и методы.** В группу исследования включены 53 человека от 18 до 74 лет (средний возраст — $46,0 \pm 7,8$ года), обратившихся с жалобами на снижение зрения, покраснение, боль в глазу, слезотечение, светобоязнь, чувство инородного тела под веком. Критериями отбора и включения пациентов стали: выявление при биомикроскопии инфильтрата роговицы, характерного для герпетического кератита; герпетическая инфекция, выявленная методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в соскобе роговицы пораженного глаза; наличие в анамнезе перенесенной коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2, подтвержденной методом ПЦР. Выделены 2 группы наблюдения. Пациенты 1-й группы ($n = 32$) начали получать комплексную терапию с применением препарата интерферона альфа-2b (Офтальмоферон®, капли глазные) на ранних стадиях заболевания (от 1-го до 7-го дня появления жалоб). Пациенты 2-й группы ($n = 21$) получали комплексную терапию с применением Офтальмоферона на более поздних стадиях (от 14-го дня появления жалоб). В ходе динамического наблюдения за пациентами оценивали эффективность и переносимость препарата Офтальмоферон®. **Результаты.** В 79,2% ($n = 42$) случаев от общего числа пациентов, получавших Офтальмоферон в комплексной терапии герпетического кератита, отмечалась положительная динамика: постепенное улучшение остроты зрения, уменьшение (или исчезновение) светобоязни, слезотечения, боли в глазу. В 20,8% ($n = 11$) случаев от общего числа пациентов, преимущественно при позднем начале терапии, эффективность лечения была значительно ниже, заболевание длилось дольше и сопровождалось вовлечением в процесс сосудистой оболочки глаза, возникновением более грубых помутнений на месте инфильтрата роговицы. При позднем назначении этиотропной терапии наблюдалось распространение воспалительного процесса в более глубокие слои роговицы, вплоть до развития язвы роговицы с перфорацией, что потребовало проведения оперативного вмешательства. **Заключение.** Этиотропное лечение герпетического кератита у пациентов, перенесших COVID-19, начатое в первые дни заболевания, позволяет быстро купировать воспалительный процесс и предотвратить его распространение в более глубокие слои роговицы. Лекарственный препарат Офтальмоферон® — высокоэффективное средство этиотропного лечения кератита, вызванного герпесвирусами. В пользу широкого применения Офтальмоферона в комплексной терапии герпетического кератита говорит также высокая комплаентность пациентов к данному препарату.

Ключевые слова: герпетический кератит; герпесвирус; COVID-19; интерферон альфа-2b; Офтальмоферон®; глазные капли

Конфликт интересов: отсутствует.

Прозрачность финансовой деятельности: авторы не имеют финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Для цитирования: Суров А.В., Медведева М.В., Сагирова С.Ф., Константинова Т.Н., Габатова Л.В., Мороз О.Г. Применение комбинированного препарата интерферона альфа-2b в комплексной терапии герпетических кератитов у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию. Российский офтальмологический журнал. 2023; 16 (2): 83-91. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-2-83-91>

The use of combined interferon alpha-2b-based medicine in the complex treatment of herpetic keratitis in patients after coronavirus infection

Alexander V. Surov¹ ✉, Maria V. Medvedeva², Sazida F. Sagirova³, Tatiana N. Konstantinova⁴, Larisa V. Gabatova⁵, Olga G. Moroz¹

¹ Omsk State Medical University, 12, Lenin St., Omsk, 644099, Russia

² V.P. Vykhodtsev Clinical Ophthalmology Hospital, 41, Dekabristov St., Omsk, 644024, Russia

³ West Siberian Medical Center, 127, bldg. 1, Krasny Put St., Omsk, 644033, Russia

⁴ Omsk City Polyclinic No. 10, 7B, Motornaya St., Omsk, 644109, Russia

⁵ Omsk City Hospital No. 2, 1, 3rd Transportnaya St., Omsk, 644021, Russia

Purpose: to assess the effectiveness of the combined interferon alpha-2b-based medicine (Ophtalmoferon, eye drops) in the complex treatment of herpetic keratitis in patients who had coronavirus infection caused by SARS-CoV-2. **Materials and methods.** The study group included 53 people aged 18 to 74 years (mean age 46.0 ± 7.8 years) with the following complaints: decreased vision, redness, eye pain, lacrimation, photophobia and foreign body sensation under the eyelid. Criteria for selection and inclusion of patients were: typical for herpetic keratitis corneal infiltrates detected by biomicroscopy; herpetic infection detected by Polymerase Chain Reaction (PCR) in the affected eye corneal scrape; a medical history of the novel coronavirus infection confirmed by PCR. The patients were divided into two groups. Group 1 ($n = 32$) received complex treatment with the combined interferon alpha-2b-based medicine (Ophtalmoferon®, eye drops) at early stages of the disease (from the 1st to 7th day after the first complaints). Group 2 ($n = 21$) received complex treatment with Ophtalmoferon® at later stages (from the 14th day of the first complaints). The effectiveness and tolerability of Ophtalmoferon were assessed during the dynamic monitoring of the patients. **Results.** A positive trend was noted in 79.2 % ($n = 42$) of all patients who received Ophtalmoferon for the complex treatment of herpetic keratitis: a gradual improvement in visual acuity, reduction or disappearance of photophobia, lacrimation and eye pain. In 20.8 % ($n = 11$) of all cases, mostly related to the late start of etiopathological therapy, the treatment effectiveness was lower, the disease lasted longer and was accompanied by the involvement of the choroid, the development of more severe opacities in the place of corneal infiltrates. Due to later start of etiopathological therapy the inflammatory process affected deeper layers of the cornea up to the development of corneal ulcer with perforation, which required surgical intervention. **Conclusion.** The etiopathological treatment of herpetic keratitis in patients after COVID-19, if started in the first days of the disease, can quickly stop the inflammatory process and prevent its spread to deeper layers of the cornea. Ophtalmoferon is a highly effective medicine for etiopathological treatment of keratitis caused by herpesviruses. Due to high patient compliance, Ophtalmoferon can be recommended for wide use in the complex therapy of herpetic keratitis.

Keywords: herpetic keratitis; herpes virus; COVID-19; interferon alpha-2b; Ophtalmoferon®; eye drops

Conflict of interests: the authors declare no conflict of interest.

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

For citation: Surov A.V., Medvedeva M.V., Sagirova S.F., Konstantinova T.N., Gabatova L.V., Moroz O.G. The use of combined interferon alpha-2b-based medicine in the complex treatment of herpetic keratitis in patients after coronavirus infection. Russian ophthalmological journal. 2023; 16 (2): 83-91 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-2-83-91>

В структуре офтальмологических заболеваний ведущее место занимают воспалительные заболевания роговой оболочки глаза [1]. Среди этиологических факторов, вызывающих кератит, первое место принадлежит вирусам, причем чаще всего воспаление роговицы провоцируется группой герпесвирусов [1, 2]. Первичное поражение глаз герпесвирусами — первичный офтальмогерпес — может встречаться у пациентов со скомпрометированной иммунной системой, часто у детей в возрасте от 6 мес до 5 лет и у взрослых от 16 до 25 лет; возбудителями преимущественно оказываются вирусы простого герпеса [3]. Клиническая картина первичного офтальмогерпеса может дополняться внеглазными проявлениями: вовлечением в воспалительный процесс кожи, век, слизистой оболочки полости рта. Для рецидивирующего офтальмогерпеса характерны проявления в виде блефароконъюнктивита, везикулезного и древовидного кератита, рецидивирующей эрозии роговой оболочки, эписклерита, увеита. При этом доминирующей формой герпетической ин-

фекции глаз остается кератит [3]. Объективно для него характерно образование точечных инфильтратов роговицы с последующим формированием везикул и пузырьков. Выделяют различные формы герпетического кератита: древовидную, древовидную с поражением стромы и картообразную [3, 4]. В комплексном лечении применяют противовирусные средства в качестве этиотропной терапии, а также препараты, улучшающие трофику роговицы и способствующие восстановлению баланса слезной жидкости [4]. Герпетический кератоувеит — заболевание, при котором помимо кератита в воспалительный процесс вовлекается сосудистая оболочка глаза [1, 4]. Лечение кератоувеита включает противовирусные и противовоспалительные лекарственные средства местного действия, в тяжелых случаях в остром периоде показано применение глюкокортикостероидов [4, 5]. В то же время осложнением кератитов и кератоувеитов герпесвирусной этиологии является язва роговицы с достаточно быстрым присоединением бактериальной и грибковой суперинфек-

ции. При отсутствии адекватного лечения подобной язвы смешанной этиологии может развиваться некроз ткани в зоне инфильтрации с последующей перфорацией роговицы [4]. В связи с этим в комплексную терапию как можно раньше включают противовирусные препараты местного и системного действия, используют местное неспецифическое противовоспалительное лечение. В случае присоединения бактериальной или грибковой суперинфекции показано применение антибактериальных или противогрибковых препаратов местного и системного действия [6].

В последние годы стали появляться сообщения о реактивации герпесвирусных инфекций на фоне COVID-19, приводящих к тяжелым осложнениям коронавирусной инфекции [7, 8]. Это прежде всего связано с формирующимся у данной категории пациентов вторичным иммунодефицитом. Вирус SARS-CoV-2 тропен ко многим органам и тканям организма, что обуславливает разнообразие клинических проявлений COVID-19. Кроме того, известно, что глазная поверхность может служить входными воротами для COVID-19 [9], а это, в свою очередь, может способствовать реактивации герпесвирусов с формированием кератита/язвы роговицы с торпидным течением и присоединением вторичной инфекции. В офтальмологии рассмотрены клинические случаи поражения внутренних оболочек и заднего отрезка глаза, однако чаще фигурируют заболевания переднего отрезка глаза, связанные с COVID-19 [10], с развитием тяжелых форм воспаления органа зрения, в том числе кератитов и кератоувеитов, которые характеризуются атипичной клинической картиной, длительным торпидным течением, рецидивами и плохо прогнозируемым исходом [11]. Данный факт свидетельствует о необходимости проведения ранней этиотропной терапии герпесвирусных кератитов в дебюте заболевания на фоне COVID-19 с целью профилактики осложнений при присоединении вторичной инфекции, предотвращения утраты зрительных функций.

Среди этиотропных противовирусных средств местного действия, используемых в том числе при герпесвирусной офтальмопатологии, широкое применение нашли препараты рекомбинантного интерферона (ИФН) альфа, полученные методами генной инженерии, а потому безопасные (с высокой степенью очистки) и полностью идентичные природному ИФН по аминокислотному составу [4–6, 12]. Стабильная жидкая форма рекомбинантного ИФН альфа-2b в виде готовых глазных капель (Офальмоферон®), впервые созданная в России, уже давно и успешно применяется в офтальмологической практике, завоевав признание специалистов широкого профиля [4, 12, 13]. Препарат ИФН альфа-2b обладает неспецифическим иммуномодулирующим и противовирусным действием и рекомендован в составе комплексной терапии заболеваний глаз различной этиологии [4, 13, 14]. На модели экспериментального герпетического кератита препарат обеспечивал выраженный профилактический и лечебный эффект при монотерапии, значительно ускоряя сроки эпителизации роговицы. В клинических исследованиях Офальмоферон® оказывал выраженный терапевтический эффект в лечении всех клинических форм герпетических поражений глаз: при кератитах (эпителиальном, картообразном, стромальном), герпетической язве роговицы, кератоувеитах, увеитах. Так, при сравнительном исследовании 80 больных с герпетическим кератитом полная эпителизация и резорбция инфильтрации стромы завершилась раньше в группе, получавшей препарат, чем в группе контроля [15].

ЦЕЛЬ работы — оценка эффективности применения комбинированного лекарственного препарата рекомби-

нантного ИФН альфа-2b (Офальмоферон®, капли глазные) для лечения герпетического кератита у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию, вызванную SARS-CoV-2.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проспективное исследование, проведенное на базе БУЗОО КОБ им. В.П. Выходцева г. Омска, профильного медицинского учреждения для лечения различной офтальмопатологии, включало 53 пациента в возрасте 18–74 лет (средний возраст — $46,0 \pm 7,8$ года).

Критерии включения в исследование были следующими:

- выявленные при первичном обращении: герпетический кератит или кератоувеит с атипичной клинической картиной, торпидным течением, а также язва роговицы герпесвирусной этиологии, подтвержденные методом полимеразной цепной реакции (ПЦР);
- наличие в анамнезе перенесенной коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2, подтвержденной методом ПЦР, накануне или за несколько недель до возникновения настоящего заболевания;
- подписанное информированное добровольное согласие пациента.

Были сформированы 2 группы пациентов. Первая группа ($n = 32$) включала пациентов, обратившихся за медицинской помощью в течение первой недели от начала заболевания и получавших комплексную терапию с включением Офальмоферона начиная со дня обращения. Во вторую группу ($n = 21$) вошли пациенты, обратившиеся в лечебную организацию от 14-го дня с начала заболевания и начавшие комплексную терапию с комбинированным лекарственным препаратом ИФН альфа-2b со дня обращения. До обращения пациенты обеих групп наблюдения проходили лечение местными антибактериальными и кератопротекторными препаратами в поликлинике по месту жительства с отрицательной динамикой. Противовирусная терапия пациентам обеих групп до обращения в БУЗОО КОБ им. В.П. Выходцева не проводилась.

На фоне проводимого лечения и в ходе динамического наблюдения за состоянием пациентов оценивалась эффективность и переносимость препарата Офальмоферон®.

Критерии исключения были следующими:

- отсутствие согласия пациентов на применение исследуемого препарата;
- самостоятельный отказ пациента от участия в исследовании на любом этапе;
- развитие неблагоприятных эффектов;
- ухудшение состояния пациента, требующее назначения других препаратов, не предусмотренных в дизайне исследования.

Эффективность терапии оценивалась на контрольных осмотрах по следующим критериям:

- субъективные: светобоязнь, чувство инородного тела, слезотечение, боль в глазу;
- объективные: острота зрения, наличие и выраженность блефароспазма, наличие и степень выраженности инъекции конъюнктивы, состояние инфильтрата роговицы.

Субъективную симптоматику оценивали по результатам анкетирования пациентов, включающего оценку выраженности симптомов по 3-балльной шкале, где 0 — симптоматика отсутствует, 1 — слабовыраженная симптоматика, 2 — умеренно выраженная симптоматика, 3 — сильно выраженная симптоматика.

Оценка переносимости препарата производилась на контрольных осмотрах путем опроса пациентов. Пациенты

могли оценивать переносимость препарата как «хорошую», «удовлетворительную» и «неудовлетворительную».

Диагноз «новая коронавирусная инфекция, вызванная SARS-CoV-2» был подтвержден лабораторным методом, пациенты предоставляли медицинскую документацию с результатом ПЦР-диагностики. Большинство пациентов, включенных в исследование, перенесли COVID-19 накануне или за несколько недель до появления жалоб, связанных с герпетическим кератитом ($n = 39$, 73,6%); часть пациентов ($n = 14$, 26,4%) перенесла COVID-19 в течение года до появления жалоб; 45,3% ($n = 24$) пациентов перенесли COVID-19 однократно, 54,7% ($n = 29$) переболели COVID-19 2 раза и более в период с марта 2020 г. по сентябрь 2022 г.

Диагноз «герпетическая инфекция» был подтвержден методом ПЦР в соскобе роговицы больного глаза.

Первичный осмотр пациентов осуществлялся в условиях поликлинического приема или приема в кабинете неотложной помощи. У пациентов объективно выявляли признаки воспалительного процесса в роговице (наличие древовидного или картообразного инфильтрата), что характерно для герпесвирусной инфекции, в большей степени для вируса простого герпеса I типа. Острота зрения на момент первичного обращения у пациентов 1-й группы составила $0,40 \pm 0,15$, у пациентов 2-й группы — $0,06 \pm 0,04$. Контрольный осмотр для клинической оценки субъективного и объективного состояния пациентов был назначен на 5, 10 и 14-й день (I, II, III контрольный осмотр) от момента первичного осмотра и назначения комплексной терапии. Объективные клинические проявления в группах наблюдения на момент первичного приема представлены в таблице 1.

Пациенты с поверхностной формой герпетического кератита наблюдались в амбулаторных условиях, лечение пациентов с глубокими формами кератита осуществлялось в стационаре. В состав проводимого амбулаторного лечения был включен комбинированный лекарственный препарат ИФН альфа-2b (Офальмоферон®, капли глазные) в виде инстилляций 6–8 раз в день. Дополнительно при выраженном болевом синдроме и яркой конъюнктивальной инъекции глаза, что свидетельствовало об активном воспалении, назначали местные нестероидные противовоспалительные средства (бромфенак) раз в день, местные антибактериальные средства широкого спектра или антисептики в глазных каплях 3–4 раза в день. Применялись также слезозаместители и репаранты местного действия при наличии показаний.

Комплексное лечение в стационарных условиях, помимо вышеперечисленных препаратов, включало в себя применение противовирусных препаратов в виде субконъюнктивальных инъекций (препарата ИФН альфа-2b человеческого рекомбинантного для субконъюнктивального введения) раз в день в течение 10 дней, антибактериальных средств широкого спектра действия под конъюнктиву

и системно до 2 раз в день, мидриатиков в виде глазных капель и в субконъюнктивальных инъекциях 2 раза в день. При выраженной увеальной симптоматике применялись глюкокортикостероиды внутривенно и субконъюнктивально раз в день, под контролем состояния роговицы до снижения интенсивности увеального процесса. Дополнительно применялось физиотерапевтическое лечение: электрофорез с атропином, гентамицином, хлористым кальцием, натрия хлоридом, магнитотерапия с йодистым калием, диклофенаком, лазеротерапия: воздействие на роговицу гелий-неонового лазера с репарантами.

В базовую терапию, которую получали все пациенты 1-й и 2-й группы, входили мидриатики в виде глазных капель и Офальмоферон. Системно в качестве базисной терапии герпесвирусной инфекции с момента первичного осмотра был назначен синтетический аналог ациклического пуринового нуклеозида ацикловир в таблетированной форме в дозировке 200 мг 5 раз в день в течение 10 дней. Назначение дополнительных препаратов осуществлялось по показаниям в зависимости от клинической картины на момент первичного обращения. Назначение и первое применение Офальмоферона осуществляли на первичном приеме под контролем офтальмолога, кратность применения составляла по 1–2 капли 6–8 раз в день (каждые 2–3 ч в течение 10 сут) до купирования симптомов. Контрольные осмотры включали оценку субъективной и объективной симптоматики по результатам осмотра офтальмолога.

Основными показателями, определяющими эффективность препарата рекомбинантного ИФН альфа-2b, являлись: улучшение субъективной и объективной симптоматики после назначения Офальмоферона, возможность отмены ранее назначенных препаратов на фоне применения Офальмоферона с сохранением положительной динамики.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Пациенты 1-й группы, получавшие комплексную терапию с применением Офальмоферона, на момент первого контрольного осмотра (на 5-й день от начала лечения) демонстрировали положительную динамику. Субъективно уменьшалась интенсивность светобоязни, слезотечения, боль в глазу снизилась до умеренной или незначительной, чувство инородного тела стало менее выраженным и непостоянным. Объективно отмечалось повышение остроты зрения по сравнению с данными при первичном обращении ($0,7 \pm 0,1$), инфильтрат роговицы стал более прозрачным, поверхностным, уменьшился в размерах, блефароспазм стал менее интенсивным. У 6,25% ($n = 2$) пациентов биомикроскопически отмечались остаточные явления инфильтрата роговицы.

При втором контрольном осмотре (на 10-й день от начала лечения) у пациентов 1-й группы сохранялась положи-

Таблица 1. Данные объективного осмотра пациентов на момент первичного приема
Table 1. Objective patient examination data at initial visit

Группы наблюдения Observation groups	Объективные клинические проявления (первичный осмотр) Objective clinical manifestations (initial examination)			
	древовидный инфильтрат dendritic (tree-like) infiltrate	картообразный инфильтрат geographic (map-like) infiltrate	кератоувеит keratouveitis	язва роговицы corneal ulcer
1 $n = 32$	32 (100 %)	0 (0 %)	5 (15,6 %)	0 (0 %)
2 $n = 21$	17 (81 %)	4 (19 %)	11 (52,4 %)	4 (19 %)

Примечание. Здесь и в таблице 2: n — количество пациентов.

Note. Here and in the table 2: n — number of patients.

тельная динамика. Светобоязнь, боль, слезотечение, чувство инородного тела всеми пациентами оценивались как незначительные или вовсе отсутствовали. Объективно острота зрения составила $0,8 \pm 0,1$, со стороны роговицы инфильтрат имел стойкую тенденцию к рассасыванию, у 31,25% (n = 10) пациентов наблюдались остаточные явления инфильтрата, слабовыраженная инъекция. Блефароспазм отсутствовал у 100% пациентов. Картина полного выздоровления отмечалась у 6,25% (n = 2) пациентов.

На третьем контрольном осмотре (на 14-й день от начала лечения) у 62,5% (n = 20) пациентов 1-й группы отсутствовали жалобы, объективно наблюдалась картина полного выздоровления, острота зрения составила $0,9 \pm 0,1$. У 37,5% (n = 12) пациентов субъективная симптоматика отсутствовала, объективно отмечали остаточные явления поверхностной инъекции, инфильтрата роговицы, острота зрения составила $0,6 \pm 0,1$.

Пациенты 2-й группы, начавшие применять комбинированный лекарственный препарат интерферона альфа-2b (Офтальмоферон®) в составе комплексной терапии от 14-го дня с момента появления жалоб, на первом контрольном осмотре (на 5-й день от начала лечения) демонстрировали умеренную положительную динамику. Субъективно уменьшились жалобы на боль в глазу до слабовыраженной у 81% (n = 17) пациентов; у 19% (n = 4) пациентов интенсивность боли осталась на прежнем уровне. Жалобы на светобоязнь, слезотечение, чувство инородного тела незначительно уменьшились у 71,4% (n = 15) человек, у 28,6% (n = 6) остались на прежнем уровне. Объективно инфильтрат роговицы стал более поверхностным, полупрозрачным, уменьшился в размерах у 14,3% (n = 3) пациентов, острота зрения составила $0,10 \pm 0,05$; инфильтрат остался прежних размеров, но стал полупрозрачным у 28,6% (n = 6) пациентов, острота зрения составила $0,08 \pm 0,02$; инфильтрат роговицы не изменился — у 57,1% (n = 12) человек, острота зрения осталась на прежнем уровне ($0,06 \pm 0,04$). Блефароспазм, инъекция стали чуть менее выраженными.

На момент второго контрольного приема у пациентов в целом сохранялась тенденция к улучшению. Субъективно интенсивность светобоязни, слезотечения уменьшилась до слабой, жалобы на боль в глазу сохранились у 19% (n = 4) пациентов. Острота зрения составила $0,15 \pm 0,05$ у 61,9% (n = 13) пациентов, $0,06 \pm 0,02$ у 38,1% (n = 8) пациентов. Инфильтрат роговицы уменьшился в размерах, стал полупрозрачным у 38,1% (n = 8) пациентов, более поверхностным — у 23,8% (n = 5). Явления кератоувеита стали менее выраженными у 63,6% (n = 7) пациентов с признаками

кератоувеита на момент первичного обращения. У 27,3% (n = 3) пациентов с кератоувеитом объективно состояние не изменилось, у 9,1% (n = 1) отмечалось углубление инфильтрата, огрубление его границ, истончение роговицы в центре инфильтрата.

На момент третьего контрольного осмотра у 9,5% (n = 2) пациентов 2-й группы субъективно и объективно наблюдалась картина полного выздоровления. Острота зрения у 66,6% (n = 14) пациентов составила $0,3 \pm 0,1$, у 28,6% (n = 6) пациентов — $0,09 \pm 0,01$, у 4,8% пациентов (n = 1) — pr. l. certae. Объективные остаточные явления инъекции, инфильтрата роговицы отмечали у 23,8% (n = 5) пациентов при отсутствии субъективных признаков воспаления. Улучшение в виде снижения выраженности жалоб, объективного уменьшения размеров инфильтрата, его интенсивности наблюдали у 62% (n = 13) пациентов. У 28,6% (n = 6) человек сформировалось помутнение роговицы. За весь период наблюдения у одного (4,8%) пациента отмечалось ухудшение с формированием микроперфорации в центре язвы роговицы, что потребовало оперативного вмешательства. Вероятнее всего, ухудшение было связано с поздним обращением пациента за медицинской помощью, отсутствием лечения на догоспитальном этапе, снижением иммунного ответа на фоне перенесенной инфекции COVID-19, что привело к стремительному развитию язвенного инфильтрата роговицы.

Динамика остроты зрения в течение всего периода наблюдения пациентов обеих групп представлена в таблице 2.

Объективные клинические проявления на момент третьего контрольного осмотра у пациентов обеих групп наблюдения приведены на рисунке 1.

Динамика субъективных клинических проявлений в течение всего периода наблюдения приведена на рисунке 2.

Переносимость Офтальмоферона оценивалась на каждом контрольном приеме. По результатам опроса она отмечена как хорошая, самостоятельной отмены препарата пациентами не было. На протяжении всего периода терапии пациенты обеих групп применяли глазные капли Офтальмоферон® согласно схеме назначения. Комплаентность составила 100%.

Учитывая, что получаемое пациентами лечение было комплексным и различным в зависимости от клинической картины, эффективность препарата Офтальмоферон® оценивали по изменению динамики после включения его в терапию. Улучшение объективной и субъективной симптоматики на фоне применения Офтальмоферона в рекомендуемой дозировке с соблюдением кратности приема демонстрирует его эффективность.

Таблица 2. Динамика остроты зрения у пациентов обеих групп в течение периода наблюдения
Table 2. Visual acuity dynamics in both groups during the whole observation period

Группы наблюдения Observation groups	Первичный осмотр Initial examination	Первый контрольный осмотр (5-й день) First control examination (5 day)	Второй контрольный осмотр (10-й день) Second control examination (10 day)	Третий контрольный осмотр (14-й день) Third control examination (14 day)
1 n = 32	$0,40 \pm 0,15$	$0,7 \pm 0,1$	$0,8 \pm 0,1$	$0,7 \pm 0,1$ n = 20
				$0,6 \pm 0,1$ n = 12
2 n = 21	$0,06 \pm 0,04$	$0,10 \pm 0,05$ n = 3	$0,15 \pm 0,05$ n = 13	$0,3 \pm 0,1$ n = 14
		$0,08 \pm 0,02$ n = 6		$0,09 \pm 0,01$ n = 6
		$0,06 \pm 0,04$ n = 12	$0,06 \pm 0,02$ n = 8	Pr. l. Certae n = 1

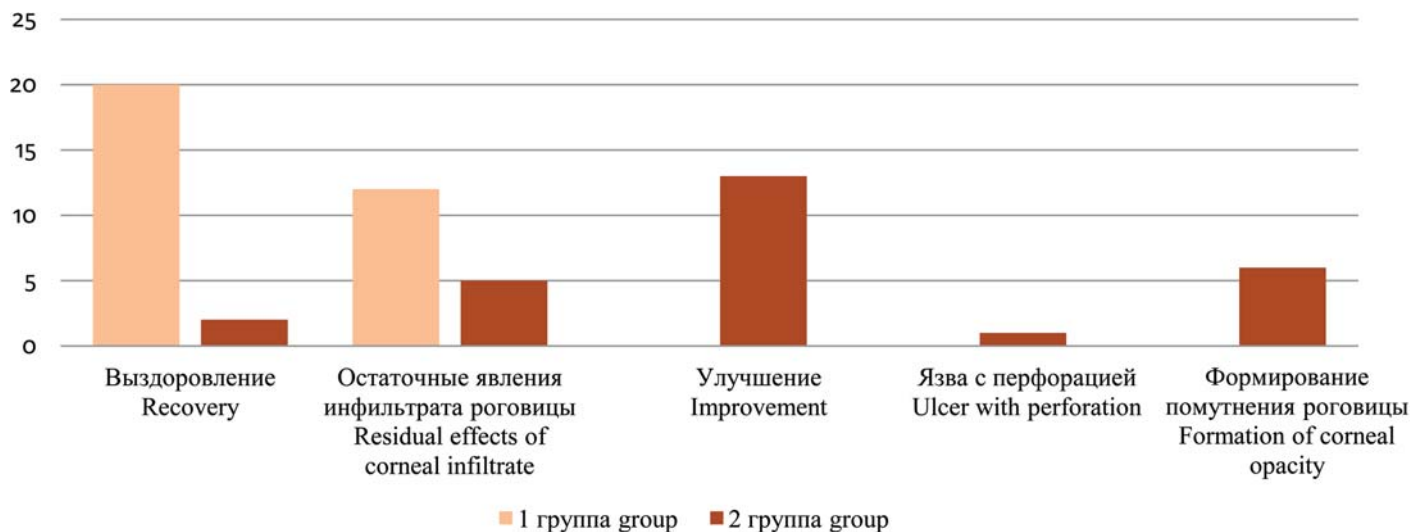
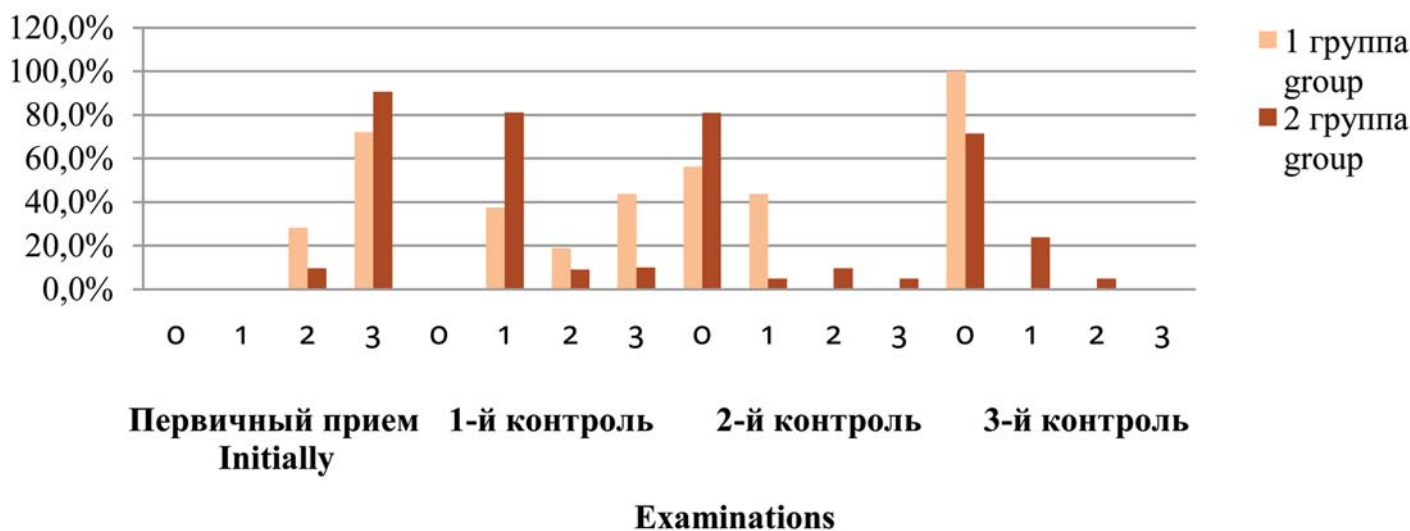
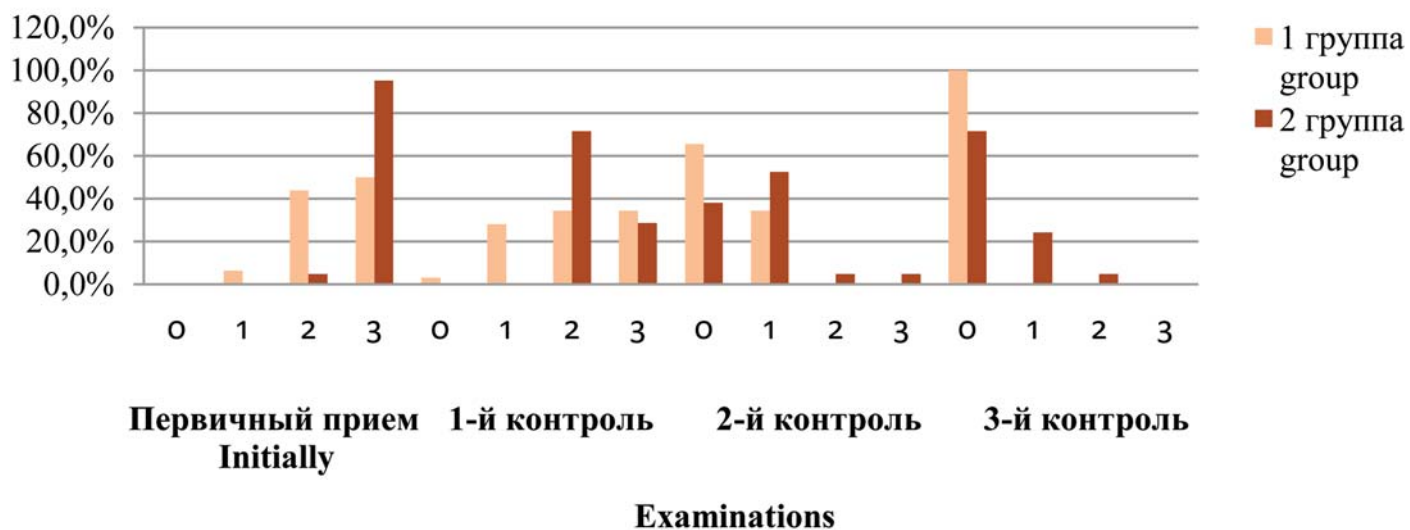


Рис. 1. Объективные клинические проявления у пациентов на момент 3-го контрольного осмотра
Fig. 1. Objective clinical manifestations in patients at 3rd control examination

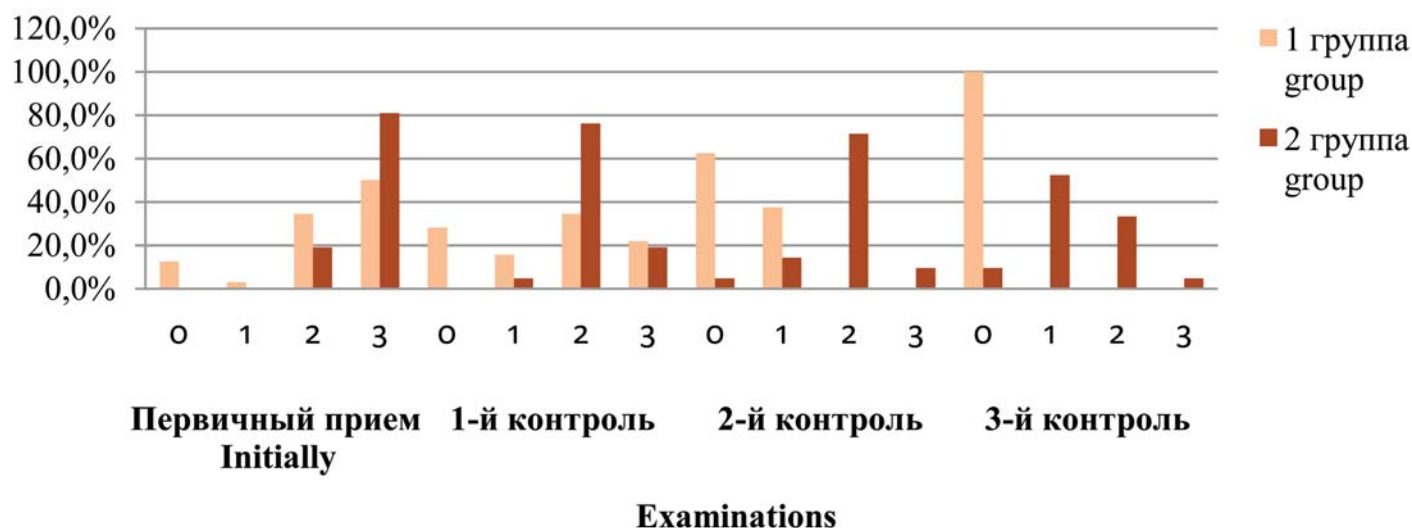
Боль Pain



Светобоязнь Photophobia



Слезотечение Lacrimation



Чувство инородного тела Foreign body sensation

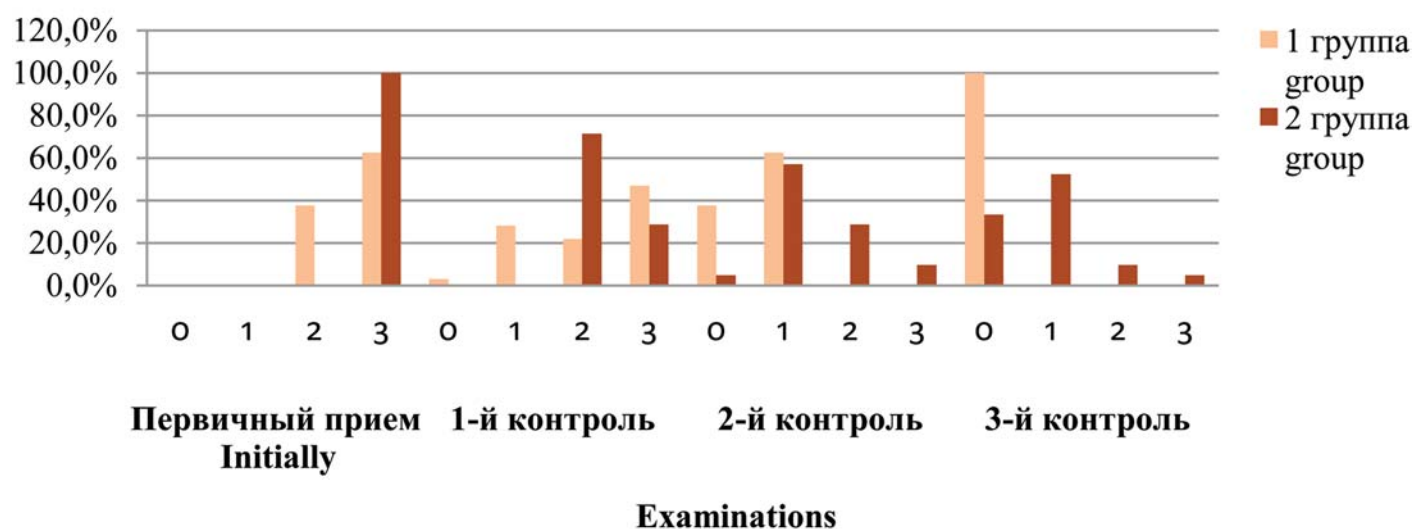


Рис. 2. Динамика субъективных симптомов у пациентов за весь период наблюдения
Fig. 2. Subjective clinical manifestations in patients during the whole observation period

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Реактивация герпесвирусов у пациентов с COVID-19 представляет собой актуальную проблему. Пациентам, перенесшим новую коронавирусную инфекцию, следует уделять пристальное внимание, поскольку они более уязвимы для обострения герпесвирусных заболеваний на фоне ослабленного иммунитета (в результате COVID-опосредованных нарушений в работе иммунной системы).

Включение комбинированного лекарственного препарата ИФН альфа-2b (Офальмоферона) в состав комплексной терапии герпетического кератита у пациентов, перенесших COVID-19, показало его высокую эффективность при хорошей переносимости и отсутствии побочных эффектов, что отражено в многочисленных клинических и пострегистрационных исследованиях [4, 12, 13, 15]. В проведенном нами исследовании подтверждена эффективность Офальмоферона в лечении герпетического кератита у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию, вызванную SARS-CoV-2, что определялось по улучшению субъектив-

ной и объективной симптоматики у пациентов после начала применения данного препарата. Важно отметить, что выраженность положительного эффекта напрямую зависит от сроков начала терапии. При назначении Офальмоферона в первые дни заболевания наблюдалась более яркая положительная динамика, выздоровление наступало в сравнительно ранние сроки, в то время как при позднем включении Офальмоферона в состав комплексной терапии клиническое улучшение наблюдалось позже, лечение было более длительным. Таким образом, своевременное назначение комбинированного лекарственного препарата ИФН альфа-2b в виде глазных капель на ранних сроках заболевания позволяет наиболее эффективно и быстро купировать проявления герпетического кератита даже у пациентов со сниженным иммунным ответом, в том числе после перенесенного COVID-19. Отсутствие побочных эффектов и хорошая переносимость препарата повышают комплаентность пациентов, что позволяет широко применять лекарственный препарат Офальмоферон® (глазные капли) в клинической практике.

В условиях продолжающейся пандемии COVID-19 представляется целесообразным дальнейшее изучение возможностей Офтальмоферона как в комплексной, так и в монотерапии герпетических поражений глаз у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию.

Литература/References

1. Передерий В.А. Глазные болезни. Полный справочник. Москва: Эксмо, 2008. [Perederii V.A. Eye diseases. Complete guide. Moscow: Eksmo, 2008 (In Russ.)].
2. Пяташина О.В., Якуба А.В., Карепин А.Е., Костив В.Я. Анализ частоты, структуры и исходов кератитов различной этиологии. *Современные технологии в офтальмологии*. 2017; 2 (15): 150–3. [Pyatyshina O.V., Yakuba A.V., Karepin A.E., Kostiv V.Ya. Analysis of the frequency, structure and outcomes of keratitis of various etiologies. *Modern technologies in ophthalmology*. 2017; 2 (15): 150–3 (In Russ.)].
3. Чернакова Г.М., Аржиматова Г.Ш., Клешева Е.А., Семенова Т.Б. Офтальмогерпес: этиология, клиническая картина и перспективы терапии (литературный обзор). *Terra Medica*. 2015; 1–2: 61–5. [Chernakova G.M., Arzhimatova G.Sh., Kleshcheva E.A., Semenova T.B. Ophthalmic herpes: etiology, clinical picture and prospects for therapy (literature review). *Terra Medica*. 2015; 1–2: 61–5 (In Russ.)].
4. Мордык А.В., Багисшева Н.В., Небесная Е.Ю. и др. Комбинированный препарат интерферона альфа-2b в комплексной терапии кератитов герпесвирусной этиологии у пациентов с ВИЧ-инфекцией и туберкулезом. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2021; 10 (3): 49–56. [Mordyk A.V., Bagisheva N.V., Nebesnaya E.Yu., et al. Combined preparation of interferon alfa-2b in the complex therapy of keratitis of herpesvirus etiology in patients with HIV infection and tuberculosis. *Infectious diseases: news, opinions, training*. 2021; 10 (3): 49–56 (In Russ.)].
5. Чернакова Г.М., Майчук Д.Ю., Клешева Е.А., Лoshкарева А.О., Семенова Т.Б. Рекомендации по ведению пациентов с герпетическим кератитом/кератouveитом затяжного течения: от проблем к решению. *Офтальмология*. 2019; 16 (4): 537–45. [Chernakova G.M., Maychuk D.Yu., Kleshcheva E.A., Loshkareva A.O., Semenova T.B. Guidelines for the management of patients with herpetic keratitis/keratouveitis in the long term: from problem to solution. *Ophthalmology in Russia*. 2019; 16 (4): 537–45 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2019-4-537-545>
6. Чернакова Г.М., Клешева Е.А., Овсянко А.А. Современная терапия вирусных инфекций глаз. *Ремедиум Приволжье*. 2014; 4 (124): 33. [Chernakova G.M., Kleshcheva E.A., Ovsyanko A.A. Modern therapy of viral eye infections. *Remedium Privolzhye*. 2014; 4 (124): 33 (In Russ.)].
7. Le Balc'h P, Pinceaux K, Pronier C, et al. Herpes simplex virus and cytomegalovirus reactivations among severe COVID-19 patients. *Crit Care*. 2020 Aug 28; 24 (1): 530. doi: 10.1186/s13054-020-03252-3
8. Gold JE, Okyay RA, Licht WE, Hurley DJ. Investigation of long COVID prevalence and its relationship to Epstein-Barr virus reactivation. *Pathogens*. 2021 Jun 17; 10 (6): 763. doi: 10.3390/pathogens10060763
9. Суров А.В., Люфт Е.В., Свиная И.А. COVID-19 и офтальмология: возможно ли инфицирование через конъюнктиву? *Клинический разбор в общей медицине*. 2020; 1: 18–21. [Surov A.V., Lyuft E.V., Svinareva I.A. COVID-19 and ophthalmology: is infection possible through the conjunctiva? *Clinical analysis in general medicine*. 2020; 1: 18–21 (In Russ.)]. doi 10.47407/kr2020.1.1.00003
10. Бровкина А.Ф., Нечеснюк С.Ю., Добросердов А.В. Хориоидит ковидного происхождения — маскаральный синдром меланомы хориоидеи. *Клиническая офтальмология*. 2022; 22 (3): 197–202. [Brovkina A.F., Nechesnyuk S. Yu., Dobroserdov A.V. Choroiditis of covid origin is a masquerade syndrome of melanoma of the choroid. *Clinical ophthalmology*. 2022; 22 (3): 197–202 (In Russ.)]. doi: 10.32364/2311-7729-2022-22-3-197-202
11. Лебедев О.И., Суров А.В., Матненко Т.Ю. и др. Тяжелые заболевания переднего отдела глаза на фоне сопутствующей соматической патологии и COVID-19: клинические случаи в условиях пандемии. *Российский офтальмологический журнал*. 2022; 15 (2S): 129–37. [Lebedev O.I., Surov A.V., Matnenko T.Yu., et al. Severe diseases of the anterior segment of the eye accompanied by somatic pathology and COVID-19: clinical cases under the pandemic. *Russian ophthalmological journal*. 2022; 15 (2 Suppl.): 129–37 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-2-supplement-129-137>
12. Майчук Ю.Ф. Офтальмоферон®. Первые стабильные глазные капли интерферона для лечения герпесвирусных и аденовирусных заболеваний глаз. Москва, 2004. [Maychuk Yu.F. Ophthalmoferon®. The first stable interferon eye drops for the treatment of herpesvirus and adenovirus eye diseases. Moscow, 2004 (In Russ.)].
13. Майчук Ю.Ф., Гапонюк П.Я., Гулиева М.Г., Казаченко М.А., Кричевская Г.И., Майчук Д.Ю., Орловская Л.Е., Щипанова А.И., Яни Е.В. Медико-биологические исследования первого препарата стабильных глазных капель — Офтальмоферон®. *Новые лекарственные препараты*. 2004; 8: 18–23. [Maychuk Y.F., Gaponyuk P.Y., Gulieva M.G., Kazachenko M.A., Krichevskaya G.I., Maychuk D.Y., Orlovskaya L.E., Shpanova A.I., Yani E.V. Medical and biological studies of the first medicine in the form of stable eye drops — Ophthalmoferon®. *New medicinal products*. 2004; 8: 18–23 (In Russ.)].
14. Копеева В.Г. Глазные болезни. Учебник. Издание четвертое, исправленное и дополненное. Москва: Издательство «Офтальмология», 2018. [Kopeeva V.G. Eye diseases. Textbook. Fourth edition, revised and enlarged. Moscow: Ophthalmology Publishing House, 2018 (In Russ.)].
15. Майчук Д.Ю., Майчук Ю.Ф. Офтальмоферон® — 15 лет широкого применения в лечении и профилактике инфекционных заболеваний глаз. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2017; 1: 82–100. [Maychuk D.Yu., Maychuk Yu.F. Ophthalmoferon® — 15 years of widespread use in the treatment and prevention of infectious eye diseases. *Infectious diseases: news, opinions, training*. 2017; 1: 82–100 (In Russ.)].

Вклад авторов в работу: А.В. Суров — разработка цели, методов, дизайна исследования, сбор, анализ и интерпретация данных, подготовка статьи к публикации; М.В. Медведева, С.Ф. Сагирова, Т.Н. Константинова, Л.В. Габатова — сбор данных; О.Г. Мороз — анализ и интерпретация данных, подготовка статьи к публикации.

Authors' contribution: A.V. Surov — development of the objective, methods and study design, data collection, analysis and interpretation, preparation of the article for publication; M.V. Medvedeva, S.F. Sagirova, T.N. Konstantinova, L.V. Gabatova — data collection; O.G. Moroz — data analysis and interpretation, preparation of the article for publication.

Поступила: 03.04.2023. Переработана: 03.05.2023. Принята к печати: 15.05.2023

Originally received: 03.04.2023. Final revision: 03.05.2023. Accepted: 15.05.2023

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, ул. Ленина, д. 12, Омск, 644099, Россия

Александр Владимирович Суров — канд. мед. наук, доцент кафедры офтальмологии

Ольга Григорьевна Мороз — ординатор кафедры офтальмологии БУЗ Омской области «Клиническая офтальмологическая больница им. В.П. Выходцева», ул. Декабристов, д. 41, Омск, 644024, Россия

Мария Валерьевна Медведева — заведующая консультативной поликлиникой

ФГБУЗ «Западно-Сибирский медицинский центр ФМБА России», ул. Красный Путь, д. 127, к. 1, Омск, 644033, Россия

Сазид Фаритовна Сагирова — врач-офтальмолог БУЗ Омской области «Городская поликлиника № 10», ул. Моторная, д. 7Б, Омск, 644109, Россия

Татьяна Николаевна Константинова — врач-офтальмолог БУЗ Омской области «Городская больница № 2», 3-я Транспортная улица, д. 1, Омск, 644021, Россия

Лариса Владимировна Габатова — врач-офтальмолог

Для контактов: Александр Владимирович Суров, abc55.79@mail.ru

Omsk State Medical University, 12, Lenin St., Omsk, 644099, Russia
Alexander V. Surov — Cand. of Med. Sci., associate professor of department of ophthalmology

Olga G. Moroz — resident physician, department of ophthalmology *V.P. Vykhodtsev Clinical Ophthalmology Hospital, 41, Dekabristov St., Omsk, 644024, Russia*

Maria V. Medvedeva — head of the outpatient clinic *West Siberian Medical Center, 127, bldg. 1, Krasny Put St., Omsk, 644033, Russia*

Sazida F. Sagirova — ophthalmologist *Omsk City Polyclinic No. 10, 7B, Motornaya St., Omsk, 644109, Russia*

Tatyana N. Konstantinova — ophthalmologist *Omsk City Hospital No. 2, 1, 3rd Transportnaya St., Omsk, 644021, Russia*

Larisa V. Gabatova — ophthalmologist

Contact information: Alexander V. Surov, abc55.79@mail.ru

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-2-92-98>

Стратегически ориентированная коррекция смешанного астигматизма у детей

Е.П. Тарутта

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

Цель работы — оценить отдаленные функциональные и рефракционные результаты коррекции смешанного астигматизма у детей дошкольного возраста «плюсовыми» цилиндрами в рамках долгосрочного продольного исследования. **Материал и методы.** Тридцать восемь детей (75 глаз) в возрасте 1,5–7,0 года (в среднем 4,2 года) со смешанным астигматизмом 0,75–4,25 дптр (в среднем 1,85 дптр) прослежены в динамике в течение 6–15 (в среднем 7,3 года) лет. При первом осмотре всем детям были назначены для постоянного ношения (+) цилиндры силой от 0,5 до 3,5 дптр. В целом за период наблюдения 6–15 лет ослабили (+) Cyl ввиду уменьшения астигматизма (!) на 24 (32 %) глазах, добавили (–) Sph ввиду усиления рефракции на 24 (32 %) глазах. В случаях, когда полная коррекция «плюсовым» цилиндром оставляла слишком большой миопический дефокус, снижали силу «плюсового» цилиндра, чтобы не добавлять «минусовой» сферы, и назначали вторую пару очков — для близи, с полной коррекцией астигматизма «плюсовым» цилиндром. **Результаты.** Через 6–15 лет астигматизм изменился в 85 % глаз: увеличился в 7 глазах (в среднем на 0,3 дптр) и уменьшился на 53 (в среднем на 0,9 дптр, $p < 0,05$; максимально — на 2,75 дптр). Рефракция по сферэквиваленту изменилась в 51 % глаз: в среднем усилилась на 0,53 дптр. Максимальное усиление рефракции за весь срок наблюдения составило 2,8 дптр, максимальное ослабление — 1,4 дптр. Острота зрения на фоне постоянного ношения очков повысилась через два года в среднем до 0,84, а к концу наблюдения — до 0,99. **Заключение.** Предложенная тактика коррекции смешанного астигматизма, предусматривающая сохранение остаточного слабомыопического дефокуса, полностью обеспечивает и тактический, и стратегический эффекты: профилактику и устранение амблиопии, сдерживание миопизации рефракции.

Ключевые слова: смешанный астигматизм; стратегический эффект коррекции; рефрактогенез**Конфликт интересов:** отсутствует.**Прозрачность финансовой деятельности:** автор не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.**Для цитирования:** Тарутта Е.П. Стратегически ориентированная коррекция смешанного астигматизма у детей. Российский офтальмологический журнал. 2023; 16 (2): 92–8. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-2-92-98>

Strategically oriented correction of mixed astigmatism in children

Elena P. Tarutta

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

Purpose: evaluation of the remote functional and refractive results of mixed astigmatism correction in preschool children with “plus” cylinders in the framework of a long-time longitudinal study. **Material and methods.** 38 children (75 eyes) aged 1.5–7 years (averagely 4.2 years) with mixed astigmatism of 0.75 to 4.25 D (averagely 1.85 D) were followed up for 6–15 (averagely 7.3) years. At the first examination, all children were prescribed to permanently wear (+) cylinders of 0.5 D to 3.5 D. Over the follow-up period, (+) Cyl could be weakened in 24 eyes (32 %) due to a decrease in astigmatism, while (–) Sph had to be added in 24 eyes (32 %) due to an increased refraction. In cases when the full correction using a “plus” cylinder left an excessively large myopic defocus, the power of the “plus” cylinder was reduced so as not to add a “minus” sphere, and a second pair of glasses was prescribed for near vision, which offered a full correction of astigmatism with the “plus” cylinder. **Results.** After 6–15 years, astigmatism changed in 85 % of the examined eyes: it increased in 7 eyes (averagely,

by 0.3 D) and decreased in 53 (averagely, by 0.9 D, $p < 0.05$; with the maximum reduction of 2.75 D). The spheric-equivalent refraction changed in 51 % of eyes, with an average increase of 0.53 D. The maximum increase of refraction was 2.8 D, while the maximum drop was 1.4 D. Visual acuity of the children who wore the prescribed eyeglasses permanently, showed after two years an increase, average achieving the level of 0.84, which by the end of the follow-up period achieved 0.99. **Conclusion.** The proposed plan of mixed astigmatism correction, which preserves residual weak myopic defocus, fully ensured both tactical and strategic effects: prevention and elimination of amblyopia, and containment of refraction myopization.

Keywords: mixed astigmatism; strategic effect of correction; refractogenesis

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

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

For citation: Tarutta E.P. Strategically oriented correction of mixed astigmatism in children. Russian ophthalmological journal. 2023; 16 (2): 92-8 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-2-92-98>

Астигматизм не является самостоятельным видом клинической рефракции, а представляет собой меру несферичности глаза. При астигматизме в одном глазу сочетаются два вида рефракции. Преломляющие поверхности оптических сред имеют не сферическую, а эллиптическую (торическую) форму. В астигматическом глазу лучи фокусируются в линию вместо точки, и поэтому зрительные последствия более серьезны, чем при других аномалиях рефракции, когда погрешность фокусировки может быть устранена за счет аккомодации или изменения расстояния.

Астигматизм более 1,0 дптр встречается у 45–65 % новорожденных, более 3,0 дптр — у 10 % новорожденных. В первые три года жизни происходит уменьшение величины врожденного астигматизма, по некоторым данным — вплоть до полного его исчезновения [1–11]. В раннем детском возрасте роговица имеет тенденцию уплощаться, что уменьшает астигматизм, и к возрасту 4 лет частота высокого астигматизма незначительна. Отмечено, что средовые факторы играют в этом значительную роль благодаря процессам развития, происходящим в детском возрасте. R. Kame и соавт. [12] объясняли большую частоту астигматизма в восточноазиатской популяции анатомическими особенностями — узкой глазной щелью и давлением тугих век.

Проведенное P. Sanfilippo и соавт. исследование в поперечном срезе 3841 пациента в возрасте от 5 до 90 лет показало, что от 5 до 50 лет рефракционный (общий) астигматизм относительно стабилен, а от 50 до 90 лет увеличивается примерно на 1,0 дптр. Роговичный астигматизм оставался относительно стабильным от 5 до 80 лет. Распространенность клинически значимого астигматизма (выше или равного 1,0 дптр) увеличивалась с возрастом и была наивысшей у лиц старше 70 лет. Работа подтвердила связь рефракционного астигматизма с возрастом, особенно после 50 лет [13].

Многие авторы отмечают увеличение астигматизма в зрелом возрасте [14–16]. При этом изменяется направление осей от изначально прямого к обратному или косому [9, 16–20].

Например, в исследовании H. Hashemi и соавт. [16] отмечено увеличение частоты обратного астигматизма (по терминологии автора — ATR, against the rule, «против правил», то есть когда требуется коррекция отрицательным цилиндром по вертикали) от 19,9 % в возрастной группе 40–44 года до 37,0 % в группе 60–64 лет. В качестве возможного объяснения авторы приводят изменение биомеханики самой роговицы или воздействие внешних анатомических факторов. Возрастное ремоделирование роговицы может возникать вследствие изменений в ориентации коллагена, что повреждает ее структурную эластичность и ригидность и может отражать эффект таких процессов, как рост стромальных коллагеновых фибрилл [21] и утолщение десцеметовой

мембраны [22]. Внешние факторы, воздействующие на роговицу, включают действие век и экстраокулярных мышц [23], а также внутриглазного давления [24].

Наличие астигматизма у детей первых лет жизни предрасполагает к развитию миопии в школьном возрасте. H. Fledelius и соавт. [25] в продольном исследовании обнаружили, что «естественный» обратный астигматизм у младенцев (ATR) был связан с развитием миопии в школьном возрасте. H. Hashemi и соавт. [16] обнаружили корреляцию астигматизма и сферэквивалента (СЭ) рефракции только для обратного астигматизма и не нашли корреляции между его исходной величиной и дальнейшим прогрессированием миопии. В то же время другие авторы обнаружили, что наличие астигматизма ассоциируется с большей величиной миопии [26–28] и в целом аметропии [29].

A. Fulton и соавт. [26] предположили, что некорригированный рефракционный астигматизм может вызывать прогрессирование миопии. Рефракционный астигматизм есть сумма астигматизма передней и задней поверхности роговицы, хрусталика и их положения относительно зрительной оси. Как правило, рефракционный, или общий, астигматизм меньше роговичного, особенно в нециклоплегических условиях. В этом видят приспособительную реакцию аккомодационно-хрусталиковой системы, способствующую снижению общего астигматизма и повышению качества изображения. Достигается это за счет неравномерной меридиональной аккомодации, что в свою очередь может утомлять аппарат аккомодации и способствовать прогрессированию близорукости [27].

В ряде исследований показана связь между более высокой миопией и прямым астигматизмом [28–32]. Продольное наблюдение школьников 3–18 лет в течение 3 лет показало, что финальная степень миопии коррелировала с исходной степенью астигматизма. Дети с большим астигматизмом предрасположены к более высокой миопии. Авторы заключили, что деграция (затуманивание) изображения из-за астигматизма создает комплекс ключей для эметропизации, приводя в итоге к увеличению распространенности миопии [33].

Многие авторы отмечают, что некорригированный астигматизм может быть причиной развития миопии у детей [16, 26, 28, 29, 32, 34, 35]. J. Pujol и соавт. [36] анализировали влияние астигматизма и изменения его осей на оптическое совершенство глаза и показали существенную деграцию зрительного образа. Как известно, депривация ретинального изображения может вызывать высокую миопию у приматов и цыплят [37, 38].

Помимо астигматизма, затуманивание и деграцию ретинального образа могут вызывать и другие факторы, например отставание аккомодации.

По мнению Т. Grosvenor и D. Goss [39], J. Gwiazda и соавт. [40], М. Hirsch [2], обратный астигматизм является предиктором раннего появления миопии. J. Gwiazda и соавт. [34] проследили 4000 детей от рождения до 6–23 лет. В возрасте 0–6 мес почти половина младенцев имела астигматизм, равный или более 1,0 дптр. К 6–10 годам его частота уменьшилась до 5 %, а затем вновь незначительно подросла, особенно у детей с изначальным обратным астигматизмом более 1,0 дптр. Увеличение астигматизма после 10 лет сопряжено и с увеличением степени миопии [34]. По мнению авторов, механизм, связывающий астигматизм с миоопизацией рефракции, пока не изучен. Астигматизм есть результат асимметрий переднего сегмента глаза: кривизны и децентрации роговицы, кривизны, децентрации или наклона (тилт) хрусталика, положения зрачка. Прогрессирование миопии есть результат удлинения оси глаза, а точнее — витреальной камеры [41]. Как могут оптические асимметрии переднего сегмента глаза влиять на удлинение заднего отрезка, лежащее в основе прогрессирования миопии? Существуют две гипотезы, способные объяснить эту связь: гипотеза затуманивания и гипотеза роста глаза. В первом случае астигматизм присоединяется к другим факторам, вызывающим деградиацию, затуманивание, смещение зрительного образа, что дает ключи к процессу эметропизации. Эти ключи необходимы для улучшения четкости изображения, и их несостоятельность может вызвать рост глаза. Во втором случае астигматизм может быть только побочным продуктом структурного роста глаза в процессе прогрессирования миопии. Оба механизма могут присутствовать в одном глазу.

Механизм 1: младенческий астигматизм нарушает процесс фокусировки. В ряде работ подчеркивалось, что затуманивание изображения в сочетании с интенсивной зрительной работой вблизи может инициировать прогрессирование миопии [42, 43]. В этом могут участвовать различные механизмы, например сферические аберрации (СА) и астигматизм. СА более выражены у миопов, чем у эметропов [44].

Младенческий астигматизм может приводить к миопии несколькими путями. Во-первых, хронический двойственный затуманенный сигнал младенческого астигматического глаза может постоянно снижать чувствительность контрольных механизмов фокусировки. Вдобавок эта редукция может быть основой плохой аккомодации. Другим возможным фактором, снижающим точность фокусировки, может быть меридиональная амблиопия, вызванная инфантильным астигматизмом. Эта амблиопия может нарушать распознавание сигнала и снижать точность фокусировки, а также нарушать аккомодацию.

Механизм 2: рост глаза индуцирует астигматизм и миопию. Предполагаемая структурная связь между осевой миопией и аккомодацией может включать также и астигматизм [45, 46]. Согласно работам D. Mutti и соавт., в процессе прогрессирования миопии увеличивается и экваториальный размер глаза, что приводит к большему натяжению цинновых связок и уплощению хрусталика. В результате аккомодация постоянно находится как бы в условиях легкой циклоплегии, снижается ее амплитуда и повышается отношение аккомодативной конвергенции к аккомодации (АК/А). Неравномерное натяжение связок приводит к хрусталиковому астигматизму, который, как показали исследования [47], коррелирует с миопией у взрослых, в то время как роговичный — нет. Этим можно объяснить вероятную связь миопии и астигматизма у школьников и взрослых. Однако эта гипотеза не объясняет связи инфантильного астигматизма с дальнейшим развитием миопии и не отвечает на вопрос, что вызывает рост глаза [34]. Н. Hoseini-Yazdi и соавт. [48] обна-

ружили небольшое увеличение толщины хориоидеи в ответ на сферический слабомиопический дефокус и наведенный прямой простой миопический астигматизм. Наведенный обратный миопический астигматизм приводил к небольшому уменьшению толщины хориоидеи. Авторы подчеркивают выявленную разницу миопогенных сигналов в зависимости от ориентации астигматического затуманивания.

В.И. Балабанов [49, 50] отмечал, что прогрессирование близорукости у лиц с астигматизмом идет интенсивнее, чем у тех, у кого астигматизм отсутствует. Автор связывал это с чрезмерным напряжением аккомодации с целью улучшения остроты зрения при астигматизме. При смешанном астигматизме, по мнению автора, напряжение аккомодации вряд ли может улучшить остроту зрения, поэтому миопия свыше 3,25 дптр здесь вообще не встречается. Однако далее при продольном наблюдении автор отметил, что в глазах со смешанным астигматизмом усиление рефракции за 5 лет отмечалось в 75 % случаев, т. е. более, чем при других видах астигматизма. При этом за тот же период он отмечал уменьшение роговичного астигматизма. Автор корректировал сложный и простой гиперметропический астигматизм на 2/3 его величины по показаниям офтальмометра Жавая (т. е. по роговичному компоненту). У пользовавшихся очками астигматизм почти не изменялся, а сдвиг рефракции в сторону миопии затормаживался. При смешанном астигматизме детям назначали собирающие цилиндрические линзы для работы и рассеивающие цилиндры без сферического компонента — для дали. Величина коррекции была всегда меньше скиаскопически установленного общего астигматизма. При этом общий астигматизм по скиаскопии был, как правило, меньше роговичного по офтальмометрии. В этой группе автор также получил меньшее усиление рефракции у носивших цилиндрические и сфероцилиндрические очки, чем у не носивших. И наоборот, у школьников с миопией, пользующихся сферическими рассеивающими («минус») линзами, прогрессирование было больше, чем у не пользующихся [49, 50].

Э.С. Аветисов [51] и Ю.З. Розенблюм [7] предложили различать понятия «тактический» и «стратегический» эффект коррекции. Тактический эффект следует рассматривать как непосредственное влияние коррекции на остроту зрения. Стратегический эффект в известной степени реализуется через тактический и связан с воздействием коррекции на симптомы дезадаптации к аметропии (амблиопия, косоглазие, астигматические явления, влияние на рефрактогенез) [51]. По мнению Ю.З. Розенблюма [7], на первом году жизни полезным было бы использование оптической коррекции в качестве регулятора рефрактогенеза: назначение положительных линз при миопии и отрицательных при гиперметропии, но пока, как писал автор, «для этого данных еще недостаточно». В возрасте 1–3 лет астигматизм более 2,0 дптр требует коррекции при его сочетании с аметропиями. В дошкольном и школьном возрасте коррекция астигматизма требуется там и тогда, когда добавление цилиндрического компонента дает повышение остроты зрения по сравнению с любой сферой. Обычно это бывает при астигматизме свыше 1,0 дптр.

О.В. Проскурина [52] считает, что нужно корректировать прямой астигматизм от 1,0 дптр, обратный и с косыми осями — от 0,5 дптр. До 3 лет требует коррекции астигматизм свыше 1,0 дптр в сочетании с аметропией либо простой и смешанный астигматизм более 2,0 дптр. Рекомендуются неполная, на 1/2 величины, коррекция астигматизма, поскольку в возрасте до 3 лет астигматизм часто уменьшается.

По мнению Ю.З. Розенблюма, астигматизм менее 1,0 дптр подлежит коррекции в следующих случаях: обратный

астигматизм; астигматизм с косыми осями, если на другом глазу имеется астигматизм, требующий оптической коррекции, а добавление цилиндра не ухудшает остроту зрения; если добавление цилиндра повышает остроту зрения по сравнению со сферой. Однако это правило, безусловно, пригодное для взрослых пациентов, должно быть пересмотрено у детей. Наблюдения отечественных офтальмологов прошлого века свидетельствуют, что коррекция астигматизма у детей оказывает именно стратегический эффект. Так, у детей пользование цилиндрическими и сфероцилиндрическими очками при простом и сложном гиперметропическом астигматизме предохраняет от дальнейшего усиления рефракции и в то же время, видимо, сдерживает естественный ход снижения астигматизма [49]. Ранняя постоянная коррекция дального астигматизма сдерживает развитие близорукости у детей [53]. Эти и наши собственные наблюдения позволяют рекомендовать детям коррекцию не только сложного, но и простого гиперметропического астигматизма даже менее 1,0 дптр в целях профилактики миопии.

Еще один постулат коррекции астигматизма, по нашему мнению, требует пересмотра в детской практике, особенно при коррекции смешанного астигматизма: «сферический компонент при астигматизме подбирают по правилам, принятым для миопии и гиперметропии; если назначаются две пары очков: для дали и для близи, то сила и направление оси цилиндра не изменяются» [7]. Что касается оси цилиндра, то эта позиция не вызывает сомнений, а вот сила цилиндра у детей, по нашему мнению, может меняться в зависимости от зрительных задач.

Как известно, смешанный астигматизм — это ситуация, когда сетчатка глаза находится между фокальными линиями, т. е. в одном глазу сочетаются миопия и гиперметропия. Неоднократно сообщалось о том, что коррекция смешанного астигматизма представляет наибольшие трудности. Подчеркивалось, что при смешанном астигматизме имеется высокий привычный тонус аккомодации [54]. Н.Я. Вилина [55] сообщала, что псевдомиопия при смешанном астигматизме выявлялась у 63 % пациентов, а сила оптимально корригирующего цилиндра в 96 % случаев была слабее (на 0,25–3,75 дптр) степени астигматизма по объективным данным. По мнению автора, при смешанном астигматизме у детей предпочтительна коррекция (+) Cyl в комбинации с минусовой Sph: при этом выше острота зрения и переносимость. При коррекции (-) Cyl в комбинации с (+) Sph, как правило, остается недокорригированной гиперметропия. Коррекция (+) Cyl исправляет Nт-меридиан, переводя его в миопический, а возникающая при этом миопия исправляется минимальной Sph: меньше нагрузка на аккомодацию [55].

Здесь необходимо привести клинический пример, подробно представленный проф. Ю.З. Розенблюмом в книге «Оптометрия» [56].

Пациентка П-ва, 6 лет. Снижение зрения обнаружено при осмотре в детском саду. Vis OD = 0,3; Vis OS = 0,2. Сферические линзы зрения не улучшают. Проведена трехдневная атропинизация. Скиаскопически определена рефракция: OD по горизонтали (+) 2,5 D, по вертикали (-) 1,0 D, OS по горизонтали (+) 3,0 D, по вертикали (-) 1,5 D. С помощью цилиндроскиаскопии уточнено положение слабопреломляющих меридианов: OD — 10°, OS — 170°. Проведен пробный подбор очков при атропиновой циклоплегии: Vis OD с sph +2,0 D, cyl -3,0 D ax 10° = 0,6; Vis OS с sph +2,5 D, cyl -3,5 D ax 170° = 0,5. При более сильных цилиндрах острота зрения уменьшалась.

Контроль коррекции после окончания действия циклоплегии при обычном монокулярном исследовании:

Vis OD с sph +0,5 D, cyl -3,0 D ax 10° = 0,6, Vis OS с sph +1,0 D cyl -3,5 D ax 170° = 0,5. После затуманивания по Шерду: Vis OD с sph +1,0 D, cyl -3,0 D ax 10° = 0,6. Vis OS с sph +1,5 D, cyl -3,5 D ax 170° = 0,5.

Таким образом, имеется рефракционная амблиопия, поскольку коррекция не дает полной остроты зрения. Помимо того, имеется незначительный спазм аккомодации, который частично устраняется при использовании метода затуманивания. Вследствие тенденции к излишнему напряжению аккомодации сферический компонент коррекции назначен слабее, чем было выявлено под атропином, — по субъективной переносимости:

— OD sph + 1,0 D, cyl -3,0 D ax 10 (остаточный дефокус в очках — sph (+) 1,0);

— OS sph + 1,5 D, cyl -3,5 D ax 170 (прим. авторов. — остаточный дефокус в очках — sph (+) 1,0). Одновременно назначен курс лечения рефракционной амблиопии с помощью локального «слепающего» раздражения центральной ямки сетчатки.

Через 3 мес острота зрения в очках повысилась до 1,0 на правом и 0,9 на левом глазу. Повторно осмотрена через 2 года. Зрение в очках ухудшилось, при чтении очень близко подносит книгу к глазам: Vis OD = 0,1; Vis OS = 0,1. В своих очках: Vis OD = 0,2; Vis OS = 0,2. При пробном подборе улучшить остроту зрения не удастся. При исследовании на рефрактометре Хартингера положение осей и степень астигматизма сохраняются постоянными, однако величина сферической аметропии изменилась: OD 12° -1,5 D; 102° -4,5 D, OS 167° -1,0 D; 77° -4,5 D. Проведена трехдневная атропинизация. Рефракция при скиаскопии: OD по горизонтали (-) 0,5 D, по вертикали (-) 3,5 D; OS по горизонтали Em, по вертикали (-) 4,0 D.

Пробный подбор: Vis OD с sph -0,5 D, cyl -2,5 D ax 12° = 1,0; Vis OS с sph -0,25 D, cyl -3,0 D ax 167° = 1,0.

После прекращения действия атропина с помощью затуманивания удалось получить остроту зрения 1,0 с той же коррекцией. Запас аккомодации составляет 2,0 дптр. При чтении с добавлением к найденной коррекции сферических линз +1,5 дптр на оба глаза затруднений не испытывает.

Таким образом, за 2 года наблюдения степень астигматизма уменьшилась на 0,5 дптр, а рефракция изменилась в сторону миопии. В расчете на СЭ это изменение составило на правом глазу $\Delta R = +2,5 - 1,0 - 3,5 - 0,5 = 2,75$ дптр, на левом глазу $\Delta R = +3,0 - 1,5 - 0,0 - 4,0 = 2,75$ дптр.

По наблюдениям Н.Я. Вилиной [55], у пациентов 4–15 лет при коррекции (+) Cyl и (-) Sph за период наблюдения до 15 лет произошли следующие изменения: рефракция усилилась на 0,25–3,5 дптр на 52 глазах (> 1,0 дптр — на 23 глазах), не изменилась — на 28; степень астигматизма увеличилась на 0,5–1,25 дптр на 13 глазах, уменьшилась — на 0,5–1,25 дптр на 12 глазах, не изменилась ($\pm 0,25$ дптр) — на 55 глазах.

ЦЕЛЬ работы — оценить отдаленные функциональные и рефракционные результаты коррекции смешанного астигматизма у детей дошкольного возраста «плюсовыми» цилиндрами в рамках долгосрочного продольного исследования.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находились 38 детей (75 глаз) в возрасте 1,5–7,0 года (в среднем 4,2 года) со смешанным астигматизмом 0,75–4,25 дптр (в среднем 1,85 дптр). СЭ рефракции в начале исследования составил от (-) 0,9 до (+) 1,5 дптр (в среднем +0,64 дптр). Оптимальная корригированная острота зрения (ОКОЗ) варьировала от 0,1 до 1,0 (в среднем 0,66), срок наблюдения составил 6–15 лет (в среднем 7,3 года).

Всем детям при каждом визите выполнялась авторефрактометрия до и после циклоплегии, визометрия с оптимальной коррекцией. Назначалась очковая коррекция (+) цилиндрами силой от Cyl (+) 0,5 до Cyl (+) 3,5, в среднем Cyl (+) 1,6 дптр.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Динамика астигматизма, СЭ рефракции и остроты зрения в отдаленные сроки наблюдения представлена на рисунке и в таблицах 1–2. Как видно из графика, в первые 1–2 года наблюдения величина астигматизма не менялась, через 3 года отмечалась тенденция к ее снижению и через 6 лет и более астигматизм достоверно уменьшился, в среднем на 0,6 дптр ($p < 0,05$). При этом в первые годы наблюдения динамика величины астигматизма (как в сторону снижения, так и увеличения) отмечалась в 21 % глаз, через 3 года — в 51 %, через 4–5 лет — в 65 %. Через 6 и более лет астигматизм изменился в 85 % глаз: увеличился в 7 глазах (в среднем на 0,3 дптр) и уменьшился на 53 (в среднем на 0,9 дптр, $p < 0,05$).

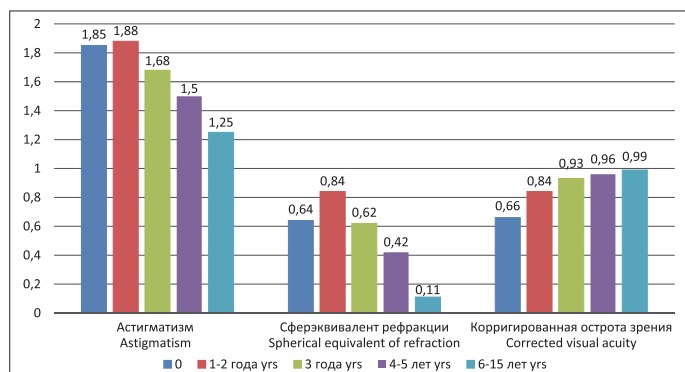


Рисунок. Динамика рефракции и остроты зрения в отдаленные сроки наблюдения

Figure. The dynamics of refraction and visual acuity in the long-term observation period

Таблица 1. Динамика астигматизма

Table 1. Dynamics of astigmatism

Срок наблюдения, годы Observation period, years	n (%)	Астигматизм увеличился Astigmatism increased (↑) n (Δ D)	Астигматизм уменьшился Astigmatism has decreased (↓) n (Δ D)	Δ дптр в среднем Δ D on average
1–2	16 (21)	14 (0,25)	2 (0,75)	0,03
3	38 (51)	7 (0,25)	31 (0,45)	0,16
4–5	49 (65)	7 (0,3)	42 (0,7)	0,36
6–15	60 (80)	7 (0,3)	53 (0,9)	0,6

Примечание. Максимальное снижение астигматизма за 6–15 лет наблюдения составило 2,75 дптр; n — количество глаз; Δ дптр — динамика астигматизма.

Note. Maximum astigmatism decrease in over 6–15 years of follow-up was 2.75 D; n — the number of eyes; Δ D — the dynamics of astigmatism.

Таблица 2. Динамика рефракции (сферэквивалент)

Table 2. Refraction dynamics (spherequivalent)

Срок наблюдения, годы Observation period, years	n (%)	Усиление рефракции Refraction enhancement (↑) n (Δ D)	Ослабление рефракции Attenuation of refraction (↓) n (Δ D)	Δ дптр в среднем Δ D on average
1–2	42 (56)	8 (–0,46)	34 (+0,55)	↓ + 0,2
3	38 (51)	16 (–0,6)	22 (+0,36)	↑ –0,022
4–5	36 (48)	26 (–0,7)	10 (+0,3)	↑ –0,23
6–15	38 (51)	22 (–1,4)	16 (+0,6)	↑ –0,53

Примечание. Максимальное усиление рефракции (–) 2,8 дптр, ослабление (+) 1,4 дптр за 6–15 лет; n — количество глаз; Δ дптр — динамика рефракции.

Note. The maximum refraction increase is (–) 2.8 D, attenuation is (+) 1.4 D for 6–15 years; n — number of eyes; Δ D — refraction dynamics.

Рефракция по СЭ в первые 1–2 года имела тенденцию к ослаблению (в среднем на 0,2 дптр), а в последующем постепенно усиливалась. При этом, как видно из таблицы 2, не только в первые годы, но и в дальнейшем у части детей отмечалось ослабление рефракции (т. е. сдвиг в сторону гиперметропии). В целом за 6–15 лет рефракция по СЭ изменилась в 51 % глаз: в среднем усилилась на 0,53 дптр. Максимальное усиление рефракции за весь срок наблюдения составило 2,8 дптр, максимальное ослабление — 1,4 дптр.

ОКОЗ, исходно сниженная в среднем до 0,66, на фоне постоянного ношения очков повысилась через 2 года до 0,84, а к концу наблюдения — до 0,99.

Постоянный наведенный слабомиопический дефокус, как показывают многочисленные экспериментальные исследования, тормозит рост глаза и миопизацию рефракции, вызывает увеличение толщины хориоидеи — феномен, названный J. Wollman хориоидальной аккомодацией и подтвержденный в последнее время в клинике [48]. Наши предыдущие исследования показали, что наведенный с помощью «плюсовых» очков постоянный слабомиопический дефокус в течение месяца приводил к достоверному уплощению хрусталика и увеличению глубины передней камеры (так называемые эмметропизирующие факторы, способствующие перемещению фокусной точки кзади, к плоскости сетчатки, чтобы устранить индуцированную миопию), а в долгосрочной перспективе тормозил аксиальный рост глаза, не сдерживая и даже, похоже, усиливая рост его поперечного диаметра [57].

Смена очков в ходе динамического наблюдения осуществлялась следующим образом. При первом осмотре всем детям были назначены для постоянного ношения (+) цилиндры силой от 0,5 до 3,5 дптр. Через 1–2 года очки те же у всех пациентов. В ряде случаев, при астигматизме от 3,0 дптр и выраженном миопическом компоненте рефракции, не позволявшем обеспечить полную коррекцию гиперметропического компонента для постоянного ношения, детям назначали очки для постоянного ношения с неполной коррекцией астигматизма «плюсовым» цилиндром, что

позволяло снизить индуцируемый коррекцией миопический дефокус, и вторую пару очков — с более сильным цилиндром, для работы вблизи. Это обеспечивало профилактику амблиопии и повышение остроты зрения. Следует сказать, что дети хорошо переносили чередование очков с цилиндрами разной силы, но ориентированными по одной и той же оси.

Через 3 года, ввиду изменения рефракции, ослабили (+) Cyl на 8 глазах, добавили (-) Sph — на 10 глазах. Через 4–5 лет ослабили (+) Cyl еще на 8 глазах, добавили (-) Sph на 6 глазах. Через 6 лет и более ослабили (+) Cyl еще на 8 глазах, добавили (-) Sph на 8 глазах. В целом за период наблюдения 6–15 лет ослабили (+) Cyl ввиду уменьшения астигматизма (!) на 24 (32 %) глазах, добавили (-) Sph ввиду усиления рефракции — на 24 (32 %) глазах.

Клинический пример. Пациентка В-на, 2003 г. р., из семьи с миопией. Первый осмотр в 2005 г. (возраст 1,5 года): R OD sph (+) 1,5 cyl (-) 4,25 ax 170 (СЭР = (-) 0,6 D); R OS sph (+) 1,75 cyl (-) 3,25 ax 0 (СЭР = (+) 0,12 D). Назначены очки OU cyl (+) 2,0 ax 90. Через 4 мес назначены дополнительные очки для близи: OD cyl (+) 3,0 ax 90 OS cyl (+) 2,5 ax 90. Через 6 мес эти очки оставлены для постоянного ношения. Для близи на OD усилен cyl (+) 3,5 ax 90.

В 2006 г. (в 2,5 года): R OD sph (+) 1,5 cyl (-) 3,75 ax 180; R OS sph (+) 1,75 cyl (-) 2,5 ax 0. Назначены очки для постоянного ношения: OD sph (-) 1,0 cyl (+) 3,5 ax 90 OS cyl (+) 2,5 ax 90. Vis в/о OD = 0,4, OS = 0,4.

В 2007 г. (в 4 года): R OD sph (+) 2,5 cyl (-) 3,5 ax 175 R OS sph (+) 0,5 cyl (+) 2,5 ax 90. ОКОЗ OD = 0,8, OS = 0,8. Очки оставлены те же.

В 2009 г. (в 6 лет): R OD sph (+) 2,0 cyl (-) 3,25 ax 175 R OS sph (+) 0,75 cyl (+) 1,25 ax 90. ОКОЗ OD = 1,0, OS = 1,0. Выписаны очки: OD sph (-) 1,0 cyl (+) 3,0 ax 90, OS sph (+) 1,0 cyl (+) 1,0 ax 90.

2012 г. (в 9 лет): R OD sph (+) 1,5 cyl (-) 2,5 ax 175 R OS sph (+) 0,75 cyl (+) 0,5 ax 90. ОКОЗ OD = OS = 1,0. Ввиду уменьшения величины астигматизма и ослабления рефракции выписаны новые очки: OD sph (-) 0,5 cyl (+) 2,5 ax 90, OS sph (+) 1,0 cyl (+) 0,5 ax 90.

В 2017 г. (в 14 лет): R OD sph (+) 1,0 cyl (-) 2,5 ax 180 R OS sph (+) 0,25 cyl (-) 0,5 ax 0. Новые очки: OD sph (-) 1,0 cyl (+) 2,0 ax 90, OS plan. Vis в очках OD = 1,0, OS = 1,0.

В 2020 г. (в 17 лет): R OD sph (+) 0,5 cyl (-) 2,5 ax 180 (СЭР = (-) 0,75 D). R OS sph - 0 cyl (-) 0,5 ax 0 (СЭР = (-) 0,25 D). Vis в очках OD = 1,0, OS = 1,0. Очки те же.

Итог: за 15 лет астигматизм снизился на 1,75 дптр OD и 2,75 дптр OS, рефракция по СЭ усилилась на 0,15 дптр OD и 0,37 дптр OS.

Мы бы предложили следующее решение коррекции описанного Ю.З. Розенблумом случая.

П-ва, 6 лет. Скиаскопически определена рефракция: OD по горизонтали (+) 2,5 D, по вертикали (-) 1,0, OS по горизонтали (+) 3,0 D, по вертикали (-) 1,5. Очки: 1-я пара — OD cyl (+) 2,5 ax 100, OS cyl (+) 3,0 ax 80 — для постоянного ношения и 2-я пара — OD cyl (+) 3,0 ax 100, OS cyl (+) 4,0 ax 80 — для близи. Остаточный дефокус по СЭ в таких очках составит: 1-я пара (вдаль): OD (-) 0,5 D, OS (-) 0,75 D; 2-я пара (для близи): OD (-) 0,75 D, OS (-) 1,25 D.

Безусловно, назначение очков и динамическое наблюдение за пациентом потребуют контроля мышечного равновесия.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Как справедливо любил повторять профессор Ю.З. Розенблум, астигматизм не имеет знака. Однако остаточный или наведенный коррекцией астигматизма дефокус имеет

знак. При предлагаемом нами (и ранее Н.Я. Вилиной) подходе к коррекции смешанного астигматизма, предусматривающем полную или почти полную коррекцию гиперметропического компонента рефракции и легкую недокоррекцию миопического, остаточный дефокус получается слабомиопическим. Как показали наши длительные проспективные наблюдения в «продольном срезе», такая коррекция полностью обеспечивает и тактический, и стратегический эффекты: профилактику и устранение амблиопии, сдерживание миопизации рефракции. При превалировании миопического компонента смешанного астигматизма, когда полная коррекция «плюсовым» цилиндром оставляет слишком большой миопический дефокус, можно пожертвовать силой «плюсового» цилиндра, чтобы не добавлять «минусовой» сферы. В этом случае необходимо назначить вторую пару очков — для близи, с полной коррекцией астигматизма «плюсовым» цилиндром. Это обеспечит профилактику амблиопии и повышение остроты зрения.

В результате указанной коррекции за 6–15 лет наблюдения усиление рефракции отмечалось в 51 % глаз; в остальных случаях наблюдалось ослабление рефракции или отсутствие изменений. Среднее усиление рефракции за весь срок наблюдения составило 0,53 дптр, максимальное — 2,8 дптр, максимальное ослабление — 1,4 дптр.

ОКОЗ к концу наблюдения соответствовала нормальным значениям (в среднем 0,99). Необходимо подчеркнуть, что «коррекция плюсовыми цилиндрами» означает только общий принцип, означенный выше. Выписывать очки можно в любом варианте: сфера плюс — цилиндр минус, сфера минус — цилиндр плюс, для этого просто необходимо транспонировать коррекцию, подобранную по представленному принципу: максимально полное исправление гиперметропического компонента и недокоррекция миопического.

Литература/References

1. Уткин В.Ф. Некоторые данные ультразвуковой биометрии глаз со сферической и асферической миопией. *Офтальмологический журнал*. 1979; 3: 160–2. [Utkin V.F. Some data of ultrasound biometry of eyes with spherical and aspheric myopia. *Ophthalmological journal*. 1979; 3: 160–2 (In Russ.).]
2. Hirsch M. Predictability of refraction at age 14 on the basis of testing at age 6 — Interim report from the Ojai longitudinal study of refraction. *Am J Optom Arch Am Acad Optom*. 1964; 41: 567–73. doi: 10.1097/00006324-196410000-00001
3. Dobson V, Fulton AB, Sebris SL. Cycloplegic refractions of infants and young children: the axis of astigmatism. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1984; 25 (1): 83–7.
4. Gwiazda J, Scheiman M, Mohindra I, Held R. Astigmatism in children: changes in axis and amount from birth to six years. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1984; 25 (1): 88–92.
5. Howland HC, Sayles N. Photorefractive measurements of astigmatism in infants and young children. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1984; 25 (1): 93–102.
6. Abrahamson M, Fabian G, Sjostrand J. Changes in astigmatism between the ages of 1 and 4 years: a longitudinal study. *Br J Ophthalmol*. 1988; 72 (2): 145–9. doi: 10.1136/bjo.72.2.145
7. Розенблум Ю.З. Функционально-возрастной подход к компенсации аметропий. *Вестник офтальмологии*. 2004; 120 (1): 51–6. [Rosenblum Yu.Z. Functional-age approach to ametropia compensation. *Vestnik oftal'mologii*. 2004; 120 (1): 51–6 (In Russ.).]
8. Read SA, Collins MJ, Carney LG. A review of astigmatism and its possible genesis. *Clin Exp Optom*. 2007; 90 (1): 5–19. doi: 10.1111/j.1444-0938.2007.00112.x
9. Asano K, Nomura H, Iwano M, et al. Relationship between astigmatism and aging in middle-aged and elderly Japanese. *Jpn J Ophthalmol*. 2005; 49 (2): 127–33. doi: 10.1007/s10384-004-0152-1
10. Yu-Chi Liu, Chou P, Wojciechowski R, et al. Power vector analysis of refractive, corneal, and internal astigmatism in an elderly Chinese population: The Shihpai eye study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011; 52 (13): 9651–7. doi: 10.1167/iovs.11-7641
11. Leung K, Lam B CP, Bond MH, et al. Developing and evaluating the social axioms survey in eleven countries: Its relationship with the five-factor model of personality. *J Cross-Cultural Psychology*. 2012; 43 (5) 833–57. doi: 10.1177/0022022111416361
12. Kame RT, Jue TS, Shigekuni DM. A longitudinal study of corneal astigmatism changes in Asian eyes. *J Am Optom Assoc*. 1993; 64 (3): 215–9.
13. Sanfilippo PG, Yazar S, Kearns L, et al. Distribution of astigmatism as a function of age in an Australian population. *Acta Ophthalmol*. 2015; 93: e377–85. doi: 10.1111/aos.12644
14. Vitale S, Elwin L, Cotch MF, Ferris FL 3rd, Sperduto R. Prevalence of refractive error in the United States, 1999–2004. *Arch Ophthalmol*. 2008; 126 (8): 1111–9. doi: 10.1001/archophth.126.8.1111

15. Schellini SA, Durkin SR, Hoyama E, et al. Prevalence of refractive errors in a Brazilian population: the Botucatu eye study. *Ophthalmic Epidemiol.* 2009; 16 (2): 90–7. doi: 10.1080/09286580902737524
16. Hashemi H, Khabazkhoob M, Yekta A, et al. High prevalence of astigmatism in the 40- to 64-year-old population of Shahroud, Iran. *Clin Experiment Ophthalmol.* 2012; 40 (3): 247–54. doi: 10.1111/j.1442-9071.2011.02635.x
17. Fledelius HC, Stubgaard M. Changes in refraction and corneal curvature during growth and adult life. A cross-sectional study. *Acta Ophthalmol (Copenh).* 1986; 64 (5): 487–91. doi: 10.1111/j.1755-3768.1986.tb06959.x
18. Gudmundsdottir E, Jonasson F, Jonsson V, et al. “With the rule” astigmatism is not the rule in the elderly. Reykjavik Eye Study: a population-based study of refraction and visual acuity in citizens of Reykjavik 50 years and older. Iceland-Japan Co-Working Study Groups. *Acta Ophthalmol Scand.* 2000; 78 (6): 642–6. doi: 10.1034/j.1600-0420.2000.078006642.x
19. Gudmundsdottir E, Arnarsson A, Jonasson F. Five-year refractive changes in an adult population: Reykjavik Eye Study. *Ophthalmology.* 2005; 112 (4): 672–7. doi: 10.1016/j.ophtha.2004.11.039
20. Nemeth G, Szalai E, Berta A, Modis LJ. Astigmatism prevalence and biometric analysis in normal population. *Eur J Ophthalmol.* 2013; 23 (6): 779–83. doi: 10.5301/ejo.5000294
21. Daxer A, Misof K, Grabner B, Ettl A, Fratzl P. Collagen fibrils in the human corneal stroma: structure and aging. *Invest. Ophthalmol Vis Sci.* 1998; 39 (3): 644–8.
22. Faragher RG, Mulholland B, Tuft SJ, Sandeman S, Khaw PT. Aging and the cornea. *Br. J. Ophthalmol.* 1997; 81 (10): 814–7. doi: 10.1136/bjo.81.10.814
23. Goss DA. Meridional analysis of with-the-rule astigmatism in Oklahoma Indians. *Optom Vis Sci.* 1989; 66 (5): 281–7. doi: 10.1097/00006324-198905000-00005
24. Duke-Elder S. Simple refractive errors. In: Duke-Elder S, ed. *System of ophthalmology. Vol. V: Ophthalmic optics and refraction.* London: Henry Kimpton; 1970: 254–95.
25. Fledelius HC, Goldschmidt E, Haargaard B, Jensen H. Human parallels to experimental myopia? A literature review on visual deprivation. *Acta Ophthalmol.* 2014; 92 (8): 724–9. doi: 10.1111/aoos.12412
26. Fulton AB, Hansen RM, Petersen RA. The relation of myopia and astigmatism in developing eyes. *Ophthalmology.* 1982; 89 (4): 298–302. doi: 10.1016/s0161-6420(82)34788-0
27. Сердюченко В.И., Вязовский И.А. Исследование аккомодации в различных меридианах глаза и модифицированная методика лечения ее нарушений при гиперметропической амблиопии. В кн.: *Биомеханика глаза.* Москва; 2004: 33–7. [Serdyuchenko V.I., Vyazovsky I.A. Study of accommodation in various meridians of the eye and a modified method of treating its disorders in hyperopic amblyopia. In: *Biomechanics of the eye.* Moscow; 2004: 33–7 (In Russ.).]
28. Tong L, Saw SM, Carkeet A, et al. Prevalence rates and epidemiological risk factors for astigmatism in Singapore school children. *Optom Vis Sci.* 2002; 79 (9): 60–13. doi: 10.1097/00006324-200209000-00012
29. Farbrother JE, Welsby JW, Guggenheim JA. Astigmatic axis is related to the level of spherical ametropia. *Optom Vis Sci.* 2004; 81 (1): 18–26. doi: 10.1097/00006324-200401000-00006
30. Fledelius HC. Prevalence of astigmatism and anisometropia in adult Danes. With reference to presbyopes' possible use of supermarket standard glasses. *Acta Ophthalmol (Copenh).* 1984; 62 (3): 391–400. doi: 10.1111/j.1755-3768.1984.tb08419.x
31. Tong L, Saw SM, Lin Y, et al. Incidence and progression of astigmatism in Singaporean children. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2004; 45 (11): 3914–8. doi: 10.1167/iops.04-0492
32. Heidary G, Ying GSh, Maguire MG, Young TL. The association of astigmatism and spherical refractive error in a high myopia cohort. *Optom Vis Sci.* 2005; 82 (4): 244–7. doi: 10.1097/01.opx.0000159361.17876.96
33. Twelker JD, Miller JM, Sherrill DL, Harvey EM. Astigmatism and myopia in Tohono Oldham native American children. *Optom Vis Sci.* 2013; 90 (11): 1267–73. doi: 10.1097/OPX.0000000000000065
34. Gwiazda J, Grice K, Held R, McLellan J, Thorn F. Astigmatism and the development of myopia in children. *Vision Res.* 2000; 40 (8): 1019–26. doi: 10.1016/s0042-6989(99)00237-0
35. Fan DSP, Rao SK, Cheung EYY, et al. C. Astigmatism in Chinese preschool children: prevalence, change, and effect on refractive development. *Br. J. Ophthalmol.* 2004; 88 (7): 938–41. doi: 10.1136/bjo.2003.030338
36. Pujol J, Arjona M, Arasa J, Badia V. Influence of amount and changes in axis of astigmatism on retinal image quality. *J Opt Soc Am A Opt Image Sci Vis.* 1998; 15 (9): 2514–21. doi: 10.1364/josaa.15.002514
37. Raviola E, Wiesel TN. Effect of dark-rearing on experimental myopia in monkeys. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1978; 17 (6): 485–8.
38. Wallman J, Trachtman J. Extreme myopia produced by modest change in early visual experience. *Science.* 1978; 201(4362): 1249–51. doi: 10.1126/science.694514
39. Grosvenor T, Goss DA. Role of the cornea in emmetropia and myopia. *Optom Vis Sci.* 1998; 75 (2): 132–45. doi: 10.1097/00006324-199802000-00017
40. Gwiazda J, Thorn F, Bauer J, Held R. Emmetropization and the progression of manifest refraction in children followed from infancy to puberty. *Clin Vis Sci.* 1993; 8, 337–44.
41. Wildsoet C. Active emmetropization: evidence for its existence and ramifications for clinical practice. *Ophthalmic and Physiological Optics.* 1997; 17 (4): 279–90.
42. Gwiazda J, Thorn F, Bauer J, Held R. Myopic children show insufficient accommodative response to blur. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1993; 34 (3): 690–4.
43. Flitcroft DI. A model of the contribution of oculomotor and optical factors to emmetropization and myopia. *Vision Research.* 1998; 38, 2869–79. doi: 10.1016/s0042-6989(98)00087-x
44. Paquin M, Hamam H, Simonet P. Objective measurement of optical aberrations for myopic eyes. *Optom Vis Sci.* 2002; 79(5): 285–91. doi: 10.1097/00006324-200205000-00007
45. Mutti DO, Zadnik K, Fusaro RE, et al. Optical and structural development of the crystalline lens in childhood. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1998; 39: 120–33.
46. Mutti DO, Jones L, Moeschberger M, Zadnik K. AC/A ratio, age, and refractive error in children. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000; 41 (9): 2469–78.
47. Kaye S, Patterson A. Association between total astigmatism and myopia. *J Cataract Refract Surg.* 1997; 23 (10): 1496–502. doi: 10.1016/s0886-3350(97)80020-x
48. Hoseini-Yazdi H, Vincent SJ, Read SA, Collins MJ. Astigmatic defocus leads to short-term changes in human choroidal thickness. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2020; 61 (8): 48. doi: 10.1167/iops.61.8.48
49. Балабанов В.И. Изменения роговичного астигматизма у школьников. Вестник офтальмологии. 1970; 86 (3): 12–3. [Balabanov V.I. Changes in corneal astigmatism in schoolchildren. *Vestnik oftal'mologii.* 1970; 86 (3): 12–3 (In Russ.).]
50. Балабанов В.И. К вопросу о школьной близорукости. Офтальмологический журнал. 1967; 2: 144–5. [Balabanov V.I. On the issue of school myopia. *Ophthalmological journal.* 1967; 2: 144–5 (In Russ.).]
51. Аветисов С.Э. Современные аспекты коррекции рефракционных нарушений. Вестник офтальмологии. 2004; 120 (1): 19–22. [Avetisov S.E. Modern aspects of correction of refractive disorders. *Vestnik oftal'mologii.* 2004; 120 (1): 19–22 (In Russ.).]
52. Проскурина О.В. Влияние очковой коррекции на развитие рефракции и остроты зрения у дошкольников и школьников с астигматизмом. Рефракционная хирургия и офтальмология. 2007; 7 (2): 61–5. [Proskurina O.V. The effect of eyeglass correction on the development of refraction and visual acuity in preschoolers and schoolchildren with astigmatism. *Refractive surgery and ophthalmology.* 2007; 7 (2): 61–5 (In Russ.).]
53. Грес А.П. Ранняя постоянная коррекция дальнозоркого астигматизма в борьбе с миопией. Офтальмологический журнал. 1977; 2: 121–3. [Gres A.P. Early permanent correction of farsighted astigmatism in the fight against myopia. *Ophthalmological journal.* 1977; 2: 121–3 (In Russ.).]
54. Аветисов Э.С., Розенблюм Ю.З., Фаллук Ш.Ш. Оценка современных методов рефрактометрии применительно к оптической коррекции зрения. Вестник офтальмологии. 1983; 99 (5): 53–7. [Avetisov E.S., Rosenblum Yu.Z., Fallukh Sh.Sh. Evaluation of modern methods of refractometry in relation to optical vision correction. *Vestnik oftal'mologii.* 1983; 99 (5): 53–7 (In Russ.).]
55. Вилина Н.Я. К вопросу о коррекции смешанного астигматизма. Вестник офтальмологии. 1988; 104 (1): 47–52. [Vilina N.Ya. On the issue of correction of mixed astigmatism. *Vestnik oftal'mologii.* 1988; 104 (1): 47–52 (In Russ.).]
56. Розенблюм Ю.З. *Оптометрия.* Москва; 1991. [Rosenblum Yu.Z. *Optometry.* Moscow; 1991 (In Russ.).]
57. Тарутта Е.П., Ходжабекян Н.В., Филинова О.Б., Кружкова Г.В. Влияние постоянной слабомиопической дефокусировки на постнатальный рефрактогенез. Вестник офтальмологии. 2008; 124 (6): 21–4. [Tarutta E.P., Khodzhabekyan N.V., Filinova O.B., Kruzhkova G.V. Impact of continuous graduated slight myopic defocusing on postnatal refractogenesis. *Vestnik oftal'mologii.* 2008; 124 (6): 21–4 (In Russ.).]

Поступила: 20.01.2022. Переработана: 26.01.2022. Принята к печати: 27.01.2022
Originally received: 20.01.2022. Final revision: 26.01.2022. Accepted: 27.01.2022

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ/INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, ул. Садовая-Черногызская, д. 14/19, Москва, 105062, Россия
Елена Петровна Тарутта — д-р мед. наук, профессор, начальник отдела патологии рефракции, бинокулярного зрения и офтальмо-эргономики

Для контактов: Елена Петровна Тарутта,
elenatarutta@mail.ru

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, 14/19, Sadovaya-Chernogyzskaya St., Moscow, 105062, Russia
Elena P. Tarutta — Dr. of Med. Sci., professor, head of the department of refraction pathology, binocular vision and ophthalmoeconomics

Contact information: Elena P. Tarutta,
elenatarutta@mail.ru

Эффективность нутрицевтического препарата при промежуточной и влажной формах возрастной макулярной дегенерации

Э.Н. Эскина^{1, 2}, А.В. Белогурова² , А.А. Гветадзе², А.С. Сморчкова¹

¹ Академия постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, Волоколамское ш., д. 91, Москва, 125371, Россия

² Офтальмологическая клиника «Сфера» профессора Э.Н. Эскиной, ул. Старокачаловская, д. 10, Москва, 117628, Россия

Эффективность приема нутрицевтических препаратов, содержащих оксикаротиноиды, витамины и микроэлементы, для торможения прогрессирования сухой формы возрастной макулярной дегенерации (ВМД) сетчатки продемонстрирована в клинических исследованиях. **Цель работы** — оценить эффективность длительного приема нутрицевтического препарата для снижения риска перехода промежуточной ВМД во влажную, а также проверить целесообразность его применения у пациентов с влажной ВМД для уменьшения среднегодового количества интравитреальных инъекций (ИВИ) ингибиторов ангиогенеза. **Материал и методы.** В первой части исследования нами в течение года осуществлялось наблюдение за 46 пациентами с промежуточной ВМД с риском прогрессирования заболевания (множественные сливные друзы, друзеноидная отслойка пигментного эпителия), принимающими препарат, и без нутрицевтической поддержки. Оценивались стандартные зрительные функции, а также параметры чтения с помощью Salzburg Reading Desk, пространственно-частотная контрастная чувствительность (ПКЧ) по программе «Зебра», оптическая плотность макулярного пигмента (ОПМП) на приборе MPOD. Параметры сетчатки контролировались с помощью фотофиксации (фундус-камера Kowa и Clarus 500) и оптической когерентной томографии с функцией ангиографии (Cirrus 5000 Angioplex, Carl Zeiss). Факт прогрессирования заболевания фиксировался при обнаружении признаков неоваскулярной ВМД. Во второй части исследования в течение года осуществлялось наблюдение за 35 пациентами с впервые выявленной неоваскулярной ВМД, получавшими лечение ингибиторами ангиогенеза по следующей системе: три загрузочные ИВИ препарата Афлиберцепт и затем pro re nata. Одна группа пациентов из двух с признаками неоваскулярной ВМД принимала нутрицевтический препарат Лютрин («К. О. Ромфарм Компани С.Р.Л.», Румыния). Оценивалось количество ИВИ афлиберцепта, выполненных по показаниям в течение года. **Результаты.** В первой части исследования у пациентов с промежуточной ВМД, принимающих препарат, выявлено увеличение ОПМП с $0,36 \pm 0,11$ до $0,45 \pm 0,15$ ($p = 0,05$), стабильное состояние сетчатки и зрительных функций на протяжении всего периода наблюдения. У 2 (12,5 %) пациентов, не принимавших препарат, произошло прогрессирование заболевания в неоваскулярную форму. Во второй части исследования установлено, что пациентам, принимающим препарат, выполнено в среднем $3,4 \pm 0,7$ ИВИ афлиберцепта в течение года против $5,3 \pm 1,2$ ИВИ в группе контроля без нутрицевтической поддержки. **Заключение.** Применение нутрицевтического препарата Лютрин эффективно для снижения риска перехода промежуточной ВМД во влажную, а также целесообразно для пациентов с влажной ВМД для уменьшения среднегодового количества ИВИ ингибиторов ангиогенеза.

Ключевые слова: возрастная макулярная дегенерация; препарат; нутрицевтик; промежуточная; влажная; прогрессирование; интравитреальные инъекции; количество инъекций

Конфликт интересов: отсутствует.

Прозрачность финансовой деятельности: авторы не имеют финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. Статья подготовлена при поддержке компании «Ромфарм».

Для цитирования: Эскина Э.Н., Белогурова А.В., Гветадзе А.А., Сморчкова А.С. Эффективность нутрицевтического препарата при промежуточной и влажной формах возрастной макулярной дегенерации. Российский офтальмологический журнал. 2023; 16 (2): 99-107. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-2-99-107>

Efficacy of nutraceutical drug in the intermediate and wet forms of age-related macular degeneration

Erika N. Eskina^{1, 2}, Alyona V. Belogurova² ✉, Anna A. Gvetadze², Anna S. Smorchkova¹

¹ Academy of Postgraduate Education, 91, Volokolamsk Ave, Moscow, 125371, Russia

² Prof. Eskina Sphere Laser Surgery Clinic, 10, Starokachalovskaja St., 117628, Moscow, Russia

alyona.belogurova@sfe.ru

*The effectiveness of nutraceutical drug containing oxycarotenoids, vitamins and trace elements, aimed at inhibiting the progression of the dry form of age-related macular degeneration (AMD) has been demonstrated in clinical studies. The purpose of this research is to evaluate the effectiveness of long-term use of a nutraceutical drug in reducing the risk of intermediate AMD evolving into wet AMD, and assess whether it is worth using in patients with wet AMD to reduce the average yearly number of intravitreal injections of angiogenesis inhibitors. **Materials and methods.** In the first part of the study, we monitored 46 patients with intermediate AMD threatening the progression of the disease (those with multiple confluent drusen, drusenoid, pigment epithelium detachment) for a year: some of them received the drug while others had no nutraceutical support. We assessed standard visual functions, as well as reading parameters (on the Salzburg Reading Desk device), spatial frequency contrast sensitivity (SFC) according to the Zebra program, and macular pigment optical density (on the MPOD device). Retina parameters were controlled by photofixation using Kowa and Clarus 500 fundus camera, and by optical coherence tomography with angiography using a Cirrus 5000 Angioplex, Carl Zeiss. The disease was considered to be progressing if signs of neovascular AMD were detected. In the second part of the study, 35 patients with newly diagnosed neovascular AMD were followed up for a year and treated with angiogenesis inhibitors according to the following pattern: three loading injections of aflibercept and then pro re nata. Of two groups of patients with signs of neovascular AMD, one group took a nutraceutical drug (Lutrin, S.C. Rompharm Company S.R.L., Romania). The number of intravitreal injections of aflibercept administered according to indications during the year was estimated. **Results.** In the first part of the study, patients with intermediate AMD taking the drug showed an increase in MPOD from 0.36 ± 0.11 to 0.45 ± 0.15 ($p = 0.05$) and a stable state of the retina and visual functions throughout the entire observation period. In 2 patients (12.5 %) who did not take the drug, the disease progressed to a neovascular form. In the second part of the study, the patients taking the drug received an average of 3.4 ± 0.7 intravitreal injections of aflibercept during the year, compared with 5.3 ± 1.2 injections in the control group without nutraceutical support. **Conclusion.** Nutraceutical drugs are effective in reducing the risk of intermediate AMD evolving into wet AMD, and thus advisable for patients with wet AMD to reduce the average yearly number of intravitreal injections of angiogenesis inhibitors.*

Keywords: age-related macular degeneration; drug; nutraceutical; intermediate; wet; progression; intravitreal injections; number of injections

Conflict of interests: the authors declare no conflict of interest.

Financial disclosure: no author has a financial or property interest in any material or method mentioned. The article was prepared with the support of Romfarma.

For citation: Eskina E.N., Belogurova A.V., Gvetadze A.A., Smorchkova A.S. Efficacy of nutraceutical drug in the intermediate and wet forms of age-related macular degeneration. Russian ophthalmological journal. 2023; 16 (2): 99-107 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-2-99-107>

Возрастная макулярная дегенерация (ВМД) является одной из основных причин потери центрального зрения и слепоты у людей старше 55 лет, заболеваемость которой возрастает в связи с ростом продолжительности жизни людей [1]. В настоящее время в мире насчитывается более 200 млн людей, страдающих ВМД, и ожидается, что это число увеличится до 300 млн к 2040 г. [2]. Необратимая потеря центрального зрения в значительной мере лишает пациентов с ВМД трудоспособности во многих социальных, физических, интеллектуальных областях, а также приводит к увеличению использования ресурсов здравоохранения и социума [3], что делает проблему изучения ВМД актуальной задачей офтальмологии. В мониторинге данных пациентов важным является раннее выявление признаков прогрессирования заболевания и своевременное лечение влажной формы ВМД [4] с помощью ингибиторов ангиогенеза. При этом лечебной терапии для сухой и промежуточной формы данного заболевания не существует. Тем не менее различные диетические модификации в настоящее время

являются основой терапевтических стратегий для торможения развития и прогрессирования ВМД [5], а в ряде крупных клинических исследований продемонстрирована эффективность приема нутрицевтических препаратов, содержащих определенные дозы оксикаротиноидов, витаминов и микроэлементов, в отношении ВМД. Так, регулярное употребление формулы микроэлементов AREDS (бета-каротин, витамины С и Е, цинк) позволяет снизить риск прогрессирования ВМД до 25 % в течение 5-летнего наблюдения у пациентов группы риска [6, 7]. Особенную роль в торможении сухой, промежуточной, а также неоваскулярной и атрофической ВМД играет прием макулярных каротиноидов [7, 8]. При этом включение лютеина и зеаксантина в формулу AREDS2 (лютеин, зеаксантин, витамины С, Е, цинк, медь) продемонстрировало существенное снижение риска преимущественно промежуточной [9] и неоваскулярной ВМД [10]. Прием лютеина и зеаксантина, сопровождающийся повышением концентрации данных веществ в плазме крови у пациентов [5], впоследствии ас-

социируется также с увеличением оптической плотности макулярного пигмента (ОПМП), положительно влияющим на такие функции, как устойчивость к слепящим засветам, темновая адаптация, контрастная чувствительность, не только у пациентов с ВМД, но и у здоровых пожилых людей [11].

Таким образом, не вызывает сомнения целесообразность использования дополнительной каротиноидной витаминотерапии в стратегии клинического ведения различных форм ВМД.

ЦЕЛЬ исследования — анализ эффективности приема лютеиносодержащего нутрицевтического препарата для торможения перехода промежуточной формы ВМД во влажную форму, а также возможного влияния приема препарата на количество интравитреальных инъекций (ИВИ), выполненных пациентам для лечения неоваскулярной ВМД.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В первой части исследования проспективно проведено сравнение двух групп пациентов с верифицированным с помощью офтальмоскопии и оптической когерентной томографии (ОКТ, Cirrus HD-OCT 5000 Angioplex, CARL ZEISS MEDITEC) диагнозом «промежуточная форма ВМД» (категория 3 AREDS — множество друз среднего размера, по крайней мере одна большая друза (диаметр $\geq 125\mu\text{m}$), а также друзенoидная отслойка ретиального пигментного эпителия (ОПЭ)) [6, 12, 13], не имевших другой офтальмопатологии и не принимавших биологически активные добавки в течение 6 мес до начала исследования. Пациенты основной группы принимали нутрицевтический препарат Лютрин в дозировке одна капсула в сутки на протяжении года. Испытуемые контрольной группы не получали никакой нутритивной поддержки. В состав препарата Лютрин (RU.77.99.11.003R.002896.08.22) входят: 1 мг витамина А, 10 мг витамина Е, 60 мг витамина С, 1,5 мг витамина В₁, 3 мг витамина В₂, 2 мг витамина В₆, 50 мкг хрома, 0,375 мг меди, 19,5 мкг селена, 10 мг цинка, 6 мг лютеина, 3 мг зеаксантина [14].

Основную группу составили 30 человек (30 глаз) только женского пола в возрасте $72,6 \pm 7,8$ года. В контрольной группе было 16 человек (16 глаз), в том числе 3 мужчин и 13 женщин, в возрасте $73,4 \pm 5,8$ года. Точками контроля (КТ) после первичного обследования (одна контрольная точка) были выбраны: 3, 6, 9, 12 мес (2–5 контрольных точек). Всем пациентам, помимо стандартного офтальмологического исследования (сбор жалоб и анамнеза, визометрия, некорригированная (НКОЗ) и максимально корригированная (МКОЗ) острота зрения, пневмотонометрия, биомикроскопия переднего отрезка, офтальмоскопия в условиях медикаментозного мидриаза), было проведено измерение ОПМП, ахроматической пространственно-частотной контрастной чувствительности (ПКЧ), параметров чтения, фотостресс-тест, тест Амслера, ОКТ с ангиографией (ОКТА), фотофиксация центральной области сетчатки на фундус-камере (Kowa VX-10a и Clarus 500, CARL ZEISS MEDITEC). При проведении фотостресс-теста использовался засвет световым пятном щелевой лампы максимальной яркости и диаметра с расстояния 8 см от роговицы в течение 30 с (модификация фотостресс-теста [15]). Оценивалось время восстановления остроты зрения при чтении оптотипов, соответствующих МКОЗ. Пороги ПКЧ исследованы с помощью программы «Зебра», версия 3 (ОАО «Астроинформ СПЕ»). ОПМП измерялась с помощью денситометра Mpod MPS 1000 на основе гетерохроматической фликер-фотометрии (Tinsley Precision Instruments Ltd.). При выполнении исследования на приборе Salzburg Reading Desk проводилось измерение

остроты зрения с коррекцией вблизи (по минимальному логарифмическому размеру текста, доступного к прочтению пациентом) на расстоянии 40 см при максимальной освещенности и контрастности текста, параметры чтения (количество слов и символов в минуту, время чтения, количество допущенных ошибок при чтении) с выбранными логарифмическими размерами текста — 0,5 (соответствует размеру газетного текста). При первом и последнем визитах оценивалась антиоксидантная активность плазмы крови (АОА) пациентов в независимой медицинской лаборатории «Гемотест» (спектрофотометрия, Shimadzu UV-1800). Факт прогрессирования заболевания фиксировался при обнаружении признаков неоваскулярной ВМД с формированием данных о наличии сосудистой хориоидальной сети при проведении ОКТА, а также при появлении субретинальной, интратетинальной и/или субпигментной жидкости. Кроме этого, для субъективной оценки качества зрения применялся опросник Visual Functioning Questionnaire — 25 (VFQ-25), версия 2000, переведенный на русский язык.

Во второй части исследования в течение года осуществлялось наблюдение за 35 пациентами с впервые выявленной неоваскулярной ВМД на одном глазу, получавшими лечение ингибиторами ангиогенеза по следующей схеме: три загрузочные инъекции препарата Афлиберцепт 40 мг/мл (препарат Эйлеа) с интервалом 4 нед и затем *pro re nata* («по необходимости»). Пациенты основной группы в количестве 18 человек (3 мужчин, 15 женщин) в возрасте $77,3 \pm 7,1$ года принимали лютрин ежедневно в течение года; 17 испытуемых контрольной группы (5 мужчин, 12 женщин) в возрасте $75,4 \pm 6,9$ года не принимали нутрицевтический препарат в дополнение к антиангиогенной терапии. Включение пациента в группу происходило сразу после подтверждения наличия макулярной неоваскуляризации. С этого же периода начинался прием пациентами нутрицевтического препарата. Происходило планирование загрузочных инъекций и график наблюдений. В индивидуальные регистрационные карты результаты вносились исходя из выбранных контрольных точек: первичное обследование до начала терапии ингибиторами ангиогенеза (1-я КТ) и далее осмотры в сроки после начала лечения через месяц, 3, 6, 9, 12 мес (2–6-я КТ). В период наблюдения пациентам проводились стандартные офтальмологические исследования, а также фотофиксация сетчатки, ОКТА с анализом активности макулярной неоваскуляризации и эффективности ее лечения. После проведения трех ежемесячных загрузочных инъекций дальнейшие ИВИ афлиберцепта проводились при ухудшении морфофункциональных показателей согласно соответствующим клинико-диагностическим критериям активности макулярной неоваскуляризации (наличие интратетинальной, субретинальной и субпигментной жидкости по результатам ОКТ-сканирования, наличие мелких капилляров, анастомозов, петель по результатам ОКТА) [16–19]. Оценивалось количество ИВИ афлиберцепта, выполненных по показаниям в течение года.

Статистическая обработка данных проведена с помощью программы Statistica 7.0. Описательная статистика представлена средним значением и стандартным отклонением $M \pm SD$. Проверка гипотез при сравнении групп количественных и качественных порядковых признаков проводилась с использованием непараметрических тестов (Friedman ANOVA test при сравнении трех и более связанных выборок, Wilcoxon test при сравнении двух связанных выборок, Mann — Whitney U-test для двух несвязанных выборок). Критическим уровнем статистической значимости считался $p = 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты первой части исследования. Пациенты основной группы отмечали улучшение качества зрения, однако не демонстрировали в ходе испытания статистически значимого изменения НКОЗ (от $0,46 \pm 0,25$ при первом визите и $0,50 \pm 0,28$ при последнем, $p > 0,05$) и МКОЗ (от $0,81 \pm 0,17$ при первом визите и $0,79 \pm 0,21$ при последнем, $p > 0,05$), а также показателей скорости восстановления остроты зрения после фотостресс-теста и ПКЧ в области низких и средних пространственных частот (табл. 1). Следует отметить, что скорость восстановления остроты зрения после слепящего засвета оказалась сильно вариабельной у лиц с промежуточной ВМД. Анализ функциональных параметров показал достоверное повышение ОПМП и статистически незначимое увеличение ПКЧ в области высоких пространственных частот (табл. 1). На фоне приема препарата Лютрин у данной группы также зарегистрировано незначительное повышение общего антиоксидантного статуса плазмы крови: с $1,46 \pm 0,34$ до $1,59 \pm 0,18$ ммоль/л ($p > 0,05$).

Острота зрения вблизи, скорость и параметры чтения основной группы пациентов представлены в таблице 2.

Обращает на себя внимание увеличение скорости чтения пациентов, принимающих нутрицевтический препарат. Несмотря на то, что результаты являются статистически незначимыми для данной выборки испытуемых, получен значительный рост количества слов и символов в минуту с уменьшением времени, потраченного пациентами на чтение текста.

На протяжении периода наблюдения ни у одного пациента основной группы не зафиксировано значимого ухудшения анатомических показателей сетчатки и, соответственно, прогрессирования промежуточной формы ВМД во влажную или атрофическую формы. Для примера на рисунках 1–2 представлены данные рандомно выбранных пациентов основной группы.

В контрольной группе испытуемых, у которых за год наблюдения не произошло прогрессирования промежуточной ВМД во влажную, как и в основной группе, не выявлено достоверных изменений НКОЗ (с $0,47 \pm 0,31$ до $0,43 \pm 0,24$, $p > 0,05$), МКОЗ (с $0,82 \pm 0,18$ до $0,81 \pm 0,17$, $p > 0,05$), а также времени по данным фотостресс-теста и контрастной чувствительности в области средних пространственных частот (табл. 3). В отличие от основной группы, не зафиксировано

Таблица 1. Показатели функциональных исследований у пациентов основной группы
Table 1. Visual functions in main group

Показатель Parameter	1-я КТ 1 control point	2-я КТ 2 control point	3-я КТ 3 control point	4-я КТ 4 control point	5-я КТ 5 control point	Уровень значимости Significance level
ОПМП MPOD	$0,36 \pm 0,11$	$0,41 \pm 0,15$	$0,43 \pm 0,13$	$0,46 \pm 0,09$	$0,45 \pm 0,15$	$p = 0,05$
Фотостресс-тест Photostress test	$131,2 \pm 104,0$	$128,92 \pm 84,90$	$168,6 \pm 166,9$	$140,3 \pm 124,3$	$132,5 \pm 121,4$	$p = 0,11$
ПКЧ 0,5 цикл/град, дБ Contrast sensitivity, 0.5 cycle/deg, dB	$27,9 \pm 5,4$	$28,3 \pm 4,2$	$31,1 \pm 4,5$	$27,00 \pm 3,38$	$26,6 \pm 6,4$	$p = 0,17$
ПКЧ 1 цикл/град, дБ Contrast sensitivity, 1 cycle/deg, dB	$34,6 \pm 3,5$	$33,7 \pm 4,2$	$35,8 \pm 2,8$	$34,5 \pm 3,8$	$33,5 \pm 4,7$	$p = 0,45$
ПКЧ 2 цикл/град, дБ Contrast sensitivity, 2 cycle/deg, dB	$38,3 \pm 5,1$	$38,3 \pm 3,5$	$39,2 \pm 8,1$	$39,3 \pm 3,7$	$38,0 \pm 4,9$	$p = 0,69$
ПКЧ 4 цикл/град, дБ Contrast sensitivity, 4 cycle/deg, dB	$36,3 \pm 7,8$	$38,8 \pm 5,9$	$39,6 \pm 5,3$	$38,9 \pm 5,6$	$36,8 \pm 6,1$	$p = 0,62$
ПКЧ 8 цикл/град, дБ Contrast sensitivity, 8 cycle/deg, dB	$29,0 \pm 5,3$	$31,1 \pm 7,0$	$31,1 \pm 9,1$	$31,7 \pm 7,4$	$30,7 \pm 7,6$	$p = 0,27$
ПКЧ 16 цикл/град, дБ Contrast sensitivity, 16 cycle/deg, dB	$16,7 \pm 5,8$	$18,1 \pm 7,3$	$18,2 \pm 7,0$	$15,3 \pm 7,1$	$18,1 \pm 8,1$	$p = 0,49$

Таблица 2. Параметры чтения у пациентов основной группы
Table 2. Reading parameters in main group

Показатель Parameter	1-я КТ 1 control point	2-я КТ 2 control point	3-я КТ 3 control point	4-я КТ 4 control point	5-я КТ 5 control point	Уровень значимости Significance level
Острота зрения по logMAR Visual acuity by logMAR	$0,35 \pm 0,09$	$0,35 \pm 0,07$	$0,37 \pm 0,09$	$0,38 \pm 0,09$	$0,39 \pm 0,06$	$p = 0,62$
Слов в минуту Words per minute	$89,4 \pm 40,8$	$102,85 \pm 70,20$	$109,6 \pm 82,5$	$119,3 \pm 85,1$	$113,6 \pm 55,3$	$p = 0,79$
Символов в минуту Characters per minute	$513,3 \pm 236,7$	$553,8 \pm 310,8$	$541,2 \pm 258,4$	$546,7 \pm 252,8$	$772,5 \pm 284,8$	$p = 0,15$
Время чтения текста, с Reading time, s	$12,1 \pm 7,1$	$10,9 \pm 6,1$	$10,40 \pm 9,03$	$10,1 \pm 5,6$	$7,7 \pm 2,9$	$p = 0,17$
Количество ошибок Mistakes	$0,4 \pm 0,9$	$0,3 \pm 0,7$	$0,3 \pm 0,6$	$0,3 \pm 0,4$	$0,3 \pm 0,9$	$p = 1,0$

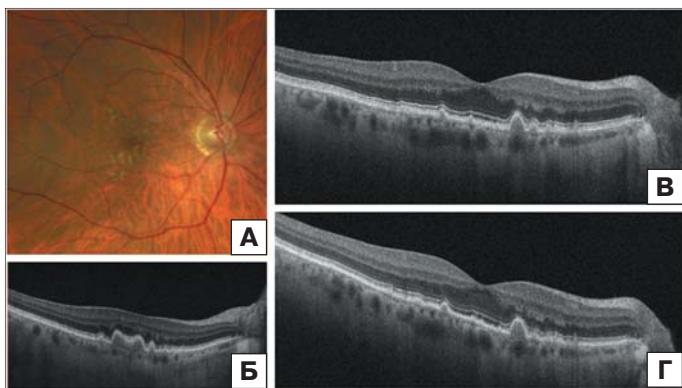


Рис. 1. Динамика состояния центральной зоны сетчатки у пациента основной группы по данным спектральной ОКТ. Отсутствие динамики ОКТ-картины. А — фундус-фотография. Б — скан спектральной ОКТ через область с друзеноидной ОПЭ. В — скан ОКТ через центр фовеа в 1-ю контрольную точку. Г — скан ОКТ через центр фовеа в 5-ю контрольную точку

Fig. 1. Dynamics of the macular zone of the retina in a patient of the main group according to spectral OCT data. Lack of dynamics in the OCT picture. A - fundus photography. Б — spectral OCT scan through the area with drusenoid pigment epithelium detachment. В — OCT scan through fovea center in 1 control point. Г — OCT scan through fovea center at the 5th control point

изменений ОПМП, ПКЧ в высоких пространственных частотах, а ПКЧ в низких пространственных частотах статистически незначимо снижалась в течение года наблюдения (табл. 3). В контрольной группе общий антиоксидантный статус плазмы крови за время исследования понизился с $1,46 \pm 0,15$ до $1,41 \pm 0,08$ ммоль/л ($p > 0,05$).

Параметры чтения контрольной группы пациентов представлены в таблице 4. На фоне лечения параметры чтения, как и острота зрения вблизи, оставались без изменений.

За год у 2 (12,5%) пациентов контрольной группы произошло прогрессирование промежуточной формы ВМД во

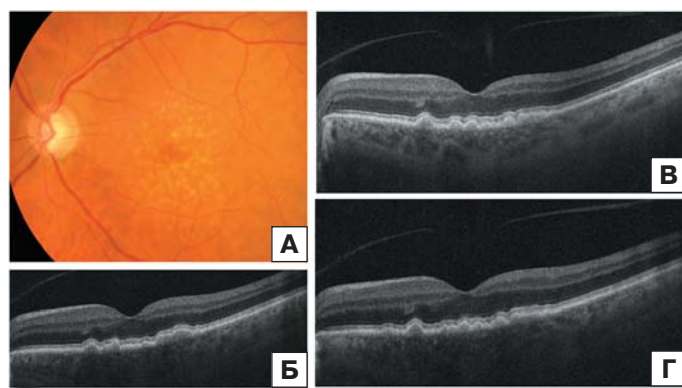


Рис. 2. Динамика состояния центральной зоны сетчатки у пациента основной группы по данным спектральной ОКТ. Отсутствие динамики ОКТ-картины. А — фундус-фотография. Б — скан спектральной ОКТ через область с друзеноидной ОПЭ. В — скан ОКТ через центр фовеа в 1-ю контрольную точку. Г — скан ОКТ через центр фовеа в 5-ю контрольную точку

Fig. 2. Dynamics of the macular zone of the retina in a patient of the main group according to spectral OCT data. Lack of dynamics in the OCT picture. A - fundus photography. Б — spectral OCT scan through the area with drusenoid pigment epithelium detachment. В — OCT scan through fovea center in 1 control point. Г — OCT scan through fovea center at the 5th control point

влажную с формированием макулярной неоваскуляризации, подтвержденной результатами офтальмоскопии, структурной ОКТ и ОКТА. Данные одного из этих пациентов представлены на рисунке 3.

Результаты второй части исследования. Пациентам из основной группы с влажной впервые возникшей ВМД, принимающим препарат Лютрин, для инактивации хориоидальной неоваскуляризации и стабилизации анатомических и функциональных показателей сетчатки требовалось достоверно меньшее количество ИВИ препарата Афлиберцепт, чем пациентам контрольной группы. Среднегодовое

Таблица 3. Показатели функциональных исследований у пациентов контрольной группы без прогрессирования промежуточной ВМД во влажную

Table 3. Visual functions in control group without AMD progression

Показатель Parameter	1-я КТ 1 control point	2-я КТ 2 control point	3-я КТ 3 control point	4-я КТ 4 control point	5-я КТ 5 control point	Уровень значимости Significance level
ОПМП MPOD	$0,43 \pm 0,11$	$0,39 \pm 0,13$	$0,39 \pm 0,13$	$0,44 \pm 0,17$	$0,43 \pm 0,09$	$p = 0,77$
Фотостресс-тест Photostress test	$163,6 \pm 97,3$	$165,7 \pm 165,3$	$177,6 \pm 150,8$	$175,6 \pm 155,3$	$174,0 \pm 113,1$	$p = 0,63$
ПКЧ 0,5 цикл/град, дБ Contrast sensitivity, 0.5 cycle/deg, dB	$25,7 \pm 2,4$	$26,67 \pm 5,0$	$26,8 \pm 6,2$	$22,7 \pm 6,4$	$22,0 \pm 4,0$	$p = 0,42$
ПКЧ 1 цикл/град, дБ Contrast sensitivity, 1 cycle/deg, dB	$32,0 \pm 3,7$	$36,0 \pm 5,3$	$34,7 \pm 4,9$	$30,7 \pm 4,1$	$30,6 \pm 1,1$	$p = 0,84$
ПКЧ 2 цикл/град, дБ Contrast sensitivity, 2 cycle/deg, dB	$35,0 \pm 9,6$	$36,3 \pm 3,0$	$39,8 \pm 4,0$	$35,30 \pm 4,62$	$36,0 \pm 4,0$	$p = 0,51$
ПКЧ 4 цикл/град, дБ Contrast sensitivity, 4 cycle/deg, dB	$35,0 \pm 8,8$	$40,2 \pm 4,0$	$39,1 \pm 4,2$	$37,3 \pm 3,6$	$36,7 \pm 3,0$	$p = 0,42$
ПКЧ 8 цикл/град, дБ Contrast sensitivity, 8 cycle/deg, dB	$29,5 \pm 6,2$	$31,0 \pm 2,2$	$32,5 \pm 2,7$	$30,7 \pm 3,6$	$30,7 \pm 6,4$	$p = 0,25$
ПКЧ 16 цикл/град, дБ Contrast sensitivity, 16 cycle/deg, dB	$16,75 \pm 5,20$	$20,5 \pm 1,2$	$20,0 \pm 0,9$	$19,33 \pm 7,70$	$20,0 \pm 4,0$	$p = 0,24$

Таблица 4. Параметры чтения пациентов контрольной группы без прогрессирования промежуточной ВМД во влажную
Table 4. Reading parameters in control group without AMD progression

Показатель Parameter	1-я КТ 1 control point	2-я КТ 2 control point	3-я КТ 3 control point	4-я КТ 4 control point	5-я КТ 5 control point	Уровень значимости Significance level
Острота зрения по logMAR Visual acuity by logMAR	0,33 ± 0,02	0,41 ± 0,11	0,32 ± 0,10	0,31 ± 0,02	0,30 ± 0,01	p = 0,22
Слов в минуту Words per minute	95,6 ± 67,1	90,50 ± 51,62	98,50 ± 51,62	103,67 ± 23,90	98,0 ± 26,8	p = 0,51
Символов в минуту Characters per minute	601,3 ± 226,0	566,0 ± 357,8	576,0 ± 328,6	515,3 ± 117,4	603,3 ± 145,7	p = 0,59
Время чтения текста, с Reading time, s	8,8 ± 5,3	10,5 ± 5,5	10,7 ± 5,1	10,9 ± 7,8	9,3 ± 2,1	p = 0,75
Количество ошибок Mistakes	0,7 ± 0,7	1,0 ± 1,4	1,0 ± 1,2	0,3 ± 0,5	0,6 ± 1,1	p = 1,0

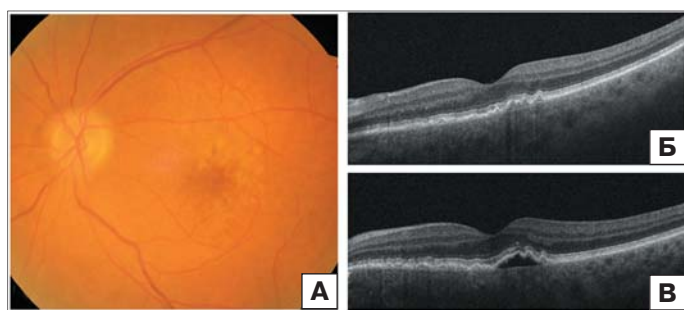


Рис. 3. Динамика состояния центральной зоны сетчатки у пациента контрольной группы с прогрессированием ВМД по данным спектральной ОКТ. Формирование жидкости субпигментной локализации. А — фундус-фотография. Б — скан спектральной ОКТ через фовеа в 1-ю контрольную точку. В — скан ОКТ через фовеа в 5-ю контрольную точку

Fig. 3. Dynamics of the macular zone of the retina in a patient of the control group according to spectral OCT data. Fluid under the pigment epithelium. A — fundus photography. Б — spectral OCT scan through fovea at 1-st control point. В — OCT scan through fovea at the 5th control point

количество инъекций в основной группе составило $3,4 \pm 0,7$, в контрольной — $5,3 \pm 1,2$. Данный результат имеет не только большое медицинское, но также экономическое значение. Клинические примеры пациентов основной группы представлены на рисунках 4, 5, контрольной группы — на рисунках 6, 7.

ОБСУЖДЕНИЕ

По данным литературы, ежегодная скорость прогрессирования от промежуточной до влажной формы ВМД составляет примерно 2,8 % (5,6 % за 2 года, 14,8 % за 5 лет, 28,4 % за 10 лет) [20]. В настоящем исследовании более высокая частота перехода во влажную форму может быть обусловлена размером выборки и относительно коротким сроком наблюдения.

Положительный эффект от длительного приема макулярных оксикаротиноидов, влияющий на течение ВМД, подтвержден многими крупными научными работами [5–8]. В одном из последних отчетов исследования AREDS2 акцентировано внимание именно на промежуточной ВМД и показано, что длительный прием лютеина и зеаксантина ассоциирован с более поздним прогрессированием данной формы ВМД за пятилетний срок наблюдения [21]. Состав

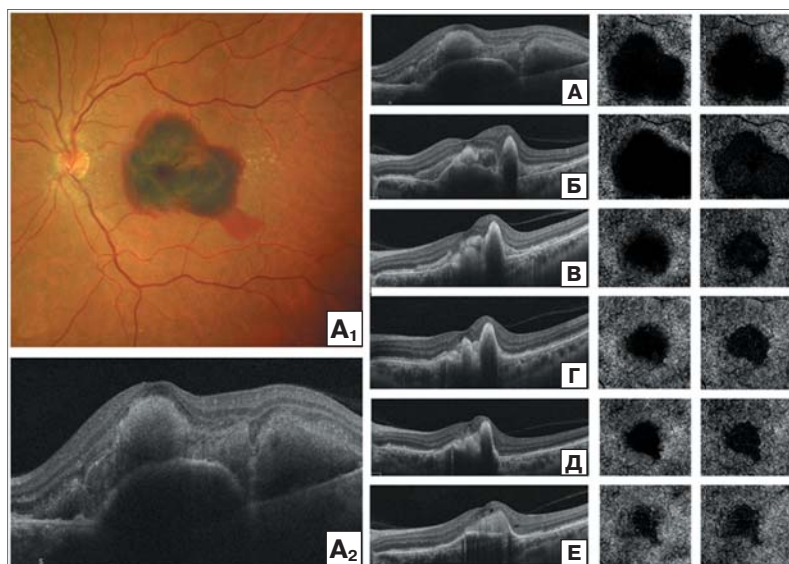


Рис. 4. Динамика состояния центральной зоны сетчатки у пациента основной группы с 1-м типом макулярной неоваскуляризации по данным спектральной ОКТ и ОКТА в соответствии с шестью контрольными точками исследования. За год наблюдения выполнено 4 ИВИ. А₁ — фундус-фотография. А₂ — скан спектральной ОКТ через центр фовеа. А — скан спектральной ОКТ через центр фовеа, снимок ОКТА в проекции хориокапилляров и зоны под пигментным эпителием (суб-RPE) в 1-й КТ. Б — скан ОКТ и снимки ОКТА во 2-й КТ. В — скан ОКТ и снимки ОКТА в 3-й КТ. Г — скан ОКТ и снимки ОКТА в 4-й КТ. Д — скан ОКТ и снимки ОКТА в 5-й КТ. Е — скан ОКТ и снимки ОКТА в 6-й КТ

Fig. 4. Dynamics of the macular zone in a patient of the main group with type 1 macular neovascularization according to spectral OCT and OCT angiography (OCTA) in accordance with six control points of the study. During the year of observation, 4 intravitreal injections were performed. А₁ — fundus photograph. А₂ — spectral OCT scan through the center of the fovea. А — Spectral OCT scan through the center of the fovea, OCTA image in the projection of the choriocapillaries and the area under the pigment epithelium (sub-RPE) at 1 control point. Б — OCT scan and OCTA images at 2 control point. В — OCT scan and OCTA images at 3 control point. Г — OCT scan and OCTA images at 4 control point. Д — OCT scan and OCTA images at 5 control point. Е — OCT scan and OCTA images at 6 control point

Рис. 5. Динамика состояния центральной зоны сетчатки у пациента основной группы с 1-м типом макулярной неоваскуляризации по данным спектральной ОКТ и ОКА в соответствии с шестью контрольными точками исследования. За год наблюдения выполнено 4 ИВИ. А₁ — фундус-фотография. А₂ — скан спектральной ОКТ через центр фовеа. А — скан спектральной ОКТ через центр фовеа, снимок ОКА в проекции хориокапилляров и зоны под пигментным эпителием (суб-RPE) в 1-й КТ. Б — скан ОКТ и снимки ОКА во 2-й КТ. В — скан ОКТ и снимки ОКА в 3-й КТ. Г — скан ОКТ и снимки ОКА в 4-й КТ. Д — скан ОКТ и снимки ОКА в 5-й КТ. Е — скан ОКТ и снимки ОКА в 6-й КТ

Fig. 5. Dynamics of the macular zone in a patient of the main group with type 1 macular neovascularization according to spectral OCT and OCT angiography (OCTA) in accordance with six control points of the study. During the year of observation, 4 intravitreal injections were performed. A₁ — fundus photograph. A₂ — spectral OCT scan through the center of the fovea. A — Spectral OCT scan through the center of the fovea, OCTA image in the projection of the choriocapillaries and the area under the pigment epithelium (sub-RPE) at 1 control point. Б — OCT scan and OCTA images at 2 control point. В — OCT scan and OCTA images at 3 control point. Г — OCT scan and OCTA images at 4 control point. Д — OCT scan and OCTA images at 5 control point. Е — OCT scan and OCTA images at 6 control point

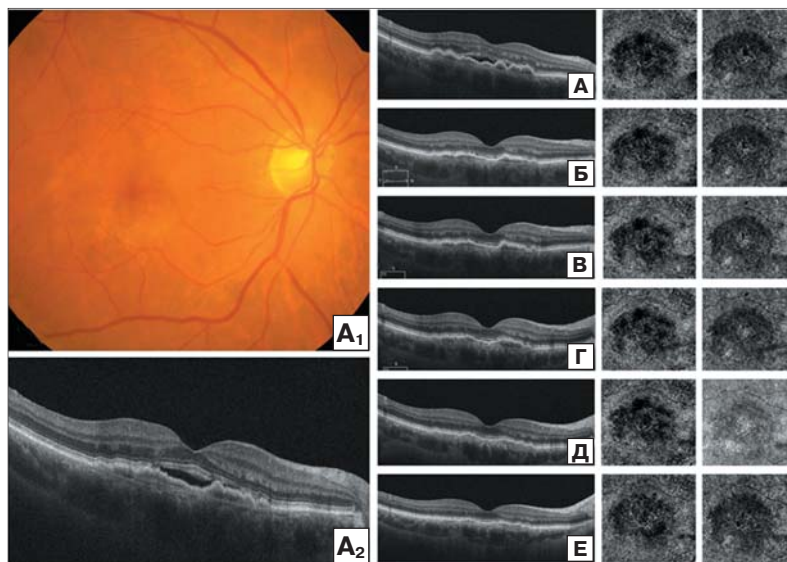


Рис. 6. Динамика состояния центральной зоны сетчатки у пациента контрольной группы с 1-м типом макулярной неоваскуляризации по данным спектральной ОКТ и ОКА в соответствии с шестью контрольными точками исследования. За год наблюдения выполнено 6 ИВИ. А₁ — фундус-фотография. А₂ — скан спектральной ОКТ через центр фовеа. А — скан спектральной ОКТ через центр фовеа, снимок ОКА в проекции хориокапилляров и зоны под пигментным эпителием (суб-RPE) в 1-й КТ. Б — скан ОКТ и снимки ОКА во 2-й КТ. В — скан ОКТ и снимки ОКА в 3-й КТ. Г — скан ОКТ и снимки ОКА в 4-й КТ. Д — скан ОКТ и снимки ОКА в 5-й КТ. Е — скан ОКТ и снимки ОКА в 6-й КТ

Fig. 6. Dynamics of the macular zone in a patient of the control group with type 1 macular neovascularization according to spectral OCT and OCT angiography (OCTA) in accordance with six control points of the study. During the year of observation, 6 intravitreal injections were performed. A₁ — fundus photograph. A₂ — spectral OCT scan through the center of the fovea. А — Spectral OCT scan through the center of the fovea, OCTA image in the projection of the choriocapillaries and the area under the pigment epithelium (sub-RPE) at 1 control point. Б — OCT scan and OCTA images at 2 control point. В — OCT scan and OCTA images at 3 control point. Г — OCT scan and OCTA images at 4 control point. Д — OCT scan and OCTA images at 5 control point. Е — OCT scan and OCTA images at 6 control point

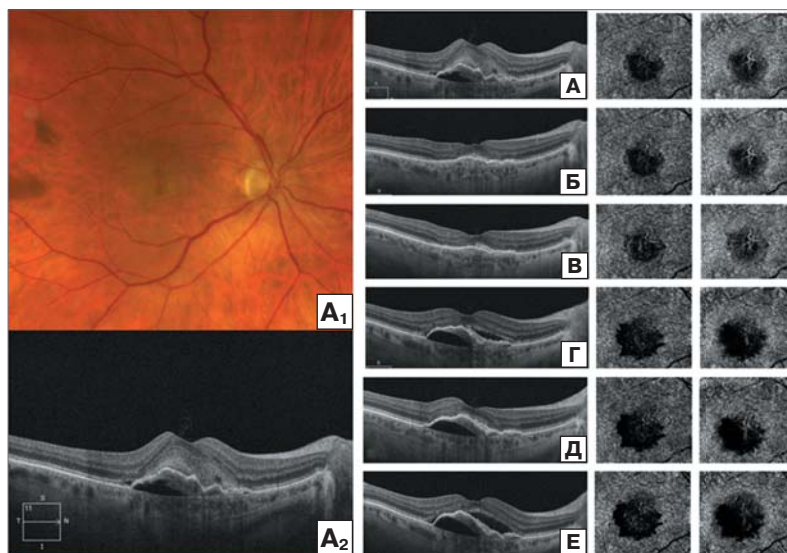
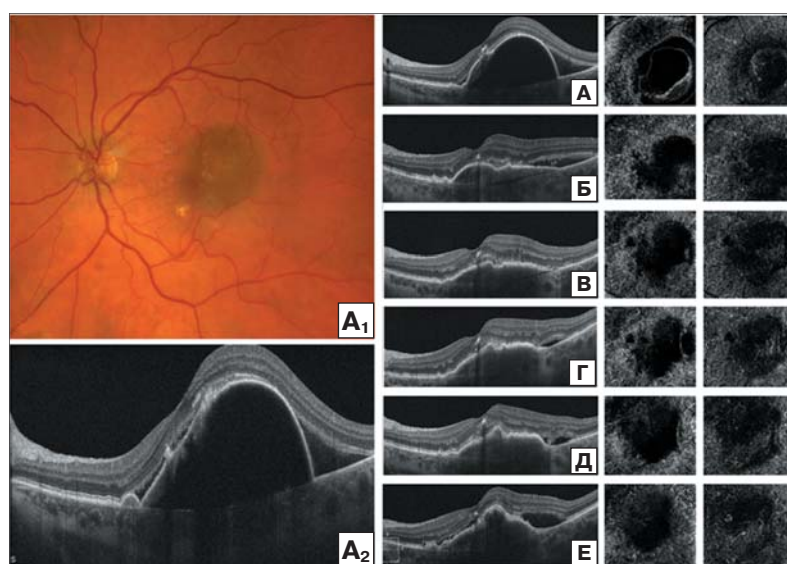


Рис. 7. Динамика состояния центральной зоны сетчатки у пациента контрольной группы с 1-м типом макулярной неоваскуляризации по данным спектральной ОКТ и ОКА в соответствии с шестью контрольными точками исследования. За год наблюдения выполнено 7 ИВИ. А₁ — фундус-фотография. А₂ — скан спектральной ОКТ через центр фовеа. А — скан спектральной ОКТ через центр фовеа, снимок ОКА в проекции хориокапилляров и зоны под пигментным эпителием (суб-RPE) в 1-й КТ. Б — скан ОКТ и снимки ОКА во 2-й КТ. В — скан ОКТ и снимки ОКА в 3-й КТ. Г — скан ОКТ и снимки ОКА в 4-й КТ. Д — скан ОКТ и снимки ОКА в 5-й КТ. Е — скан ОКТ и снимки ОКА в 6-й КТ

Fig. 7. Dynamics of the macular zone in a patient of the control group with type 1 macular neovascularization according to spectral OCT and OCT angiography (OCTA) in accordance with six control points of the study. During the year of observation, 7 intravitreal injections were performed. A₁ — fundus photograph. A₂ — spectral OCT scan through the center of the fovea. А — Spectral OCT scan through the center of the fovea, OCTA image in the projection of the choriocapillaries and the area under the pigment epithelium (sub-RPE) at 1 control point. Б — OCT scan and OCTA images at 2 control point. В — OCT scan and OCTA images at 3 control point. Г — OCT scan and OCTA images at 4 control point. Д — OCT scan and OCTA images at 5 control point. Е — OCT scan and OCTA images at 6 control point



препарата Лютрин, выбранного для настоящего исследования, близок к формуле AREDS2 и даже превышает ее компонентное разнообразие, а результаты данной работы частично согласуются с последними опубликованными в мировой литературе данными.

Хочется отметить, что широкий спектр морфофункциональных параметров, выбранный в настоящей работе для оценки зрительных функций пациентов с промежуточной ВМД на фоне приема ими нутрицевтических веществ, описан впервые. Исследователи чаще ограничиваются несколькими функциональными показателями, выбирая для анализа разную комбинацию из зрительных тестов, включающих остроту зрения вдаль и вблизи, контрастную и цветовую чувствительность, темновую адаптацию, микропериметрию и другие [22, 23]. В настоящей работе спектр исследуемых зрительных функций является самым разнообразным и позволяет рассматривать их совокупность с позиции понимания исследователем возможной социальной адаптации людей с промежуточной ВМД. Положительные сдвиги ПКЧ в области высоких пространственных частот, скорости чтения вместе с субъективной положительной оценкой зрительных функций на фоне приема нутрицевтического препарата свидетельствуют о целесообразности его рекомендации пациентам данной категории. Эти небольшие сдвиги крайне положительно характеризуются самими пациентами и улучшают качество их жизни. Увеличение сроков наблюдения за пациентами позволило бы получить более статистически значимые результаты. Длительность исследования является его ограничивающим фактором.

Одним из основных факторов развития и прогрессирования ВМД считается оксидативный стресс [24]. Торможение с возрастом эндогенной антиоксидантной способности сетчатки, истощение макулярных оксикаротиноидов считаются одними из основных факторов, способствующих прогрессированию заболевания. Именно поэтому крайне важным является результат, демонстрирующий связь приема нутрицевтического препарата с увеличением общего антиоксидантного статуса плазмы крови пациентов и достоверным повышением ОПМП. Повышение ОПМП на фоне приема нутрицевтического препарата вместе со стабильностью анатомо-функциональных параметров основной группы подтверждает протективную роль макулярных оксикаротиноидов и целесообразность применения лютрина не только при сухой, но и промежуточной, а также влажной ВМД.

Несмотря на то, что описана дозозависимая связь между получением пациентами лютрина и зеаксантина и развитием влажной ВМД [25], нет убедительных данных, подтверждающих влияние приема макулярных оксикаротиноидов на активность хориоидальной неоваскуляризации. В нашем исследовании прием нутрицевтического препарата Лютрин ассоциировался с уменьшением количества ИВИ афлиберцепта у пациентов с впервые возникшей влажной ВМД, получавших лечение по протоколу 3 ежемесячные загрузочные ИВИ и далее про ге пата. Результаты данного наблюдения за лечением пациентов с неоваскулярной ВМД получены на небольшой выборке, но тем не менее имеют экономическое и социальное значение и обосновывают необходимость дальнейших исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обосновано применение нутрицевтического препарата для снижения риска прогрессирования промежуточной ВМД во влажную. Пациенты, принимавшие лютрин в течение года, продемонстрировали увеличение ОПМП, улучшение ПКЧ в области высоких пространственных частот, незна-

чительное улучшение параметров чтения и небольшой рост антиоксидантной активности плазмы крови с одновременным сохранением анатомической стабильности сетчатки. Пациенты, не принимавшие препарат, не показали данных положительных функциональных сдвигов, и более того, в 12,5 % случаев промежуточная форма без нутрицевтической поддержки прогрессировала во влажную. В отношении неоваскулярной формы ВМД прием препарата Лютрин целесообразен для более быстрого достижения стабильных анатомо-функциональных показателей макулярной области и уменьшения среднегодового количества ИВИ ингибиторов ангиогенеза.

Литература/References

1. Pennington KL, DeAngelis MM. Epidemiology of age-related macular degeneration (AMD): associations with cardiovascular disease phenotypes and lipid factors. *Eye Vis (Lond)*. 2016; 3: 34. doi: 10.1186/s40662-016-0063-5
2. Wong WL, Su X, Li X, et al. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*. 2014; 2 (2): e106–16. doi: 10.1016/S2214-109X(13)70145-1
3. Cruess AF, Zlateva G, Xu X, et al. Economic burden of bilateral neovascular age-related macular degeneration: multi-country observational study. *Pharmacoeconomics*. 2008; 26 (1): 57–73. doi: 10.2165/00019053-200826010-00006
4. García-Layana A, Cabrera-López F, García-Arumí J, Arias-Barquet L, Ruiz-Moreno JM. Early and intermediate age-related macular degeneration: update and clinical review. *Clin Interv Aging*. 2017; 12: 1579–87. doi: 10.2147/CIA.S142685
5. Lem DW, Davey PG, Gierhart DL, Rosen RB. A systematic review of carotenoids in the management of age-related macular degeneration. *Antioxidants (Basel)*. 2021; 10 (8): 1255. doi: 10.3390/antiox10081255
6. Age-Related Eye Disease Study Research Group. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS report no. 8. *Arch Ophthalmol*. 2001; 119 (10): 1417–36. doi: 10.1001/archophth.119.10.1417. Erratum in: *Arch Ophthalmol*. 2008 Sep; 126 (9): 1251.
7. SanGiovanni JP, Chew EY, Clemons TE, et al. The relationship of dietary carotenoid and vitamin A, E, and C intake with age-related macular degeneration in a case-control study: AREDS Report No. 22. *Arch. Ophthalmol*. 2007; 125 (9): 1225–32. doi:10.1001/archophth.125.9.1225
8. Ho L, van Leeuwen R, Witteman JC, et al. Reducing the genetic risk of age-related macular degeneration with dietary antioxidants, zinc, and omega-3 fatty acids: The Rotterdam study. *Arch. Ophthalmol*. 2011; 129 (6): 758–66. doi: 10.1001/archophth.2011.141
9. Moeller SM, Parekh N, Tinker L, et al. Associations between intermediate age-related macular degeneration and lutein and zeaxanthin in the Carotenoids in Age-related Eye Disease Study (CAREDS): Ancillary study of the women's health initiative. *Arch. Ophthalmol*. 2006; 124 (8): 1151–62. doi: 10.1001/archophth.124.8.1151
10. Chew EY, Clemons TE, Sangiovanni JP, et al. Secondary analyses of the effects of lutein/zeaxanthin on age-related macular degeneration progression: AREDS2 report no. 3. *JAMA Ophthalmol*. 2014; 132 (2): 142–9. doi:10.1001/jamaophth.2013.7376
11. Johnson EJ, Avendano EE, Mohn ES, Raman G The association between macular pigment optical density and visual function outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Eye*. 2020; 35 (6): 1620–8. doi: 10.1038/s41433-020-01124-2
12. Lim LS, Mitchell P, Seddon JM, Holz FG, Wong TY. Age-related macular degeneration. *Lancet*. 2012; 379 (9827): 1728–38. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60282-7
13. Ferris FL, Wilkinson CP, Bird A, et al. Beckman Initiative for Macular Research Classification Committee. Clinical classification of age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2013; 120 (4): 844–51. doi: 10.1016/j.ophtha.2012.10.036
14. Вышковский Г.Л. Регистр лекарственных средств России. Москва: РЛС-Патент; 2023. [Vyshkovsky G.L. Register of medicines of Russia. Moscow: Radar-Patent; 2023 (In Russ.)].
15. Товкач В.И. Фотостресс обычным электроофтальмоскопом в диагностике заболеваний глаз. *Военно-медицинский журнал*. 1977; 8: 40–4. [Tovkach V.I. Photostress with a conventional electro-ophthalmoscope in the diagnosis of eye diseases. *Military Medical Journal*. 1977; 8: 40–4 (In Russ.)].
16. Roisman L, Goldhardt R. OCT Angiography: an upcoming non-invasive tool for diagnosis of age-related macular degeneration. *Current ophthalmology reports*. 2017. 5 (2): 136–40. doi: 10.1007/s40135-017-0131-6

17. Castillo MM, Mowatt G, Elders A, et al. Optical coherence tomography for the monitoring of neovascular age-related macular degeneration: a systematic review. *Ophthalmology*. 2015; 122 (2): 399–406. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.07.055
18. ООО «Ассоциация врачей-офтальмологов». Возрастная макулярная дегенерация. *Клинические рекомендации*. 2021. [LLC Association of Ophthalmologists. Age-related macular degeneration. *Clinical guidelines*. Available at: <http://avo-portal.ru/doc/fkr/item/398-voznrastnaya-makulyarnaya-degeneratsiya> (In Russ.)].
19. Шаймов Т.Б., Панова И.Е., Шаймов Р.Б. и др. Оптическая когерентная томография — ангиография в диагностике неоваскулярной формы возрастной макулярной дегенерации. *Вестник офтальмологии*. 2015; 5: 4–13. [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 oftalmologii*. 2015; 5: 4–13 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/oftalma201513154-12>
20. Joo K., Mun Y.S., Park S.J., Park K.H., Woo S.J. Ten-Year progression from intermediate to exudative age-related macular degeneration and risk factors: Bundang AMD Cohort Study Report 1. *Am J Ophthalmol*. 2021; 224: 228–37. doi: 10.1016/j.ajo.2020.11.012
21. Chew EY, Clemons TE, Agrón E, et al. AREDS2 Research Group. Long-term outcomes of adding Lutein/Zeaxanthin and ω -3 fatty acids to the AREDS supplements on age-related macular degeneration progression: AREDS2 Report 28. *JAMA Ophthalmol*. 2022; 140 (7): 692–98. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2022.1640
22. Schneck ME, Lott LA, Haegerstrom-Portnoy G, et al. Visual function in eyes with intermediate AMD with and without retinal pigment abnormalities. *Optom Vis Sci*. 2021; 98 (1): 64–72. doi: 10.1097/OPX.0000000000001624
23. Lad EM, Fang V, Tessier M, et al. Longitudinal evaluation of visual function impairments in early and intermediate age-related macular degeneration patients. *Ophthalmol Sci*. 2022; 2 (3): 100–173. doi: 10.1016/j.xops.2022.100173
24. Deng Y, Qiao L, Du M, et al. Age-related macular degeneration: Epidemiology, genetics, pathophysiology, diagnosis, and targeted therapy. *Genes Dis*. 2021; 9 (1): 62–79. doi: 10.1016/j.gendis.2021.02.009
25. Snellen EL, Verbeek AL, Van Den Hoogen GW, Cruysberg JR, Hoyng CB. Neovascular age-related macular degeneration and its relationship to antioxidant intake. *Acta Ophthalmol Scand*. 2002; 80 (4): 368–71. doi: 10.1034/j.1600-0420.2002.800404.x

Вклад авторов в работу: Э.Н. Эскина — концепция и дизайн исследования, написание и редактирование текста; А.В. Белогурова — написание текста, сбор и статистическая обработка данных; А.А. Гветадзе, А.С. Сморгочкова — сбор и анализ данных.
Authors' contributions: E.N. Eskina — research concept and design, text writing and final editing; A.V. Belogurova — data collection and statistical processing, text writing; A.A. Gvetadze, A.S. Smorchkova — data collection and analysing.

Поступила: 14.02.2023. Переработана: 18.02.2023. Принята к печати: 20.02.2023
 Originally received: 14.02.2023. Final revision: 18.02.2023. Accepted: 20.02.2023

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

¹ Академия постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, Волоколамское ш., д. 91, Москва, 125371, Россия

² Офтальмологическая клиника «Сфера» профессора Э.Н. Эскиной ул. Старокачаловская, д. 10, Москва, 117628, Россия

Эрика Наумовна Эскина — д-р мед. наук, профессор кафедры офтальмологии¹, руководитель², ORCID 0000-0001-7714-6196

Алена Вячеславовна Белогурова — канд. мед. наук, врач-офтальмолог², ORCID 0000-0003-4434-7404

Анна Анзоровна Гветадзе — канд. мед. наук, врач-офтальмолог², ORCID 0000-0003-4535-2694

Анна Станиславовна Сморгочкова — клинический ординатор, кафедра офтальмологии¹, ORCID 0000-0002-1084-0885

Для контактов: Алена Вячеславовна Белогурова,
 alyona.belogurova@sfe.ru

¹ Academy of Postgraduate Education FSBF FRCC of the FMBA of Russia, 91, Volokolamskoe Ave, Moscow, 125371, Russia

² Laser Surgery Clinic “SPHERE” by prof. Erika Eskina, 10, Starokachalovskaja St., 117628, Moscow, Russia

Erika N. Eskina — Dr. of Med. Sci., professor of chair of ophthalmology¹, head², ORCID 0000-0001-7714-6196

Alyona V. Belogurova — Cand. of Med. Sci, ophthalmologist², ORCID 0000-0003-4434-7404

Anna A. Gvetadze — Cand. of Med. Sci, ophthalmologist², ORCID 0000-0003-4535-2694

Anna S. Smorchkova — resident, chair of ophthalmology¹, ORCID 0000-0002-1084-0885

Contact information: Alyona V. Belogurova,
 alyona.belogurova@sfe.ru

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-2-108-112>



Возможности терапии вторичной эпителиально-эндотелиальной дистрофии роговицы с помощью портативного устройства для локального кросслинкинга коллагена

Е.В. Яни✉, К.Е. Селиверстова

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

Цель работы — оценить эффективность кросслинкинга роговичного коллагена (КРК), проведенного с помощью портативного устройства «Кератолинк», у пациентов с буллезной кератопатией после перенесенной катарактальной хирургии. **Материал и методы.** В исследование включены 19 пациентов (19 глаз) в возрасте от 60 до 87 лет с вторичной эпителиально-эндотелиальной дистрофией роговицы, развившейся вследствие катарактальной хирургии. Процедуру КРК выполняли в течение 20 мин. Проведены 3 процедуры с интервалом в 2 дня. **Результаты.** Средняя оценка болевого роговичного синдрома по вербальной шкале боли снизилась с исходной величины 9,0 до 4,5 балла и существенно не менялась при последующих визитах. По данным оптической когерентной томографии средний балл прозрачности роговицы, составлявший перед первой процедурой 2,8, к 20-му дню наблюдения снизился до 1,4 балла. После проведения 3 сеансов КРК буллы продолжали формироваться в течение 3-месячного периода наблюдения только у 3 пациентов (3 глаза, 16 %). Наилучшая скорректированная острота зрения через 3 мес после КРК составила $0,07 \pm 0,02$, что незначительно выше, чем до лечения ($0,05 \pm 0,03$). **Заключение.** Проведение короткого курса процедур ультрафиолетового КРК с помощью портативного устройства «Кератолинк» может быть рекомендовано для паллиативного лечения возрастных пациентов с буллезной кератопатией, развившейся после катарактальной хирургии.

Ключевые слова: вторичная эпителиально-эндотелиальная дистрофия роговицы; буллезная кератопатия; кросслиндинг роговичного коллагена; «Кератолинк»

Конфликт интересов: отсутствует.

Прозрачность финансовой деятельности: авторы не имеют финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Для цитирования: Яни Е.В., Селиверстова К.Е. Возможности терапии вторичной эпителиально-эндотелиальной дистрофии роговицы с помощью портативного устройства для локального кросслинкинга коллагена. Российский офтальмологический журнал. 2023; 16 (2): 108-12. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-2-108-112>

Therapeutic possibilities for secondary epithelial-endothelial corneal dystrophy using a portable device for local collagen crosslinking

Elena V. Yani✉, Ksenia E. Seliverstova

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

Purpose: to evaluate the effectiveness of corneal collagen crosslinking (CCC) with a portable Keratolink device in patients with bullous keratopathy after cataract surgery. **Materials and methods.** 19 patients (19 eyes) aged 60 to 87 with secondary epithelial-endothelial corneal dystrophy, developed due to cataract surgery received three CCC procedures which lasted 20 minutes each, with intervals of 2 days between the

procedures. Results. The mean corneal pain score according to verbal pain scale decreased to 4.5 from the initial 9 points and did not change significantly at subsequent visits. Optical coherence tomography data show that before the first procedure, the average corneal transparency score was 2.8 while by the 20th day of observation it fell to 1.4 points. After 3 CCC procedures, bullae continued to form in 3 patients only (3 eyes, 16 %) over the entire 3-month-long observation period. The best corrected visual acuity 3 months after CCC in patients was about 0.07 ± 0.02 , which is slightly higher than the initial value (0.05 ± 0.03). Conclusion. A short course of ultraviolet CCC with a portable Keratolink device may be recommended as a palliative treatment for elderly patients with bullous keratopathy developed after cataract surgery.

Keywords: secondary epithelial-endothelial corneal dystrophy; bullous keratopathy; corneal collagen crosslinking; Keratolink

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

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

For citation: Yani E.V., Seliverstova K.E. Therapeutic possibilities for secondary epithelial-endothelial corneal dystrophy using a portable device for local collagen crosslinking. Russian ophthalmological journal. 2023; 16 (2): 108-12 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-2-108-112>

Эндотелиально-эпителиальная дистрофия роговицы (ЭЭД) или буллезная кератопатия (БК) — это тяжелое вторичное заболевание, развивающееся вследствие травм, оперативных вмешательств или перенесенных воспалительных заболеваний роговицы. Основной причиной БК является потеря эндотелиальных клеток из-за хирургической травмы, особенно при хирургии катаракты с имплантацией хрусталика или без нее [1].

БК может возникать примерно у 1–2 % пациентов, перенесших операцию по удалению катаракты, что составляет от 2 до 4 млн пациентов во всем мире [1]. Второй значимой причиной считается эндотелиальная дистрофия, например Фукса, которая является пусковым механизмом развития декомпенсации эндотелия. Возникновение такого осложнения, как буллезная дистрофия роговицы, приводит к значительному снижению остроты зрения, возникновению отека стромы и эпителия роговицы с последующим образованием мелких и крупных булл, при разрыве которых больные предъявляют жалобы на возникновение режущих болей в области роговицы, на ощущение инородного тела в глазу, светобоязнь, слезотечение, снижение остроты зрения.

Трансплантация роговицы по-прежнему является золотым стандартом лечения пациентов с БК, поскольку она обеспечивает симптоматическое облегчение и повышение остроты зрения [2]. На сегодняшний день во многих странах мира наблюдается дефицит донорского материала, потребность в котором достигает 300 тыс. шт., при этом доступно только 15 тыс. роговиц [3, 4], и, как следствие, образуются длинные листы ожидания, пересадка роговицы откладывается на длительный срок. Эта ситуация заставляет искать другие возможности временного облегчения симптомов данного состояния [1].

Передняя стромальная пункция является простым и популярным методом вмешательства при лечении псевдофакичной БК в связи с простотой метода и редкими осложнениями [1, 5, 6]. Фототерапевтическая кератэктомия может облегчить боль за счет уменьшения толщины роговицы, что поможет оставшимся эндотелиальным клеткам поддерживать ее гидратацию [1, 7].

Консервативное лечение отека роговицы основывается на применении местных гипертонических растворов, таких как хлорид натрия 5 %, глюкоза 20 %, а также противовоспалительных препаратов, местных и/или системных антиглаукомных средств, поскольку повышенное внутриглазное давление (ВГД) может нарушить функцию эндотелиальных клеток, кортикостероидов, лубрикантов, введении аутокрови пациента с суспензией гидрокортизона в строму роговицы [8], введении в переднюю камеру аутоплазмы [9]. При выра-

женном болевом синдроме высокоэффективно применение терапевтических контактных линз [10].

В последнее время значительно расширились показания для процедуры кросслинкинга роговичного коллагена (КРК). Данный подход повышает механическую и биохимическую устойчивость ткани роговицы. Ультрафиолетовое излучение А-диапазона (УФА) в присутствии рибофлавина приводит к образованию ковалентных сшивок между соседними коллагеновыми фибриллами в процессе фотополимеризации, что укрепляет связи между коллагеновыми структурами и приводит к уплотнению стромы роговицы, уменьшая потенциальное пространство для скопления жидкости и возникновения отека роговицы и тем самым обеспечивая улучшение ее оптической функции [11–13]. Однако, поскольку глубина проникновения УФА в роговицу ограничена, эффективность КРК при выраженном отеке роговицы сомнительна. По уже внедренным протоколам проведения КРК при кератоконусе или гнойной язве роговицы процедура проводится с помощью стационарной светодиодной установки в условиях операционной и предусматривает неподвижное горизонтальное положение пациента, а воздействие направлено в основном на центральную зону роговицы. Применение портативного устройства «Кератолинк» (АО «ЕПЗ», Россия) позволяет в амбулаторных условиях в ручном режиме целенаправленно осуществлять кросслиндинг зоны буллезного поражения любой локализации [14–17].

ЦЕЛЬ работы — оценить эффективность КРК, проведенного с помощью портативного устройства «Кератолинк», у пациентов с БК после перенесенной катарактальной хирургии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 19 пациентов (19 глаз) в возрасте от 60 до 87 лет, в том числе 14 женщин и 5 мужчин, с вторичной ЭЭД роговицы, развившейся вследствие катарактальной хирургии (у всех пациентов послеоперационная артифакция). В исследование не включались пациенты с глаукомой и острыми инфекционными поражениями роговицы. Длительность развития отека роговицы во всех случаях составляла не менее года и максимум 3 года. Во всех случаях наблюдалось одностороннее поражение глаз с III стадией ЭЭД на основании классификации Волкова — Дронова. Основным проявлением заболевания у пациентов перед процедурой был роговичный синдром, проявляющийся чувством инородного тела, светобоязнью, слезотечением, болями в глазу (рис. 1).

Всем пациентам проводили стандартное офтальмологическое обследование. На исходном уровне регистрировалась наилучшая скорректированная острота зрения;



Рис. 1. Состояние роговицы до проведения КРК

Fig. 1. Condition of the cornea before corneal collagen crosslinking

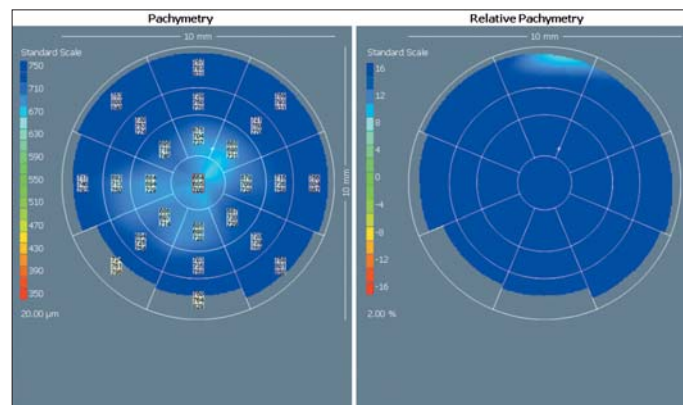


Рис. 2. Оптическая когерентная томография переднего отдела глаза до КРК

Fig. 2. Optical coherence tomography of the anterior eye before corneal collagen crosslinking

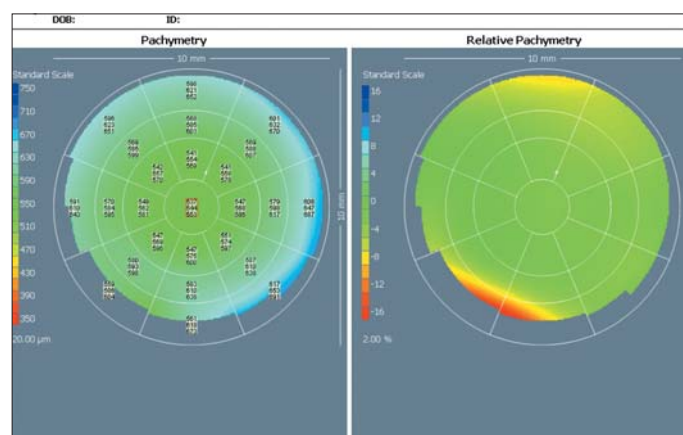


Рис. 3. Оптическая когерентная томография переднего отдела глаза после трех процедур КРК

Fig. 3. Optical coherence tomography of the anterior eye after three procedures of corneal collagen crosslinking

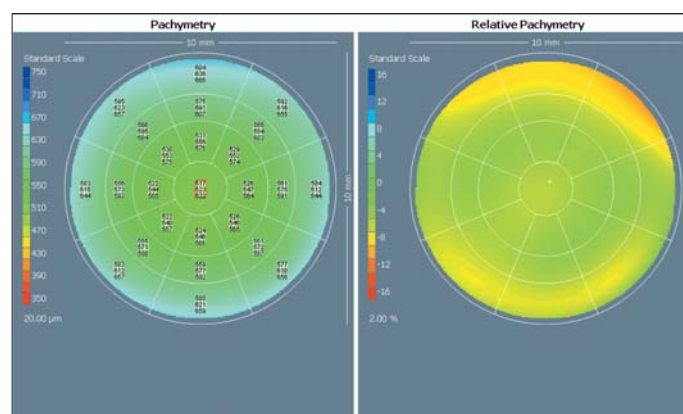


Рис. 4. Оптическая когерентная томография переднего отдела глаза через 3 мес после последней процедуры КРК

Fig. 4. Optical coherence tomography of the anterior part of the eye in 3 months after the last procedure of corneal collagen crosslinking

После проведения 3 сеансов КРК буллы продолжали формироваться в течение всего периода наблюдения только у 3 пациентов (3 глаза — 16 %). Наилучшая предоперационная скорректированная острота зрения через 3 мес после КРК у пациентов составила около $0,07 \pm 0,02$, что незначительно выше, чем дооперационный показатель — $0,05 \pm 0,03$ (рис. 5).

болевые ощущения оценивались по вербальной шкале боли от 0 до 10 в соответствии с субъективным восприятием; толщина и состояние роговицы регистрировались по данным оптической когерентной томографии (ОКТ, VisanteOCT; Carl Zeiss Медитек, Германия) с учетом ее прозрачности (0 баллов — прозрачная роговица, 1 балл — небольшой отек роговицы с минимальной потерей прозрачности, 2 балла — умеренный отек с видимыми деталями радужной оболочки, 3 балла — сильный отек с затемнением деталей радужной оболочки, 4 балла — непрозрачная роговица без видимых деталей радужной оболочки). Все пациенты давали добровольное информированное согласие на проведение процедуры КРК.

Процедура КРК проводилась по разработанному нами протоколу с выбором нужного диаметра пятна УФА. Удаления эпителия роговицы не требовалось, у пациентов на месте разорвавшихся булл были различные по площади эрозии роговицы. За 20 мин до начала облучения каждые 2 мин инстиллировали 0,1 % раствор рибофлавина, закапывания продолжали каждые 4 мин во время УФА-облучения. Технические характеристики излучения: длина волны — 370 ± 10 нм, мощность излучения — $3,0$ мВт/см² («Кератолинк», Россия). Процедуру выполняли на расстоянии 50 мм от роговицы в течение 20 мин, всего проведено 3 процедуры с интервалом в 2 дня. После первой процедуры больным назначали инстилляцию моксифлоксацина 3 раза в день в течение последующих 10 дней, дексаметазона 0,1 % — 3 раза в день 14 дней с постепенным снижением кратности инстилляций до 2–1 раза в день, а также кератопротективную терапию в виде капель и гелевых/мазевых комбинаций 1–2 раза в день. Всем пациентам назначали контрольный осмотр на 5, 12 и 20-й дни, через 3 и 6 мес от даты последней процедуры.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Оценка болевого роговичного синдрома на момент поступления в среднем по группе составила 9,0 балла по вербальной шкале боли, после проведения второй процедуры КРК отмечалось некоторое увеличение данного показателя до 9,2, далее, к 12-му дню наблюдения, этот показатель снизился до 4,5 и существенно не менялся при последующих визитах, оставаясь в 2 раза ниже дооперационного значения.

Данные ОКТ показали аналогичную тенденцию (рис. 2–4). Перед первой процедурой средний балл прозрачности роговицы составлял 2,8. После проведения второй процедуры КРК данный показатель составил 3,4 балла. В последующий период наблюдения прозрачность роговицы постепенно восстанавливалась и к 20-му дню наблюдения составляла 1,4 балла, а при осмотре через 3 мес незначительно ухудшилась до 1,9 балла. Хотя улучшение прозрачности не отличалось стабильностью, данный показатель через 3 мес был лучше, чем до операции. При обращении клинически буллы роговицы были зарегистрированы у всех пациентов.



Рис. 5. Состояние роговицы после трех процедур КРК
Fig. 5. Condition of the cornea after three corneal collagen crosslinking procedures

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Золотым стандартом лечения БК является кератопластика, однако, учитывая дефицит донорского материала, а также то, что в ряде случаев имеются противопоказания к выполнению данной операции, связанные как с возрастом, так и соматическим состоянием больного, весьма актуальным представляется поиск эффективных малоинвазивных методов лечения, позволяющих купировать болевой роговичный синдром и добиться стойкой ремиссии БК даже в амбулаторных условиях, без госпитализации пациента в стационар. Проведение курса процедур УФА-кросслинkinга роговичного коллагена с помощью портативного устройства «Кератолинк» у пациентов с БК, развившейся после катарактальной хирургии, имеет прямые предпосылки стать эффективным паллиативным лечением тяжелой офтальмологической патологии, в том числе на амбулаторном этапе. Это подтверждено проведенным исследованием, показавшим уменьшение/регресс отека роговицы уже после 3 процедур КРК, с уменьшением/купированием болевых ощущений и незначительным повышением остроты зрения, что особенно важно для пациентов с буллезной дистрофией роговицы как на этапе ожидания кератопластики, так и при невозможности ее проведения. Точная регулировка диаметра УФА-пятна позволяет направлять лечебное воздействие непосредственно на зону поражения. Использование устройства для локального ультрафиолетового кросслинkinга «Кератолинк» имеет большие перспективы дальнейшего использования в офтальмологической практике.

Литература/References

1. Gonçalves ED, Campos M, Paris F, Gomes JA, Farias CC. Ceratopatia bolhosa: etiopatogênese e tratamento [Bullous keratopathy: etiopathogenesis and treatment]. *Arq Bras Oftalmol.* 2008 Nov-Dec; 71 (6 Suppl): 61–4. Portuguese. doi: 10.1590/s0004-27492008000700012
2. Siu GD, Young AL, Jhanji V. Alternatives to corneal transplantation for the management of bullous keratopathy. *Current opinion in ophthalmology.* 2014 Jul; 25 (4): 347–52. doi: 10.1097/ICU.0000000000000062
3. Tandon R, Verma K, Vanathi M, et al. Factors affecting eye donation from postmortem cases in a tertiary care hospital. *Cornea.* 2004; 23: 597–601. doi: 10.1097/01.icc.0000121706.58571.f6
4. Krishnaiah S, Kovai V, Nutheti R, et al. Awareness of eye donation in the rural population of India. *Indian journal of ophthalmology.* 2004; 52: 73–8.
5. Paris Fdos S, Gonçalves ED, Campos MS., et al. Amniotic membrane transplantation versus anterior stromal puncture in bullous keratopathy: a

- comparative study. *Br. J. Ophthalmol.* 2013 Aug; 97 (8): 980–4. doi: 10.1136/bjophthalmol-2013-303081
6. Gomes JA, Haraguchi DK, Zambrano DU, et al. Anterior stromal puncture in the treatment of bullous keratopathy: six-month follow-up. *Cornea.* 2001 Aug; 20 (6): 570–2. doi: 10.1097/00003226-200108000-00003
7. Каспаров А.А., Магден Ю., Куренков В.В. и др. Эксимер-лазерная фототерапевтическая кератостромэктомия (ФТК) в лечении буллезной хронической кератопатии. *Офтальмологический журнал.* 1999; 4: 197–201. [Kasparov A.A., Magden Yu., Kurenkov V.V., et al. Excimer laser phototherapeutic keratostromectomy (PTK) in the treatment of bullous chronic keratopathy. *Ophthalmological journal.* 1999; 4: 197–201 (In Russ.).]
8. Фаттахов Б.Т., Никитин Н.А. Способ лечения буллезной кератопатии. *Фундаментальные исследования.* 2008; 2: 92. [Fattakhov B.T., Nikitin N.A. Method for the treatment of bullous keratopathy. *Fundamental researches.* 2008. 2: 92 (In Russ.).]. <http://econf.rae.ru/article/4047> (дата обращения: 10.03.2023)
9. Каспаров А.А., Каспарова Е.А., Фадеева Л.Л. и др. Персонализированная клеточная терапия ранней буллезной кератопатии (экспериментальное обоснование и клинические результаты). *Вестник офтальмологии.* 2013; 129 (5): 53–61. [Kasparov A.A., Kasparova E.A., Fadeeva L.L., et al. Personalized cell therapy for early bullous keratopathy (experimental rationale and clinical results). *Vestnik oftal'mologii.* 2013; 129 (5): 53–61 (In Russ.).]
10. Feinbaum C. A new treatment modality with the Hyper CL soft contact lens. *Ophthalmology Times Europe.* 2015 May: 1675–881.
11. Arora R, Manudhane A, Saran RK, et al. Role of corneal collagen crosslinking in pseudophakic bullous keratopathy: a clinicopathological study. *Ophthalmology.* 2013 Dec; 120 (12): 2413–8. doi: 10.1016/j.ophtha.2013.07.038
12. Khan MS, Basit I, Ishaq M, et al. Collagen Cross Linking (CXL) in treatment of pseudophakic bullous keratopathy. *Pakistan Journal of Medical Sciences.* 2016, Jul-Aug; 32 (4): 965–8. doi: 10.12669/pjms.324.10138
13. Santhiago MR, Berti TB, Thomas S, Netto MV. Collagen crosslinking with riboflavin and ultraviolet-A in eyes with pseudophakic bullous keratopathy. *Journal of Cataract and Refractive Surgery.* 2010 Feb; 36 (2): 273–6. doi: 10.1016/j.jcrs.2009.07.041
14. Иомдина Е.Н., Сотникова Л.Ф., Гончарова А.В. и др. Применение ультрафиолетового корнеального кросслинkinга при язвах роговицы и других кератопатиях у животных. *Российский офтальмологический журнал.* 2019; 12 (3): 51–7. [Iomdina E.N., Sotnikova L.F., Goncharova A.V., et al. Using ultraviolet corneal crosslinking for the treatment of corneal ulcers and other corneal pathologies in animals. *Russian ophthalmological journal.* 2019; 12 (3): 51–7 (In Russ.).]. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2019-12-3-51-57>
15. Нероев В.В., Яни Е.В., Иомдина Е.Н. и др. Лечение язв роговицы с помощью локального ультрафиолетового кросслинkinга (экспериментальное исследование). *Российский офтальмологический журнал.* 2020; 13 (4): 48–57. [Neroev V.V., Yani E.V., Iomdina E.N., et al. Treatment of corneal ulcers by local ultraviolet crosslinking (an experimental study). *Russian ophthalmological journal.* 2020; 13 (4): 48–57 (In Russ.).]. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-4-48-57>
16. Яни Е.В., Иомдина Е.Н., Позднякова В.В., Голикова В.А., Селиверстова К.Е. Лечение язв роговицы затяжного течения с помощью ультрафиолетового кросслинkinга роговичного коллагена. Клинические случаи. *Российский офтальмологический журнал.* 2021; 14 (3): 106–12. [Yani E.V., Iomdina E.N., Pozdniakova V.V., Golikova V.A., Seliverstova K.E. Treating protracted corneal ulcers with UVA corneal collagen crosslinking: clinical cases. *Russian ophthalmological journal.* 2021; 14 (3): 106–12 (In Russ.).]. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-3-106-112>
17. Плескова А.В., Катаргина Л.А., Иомдина Е.Н. и др. Первые результаты клинического применения ультрафиолетового кросслинkinга роговичного коллагена в лечении язвенных поражений роговицы и трансплантата у детей. *Офтальмология.* 2022; 19 (3): 692–8. [Pleskova A.V., Katargina L.A., Iomdina E.N., et al. First Results of Clinical Application of Ultraviolet Corneal Collagen Crosslinking in the Treatment of Corneal and Graft Ulcers in Children. *Ophthalmology in Russia.* 2022; 19 (3): 692–8 (In Russ.).]. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-3-692-698>

Вклад авторов в работу: Е.В. Яни — концепция и дизайн исследования, редактирование; К.Е. Селиверстова — сбор и обработка данных, написание статьи.

Author's contribution: E.V. Yani — concept and design of the study, editing of the article; K.E. Seliverstova — data collection and processing, writing of the article.

Поступила: 02.02.2023. Переработана: 27.02.2023. Принята к печати: 01.03.2023

Originally received: 02.02.2023. Final revision: 27.02.2023. Accepted: 01.03.2023

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

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

Ксения Евгеньевна Селиверстова — заведующая отделением ин-
фекционных и аллергических заболеваний глаз, врач-офтальмолог

Для контактов: Елена Владимировна Яни,
e_yani@mail.ru

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

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

Ksenia E. Seliverstova — head of the unit of infectious and allergic eye
diseases, ophthalmologist

Contact information: Elena V. Yani,
e_yani@mail.ru

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-2-113-118>



Генетические маркеры пролиферативного синдрома при возрастной макулярной дегенерации и хронической закрытоугольной глаукоме

Л.М. Балашова^{1, 2}, Н.А. Бакунина^{1, 3, 4} ✉, А.А. Федоров⁵, Ю.Д. Кузнецова¹, А.В. Попов¹, М.Е. Винер³

¹ Некоммерческое партнерство «Международный научно-практический центр пролиферации тканей России», ул. Пречистенка, д. 29/14, Москва, 119034, Россия

² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России, ул. Островитянова, д. 1, Москва, 117997, Россия

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

⁴ ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова, Ленинский проспект, д. 8, Москва, 119049, Россия

⁵ ФГБНУ «НИИ глазных болезней» Минздрава России, ул. Россолимо, д. 11а, Москва, 119021, Россия

Цель работы — клинико-генетическое исследование первичной хронической закрытоугольной глаукомы (ХЗУГ) и возрастной макулярной дегенерации (ВМД) как основы для перспективного, патогенетически ориентированного таргетного лечения. **Материал и методы.** Обследованы 15 пациентов с изолированным глазным пролиферативным синдромом, которые были разделены на 2 группы: 1-я — 7 пациентов (14 глаз) с «влажной» ВМД, в том числе 4 женщины и 3 мужчин в возрасте 55–83 лет и 2-я — 8 пациентов (16 глаз) с первичной ХЗУГ, в том числе 3 мужчин и 5 женщин в возрасте 45–80 лет. Срок наблюдения составил от года до 3 лет. **Результаты.** При «влажной» форме ВМД и ХЗУГ в российской популяции найдены мутации в генах VEGFA, CFH, COL11A1, ответственных за пролиферацию. Разработан алгоритм биоинформатического анализа данных полноэкзомного/полногеномного секвенирования по совокупности клинических и генетических данных, который позволяет уточнить прогноз развития пролиферации. В алгоритме учитывается наличие мутаций в генах, участвующих в процессе ангиогенеза: VEGFA, CFH, COL11A1. Генетические маркеры остаются неизменными в течение всей жизни, поэтому важно проводить данные исследования и в пожилом возрасте. **Заключение.** Для профилактики развития пролиферативного синдрома у пациентов с ВМД и ХЗУГ и разработки их персонализированной таргетной патогенетической терапии необходимо проведение специализированного молекулярно-генетического теста и анализ его данных с применением разработанного алгоритма.

Ключевые слова: возрастная макулярная дегенерация; мутации в генах; пролиферативный синдром; хроническая закрытоугольная глаукома

Конфликт интересов: отсутствует.

Прозрачность финансовой деятельности: авторы не имеют финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Для цитирования: Балашова Л.М., Бакунина Н.А., Федоров А.А., Кузнецова Ю.Д., Попов А.В., Винер М.Е. Генетические маркеры пролиферативного синдрома при возрастной макулярной дегенерации и хронической закрытоугольной глаукоме. Российский офтальмологический журнал. 2023; 16 (2): 113–8. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-2-113-118>

Genetic markers of the proliferative syndrome in age-related macular degeneration and chronic angle-closure glaucoma

Larisa M. Balashova^{1, 2}, Natalia A. Bakunina^{1, 3, 4} ✉, Anatoli A. Fedorov⁵, Yulia D. Kuznetsova¹, Andrey V. Popov¹, Marianna E. Viner³

¹ International Scientific and Practical Center for the Proliferation of Tissues of Russia Non-profit partnership, 29/14, Prechistenka St., 119034, Moscow, Russia

² N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, 1, Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia

³ Oftalmic LLC, 47/3, Leningradsky Ave., Moscow, 125167, Russia

⁴ N.I. Pirogov Clinical City Hospital № 1, 8, Leninsky Ave., Moscow, 119049, Russia

⁵ FSBSF Research Institute of Eye Diseases of the Russian Academy of Science, 11A, Rossolimo St., Moscow, 119021, Russia
nata-oko@mail.ru

Purpose: clinical and genetic research of primary chronic angle-closure glaucoma (PACG) and age-related macular degeneration (AMD) for prospective pathogenetically-oriented targeted treatment of these condition. **Materials and methods.** 15 patients with isolated ocular proliferative syndrome were divided into 2 groups depending on their diagnosis: 1) 7 patients (14 eyes) aged 55 to 83 with confirmed wet AMD (4 women and 3 men). 2) 8 patients (16 eyes) aged 45 to 80 with chronic PACG (5 women and 3 men). The patients were followed up for 1 to 3 years. **Results.** In both conditions, we found mutations in the genes of the Russian population involved in the process of proliferation: VEGFA, CFH, and COL11A1. We developed an algorithm of bioinformatic analysis of full-exome/full-genome sequencing data which takes account of the aggregate of clinical and genetic data and helps refine the prognosis of the course of proliferation. Genetic markers remain unchanged throughout the patient's life, so it is important to conduct these studies in old age. **Conclusion.** To prevent the proliferative syndrome in patients with chronic PACG and AMD, and develop individual targeted pathogenetic therapy schemes for these diseases, specialized molecular genetic tests are needed, the results of which could be analyzed with the developed algorithm.

Keywords: age-related macular degeneration; gene mutations; proliferative syndrome; chronic angle-closure glaucoma

Conflict of interest: there is no conflict of interest.

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

For citation: Balashova L.M., Bakunina N.A., Fedorov A.A., Kuznetsova Yu.D., Popov A.V., Viner M.E. Genetic markers of the proliferative syndrome in age-related macular degeneration and chronic angle-closure glaucoma. Russian ophthalmological journal. 2023; 16 (2): 113-8 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-2-113-118>

Недостаточно контролируемая пролиферация клеток сосудистой сети и соединительной ткани органа зрения в ответ на выброс воспалительных факторов является одной из лидирующих причин слепоты в мире.

В данной работе представлен анализ актуальной мировой литературы, а также собственные молекулярно-генетические и клинические данные, полученные за 3 года наблюдения пациентов с «влажной» формой возрастной макулярной дегенерации (ВМД) и хронической («ползучей») закрытоугольной глаукомой (ХЗУГ), для поиска возможностей облегчения течения заболевания у пациентов и в конечном счете излечения от избыточной непродуктивной пролиферации.

Согласно J. Rivera и соавт. [1], определение будущего фенотипа концевых клеток в эндотелиальных клетках опосредуется сосудистым эндотелиальным фактором роста (Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF), который активирует VEGFR2/3 и лиганд DLL4 (delta like 4) на растущей вершине новообразованного сосуда. От Notch лиганда Delta like 4 (DLL4) зависит состояние ветвления сосудов. Он активирует Notch — сигнальный путь в соседних клетках, подавляя DLL4 и VEGFR2/3 и индуцируя VEGFR1 [2]. Это снижает чувствительность к VEGF и стабилизирует фенотип дальнейшего ветвления сосуда. Костные морфогенетические

белки-активаторы 9 и 10 (Bone Morphogenetic Protein 9/10, BMP9/BMP10) дополнительно способствуют фенотипу ветвления сосудов, действуя в плазме крови через киназный сигнальный путь анапластической лимфомы 1 (anaplastic lymphoma kinase 1, ALK1) [3, 4].

Самые известные гены, мутации в которых ответственны за пролиферацию [1–4], представлены в таблице 1.

Эндотелиальная синтаза оксида азота (nitric oxide synthase, eNOS) является одним из ферментов, синтезирующихся при оксидативном стрессе (oxidative stress, OIR). Она приводит к неоваскуляризации и вазооблитерации NO, который играет регулируемую роль в ретинальном и хориоидальном кровотоке.

Медиаторы воспаления. Имеются данные о повышенном уровне воспалительных цитокинов в плазме крови при глаукоме, включая IL-6, IL-8 и TNF. Более высокие уровни воспалительных цитокинов, включая IL-6, IL-7, IL-10, IL-15, и генов, связанных с воспалением (IL1B, фактора некроза опухоли (the tumor necrosis factor, TNF), IL10 и др.), выявлены и в стекловидном теле [4].

Индукцируемый гипоксией фактор-1 (hypoxia-induced factor, HIF-1) играет центральную роль в кислородном гомеостазе сетчатки. Показано, что разрушение HIF-1 приводит к уменьшению уровня VEGF, что может быть использовано в

Таблица 1. Список некоторых генов, участвующих в пролиферативных процессах [1–4, 8]
Table 1. List of some genes involved in proliferative processes [1–4, 8]

Ген Gene	Полное название Full name	
<i>ACE</i>	Angiotensin I converting enzyme	Ангиотензин I превращающий фермент
<i>AGTR1</i>	Angiotensin II receptor type 1	Рецептор ангиотензина II типа 1
<i>BDNF</i>	Brain derived neurotrophic factor	Нейротрофический фактор мозга
<i>CETP</i>	Cholesteryl ester transfer protein	Белок переноса эфира холестерина
<i>CFH</i>	Complement factor H	Фактор комплемента H
<i>COL2A1</i>	Collagen type II alpha 1 chain	Альфа 1 цепь коллагена 2-го типа
<i>COL9A1/A2</i>	Collagen type IX alpha 1/2 chain	Альфа 1/2 цепь коллагена 9-го типа
<i>COL11A1</i>	Collagen type XI alpha 1 chain	Альфа 1 цепь коллагена 11-го типа
<i>EPAS1</i>	Endothelial PAS domain protein 1	Эндотелиальный белок PAS домена 1
<i>HIF-1</i>	Hypoxia-induced factor	Гипоксия-индуцибельный фактор
<i>PDGF</i>	Platelet-derived growth factor	Тромбоцитарный фактор роста
<i>PIGF</i>	Placental growth factor	Плацентарный фактор роста
<i>VEGF</i>	Vascular endothelial growth factor	Фактор роста эндотелия сосудов
<i>VCAN (CSPG2)</i>	Versican	Версикан

опосредованном таргетном лечении пролиферативного процесса. HIF-1 ответственен за транскрипцию генов: ANG2, VEGF, VEGFR1, тромбоцитарный фактор роста (Platelet-derived growth factor, PDGF), фактор стромальных клеток 1 (stromal cell factor 1, SDF-1), которые играют важную роль в ангиогенезе сетчатки [4, 5].

Металлопротеиназы и др. (a disintegrin and metalloproteinase domain 17, ADAM17). У ADAM17-нокаутных мышей отмечена более низкая неоваскуляризация при оксидативном стрессе [6, 7].

Описанный в литературе молекулярно-генетический анализ имеет свои ограничения при применении в практическом здравоохранении. Мутации в перечисленных генах являются патогенными, поэтому каждый из этих белков может быть потенциальной терапевтической мишенью при наличии подтвержденного генетического отклонения от нормы.

Описанные и найденные мутации при ХЗУГ являются непатогенными или условно-патогенными. Но в сочетании с клиническими признаками дают клиническую картину пролиферативного процесса.

ЦЕЛЬ работы — клиничко-генетическое исследование первичной ХЗУГ и ВМД как основы для перспективного, патогенетически ориентированного таргетного лечения.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследованы 15 пациентов с изолированным глазным пролиферативным синдромом, которые были разделены на 2 группы: 1-я группа с ВМД (7 пациентов, 14 глаз), 4 женщины, 3 мужчин в возрасте от 55 до 83 лет, у которых по результатам клинического и генетического обследования был подтвержден диагноз «влажной» ВМД и 2-я группа пациентов с клиническим диагнозом «первичная ХЗУГ» (8 пациентов, 16 глаз), 3 мужчин, 5 женщин в возрасте от 45 до 80 лет. Срок наблюдения за пациентами составил от года до 3 лет.

Для общеклинических и биохимических анализов применялось сертифицированное лабораторно-диагностическое оборудование.

Общеклинические методы: осмотр терапевта, консультация генетика, сбор семейного анамнеза, анамнеза заболевания, возраста начала и скорости прогрессирования, физикальное обследование, измерение роста, веса, индекса массы тела (ИМТ), типа телосложения.

Клинические инструментальные методы: визометрия, рефрактометрия, биомикроскопия (щелевая лампа фирмы

Zeiss), оптическая когерентная томография (ОСТ, оптический когерентный томограф Cirrus HDOCT Carl Zeiss Meditec Inc., Dublin, CA), компьютерная статическая периметрия (анализатор полей зрения Humphrey-720 фирмы Zeiss), пневмотонометрия, офтальмоскопия с фундус-линзой 60 дптр.

Молекулярно-генетический анализ: для секвенирования производился забор 5 мл периферической венозной крови. Для подготовки библиотек применялись реагенты Nextera Rapid Capture Exome v 1.2 (Illumina). Полноэкзомное секвенирование (WES) и панель NGS (next generation sequencing), анализ ДНК пациента (сиквенс), а также секвенирование отдельных генов проводились на секвенаторе Illumina NovaSeq 6000 методом парно-концевого чтения (2x101 п.о.) со средним покрытием не менее 70–100x. Для пробоподготовки использована методика селективного захвата участков ДНК, относящихся к кодирующим областям генов человека. Обогащение ДНК проведено с применением зондов Agilent SureSelect Human All Exon V7 [4].

Биоинформатический анализ и эксперимент in silico, аннотация вариантов выполнялись с использованием стандартных и проприетарных алгоритмов. Алгоритм заключался в следующем: в случае отсутствия крупных делеций регионов 7p13, 7q21, 14q, 16p13.11, 11q проводят полноэкзомное или полногеномное секвенирование (WES, WGS) для поиска малых внутригенных мутаций набора перечисленных генов, при этом проводят секвенирование экзонов и сплайс-сайтов генов *ACE, AGTR1, APOE, BDNF, C3, CFH, COL10A1, HTRA1, SLC16A8, TGFBR1, TIMP3*. Полиморфизмы в этих генах приводят к повышенному риску возникновения ВМД и ее «влажной» формы. Пользовательские базы данных применялись для обнаружения как однонуклеотидных вариантов (SNV), малых вставок/делеций, так и вариаций числа копийности (CNV). Эволюционную стабильность аминокислотных остатков определяли с помощью инструмента webPRANK, CDD/SPARCLE и MOTIFSearch, а 3D-структура белка, функциональный анализ и влияние мутаций на заболевание проводились на Phyre2 и с помощью других инструментов. С помощью биоинформатической обработки сырых данных генетики пациента с использованием кастомизированного пайплайна (набора программ) переводили fastq-файлы (unaligned read format — невыровненный формат чтения) в распознаваемый VCF-файл (variant call format). Чтобы убедиться в наличии мутации, применяли прямое и обратное прочтение [4, 8].

Гистологический метод. Сагиттальные срезы через область шлеммова канала, а также серийные поперечные парафиновые срезы окрашивали гематоксилином-эозином.

Светооптическое и морфометрическое исследование окрашенных гистологических препаратов глазного яблока целиком либо фрагментов его стенки проводили на «Фотомикроскопе-III» («Оптон», Германия) с помощью аппаратно-программного комплекса автоматической морфоденситометрии «ДиаМорф Объектив». Фоторегистрация осуществлялась на цветную (негативную и позитивную) пленку Kodak Professional, а также на цифровую фото-видеокамеру «ДиаМорф» в составе комплекта. Плотность воспалительных клеток вычисляли в пределах стандартной сетки окуляр-микрометра при увеличении $\times 250$ для оценки степени воспалительной реакции в тканях глаза.

Статистическая обработка. Использованы методы статистического анализа малых выборок: непараметрический метод сравнения наблюдаемых и ожидаемых частот, основанный на построении и сравнении таблиц. Наблюдаемые нами частоты полиморфизмов не отличаются от мировых данных.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Обследование с помощью молекулярно-генетического, гистологического и клинического анализа подтвердило диагнозы всех пациентов: «влажная» форма ВМД с пролиферацией на глазном дне, ХЗУГ с пролиферацией в углу передней камеры. В будущем после разработки таргетной терапии пролиферативного синдрома окулистам будет доступен новый уровень лечения этих заболеваний.

Как видно из таблицы 2, в списке генов есть коллагены, мутации в которых влияют на эластичность сосудов. В связи с этим поиск мутаций в гене коллагена играет роль и с точки зрения патогенеза ВМД (развитие по «влажному» пути).

В группе пациентов с клиническим диагнозом ВМД (7 человек) из мутаций, встречающихся в генах, ответственных за пролиферацию, наиболее частым был полиморфизм Y402H гена фактора комплемента — *CFH* (Complement Factor H) (4 пациента) и 460C>T (rs833061) (3 пациента) в гене *VEGF-A* (Vascular endothelial growth factor). Выявленные однонуклеотидные полиморфизмы (ОНП) у обследованных нами пациентов с ВМД из описанных в литературе [9–17] представлены в таблице 2.

Полиморфизмы, выявленные во 2-й группе российской популяции пациентов с диагнозом ХЗУГ, из известных по литературе [18–26], представлены в таблице 3.

Таблица 2. Выявленные однонуклеотидные полиморфизмы (ОНП) у обследованных пациентов с ВМД

Table 2. Single nucleotide polymorphisms (SNP) occurring in the examined patients with AMD

Ген Gene	ОНП SNP
<i>ARMS2</i> — ген повышенной чувствительности к возрастной макулярной дегенерации — 2 Age-Related Maculopathy Susceptibility 2	rs10490924
<i>IL-8</i> — интерлейкин-8 Interleukin 8	rs4073
<i>CFH</i> — фактор комплемента H Complement Factor H	rs1329428 rs1410996
<i>VEGF-A</i> — фактор роста эндотелия сосудов Vascular endothelial growth factor	rs3025000
<i>HTRA1</i> — ген сериновой протеазы Serine protease 1	rs11200638
<i>COL1A1</i> — альфа-1 цепь коллагена 1-го типа Collagen type I alpha 1 chain	rs2586488

Таблица 3. Полиморфизмы, обнаруженные у обследованных пациентов с ХЗУГ

Table 3. Single nucleotide polymorphisms (SNP) occurring in the examined patients with chronic angle-closure glaucoma

Ген Gene	ОНП SNP
<i>IL-8</i> — интерлейкин-8 Interleukin 8	rs4073
<i>APEX1</i> — апурино-апириимидиновая эндонуклеотидаза — 1 Apurinic / apyrimidinic endonuclease 1	rs1130409
<i>COL1A1</i> — альфа-1 цепь коллагена 11-го типа Collagen type XI alpha 1 chain	rs1676486 rs12138977 rs2126642 rs2622848 rs3753841
<i>COL1A1</i> — альфа-1 цепь коллагена 1-го типа Collagen type I alpha 1 chain	rs1107946 rs1800012 rs2412298 rs2586488 rs72645331 rs72656352 rs72645365 rs72667037 rs72654802 rs6808122 rs6766410
<i>HTR3C</i> — 5-гидрокситриптаминный рецептор 3C 5-Hydroxytryptamine Receptor 3C	rs7648564 rs6808122 rs6766410
<i>ABCC5</i> — АТФ-связывающий комплексный белок-транспортер ATP Binding Cassette Subfamily C Member 5	rs1401999
<i>ADAMTS17</i> — дезинтегрин и металлопротеиназа с тромбоспондином типа 1–17 A disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin Type 1 Motif 17	rs375971368

С целью изучения пролиферативного процесса в углу передней камеры были проведены морфологические исследования 3 энуклеированных глаз пациентов с терминальной ХЗУГ. Выявлены повреждения коллагеновых волокон трабекулярной пластинки и их беспорядочное расположение. Между осями коллагеновых волокон и базальной мембраной не было четко выраженной границы, наблюдалась деэндотелизация трабекулярной пластинки, была обнаружена также узость трабекулярной сетки, аномалии эндотелиальных клеток (рис. 1).

Внутри новообразованных сосудов радужной оболочки обнаружены агрегаты (рис. 2, 3). Фибрин вокруг сосудов, кровоизлияния, агрегаты внутри неососудов косвенно подтверждают несостоятельность сосудистой стенки, т. е. хроническую эндотелиальную дисфункцию (ДВС-синдром).

Новообразованные сосуды в радужке (рубеоз) доказывают активность пролиферативных процессов и их участие в патогенезе ХЗУГ.

Как видно из таблицы 3, при ХЗУГ встречаются мутации в гене коллагена *COL1A1*, отвечающие за пролиферативные процессы. При ВМД в российской популяции нам встретились мутации в гене *VEGF-A*, отвечающие за пролиферацию.

Разработанный алгоритм биоинформатического анализа данных полноэкзомного/полногеномного секвенирования позволяет уточнять прогноз течения и тяжести проли-

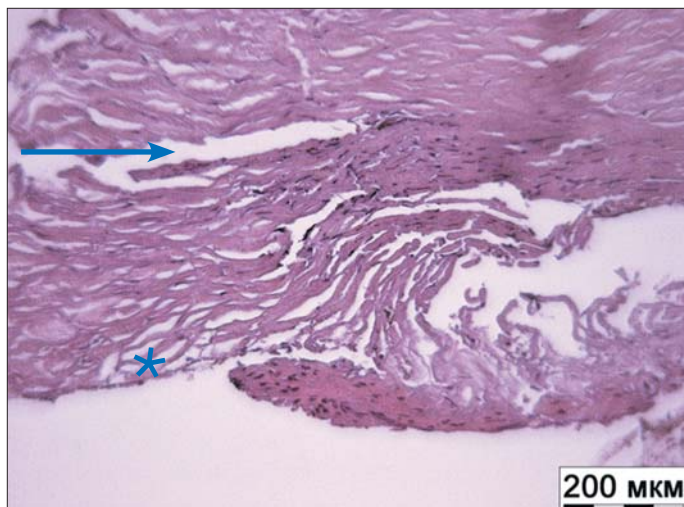


Рис. 1. Остатки деэндотелизированной трабекулярной сети (звездочка) и искусственно (рукотворно) расширенный шлеммов канал (стрелка). Окраска гематоксилином-эозином

Fig. 1. Remains of a deendothelialized trabecular network (asterisk) and an artificially (man-made) expanded Schlemm channel (arrow). Staining with hematoxylin-eosin



Рис. 2. Радужка с новообразованными сосудами, частью спавшимися (черные стрелки), частью тромбированными (белые стрелки). Окраска гематоксилином-эозином

Fig. 2. The iris is with new formed vessels, partly flattened (black arrows), partly thrombosed (white arrows). Staining with hematoxylin-eosin

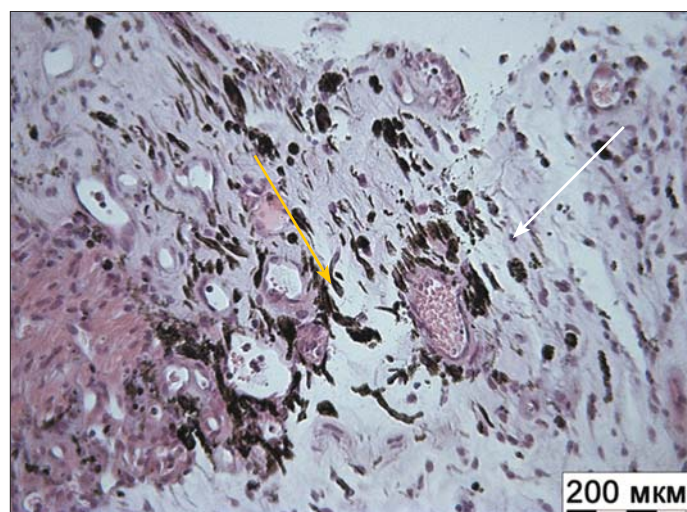


Рис. 3. Новообразованные сосуды, частично запустевшие (оранжевая стрелка), частично полнокровные (белая стрелка), в пограничном слое радужной оболочки. Окраска гематоксилином-эозином

Fig. 3. Newly formed vessels, partially hollowed (orange arrow), partially blood-filled (white arrow), in the border layer of the iris. Staining with hematoxylin-eosin

феративного процесса у пациентов с «влажной» формой ВМД и ХЗУГ в совокупности с клиническими данными. Анализ наличия мутаций в генах *VEGF-A*, *CFH*, *COL11A1*, которые участвуют в процессе ангиогенеза при перечисленных заболеваниях, включен в работу алгоритма.

Наше исследование имеет некоторые ограничения, в первую очередь из-за относительно небольшого размера выборки, так как пациенты с ХЗУГ встречаются достаточно редко, и из-за дороговизны анализа полноэкзомного секвенирования. Данный молекулярно-генетический анализ проводится как разработанный лабораторией тест. Для клинициста данный анализ может помочь в точной дифференциальной диагностике форм ВМД и ХЗУГ. Частота полиморфизмов при ВМД и ХЗУГ, полученная в нашей работе, не отличается от мировых данных.

В будущем таргетная терапия пролиферативного синдрома, включающая блокаторы пролиферативного процесса, в частности anti-VEGF терапия, будет применяться в зависимости от генетических нарушений.

ВЫВОДЫ

1. При «влажной» форме ВМД и ХЗУГ в российской популяции найдены мутации в генах *VEGF-A*, *CFH*, *COL11A1*, ответственных за пролиферацию.

2. Для профилактики развития пролиферативного синдрома у пациентов с ВМД и ХЗУГ и разработки его персонализированной таргетной патогенетической терапии необходимо проведение специализированного молекулярно-генетического теста и анализа его данных с применением разработанного алгоритма.

Литература/References

- Rivera JC, Dabouz R, Noueihed B, et al. Ischemic retinopathies: oxidative stress and inflammation. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2017; 2017: 3940241. <https://doi.org/10.1155/2017/3940241>
- Swan R, Kim SJ, Campbell JP, et al. The genetics of retinopathy of prematurity: a model for neovascular retinal disease. *Ophthalmol Retina*. 2018; 2 (9): 949–62. doi:10.1016/j.oret.2018.01.016
- Selvam S, Kumar T, Fruttiger M. Retinal vasculature development in health and disease. *Prog Retin Eye Res*. 2018; 63: 1–19. doi:10.1016/j.preteyeres.2017.11.001
- Винер М.Е., Бакунина Н.А., Салмаси Ж.М. и др. Подходы к молекулярно-генетической диагностике глазных проявлений пролиферативного синдрома для патофизиологически направленного лечения. *Клиническая офтальмология*. 2022; 22 (1): 16–22. [Viner M.E., Bakunina N.A., Salmasi Zh.M., et al. Approaches to the molecular genetic diagnosis of ocular manifestations of proliferative syndrome for pathophysiologically directed treatment. *Klinicheskaya oftalmologiya*. 2022; 22 (1): 16–22 (In Russ.)]. doi:10.32364/2311-7729-2022-22-1-16-22
- Semenza GL. Hypoxia-inducible factors in physiology and medicine. *Cell*. 2012; 148 (3): 399–408. doi:10.1016/j.cell.2012.01.021
- Awadalla MS, Burdon KP, Kuot A, Hewitt AW, Craig JE. Matrix metalloproteinase-9 genetic variation and primary angle closure glaucoma in a Caucasian population. *Molecular Vision*. 2011; 17: 1420–4.
- Micheal S, Yousaf S, Khan MI, et al. Polymorphisms in matrix metalloproteinases MMP1 and MMP9 are associated with primary open angle and angle closure glaucoma in a Pakistani population. *Molecular Vis*. 2013; 19: 441–7.
- Lee Sejoon, Lee Soohyun, Ouellette S, et al. NGSCheckMate: software for validating sample identity in next-generation sequencing studies within and across data types. *Nucleic Acids Res*. 2017; 45 (11): 103. doi:10.1093/nar/gkx193

9. Бойко Э.В., Чурашов С.В., Камилова Т.А. Молекулярно-генетические основы возрастной макулярной дегенерации. *Вестник офтальмологии*. 2013; 129 (2): 81–5. [Boiko E.V., Churashov S.V., Kamilova T.A. Molecular genetic basis of age-related macular degeneration. *Vestnik Oftal'mologii*. 2013; 129 (2): 81–5 (In Russ.)].
10. Будзинская М.В., Погода Т.В., Генерозова Э.В. и др. Современные фармакогенетические подходы к лечению возрастной макулярной дегенерации. *Вестник офтальмологии*. 2013; 129 (5): 127–35. [Budzinskaya M.V., Pogoda T.V., Generezova E.V., et al. Modern pharmacogenetic approaches to the treatment of age-related macular degeneration. *Vestnik oftal'mologii*. 2013; 129 (5): 127–35 (In Russ.)].
11. Lauer N, Mihlan M, Hartmann A, et al. Complement regulation at necrotic cell lesions is impaired by the age-related macular degeneration-associated factor-H His402 risk allele. *J Immunol*. 2011; 187 (8): 4374–83. <https://doi.org/10.10049/jimmunol.1002488>
12. Hyman L, Nebrosky R. Risk factor for age-related macular degeneration: An update. *Curr Opin Ophthalmol*. 2002; 13 (3): 171–5. doi: 10.1097/00055735-200206000-00007
13. Liutkeviciene R, Lesauskaite V, Asmoniene V, Zaliuniene D, Jasinskas V. Factors determining age-related macular degeneration: a current view. *Medicina (Kaunas)*. 2010; 46 (2): 89–94.
14. Seddon JM, George S, Rosner B, Klein ML. CFH gene variant Y402H and smoking body mass index environmental associations with advanced age-related macular degeneration. *Human Hered*. 2006; 61 (3): 157–65. doi: 10.1159/000094141
15. Yildiz KB, Ozdek S, Ergun MA, et al. CFH Y402H and VEGF polymorphisms and anti-VEGF treatment response in exudative age-related macular degeneration. *Ophthalmic Res*. 2016; 56 (3): 132–8. doi: 10.1159/000446186
16. Yang X, Hu J, Zhang J, Guan H. Polymorphism in CFH HTRA1 and CX3CR1 confer risk to exudative age-related macular degeneration in Han Chinese. *Br J Ophthalmol*. 2010; 94 (9): 1211–4. <http://dx.doi.org/10.1136/bjo.2009.165811>
17. Hagstrom SA, Ying GS, Pauer GJ, et al. Pharmacogenetics for genes associated with age-related macular degeneration in the comparison of AMD treatments trials (CATT). *Ophthalmology*. 2013; 120 (3): 593–9. doi: 10.1016/j.optha.2012.11.037
18. Zhuang W, Wang S, Hao J, et al. Genotype-ocular biometry correlation analysis of eight primary angle closure glaucoma susceptibility loci in a cohort from Northern China. *PLoS ONE*. 2018; 13 (11): e0206935. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0206935>
19. Nongpiur ME, Khor CC, Jia H, et al. ABC5, a gene that influences the anterior chamber depth, is associated with primary angle closure glaucoma. *PLoS Genet*. 2014; 10 (3): e1004089. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1004089>
20. Awadalla MS, Thapa SS, Hewitt AW, Burdon KP, Craig JE. Association of genetic variants with primary angle closure glaucoma in two different populations. *PLOS ONE*. 2013; 8 (6): 67903. doi: 10.1371/journal.pone.0067903
21. Chung C, Dai M, Lin J, et al. Correlation of iris collagen and in-vivo anterior segment structures in patients in different stages of chronic primary angle-closure in both eyes. *Indian J Ophthalmol*. 2019; 67 (10): 1638–44. doi: 10.4103/ijo.IJO_1406_18
22. Seet LF, Narayanaswamy A, Finger SN, et al. Distinct iris gene expression profiles of primary angle closure glaucoma and primary open angle glaucoma and their interaction with ocular biometric parameters. *Clin Exp Ophthalmol*. 2016; 44: 684–92. doi: 10.1111/ceo.12743
23. Haer-Wigman L, van Zelst-Stams WA, Pfündt R, et al. Diagnostic exome sequencing in 266 Dutch patients with visual impairment. *Eur J Hum Genet*. 2017; 25 (5): 591–9. doi: 10.1038/ejhg.2017.9
24. Chen Y, Chen X, Wang L, et al. Extended association study of PLEKHA7 and COL11A1 with primary angle closure glaucoma in a Han Chinese population. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014; 55 (6): 3797–802. doi: 10.1167/iovs.14-14370
25. Zhong Y, Guo X, Xiao H, et al. Flat anterior chamber after trabeculectomy in secondary angle-closure glaucoma with BEST1 gene mutation: Case series. *PLoS ONE*. 2017; 12 (1): e0169395. doi: 10.1371/journal.pone.0169395
26. Vithana EN, Khor CC, Qiao C, et al. Genome-wide association analyses identify three new susceptibility loci for primary angle closure glaucoma. *Nat. Genet*. 2012; 44 (10): 1142–6. doi: 10.1038/ng.2390

Вклад авторов в работу: Л.М. Балашова — разработка концепции и дизайна исследования; Н.А. Бакунина — концепция, дизайн исследования, сбор данных и их интерпретация, анализ литературы, написание статьи, финальная подготовка к публикации; А.А. Федоров — проведение морфологических исследований; Ю.Д. Кузнецова, А.В. Попов — интерпретация данных; М.Е. Винер — проведение генетического исследования.
Author's contribution: L.M. Balashova — concept and design of the study; N.A. Bakunina — concept and design of the study, data collection and their interpretation, writing of the article and its final preparation for publication, A.A. Fedorov — morphological studies performing; Yu.D. Kuznetsov, A.V. Popov — data interpretation; M.E. Viner — genetic studies performing.

Поступила: 12.03.2022. Переработана: 22.04.2022. Принята к печати: 12.05.2022
 Originally received: 12.03.2022. Final revision: 22.04.2022. Accepted: 12.05.2022

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

¹ Некоммерческое партнерство «Международный научно-практический центр пролиферации тканей России», ул. Пречистенка, д. 29/14, Москва, 119034, Россия

² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России, ул. Островитянова, д. 1, Москва, 117997, Россия

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

⁴ ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова, Ленинский проспект, д. 8, Москва, 119049, Россия

Лариса Маратовна Балашова — д-р мед. наук, директор¹, заведующая отделом экспериментальной и клинической офтальмологии², ORCID 0000-0001-9349-7092

Наталья Александровна Бакунина — д-р. мед. наук, зам. генерального директора по лечебной работе¹, врач-офтальмолог^{3,4}, ORCID 0000-0002-1148-5184

Юлия Дмитриевна Кузнецова — канд. мед. наук, руководитель детской офтальмологической службы¹, ORCID 0000-0003-4985-7198

Андрей Владимирович Попов — канд. мед. наук, зам. генерального директора по лечебной работе Благотворительного фонда поддержки¹, ORCID 0000-0001-8694-3293

Марианна Евгеньевна Винер — канд. мед. наук, руководитель³, ORCID 0000-0002-1089-4293

ФГБНУ «НИИ глазных болезней» Минздрава России, ул. Россолимо, д. 11а, Москва, 119021, Россия

Анатолий Александрович Федоров — канд. мед. наук, заведующий лабораторией фундаментальных исследований в офтальмологии

Для контактов: Наталья Александровна Бакунина, nata-oko@mail.ru,

Лариса Маратовна Балашова, blm-1962@ya.ru

¹ Non-profit partnership International Scientific and Practical Center for the Proliferation of Tissues of Russia, 29/14, Prechistenka St., Moscow, 119034, Russia

² Russian N.I. Pirogov National Research Medical University, 1, Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia

³ Ofthalmic LLC, 47/3, Leningradsky Ave, Moscow, 125167, Russia

⁴ N.I. Pirogov City Clinical Hospital #1, 8, Leninskiy Ave, Moscow, 119049, Russia

Larisa M. Balashova — Dr. of Med. Sci., head¹, head of the department of experimental and clinical ophthalmology², ORCID 0000-0001-9349-7092

Natalia A. Bakunina — Dr. of Med. Sci., deputy general director for medical work¹, ophthalmologist^{3,4}, ORCID 0000-0002-1148-5184

Yulia D. Kuznetsova — Cand. of Med. Sci., head of the pediatric ophthalmological department¹, ORCID 0000-0003-4985-7198

Andrey V. Popov — Cand. of Med. Sci., deputy general director for medical work of charitable support fund¹, ORCID 0000-0001-8694-3293

Marianna E. Viner — Cand. of Med. Sci., head³, ORCID 0000-0002-1089-4293

Research Institute of Eye Diseases, 11a, Rossolimo St., Moscow, 119021, Russia

Anatoly A. Fedorov — Cand. of Med. Sci., head of the laboratory of fundamental studies

Contact information: Natalia A. Bakunina, nata-oko@mail.ru;

Larisa M. Balashova, blm-1962@ya.ru

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-2-119-123>



Возможности спектрометрической диагностики доброкачественных и злокачественных опухолей конъюнктивы

С.В. Саакян¹, Д.А. Складнев², А.П. Алексеева¹ ✉, В.В. Сорокин², О.В. Безнос¹

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

² ФГУ ФИЦ «Фундаментальные основы биотехнологии», Институт микробиологии им. С.Н. Виноградского РАН, Ленинский пр-т, д. 33/2, Москва, 119071, Россия

Цель работы — сравнить восстановительную активность доброкачественных и злокачественных опухолей конъюнктивы. **Материал и методы.** Исследование проведено на 86 биоптатах опухоли пациентов с клинически установленным диагнозом «новообразование конъюнктивы». Контролем служила здоровая ткань из того же глаза. Проведено спектрофотометрическое определение оптической плотности реакционной смеси, содержащей биогенные наночастицы, сформированные в присутствии опухолей конъюнктивы и соответствующих парных образцов здоровой ткани из группы контроля. Полученные данные позднее подтверждались патогистологическим заключением. **Результаты.** Зафиксирован достоверно более высокий уровень формирования *in situ* биогенных наночастиц серебра в реакционной смеси со злокачественными опухолями конъюнктивы $3,0 \pm 1,1$ ($n = 32$), чем с доброкачественными $1,3 \pm 0,2$ ($n = 54$). Различий между разными типами доброкачественных опухолей не обнаружено. В образцах злокачественных опухолей показатели восстановительной активности у меланомы — $3,4 \pm 1,0$ ($n = 14$) и лимфомы — $2,8 \pm 1,0$ ($n = 7$) были достоверно выше, чем при плоскоклеточном раке — $2,0 \pm 0,6$ ($n = 11$), но достоверных различий между этими двумя типами опухолей не выявлено. **Заключение.** Метод спектрофотометрического определения восстановительной активности опухолей конъюнктивы может быть использован в дооперационной или интраоперационной диагностике благодаря быстрой получению результатов, что позволит оперативно определить объем хирургического вмешательства и оптимизировать тактику лечения.

Ключевые слова: опухоль; конъюнктивa; биогенные наночастицы; спектрофотометрия

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Саакян С.В., Складнев Д.А., Алексеева А.П., Сорокин В.В., Безнос О.В. Возможности спектрометрической диагностики доброкачественных и злокачественных опухолей конъюнктивы. Российский офтальмологический журнал. 2023; 16 (2): 119-23. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-2-119-123>

Possibilities of spectrometric diagnostics of benign and malignant conjunctival tumors

Svetlana V. Saakyan¹, Dmitry A. Skladnev², Alena P. Alekseeva¹ ✉, Vladimir V. Sorokin², Olga V. Beznos¹

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

² Research Center of Biotechnology, S.N. Vinogradsky Institute of Microbiology, RAS, 33/2, Leninsky Prospekt, Moscow, 119071, Russia
chonai.94@mail.ru

Purpose: to compare the regenerative activity of benign and malignant conjunctival tumors. **Material and methods.** The study was performed on 86 tumor biopsies from patients with a clinically diagnosed conjunctival neoplasm. Healthy tissues from the same eye were taken as a control sample. The optical density of the reaction mixture containing biogenic nanoparticles formed in the presence of conjunctival tumors and the corresponding paired healthy tissue samples from the control group was measured by spectrophotometry. The data obtained were later verified by a pathohistological analysis. **Results.** A significantly higher level of *in situ* formation of biogenic silver nanoparticles was recorded in the reaction mixture with malignant tumors of the conjunctiva (3.0 ± 1.1 , $n = 32$) compared to benign tumors (1.3 ± 0.2 , $n = 54$). No differences were found between various types of benign tumors. In samples of malignant tumors, the indicators of recovery activity in melanoma (3.4 ± 1.0 , $n = 14$) and lymphoma (2.8 ± 1.0 , $n = 7$) were significantly higher than in squamous cell carcinoma (2.0 ± 0.6 , $n = 11$), but no significant differences were found between the two types of tumors. **Conclusion.** The method of spectrophotometric measurement of the regenerative activity of conjunctival tumors can be used in preoperative or intraoperative diagnostics thanks to the fact that the results can be obtained rapidly, which will help to quickly determine the extent of surgical intervention needed and optimize the treatment tactics.

Keywords: tumor; conjunctiva; biogenic nanoparticles; spectrophotometry

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

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

For citation: Saakyan S.V., Skladnev D.A., Alekseeva A.P., Sorokin V.V., Beznos O.V. Possibilities of spectrometric diagnostics of benign and malignant conjunctival tumors. Russian ophthalmological journal. 2023; 16 (2): 119–23 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-2-119-123>

В структуре опухолей придаточного аппарата глаза у взрослого населения новообразования конъюнктивы по распространенности занимают второе место после опухолей век [1]. Наибольшую опасность для жизни пациента из-за возможности инвазивного роста и метастазирования процесса представляют злокачественные опухоли [2–4]. Несмотря на видимую локализацию опухолей конъюнктивы и возможности современных диагностических методов исследования, их дифференциальная диагностика может представлять значительные сложности [5]. Неправильная постановка первоначального диагноза приводит к неадекватному выбору лечебной тактики и как результат — к рецидиву образования [6]. Развитие рецидивов ухудшает качество жизни и прогноз выживаемости пациентов, особенно при меланоме конъюнктивы. Золотым стандартом установления диагноза «злокачественная опухоль» является патогистологическое исследование после ее удаления [7]. Но, кроме морфологического отличия опухолевых клеток от нормальных, фундаментальным фактором их различия являются изменения в метаболизме. Для сохранения жизнедеятельности, поддержания роста и распространения опухолевые клетки подвергаются метаболическому перепрограммированию [8–11]. Данная особенность проявляется в способности с высокой скоростью восстанавливать катионы с последующим формированием *in situ* биогенных наночастиц металлов [12]. Получение биогенных наночастиц, способных при своем формировании отражать уровень метаболической активности клеток, может использоваться для дифференциальной

диагностики различных типов опухолей. Уточнение характера восстановительной активности доброкачественных и злокачественных новообразований конъюнктивы позволит обеспечить быструю дооперационную или интраоперационную диагностику.

ЦЕЛЬ работы — сравнить восстановительную активность доброкачественных и злокачественных опухолей конъюнктивы.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на 86 биоптатах опухолей конъюнктивы пациентов с клинически установленным диагнозом «опухоль конъюнктивы», проходивших лечение в отделе офтальмоонкологии и радиологии ФГБУ «НМИЦ ГБ им. Гельмгольца» МЗ РФ в период с 2021 по 2022 г. Все исследования проводились с согласия пациентов и были одобрены локальным этическим комитетом. Результаты исследования позднее подтверждались патогистологическим заключением.

В качестве объекта исследования использовали биоптат опухоли конъюнктивы. Контролем служила здоровая ткань из того же глаза. Образцы тканей брали в условиях операции. Дальнейшие исследования проводились на базе отдела патофизиологии и биохимии. В каждую из пробирок с образцами тканей добавляли по 500 мкл стерильного раствора аммиака серебра $\text{Ag}(\text{NH}_3)_2\text{NO}_3$, который выступал в качестве источника катионов серебра. Для оптимизации режима сравнения восстановительных способностей исследуемых тканей использовали концентрации от 1 до 0,031 мг/мл

с последовательным разведением в 2 раза. Реакцию восстановления катионов Ag^+ в присутствии образцов опухолевых и контрольных тканей проводили в термостатируемом шейкере ST-3 (Elmi, Латвия) длительностью от 5 до 20 мин. Для минимизации погрешности исследования из каждой пробирки отбирали по 120 мкл реакционной смеси, содержащей сформировавшиеся биогенные наночастицы, и проводили центрифугирование при 5000 об/мин в течение 5 мин. Далее по 100 мкл реакционной смеси переносили в отдельные лунки микропланшета. Спектрофотометрическое определение восстановительной активности опухолей конъюнктивы проводили путем измерения оптической плотности реакционной смеси на многофункциональном фотометре для микропланшет Synergy MX (Bio-Tek, США). Анализировали показатели при фиксированных длинах волн (λ), близких к специфическим для наночастиц серебра: 395, 400, 405, 410, 415, 420 нм.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программного пакета IBM SPSS Statistics 23. Для характеристики статистических рядов распределения использовали средние значения (M) и стандартное отклонение (SD). Для оценки достоверности различия между группами применяли непараметрический U-критерий Манна — Уитни. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В данной работе представлены результаты сравнительной оценки восстановительной активности доброкачественных ($n = 54$) и злокачественных опухолей конъюнктивы ($n = 32$): плоскоклеточного рака ($n = 11$), меланомы конъюнктивы ($n = 14$) и лимфомы ($n = 7$). Значения оптической плотности (A) реакционных смесей с биогенными наночастицами, сформированными в присутствии доброкачественных или злокачественных опухолей, сравнивали с показателями парных образцов здоровой ткани. В качестве

Таблица 1. Сравнение восстановительной активности доброкачественных и злокачественных опухолей конъюнктивы
Table 1. Comparison of the regenerative activity (A) of benign and malignant tumors of the conjunctiva in terms of their ability to form biogenic silver nanoparticles *in situ*

Тип опухоли Type of tumor	$\frac{A_{\text{опухоль}}}{A_{\text{контроль}}}, \lambda = 400 \text{ нм}$ $\frac{A_{\text{tumor}}}{A_{\text{control sample}}}, \lambda = 400 \text{ nm}$
Доброкачественные опухоли конъюнктивы Benign tumors of the conjunctiva	$1,3 \pm 0,2$
Злокачественные опухоли конъюнктивы Malignant tumors of the conjunctiva	$3,0 \pm 1,1$

Таблица 2. Сравнение восстановительной активности доброкачественных и злокачественных опухолей по происхождению
Table 2. Comparison of the regenerative activity of benign and malignant tumors by origin

Тип опухоли Type of tumor	Эпителиальные Epithelial	Меланоцитарные Melanocytic
Доброкачественные опухоли конъюнктивы Benign tumors of the conjunctiva	$1,2 \pm 0,3$ $n = 14$	$1,17 \pm 0,20$ $n = 35$
Злокачественные опухоли конъюнктивы Malignant tumors of the conjunctiva	$2,0 \pm 0,6$ $n = 11$	$3,4 \pm 1,0$ $n = 14$

характеристики опухоли использовали отношение оптической плотности опытного и контрольного образца. Зафиксирован достоверно более высокий уровень восстановительной активности злокачественных опухолей конъюнктивы, чем доброкачественных ($p < 0,05$), по их способности формировать *in situ* биогенные наночастицы серебра (табл. 1).

Проведена сравнительная оценка восстановительной активности эпителиальных и меланоцитарных доброкачественных и злокачественных опухолей (табл. 2). В обеих группах показатели восстановительной активности злокачественной опухоли были выше, чем при доброкачественных ($p < 0,05$).

Не представилось возможным выявить достоверно значимые различия между разными типами доброкачественных опухолей. Анализ восстановительной активности злокачественных опухолей конъюнктивы (меланомы, лимфомы и плоскоклеточного рака) показал, что при меланоме ($3,4 \pm 1,0$) и лимфоме ($2,8 \pm 1,0$) регистрируются достоверно более высокие показатели восстановительной активности, чем при плоскоклеточном раке ($2,0 \pm 0,6$), но между собой эти опухоли статистически достоверно не различались ($p > 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Для удовлетворения биоэнергетических, биосинтетических и окислительно-восстановительных потребностей опухолевых клетки подвергаются перепрограммированию своего метаболизма, причем разные типы опухолей характеризуются специфическим метаболическим профилем [10, 13]. Особенностью опухолевых клеток, обладающих высоким уровнем метаболизма, является повышенная способность восстановления катионов благородных и тяжелых металлов до нейтральных атомов с последующей их агрегацией и формированием наноразмерных биогенных частиц [12]. При оценке формирования *in situ* биогенных наночастиц серебра мы регистрировали более высокий уровень восстановительной активности злокачественных опухолей, чем доброкачественных. Применение метода на практике может помочь в установлении первоначального диагноза опухоли до ее гистологической верификации путем определения восстановительной активности, особенно при сложностях дифференциальной диагностики меланоцитарных опухолей (рис. 1, 2).

Показатели восстановительной активности злокачественных опухолей конъюнктивы оказались различными. Это объясняется влиянием на метаболизм опухолевой клетки множества факторов. В литературе высказываются предположения о влиянии на метаболизм опухоли ее размеров и/или активности роста [14]. В биохимических исследованиях описываются способности опухолевых клеток к обратимому переключению от окислительного фосфорилирования к гликолизу в течение всего канцерогенеза в зависимости от меняющихся условий среды, в том числе от наличия гипоксии. Причем метаболический переход от окислительного фосфорилирования к гликолизу может говорить о запуске метастатического поражения: многие авторы указывают на преобладание гликолиза в быстрорастущих и агрессивных опухолях [15]. До настоящего времени не существует дифференциальной диагностики опухолей по метаболическому профилю ввиду сложности биохимических процессов, протекающих в них. Не выявлены также специфические изменения в метаболизме для определенных типов опухолей. Накопленный опыт и продолжающиеся исследования по изучению биохимических процессов, протекающих в опухолях, открывают новые возможности для исследований. Обнаружение соответствующих метаболических, фермента-

тивных, регуляторных изменений служит основой для проектирования новых методов диагностики. Представленный метод диагностики доброкачественных и злокачественных опухолей конъюнктивы помогает уточнить путем выявления восстановительной активности опухоли конъюнктивы ее доброкачественный или злокачественный характер и может применяться на практике как дополнительный инструментальный метод экспресс-диагностики.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный метод диагностики доброкачественных и злокачественных опухолей конъюнктивы может быть использован в дооперационной или интраоперационной диагностике благодаря скорости получения результатов, что позволит оперативно определить объем хирургического вмешательства и оптимизировать тактику лечения.

Литература/References

- Бровкина А.Ф. Офтальмоонкология. *Руководство для врачей*. Москва: Медицина; 2002. [Brovkina A.F. Ophthalmooncology. *Guidelines for physicians*. Moscow: Meditsina; 2002 (In Russ.).]
- Бровкина А.Ф. Особенности клинической картины злокачественной лимфомы орбиты. *Вестник офтальмологии*. 2019; 135 (5): 4–12. [Brovkina A.F. Clinical features of malignant orbital lymphoma. *Vestnik Ophthalmologii*. 2019; 135 (5): 4–12 (In Russ.).] doi: 10.17116/oftalma20191350514
- Саакян С.В. Клиническая онкология органа зрения. *Эффективная фармакотерапия*. 2015; 30: 20–7. [Saakyan S.V. Clinical oncology of visual organ. *Effective pharmacotherapy*. 2015; 30: 20–7 (in Russ.).]
- Семенова Л.Е., Панова И.Е., Мусаева П.И. Клинико-эпидемиологические аспекты злокачественных новообразований конъюнктивы в Челябинской области. *Российский офтальмологический журнал*. 2020; 13 (4): 33–8. [Semenova L.E., Panova I.E., Musaeva P.I. Clinical and epidemiological aspect of malignant neoplasm of conjunctiva in the Chelyabinsk region. *Russian ophthalmological journal*. 2020; 13 (4): 33–8 (In Russ.).] <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-4-33-38>
- Shields CL, Shields JA. Tumors of the conjunctiva and cornea. *Indian J Ophthalmol*. 2019; 67 (12): 1930–48. doi: 10.4103/ijo.IJO_2040_19
- Енгибарян М.А. К вопросу о рецидивных злокачественных опухолях глаза. *Кубанский научно-медицинский вестник*. 2011; 1 (124): 116–8. [Engibarjan M.A. To the question on eye recurrent malignant tumours. *Kubansky nauchno-meditsinsky vestnik*. 2011; 1 (124): 116–8 (In Russ.).]
- Grossniklaus HE, Eberhart CG, Kivelä TT. WHO classification of tumours. 2018; 4th ed. vol. 12.
- Коршунов Д.А., Кондакова И.В., Шашова Е.Е. Современные представления о метаболическом перепрограммировании в злокачественных новообразованиях. *Биохимия*. 2019; 84 (10): 1385–400. [Korshunov D.A., Kondakova I.V., Shashova E.E. Modern perspective on metabolic reprogramming in malignant neoplasms. *Biochemistry*. 2019; 84 (10): 1129–42 (In Russ.).] doi: 10.1134/S0320972519100026
- De Berardinis RJ, Chandel NS. Fundamentals of cancer metabolism. *Sci Adv*. 2016; 2 (5): e1600200. doi: 10.1126/sciadv.1600200
- Hanahan D. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011; 144 (5): 646–74. doi: 10.1016/j.cell.2011.02.013
- Martínez-Reyes I, Chandel NS. Cancer metabolism: looking forward. *Nat Rev Cancer*. 2021; 21: 669–80. doi: 10.1038/s41568-021-00378-6
- Gao S, Chen D, Li Q, et al. Near-infrared fluorescence imaging of cancer cells and tumors through specific biosynthesis of silver nanoclusters. *Scientific Reports*. 2014; 4: 4384. <https://doi.org/10.1038/srep04384>
- Pandey N, Lanke V, Vinod PK. Network-based metabolic characterization of renal cell carcinoma. *Sci Rep*. 2020; 10: 5955. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-62853-8>
- Jose C, Bellance N, Rossignol R. Choosing between glycolysis and oxidative phosphorylation: a tumor's dilemma? *Biochim Biophys Acta*. 2011; 1807 (6): 552–61. doi: 10.1016/j.bbabi.2010.10.012
- Kang HS, Lee SC, Park YS, et al. Protein and lipid MALDI profiles classify breast cancers according to the intrinsic subtype. *BMC Cancer*. 2011; 11: 465. doi: 10.1016/j.bbabi.2010.10.012



Рис. 1. Невус сложного строения с небольшой воспалительной реакцией в строме, $A_{\text{опухоль}}/A_{\text{контроль}} = 1,3$

Fig. 1. Nevus of complex structure with a slight inflammatory reaction, $A_{\text{tumor}}/A_{\text{control sample}} = 1.3$



Рис. 2. Пигментированная меланома конъюнктивы без изъязвления, $A_{\text{опухоль}}/A_{\text{контроль}} = 4,7$

Fig. 2. Pigmented melanoma of the conjunctiva without ulceration, $A_{\text{tumor}}/A_{\text{control sample}} = 4.7$

Вклад авторов в работу: С.В. Саакян — разработка идеи метода, концепция и дизайн исследования, редактирование текста статьи; Д.А. Складнев — разработка идеи метода, интерпретация данных, редактирование текста статьи; А.П. Алексеева — написание текста статьи, сбор и интерпретация данных, проведение эксперимента, фотосопровождение. В.В. Сорокин — редактирование текста статьи; О.В. Безнос — участие в отработке метода, редактирование текста статьи.

Authors' contribution: S.V. Saakyan — development of the method idea, study concept and design, editing of the article; D.A. Skladnev — development of the method idea, data interpretation, editing of the article; A.P. Alekseeva — writing of article, data collection and interpretation; V.V. Sorokin editing of the article; O.V. Beznos — participation in the development of the method, editing of the article.

Поступила: 26.02.2023. Переработана: 25.03.2023. Принята к печати: 27.03.2023

Originally received: 26.02.2023. Final revision: 25.03.2023. Accepted: 27.03.2023

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

Светлана Вагновна Саакян — член-корр. РАН, д-р мед. наук, профессор, начальник отдела офтальмоонкологии и радиологии, ORCID 0000-0001-8591-428X

Алена Павловна Алексеева — аспирант отдела офтальмоонкологии и радиологии, ORCID 0000-0002-7568-3016

Ольга Валерьевна Безнос — врач клинической лабораторной диагностики, ORCID 0000-0001-7557-4955

ФГУ ФИЦ «Фундаментальные основы биотехнологии», Институт микробиологии им. С.Н. Виноградского РАН, ул. Ленинский проспект, д. 33/2, Москва, 119071, Россия

Дмитрий Анатольевич Складнев — д-р биол. наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории выживаемости микроорганизмов, ORCID 0000-0001-6929-6397

Владимир Владиславович Сорокин — старший научный сотрудник лаборатории выживаемости микроорганизмов, ORCID 0000-0002-4166-3105

Для контактов: Алена Павловна Алексеева,
chonai.94@mail.ru

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

Svetlana V. Saakyan — corresponding member of RAS, Dr. of Med. Sci., professor, corresponding member of the Russian Academy of Sciences, head of department of ocular oncology and radiology, ORCID 0000-0001-8591-428X

Alena P. Alekseeva — PhD student, department of ocular oncology and radiology, ORCID 0000-0002-7568-3016

Olga V. Beznos — physician of department of pathophysiology and biochemistry, ORCID 0000-0001-7557-4955

Research Center of Biotechnology, S.N. Vinogradsky Institute of Microbiology, RAS, 33/2, Leninsky Prospekt, Moscow, 119071, Russia

Dmitry A. Skladnev — Dr. of Biol. Sci., professor, chief researcher, microbial survival laboratory, ORCID 0000-0001-6929-6397

Vladimir V. Sorokin — senior researcher, microbial survival laboratory, ORCID 0000-0002-4166-3105

Contact information: Alena P. Alekseeva,
chonai.94@mail.ru

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-2-124-129>



Динамика концентрации цитокинов во внутриглазной жидкости у пациентов с диабетическим макулярным отеком при интравитреальной медикаментозной терапии

А.Ж. Фурсова^{1, 2} ✉, А.С. Дербенева^{1, 2}, И.М. Амир¹, О.С. Кожевникова³, Д.В. Телегина³, В.А. Девяткин³

¹ ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», ул. Немировича-Данченко, д. 130, Новосибирск, 630087, Россия

² ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Красный проспект, д. 52, Новосибирск, 630091, Россия

³ Федеральный исследовательский центр «Институт цитологии и генетики» СО РАН, проспект Лаврентьева, д. 10, Новосибирск, 630090, Россия

Цель работы — анализ динамики концентрации цитокинов (ЦК) во внутриглазной жидкости (ВГЖ) пациентов с диабетическим макулярным отеком (ДМО) на фоне интравитреальной терапии ингибиторами ангиогенеза или кортикостероидами (КС). **Материал и методы.** Обследованы 44 пациента (45 глаз), которые получили лечение ингибитором ангиогенеза (афлиберцепт, группа 1, n = 19) или КС (имплантат дексаметазона, группа 2, n = 26). Анализ ВГЖ проводился с помощью мультиплексной панели (Milliplex® Map Human Cytokine/Chemokine Panel) перед началом лечения и через 3 мес после 3 ежемесячных инъекций афлиберцепта и однократного введения имплантата дексаметазона. **Результаты.** У пациентов с ДМО независимо от группы терапии наблюдалось значимое снижение концентраций 10 ЦК: IL-8/CXCL8, IP-10/CXCL10, MCP-1/CCL2, PDGF-AA, GRO α /CXCL1, VEGF-A, MIP-1 β /CCL4, IL-15, IL-7, IL-6. Наиболее существенно снижалась концентрация IL-6 и IL-15, более выраженно — в группе применения афлиберцепта. В обеих группах значимо снижалась концентрация VEGF-A, и доля глаз, ответивших на терапию со снижением VEGF-A, составила 94,7 и 96,2 % в группах афлиберцепта и имплантата дексаметазона соответственно. **Заключение.** По оценкам целого ряда провоспалительных цитокинов и хемокинов в ВГЖ через 3 мес после начала лечения оба вида интравитреальной терапии: как с применением анти-VEGF агента афлиберцепта, так и КС имплантата дексаметазона — способствуют снижению воспаления.

Ключевые слова: диабетический макулярный отек; цитокины; внутриглазная жидкость; антиангиогенная терапия

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Фурсова А.Ж., Дербенева А.С., Амир И.М., Кожевникова О.С., Телегина Д.В., Девяткин В.А. Динамика концентрации цитокинов во внутриглазной жидкости у пациентов с диабетическим макулярным отеком при интравитреальной медикаментозной терапии. Российский офтальмологический журнал. 2023; 16 (2): 124-9. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-2-124-129>

Aqueous humor cytokines concentration changes in patients with diabetic macular edema after intravitreal pharmacotherapy

Anzhella Zh. Fursova^{1, 2} ✉, Anna S. Derbeneva^{1, 2}, Inna M. Amir¹, Ouna S. Kozhevnikova³, Daria V. Telegina³, Vasily A. Devyatkin³

¹ Novosibirsk Regional Hospital, 130, Nemirovich-Danchenko St., Novosibirsk, 630087, Russia

² Novosibirsk State Medical University, 52, Krasny Prospect, Novosibirsk, 630091, Russia

³ Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, 10, Lavrentyev Ave., Novosibirsk, 630090, Russia
anzhellafursova@yandex.ru

Purpose: to analyze intraocular fluid (IOF) cytokine concentrations in patients with diabetic macular edema (DME) after intravitreal therapy with angiogenesis inhibitors or corticosteroids (CS). **Materials and methods.** 44 patients (45 eyes) were divided in 2 groups depending on the therapy: group 1 (n = 19) received an angiogenesis inhibitor (aflibercept) while group 2 (n = 26) received CS (dexamethasone implant). They were tested for IOF cytokine levels by Milliplex® Map Human Cytokine/Chemokine Panel at treatment start and 3 months after either 3 monthly injections of aflibercept or a single dexamethasone implant injection. **Results.** The concentrations of ten cytokines (IL-8/CXCL8, IP-10/CXCL10, MCP-1/CCL2, PDGF-AA, GROα/CXCL1, VEGF-A, MIP-1β/CCL4, IL-15, IL-7, IL-6) were found to fall significantly in both groups of therapy. IL-6 and IL-5 levels showed the most significant drop as compared to other cytokines, with a more pronounced decrease in the aflibercept treatment group. In both groups, VEGF-A concentration showed a significant drop, and the share of the eyes that responded to the treatment was 94.7 % in the aflibercept therapy group and 96.2 % in the dexamethasone implant group. **Conclusion.** The IOF concentration assessment of a number of pro-inflammatory cytokines/chemokines shows that both the anti-VEGF agent — aflibercept and CS — dexamethasone implant contribute to a decrease of inflammation which is observed 3 months after the start of treatment.

Keywords: diabetic macular edema; cytokines; intraocular fluid; anti-angiogenic treatment

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

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

For citation: Fursova A.Zh., Derbeneva A.S., Amir I.M., Kozhevnikova O.S., Telegina D.V., Devyatkin V.A. Aqueous humor cytokines concentration changes in patients with diabetic macular edema after intravitreal pharmacotherapy. Russian ophthalmological journal. 2023; 16 (2): 124-9 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-2-124-129>

Диабетический макулярный отек (ДМО) является самым частым осложнением диабетической ретинопатии (ДР) и одной из наиболее значимых причин слепоты и слабо-видения у пациентов с сахарным диабетом [1]. Значение воспаления в развитии макулярного отека подтверждается описанными взаимосвязями между содержанием во внутриглазной жидкости (ВГЖ) ряда провоспалительных факторов и повышенной сосудистой проницаемостью, а также степенью тяжести ДМО [2].

В свете смены парадигмы в лечении ДМО с большим распространением фармакологических методов как первой линии терапии по сравнению с ранее более часто применяемым лазерным лечением особую актуальность приобретает углубленное понимание взаимосвязи между внутриглазными концентрациями цитокинов (ЦК) / хемокинов, их изменениями на протяжении терапии и ответом на такую медикаментозную терапию, как введение анти-VEGF препаратов и кортикостероидов (КС) [3].

ЦЕЛЬ работы — анализ динамики ЦК в ВГЖ пациентов с ДМО через 3 мес на фоне интравитреальной терапии ингибиторами ангиогенеза или КС.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено на базе офтальмологического отделения ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская

областная клиническая больница» в период с 2020 по 2022 г. в соответствии с Хельсинской декларацией на основании подписанного пациентом информированного добровольного согласия, одобрено этическим комитетом организации (протокол заседания № 1 от 27.02.2020).

Критерии включения пациентов с ДМО в исследование: возраст ≥ 19 лет, сахарный диабет (СД) II типа, наличие ДМО с вовлечением фovea, центральная толщина сетчатки (ЦТС) макулярной зоны в центральном подполе ≥ 300 мкм по данным оптической когерентной томографии (ОКТ), максимально скорректированная острота зрения (МКОЗ) ≥ 0,01. Критерии исключения: выраженные помутнения хрусталика, МКОЗ < 0,01, сферозэквивалент более ±6,0 дптр, пролиферативная ДР, лазеркоагуляция в анамнезе, медикаментозная интравитреальная терапия в анамнезе, хирургические вмешательства на стекловидном теле, наличие глаукомы, увеита, а также патологии витреомакулярного интерфейса с тракционным компонентом и витреомакулярной адгезией.

Пациенты были распределены на две группы терапии — получавшие интравитреально ингибиторы ангиогенеза (афлиберцепт, Эйлеа®, 50 глаз) или кортикостероиды (имплантат дексаметазона, Озурдекс®, 30 глаз) в соответствии с инструкциями по применению препаратов.

Анализ цитокинов/хемокинов в ВГЖ и плазме крови проводился исходно у 90 пациентов, в том числе у 47

(52,2 %) женщин и 43 (47,8 %) мужчин, в возрасте ($M \pm SD$) $64,54 \pm 11,30$ года: 60 пациентов с ДМО и длительностью СД $12,0 \pm 3,5$ года (80 глаз: 50 глаз, получавших афлиберцепт, 30 глаз — имплантат дексаметазона) и 30 пациентов (30 глаз) контрольной группы с диагнозом «старческая катаракта» (без ДМО). Через 3 мес после начала терапии проводился анализ ЦК/хемокинов в ВГЖ 44 пациентов с ДМО (45 глаз: 19 глаз, получавших афлиберцепт, 26 глаз — имплантат дексаметазона). В данной работе представлены результаты, доступные для анализа через 3 мес терапии, — данные 44 пациентов (45 глаз) с ДМО.

Забор ВГЖ выполнялся по стандартной методике в условиях операционной после местной эпibuльбарной анестезии раствором 0,5 % проксиметакаина (алкаина) (Alcon, США) в объеме 0,1 мл через канюлю 30 G через лимбальный парacentез исходно и через 3 мес после инъекцией ингибитора ангиогенеза или имплантата дексаметазона. Анализ содержания ЦК в ВГЖ осуществлялся с помощью мультиплексной панели Milliplex® Map Human Cytokine/Chemokine Panel (Millipore HCYTMAG-60K-PX41, Германия) согласно методике производителя.

Исходные характеристики групп терапии, а также исходный цитокиновый профиль по результатам анализа ВГЖ детально описаны нами ранее [4].

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета программ Statistica 13.0. Показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD). При отсутствии нормального распределения данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей ($Q1-Q3$). Для описания категориальных данных использовали проценты или доли. Сравнение двух групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, при условии равенства дисперсий выполнялось с помощью t -критерия Стьюдента. Оценка значимости различий проводилась непараметрическими методами: между независимыми группами — при помощи U -критерия Манна — Уитни и критерия Краскела — Уоллисса, между зависимыми (до и после лечения внутри одной группы) — при помощи критерия Вилкоксона. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У пациентов с ДМО независимо от вида терапии (при условном объединении результатов) через 3 мес наблюдалось статистически значимое снижение внутриглазного уровня десяти ЦК: IL-8/CXCL8, IP-10/CXCL10, MCP-1/CCL2, PDGF-AA, GRO α /CXCL1, VEGF-A, MIP-1 β /CCL4, IL-15, IL-7, IL-6. Наиболее выражено снижалась концентрация IL-6 и IL-15 — в 4,6 и 2,8 раза (соответственно с 33,67 до 7,34 пг/мл и с 23,34 до 8,45 пг/мл, $p < 0,0001$). Величина различий возрастала в группе терапии афлиберцептом: уровень IL-6 и IL-15 в ВГЖ пациентов, получавших данный анти-VEGF препарат, был ниже в 5,6 и 3,4 раза через 3 мес, а после применения имплантата дексаметазона концентрация этих же ЦК снижалась менее существенно: в 3,8 и 2,4 раза соответственно (табл. 1, 2).

При этом снижение уровня пяти ЦК (MCP-1/CCL2, PDGF-AA, IL-15, IL-7, IL-6) регистрировалось в 98 и 100 % глаз (44/45 или 45/45). В ограниченном числе глаз (3 из 45) наблюдалось изменение концентрации IP-10/CXCL10, и все случаи снижения концентрации были отмечены в группе пациентов, получавших афлиберцепт (табл. 1). Кроме того, в группе афлиберцепта у большего числа пациентов, чем в группе, где применялся имплантат дексаметазона, наблюдалось снижение уровня MIP-1 β /CCL4 (100 % vs 80,8 % глаз). Как на фоне анти-VEGF-терапии, так и при применении КС зарегистрирован ответ со стороны VEGF-A: не только статистически значимое снижение средних концентраций, но и доля глаз, ответивших на терапию, составила большинство — 94,7 и 96,2 % в группах афлиберцепта и имплантата дексаметазона соответственно (табл. 1, 2).

Ни один из видов терапии не повлиял на концентрации двух ЦК: FLT3L и MDC/CCL22.

ОБСУЖДЕНИЕ

Сопоставление полученных результатов с результатами, описанными в работах других авторов, имеет ряд ограничений, связанных с различиями в применяемых анти-VEGF агентах, временными точками оценки (забора ВГЖ), используемыми методами измерений, а также характеристиками самих пациентов и морфологией ДМО. Тем не менее анализ опубликованных данных с выявлением общих закономерностей

Таблица 1. Концентрации цитокинов в ВГЖ у пациентов, получавших афлиберцепт, исходно и через 3 мес после начала терапии
Table 1. Intraocular fluid cytokines (CK) concentrations in aflibercept-treated patients at baseline and 3 months after treatment initiation

Цитокин Cytokine	Исходно, пг/мл Baseline, pg/ml n = 19		Через 3 мес, пг/мл After 3 months, pg/ml n = 19		p-value	n (%) глаз со снижением уровня ЦК n (%) of eyes with CK levels decrease
	медиана median	Q1–Q3	медиана median	Q1–Q3		
IL-8/CXCL8	2,91	2,47–3,23	2,79	2,40–3,00	0,005	14 (73,7)
IP-10/CXCL10	1310,46	1108,19–1674,75	1310,46	1076,83–1691,00	0,068	3 (10,5)
MCP-1/CCL2	1774,12	1542,92–1885,50	1123,12	999,46–1355,22	0,0002	18 (94,7)
PDGF-AA	41,94	32,79–43,29	14,14	12,76–18,56	0,0001	19 (100)
GRO α /CXCL1	27,65	23,27–33,10	21,45	20,34–23,45	0,0001	19 (100)
FLT3L	14,51	12,21–23,38	14,51	12,10–23,70	>	0
VEGF-A	203,25	166,89–240,29	76,23	45,22–101,34	0,0001	18 (94,7)
MDC/CCL22	5,09	2,60–9,42	5,09	2,60–9,63	>	0
MIP-1 β /CCL4	13,56	11,72–20,59	7,12	4,45–9,34	0,0001	19 (100)
IL-6	31,29	24,55–34,13	5,56	3,45–6,54	0,0002	18 (94,7)
IL-7	28,67	21,79–30,93	12,45	8,43–16,56	0,0002	18 (94,7)
IL-15	21,45	18,28–24,23	6,29	3,78–8,23	0,0001	19 (100)

Примечание. Здесь и в таблице 2: различия показателей статистически значимы при $p < 0,05$, критерий Вилкоксона.

Note. Here and in the table 2: differences in indicators are statistically significant at $p < 0.05$, Wilcoxon test.

Таблица 2. Концентрации цитокинов в ВГЖ пациентов, получавших имплантат дексаметазона, исходно и через 3 мес после начала терапии
Table 2. Intraocular fluid cytokines (CK) concentrations in dexamethasone-treated patients at baseline and 3 months after treatment initiation

Цитокин Cytokine	Исходно, пг/мл Baseline, pg/ml n = 26		Через 3 мес, пг/мл After 3 months, pg/ml n = 26		p-value	n (%) глаз со снижением уровня ЦК n (%) of eyes with CK levels decrease
	медиана median	Q1–Q3	медиана median	Q1–Q3		
IL-8/CXCL8	4,29	3,61–6,63	4,12	3,49–6,22	0,005	19 (73,1)
IP-10/ CXCL10	1574,77	1351,78–1793,89	1574,77	1345,33–1827,68	>	0
MCP-1/CCL2	1995,61	1518,99–2286,44	1290,00	1107,22–1656,12	< 0,0001	26 (100)
PDGF-AA	50,83	43,42–53,73	28,95	24,11–34,66	< 0,0001	26 (100)
GRO α / CXCL1	32,01	27,11–36,79	27,17	22,88–29,78	0,0005	24 (92,3)
FLT3L	21,59	16,94–22,53	21,59	16,85–22,54	>	0
VEGF-A	156,37	127,74–187,43	86,84	66,89–100,23	< 0,0001	25 (96,2)
MDC/CCL22	5,09	1,34–22,31	5,09	0,92–29,65	>	0
MIP-1 β / CCL4	21,66	17,85–22,42	16,47	14,59–18,67	0,0001	21 (80,8)
IL-6	36,40	30,52–44,18	9,54	8,34–11,89	< 0,0001	26 (100)
IL-7	30,23	28,89–34,20	12,84	9,23–16,34	< 0,0001	26 (100)
IL-15	22,31	22,12–31,42	9,45	8,45–13,56	< 0,0001	26 (100)

изменений концентраций ЦК/хемокинов на фоне терапии и существенных отличий представляет научный и практический интерес и определяет направления дальнейших исследований.

Одним из ключевых агентов в прогрессировании сосудистых заболеваний сетчатки признан VEGF-A. Он стимулирует воспаление, повышение сосудистой проницаемости и неоваскуляризацию [5, 6]. О. Sawada и соавт. [7] изучали изменение концентрации VEGF-A в водянистой влаге пациентов с пролиферативной ДР до и после инъекции бевацизумаба. Препарат вводился интравитреально за одну неделю до *pars plana* витрэктомии, забор образцов производился во время инъекции и хирургии, что позволило оценить эффекты одной инъекции препарата. Авторы описали значительное снижение концентрации интраокулярного VEGF-A через неделю после введения бевацизумаба. В исследовании L.G.A. de Freitas и соавт. [8] среди всех изученных молекул VEGF-A характеризовался наиболее высокой вариабельностью концентраций со снижением приблизительно в 5 раз на фоне терапии ранибизумабом у пациентов с ДМО независимо от наличия/отсутствия признаков ишемии. В нашем исследовании уровень VEGF-A снижался у 95–96 % пациентов приблизительно в 2 раза в обеих группах терапии — как после 3 инъекций афлиберцепта, так и через 3 мес после введения имплантата дексаметазона.

Результаты другого исследования с участием 18 пациентов с ДМО продемонстрировали снижение уровня VEGF-A — единственного ЦК из семи, уровень которого был исходно повышен по сравнению с контролем (IL-6, IL-8, эотаксин, G-CSF, IP-10, MCP-1, VEGF-A). Q. Wei и соавт. [9] проводили оценку концентрации ЦК через месяц после инъекции анти-VEGF препарата Конберцепта. Отсутствие ответа со стороны других цитокинов, в отличие от результатов, полученных нами, может указывать на различия в анти-VEGF агентах, но также и подтверждать наличие ограничений в сравнении результатов вследствие выбора разных режимов терапии, временных точек для измерения показателей, отбора пациентов и т. д.

В целом снижение уровня VEGF-A на фоне анти-VEGF терапии, подтвержденное целым спектром работ, является закономерным и согласуется с направленным против

VEGF-A механизмом действия различных молекул, объединенных в группу «анти-VEGF препараты».

Влияние анти-VEGF-терапии на ЦК-профиль, не ограничивающееся только VEGF-A, отмечалось в ряде работ [3], и одной из гипотез подавления воспаления при ДМО анти-VEGF препаратами является прерывание петли положительной обратной связи, когда, по мнению P. Campochiaro и соавт. [10], окклюзия сосудов приводит к ишемии сетчатки и высвобождению VEGF-A, вследствие чего развивается ухудшение перфузии сетчатки за счет активации лейкоцитаза с параллельным развитием воспаления. М. Imazeki и соавт. [3] в работе «Анти-VEGF терапия уменьшает воспаление при диабетическом макулярном отеке» обнаружили уменьшение признаков воспаления, измеренных с помощью лазерной тиндаметрии, в ВГЖ 46 пациентов с ДМО через месяц после однократного интравитреального введения ранибизумаба.

L.G.A. de Freitas и соавт. [8] провели рандомизированное проспективное исследование, в котором изучали эффект применения анти-VEGF препарата (ранибизумаба) на фоне трех последовательных ежемесячных инъекций у 19 пациентов (19 глаз) с ДМО с наличием и отсутствием признаков периферической ишемии сетчатки. В ВГЖ оценивался уровень следующих ЦК: IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, TNF, VEGF и b-FGF. Концентрации TNF, IL-1, IL-10 и IL-12 практически не изменялись на протяжении исследования. Уровень VEGF-A значимо снижался в обеих группах. Так же, как и в нашем исследовании, уровень IL-8 после 3 инъекций анти-VEGF препарата был значимо ниже исходного. Изменения концентрации IL-6 носили разнонаправленный характер в зависимости от исходного наличия ишемии сетчатки: значимое повышение медианы концентрации IL-6 у пациентов без признаков ишемии и незначительное (и незначимое) снижение у пациентов с ишемией.

Влияние 3 загрузочных инъекций того же анти-VEGF агента — ранибизумаба оценивалось в работе R. Hillier и соавт. [11]. В исследование были включены 49 пациентов с диабетом, осложненным ДМО с вовлечением центральной зоны, и ЦТС более 310 мкм (по спектральной ОКТ). Уровень ЦК и факторов роста (VEGF-A, PIGF, TGF beta 2, ICAM-1, IL-6, IL-8, IL-10, ICAM-1, MCP-1) в ВГЖ измерялся исходно и через 2 мес. Статистически значимым ($p < 0,001$) оказалось

снижение концентраций пяти ЦК: VEGF-A, IL-6, PlGF, ICAM-1 и MCP-1 — с медианой изменения в %, составившей 97, 63, 51, 15 и 6 % соответственно, на 2-м месяце vs исходный уровень. Иными словами, наиболее «ответившими» на 3 последовательные инъекции ранибизумаба были VEGF-A и PlGF. В нашем исследовании наиболее выраженное (и статистически значимое) снижение концентраций, приблизительно в 5 и 3 раза, касалось IL-6 и IL-15, хотя уровень VEGF-A снижался также значимо.

Ввиду наличия двух классов препаратов, применяемых для терапии ДМО: анти-VEGF агентов и КС, отдельный интерес представляют доступные исследования, где возможно сопоставить их эффекты на интраокулярный цитокиновый профиль.

По нашим данным, применение афлиберцепта и имплантата дексаметазона сопровождалось статистически значимым снижением концентраций ЦК/хемокинов, которое, однако, было незначительно более выраженным в группе афлиберцепта с точки зрения величины (кратности) уменьшения медиан концентраций.

В исследование D. Podkowinski и соавт. [12] были включены 18 глаз 18 пациентов с клинически значимым ДМО, получавших ранибизумаб (4 загрузочных инъекции ежемесячно, далее — по потребности) и имплантата дексаметазона (однократно) с забором ВГЖ исходно, на 2, 8 и 20-й неделе после начала терапии. В отличие от наших данных, где анти-VEGF препарат способствовал снижению не только концентраций факторов роста (VEGF-A, PDGF-AA), но и ряда других провоспалительных ЦК/хемокинов (MCP-1, IL-6, -7, -8, -15 и др.), D. Podkowinski и соавт. [12] установили значимое снижение только VEGF-A (на 2-й неделе) и PlGF (на 2-й и 8-й неделе), тогда как уровень MCP-1, sICAM-1, sVCAM-1, MIG значимо уменьшался только после введения имплантата дексаметазона. При этом снижение уровня MCP-1 наблюдалось только при первом анализе ВГЖ и далее не регистрировалось, что, по мнению авторов, может объясняться сложными путями активации MCP-1 и его полиморфизмами. Концентрации MIF, IL-6, IL-8, TGFb1, TGFb2 и TGFb3 не изменялись на фоне терапии ни в одной из групп, что в отношении IL-6 и IL-8 противоречит нашим результатам: мы обнаружили статистически значимое, в случае IL-6 — значительное, в 4,6 раза, снижение концентраций этих факторов. Выявленные различия могут объясняться как различиями в активности и направленности анти-VEGF препаратов (ранибизумаб и афлиберцепт), так и тем, например, что анализ ВГЖ проводился не на 12-й неделе, а на 8-й и 20-й неделях.

Сравнительно недавно были опубликованы результаты работы другой группы авторов — Y. Zhu и соавт. [13]. В исследование были включены 102 пациента с ДР и кистозным макулярным отеком, рандомизированных на 2 группы терапии — триамцинолона ацетонида и афлиберцепта; пациенты получили одну интравитреальную инъекцию каждого из препаратов, далее наблюдались каждый месяц до полугода и могли получать дополнительные инъекции по клиническим показаниям (число инъекций в течение 6 мес составило соответственно примерно 2,5 и 3,0). В водянистой влаге определялись концентрации VEGF-A, MCP-1 и ангиопоэтинподобного белка человека ANGPTL4 исходно и через 6 мес после первичного вмешательства. Притом что какие-либо значимые различия в концентрации данных молекул в ВГЖ до проведения терапии между группами исходно отсутствовали, через 6 мес их уровень снизился

более значимо в группе пациентов, получавших афлиберцепт ($p < 0,05$). По мнению авторов, полученные результаты связаны с механизмом действия афлиберцепта, который, связываясь с рецептором VEGF-A, может способствовать блокированию нисходящего сигнального пути и подавлять VEGF-опосредованный хемотаксис клеток воспаления, что приводит к снижению уровней VEGF-A, MCP-1 и ANGPTL4.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные свидетельствуют о том, что оба вида интравитреальной терапии — как с применением анти-VEGF агента афлиберцепта, так и КС имплантата дексаметазона — способствуют снижению воспаления в ВГЖ при оценке концентраций целого ряда провоспалительных цитокинов и хемокинов в динамике через 3 мес. Кроме того, полученные результаты подчеркивают сложность регуляции и взаимодействий, существующих между VEGF-A и другими ЦК и факторами роста, и вносят вклад в разработку индивидуализированных терапевтических стратегий.

Литература/References

- Schmidt-Erfurth U, Garcia-Arumi J, Bandello F, et al. Guidelines for the management of diabetic macular edema by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Ophthalmologica*. 2017; 237 (4): 185–222. <https://doi.org/10.1159/000458539>
- Noma H, Yasuda K, Shimura M. Involvement of cytokines in the pathogenesis of diabetic macular edema. *Int J Mol Sci*. 2021; 22 (7): 3427. doi: 10.3390/ijms22073427
- Imazeki M, Noma H, Yasuda K, et al. Anti-VEGF therapy reduces inflammation in diabetic macular edema. *Ophthalmic Res*. 2021; 64 (1): 43–9. doi: 10.1159/000508953
- Фурсова А.Ж., Дербенева А.С., Амир И.М. и др. Исследование влияния интравитреальной терапии на локальную и системную продукцию цитокинов при диабетическом макулярном отеке. *Российский офтальмологический журнал*. 2023; 16 (1): 127–34. [Fursova A.Z., Derbeneva A.S., Kozhevnikova O.S., Telegina D.V., Devyatkin V.A. The impact of intravitreal therapy of diabetic macular edema on the local and systemic production of cytokines. *Russian Ophthalmological Journal*. 2023; 16 (1): 127–134 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-1-127-134>
- Frank RN, Amin RH, Elliott D, et al. Basic fibroblast growth factor and vascular endothelial growth factor are present in epiretinal and choroidal neovascular membranes. *Am. J. Ophthalmol*. 1996; 122 (3): 393–403. doi: 10.1016/s0002-9394(14)72066-5
- Otani A, Takagi H, Oh H, et al. Vascular endothelial growth factor family and receptor expression in human choroidal neovascular membranes. *Microvasc Res*. 2002; 64 (1): 162–9. doi: 10.1006/mvre.2002.2407
- Sawada O, Kawamura H, Kakinoki M, et al. Vascular endothelial growth factor in aqueous humor before and after intravitreal injection of bevacizumab in eyes with diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol*. 2007; 125 (10): 1363–6. doi: 10.1001/archophth.125.10.1363
- de Freitas LGA, Isaac DLC, Abud MB, et al. Analysis of cytokines in the aqueous humor during intravitreal Ranibizumab treatment of diabetic macular edema. *Sci Rep*. 2021; 11 (1): 23981. doi: 10.1038/s41598-021-03433-2
- Wei Q, Wan Z, Hu Y, Peng Q. Cytokine and chemokine profile changes in patients after intravitreal conbercept injection for diabetic macular edema. *Drug Des Devel Ther*. 2019; 13: 4367–74. doi: 10.2147/DDDT.S222004
- Campochiaro PA, Wykoff CC, Shapiro H, et al. Neutralization of vascular endothelial growth factor slows progression of retinal nonperfusion in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2014; 121 (9): 1783–9. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.03.021
- Hillier RJ, Ojaimi E, Wong DT, et al. Aqueous humor cytokine levels and anatomic response to intravitreal ranibizumab in diabetic macular edema. *JAMA Ophthalmol*. 2018; 136 (4): 382–8. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2018.0179
- Podkowinski D, Orlowski-Wimmer E, Zlabinger G, et al. Aqueous humour cytokine changes during a loading phase of intravitreal ranibizumab or dexamethasone implant in diabetic macular oedema. *Acta Ophthalmol*. 2020; 98 (4): 407–15. doi: 10.1111/aos.14297
- Zhu Y, Li J, Yu S, Mao B, Ying J. Clinical comparative study of intravitreal injection of triamcinolone acetate and aflibercept in the treatment of diabetic retinopathy cystoid macular edema. *Emerg Med Int*. 2022; 18: 1348855. doi: 10.1155/2022/1348855

Вклад авторов в работу: А.Ж. Фурсова — концепция и дизайн исследования, научное редактирование, финальная подготовка статьи к публикации; А.С. Дербенева, И.М. Амир — сбор, обработка данных, написание текста, редактирование; О.С. Кожевникова, Д.В. Телегина, В.А. Девяткин — выполнение лабораторных исследований, анализ и статистическая обработка данных.

Author's contribution: A.Zh. Fursova — concept and design of the study, scientific editing, final preparation of the article for publication; A.S. Derbeneva, I.M. Amir — data collection, processing, text writing, editing; O.S. Kozhevnikova, D.V. Telegina, V.A. Devyatkin — laboratory studies, data analysis and statistical processing.

Поступила: 08.02.2023. Переработана: 02.03.2023. Принята к печати: 03.03.2023

Originally received: 08.02.2023. Final revision: 02.03.2023. Accepted: 03.03.2023

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

¹ ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», ул. Немiroвича-Данченко, д. 130, Новосибирск, 630087, Россия

² ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Красный проспект, д. 52, Новосибирск, 630091, Россия

Анжелла Жановна Фурсова — д-р мед. наук, заведующая офтальмологическим отделением¹, заведующая кафедрой офтальмологии², ORCID 0000-0001-6311-5452

Анна Сергеевна Дербенева — врач-офтальмолог¹, ассистент кафедры офтальмологии², ORCID 0000-0002-8825-3656

Инна Максимовна Амир — врач-офтальмолог¹

Федеральный исследовательский центр «Институт цитологии и генетики» СО РАН, проспект Лаврентьева, д. 10, 630090, Новосибирск, Россия

Оюна Суранзановна Кожевникова — ведущий научный сотрудник

Дарья Викторовна Телегина — научный сотрудник

Василий Александрович Девяткин — научный сотрудник

Для контактов: Анжелла Жановна Фурсова,
anzhellafursova@yandex.ru

¹ Novosibirsk State Regional Hospital, 130, Nemirovich-Danchenko St., Novosibirsk, 630087, Russia

² Novosibirsk State Medical University, 52, Krasny Prospect, Novosibirsk, 630091, Russia

Anzhella Zh. Fursova — Dr. of Med. Sci., head of the ophthalmological department¹, head of chair of ophthalmology², ORCID 0000-0001-6311-5452

Anna S. Derbeneva — ophthalmologist¹, assistant of chair of ophthalmology², ORCID 0000-0002-8825-3656

Inna M. Amir — ophthalmologist¹

Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, pr. Lavrentiev, 10, Novosibirsk, 630090, Russia

Ouna S. Kozhevnikova — leading researcher

Daria V. Telegina — researcher

Vasily A. Devyatkin — researcher

Contact information: Anzhella Zh. Fursova,
anzhellafursova@yandex.ru

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-2-130-134>

Конъюнктивит COVID-19 с осложненным течением. Случай из практики

А.Э. Бабушкин, Е.Н. Матюхина, Г.Р. Саитова, Г.З. Исрафилова ✉

ГБУ «Уфимский НИИ глазных болезней» АН РБ, ул. Пушкина, д. 90, Уфа, 450008, Россия

Представлен клинический случай вирусного конъюнктивита COVID-19, который осложнился частичным симблефароном и развитием синдрома сухого глаза (ССГ) тяжелой степени. Лечение ССГ с применением глазных капель, содержащих растворы глюкокортикостероида, цитостатика и антисептика, а также слезозамещающей терапии в течение нескольких дней привело, однако, к обширному отслоению эпителия роговицы правого глаза и развитию поверхностной язвы и участка кератомалии в нижней части роговицы. В связи с этим потребовалось дальнейшее стационарное лечение с применением противовоспалительных и кератопротекторных препаратов. Кроме того, на очередном консилиуме было выявлено, что пациент длительное время (в течение 4 мес) без информирования лечащего врача периодически закапывал в правый глаз для обезболивания оксibuпрокаина гидрохлорид 0,4%. Терапия в стационаре привела к улучшению состояния правого глаза — эпителизации язвенного дефекта роговицы с последующим формированием васкуляризированного бельма роговицы. На наш взгляд, именно вследствие анестетического эффекта длительных инстилляций оксibuпрокаина гидрохлорида произошло усугубление нарушения стабильности слезной пленки у пациента, перенесшего COVID-19, в том числе с глазными проявлениями заболевания в виде первоначально развившегося конъюнктивита. Это вызвало значительное снижение секреции слезы, уменьшение плотности бокаловидных клеток конъюнктивы и нарушение чувствительной иннервации роговицы, что постепенно привело к развитию тяжелого ССГ. Описанный случай наглядно демонстрирует важность разъяснительной, санпросветработы с пациентами о вреде самостоятельного и длительного применения местных анестетиков.

Ключевые слова: конъюнктивит; COVID-19; местный анестетик; частичный симблефарон; синдром сухого глаза тяжелой степени

Конфликт интересов: отсутствует.

Прозрачность финансовой деятельности: авторы не имеют финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Для цитирования: Бабушкин А.Э., Матюхина Е.Н., Саитова Г.Р., Исрафилова Г.З. Конъюнктивит COVID-19 с осложненным течением. Случай из практики. Российский офтальмологический журнал. 2023; 16 (2): 130-4. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-2-130-134>

Complicated COVID-19 conjunctivitis. A case report

Alexander E. Babushkin, Ekaterina N. Matyukhina, Gulnaz R. Saitova, Gulnara Z. Israfilova ✉

Ufa Eye Research Institute, 90, Pushkin St., 450008, Ufa, Russia
israfilova_gulnara@mail.ru

A clinical case of viral conjunctivitis COVID-19, which was complicated by partial symblepharon and severe dry eye syndrome, is presented. The latter was treated for several days with eye drops containing solutions of glucocorticosteroid, a cytostatic and an antiseptic combined with tear replacement therapy, which however led to an extensive detachment of the corneal epithelium of the right eye, a superficial ulcer and an area of keratomalacia in the lower part of the cornea. In view of this, a further hospital treatment was required: the patient received anti-inflammatory and keratoprotective drugs. A subsequent medical consultation found out that the patient had periodically instilled oxybuprocaine hydrochloride 0.4% into the right eye for pain relief for a long time (4 months) without informing the attending physician.

As a result of hospital treatment, the condition of the patient's right eye improved: the corneal ulcer, was epithelialized, followed by the formation of a vascularized corneal leukoma. In our opinion, a deterioration of the tear film stability of the patient, who had had COVID-19 accompanied by ocular manifestations in the form of initially developed conjunctivitis, was due to the anesthetic effect of long-term instillations of oxybuprocaine hydrochloride. This led to a significant decrease in tear secretion, a decrease in the density of goblet cells of the conjunctiva and a violation of the sensory innervation of the cornea, which gradually brought about a severe dry eye syndrome. The above case clearly demonstrates the importance of increasing the patients' awareness of the harm that could be caused by long-term use of local anesthetics without a doctor's approval.

Keywords: conjunctivitis; COVID-19; local anesthetic; partial symblepharon; severe dry eye syndrome

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

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

For citation: Babushkin A.E., Matyukhina E.N., Saitova G.R., Israfilova G.Z. Complicated COVID-19 conjunctivitis. A case report. Russian ophthalmological journal. 2023; 16 (2): 130-4 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-2-130-134>

Пандемия новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2, начавшаяся в Китае в конце 2019 г., включает и поражение глаз, чаще всего в виде типичного двустороннего фолликулярного конъюнктивита. Он диагностируется не очень часто — в 3–30% случаев, в среднем в 6–7% случаев, в основном у больных с тяжелым течением заболевания [1–4]. По мнению некоторых авторов [5], конъюнктивит в ряде случаев протекает с токсико-аллергическим компонентом, обычно без поражения роговицы и рубцовых изменений слизистой век и глазного яблока. При этом эффективность его терапии в целом высокая и существенно не отличается от лечения, например, аденовирусных поражений слизистой оболочки глаза [6].

Клинические симптомы конъюнктивита, вызванного COVID-19, обычно появляются на фоне общих признаков данной инфекции (повышенной температуры, потери обоняния и вкуса, кашля, пневмонии пр.) [7, 8]. Как оказалось, в ряде случаев на начальном этапе заболевание может клинически протекать в виде двустороннего конъюнктивита, без других характерных его симптомов [9]. В связи с этим представляет интерес приведенный ниже случай течения конъюнктивита с серьезными осложнениями, к тому же явившегося первым симптомом коронавирусной инфекции COVID-19.

Клинический случай. Нами наблюдался больной М., 26 лет. Из анамнеза известно, что впервые дискомфорт, чувство инородного тела, сухости преимущественно в правом глазу появились в июле 2020 г. Пациент находился на амбулаторном лечении у офтальмолога по месту жительства с диагнозом «двусторонний конъюнктивит» и получал местную противовирусную и антибактериальную терапию. Через 5 дней после развития конъюнктивита у пациента появились характерные признаки (повышение температуры, сухой кашель и т. п.) новой коронавирусной инфекции COVID-19, а через 12 дней в связи с резким ухудшением общего состояния на фоне амбулаторного лечения (противовирусного, антибактериального и противовоспалительного) он был госпитализирован в один из ковидных госпиталей г. Уфы, где проходил лечение по поводу двусторонней пневмонии.

Вскоре после выписки из стационара, в августе 2020 г., пациент обратился в поликлинику УфНИИ с жалобами на дискомфорт, иногда тянущие боли в обоих глазах, покраснение и периодически возникающую светобоязнь правого глаза. При осмотре острота зрения была высокой, Visus OU = 0,2 с коррекцией sph -2,5 дптр = 0,9. После обследования пациенту был выставлен диагноз: «вирусный конъюнктивит, вызванный коронавирусной инфекцией COVID-19, двусторонний частичный симблефарон, синдром сухого глаза (ССГ) легкой степени обоих глаз». Рекомендованное лечение

включало инстилляцию человеческого интерферона, антисептика пиклоксидина и слезозамещающего препарата без консервантов на основе гиалуроновой кислоты с добавлением гепарина, 0,1% раствор дексаметазона. Кроме того, пациент был направлен на оперативное лечение — устранение симблефарона обоих глаз.

В октябре 2020 г. (через 3 мес после начала конъюнктивита) был прооперирован левый, а еще через 2 нед — правый глаз. В послеоперационном периоде была назначена местная противовоспалительная терапия (левофлоксацин 0,5% 4 раза в день, индометацин 0,1% 3 раза в день, 0,1% раствор дексаметазона 3 раза в день). После хирургического лечения пациент работал, периодически закапывая слезозамещающие капли в оба глаза. Однако в ноябре 2020 г. вновь покраснел правый глаз, пациент обратился к окулисту по месту жительства, где ему было назначено амбулаторное лечение (моксифлоксацин 0,5% 4 раза в день, индометацин 0,1% 3 раза в день и слезозамещающий препарат без консервантов на основе 0,1% гиалуроновой кислоты), которое он проводил уже более или менее постоянно, при этом продолжая работать в офисе. Следует отметить, что в этот период у больного впервые появились признаки хронического дакриоцистита справа: слизистое отделяемое, периодически возникающий гидропс слезного мешка (который по рекомендации окулиста по месту жительства купировался после самомассажа).

При осмотре в конце ноября того же года в консультативно-диагностической поликлинике УфНИИ больной предъявлял жалобы на светобоязнь, покраснение, ухудшение зрения и чувство сухости правого глаза. Острота зрения правого глаза снижена до 0,2, не корригирует, левого — 0,2 с коррекцией sph -2,5 дптр = 0,8. Проба Ширмера правого глаза снижена до 6 мм, левого глаза — до 12 мм. Объективно: выраженный блефароспазм. При биомикроскопии правого глаза — края век утолщены. Конъюнктивы отечны, инъецированы, сосуды застойны. С наружной стороны определяется частичный симблефарон в виде полулунной складки с вовлечением в рубцовый процесс конъюнктивы как нижнего, так и верхнего века (рис. 1, А, Б). Отделяемое скудное, нитчатое. Поверхность роговицы шероховатая, тусклая, с явлениями нитчатого кератита. Зона перилимбальной васкуляризации расширена. Изменения со стороны левого глаза заключались в наличии явлений ССГ легкой степени, послеоперационных рубцовых изменений в наружном отделе нижнего конъюнктивального свода.

Пациент был осмотрен офтальмологом поликлиники УфНИИ ГБ, и в этот же день по его просьбе был проведен консилиум, который выставил диагноз: «исход вирусного конъюнктивита COVID-19, осложненное течение, миопия слабой степени обоих глаз». Рецидив симблефарона, ССГ



Рис. 1. Выраженный частичный задний наружный (А) и передний внутренний (Б) симблефарон правого глаза, а также конъюнктивно-роговичный синдром тяжелой степени в исходе коронавирусного конъюнктивита у пациента с COVID-19. Состояние правого глаза через 7 мес и 5 дней после начала заболевания

Fig. 1. Severe partial posterior external (A) and anterior internal (B) symblepharon of the right eye, as well as severe conjunctival-corneal syndrome in the outcome of coronavirus conjunctivitis in a patient with COVID-19. The condition of the right eye 7 months and 5 days after the onset of the disease

тяжелой степени, хронический дакриоцистит правого глаза, ССГ легкой степени левого глаза. Назначено лечение: в правый глаз в каплях — кортикостероиды (0,1% раствор дексаметазона 2 раза в день в течение недели) и циклоспорин 0,05% 2 раза в день в течение 2–3 мес, слезозамещающий препарат без консервантов на основе 0,1% гиалуроновой кислоты 3 раза в день, антисептик (пиклоксидин 0,05% 2 раза в день) и мазь, содержащая витамин А, 2 раза в день — утром и на ночь, а также слезозаместительная терапия — в левый глаз. Рекомендованы контрольные осмотры пациента один раз в 10 дней и повторное устранение симблефарона правого глаза после улучшения состояния глазной поверхности.

Через 5 дней на фоне проводимой терапии пациент позвонил в поликлинику лечащему врачу и пожаловался на появление «белой пленки на правом глазу». Кроме того, он отмечал ухудшение зрения этого глаза и усиление светобоязни. На следующий день пациент был приглашен в поликлинику, где после осмотра у него было констатировано обширное отслоение эпителия в оптической зоне роговицы правого глаза и понижение остроты зрения до 0,02 (не корректирует).

Был проведен повторный консилиум, который рекомендовал больному немедленную отмену инстилляций стероидов и циклоспорина, телемедицинскую консультацию в НМИЦ ГБ им. Гельмгольца, а также госпитализацию для консервативного лечения в условиях круглосуточного стационара. Консультант из НМИЦ ГБ им. Гельмгольца не исключил, что генерализованное поражение роговицы правого глаза может быть вызвано реактивацией герпетической инфекции. Принимая во внимание рекомендации, полученные на телеконсультации, провели пробную противовирусную

терапию в виде системного (внутривенные инфузии раствора ацикловира в дозе 500 мг 3 раза в день 7 дней) и местного (интерферон 1000 МЕ 5 раз в день, мазь ацикловир 3% 3 раза в день) лечения в комплексе с противовоспалительной (индометацин 0,1% 3 раза в день), антибактериальной (левофлоксацин 0,5% 4 раза в день) и репаративной (гель декспантенола 5%, глазная мазь, содержащая витамин А) терапией. Положительной динамики от проводимой терапии не было.

Учитывая отрицательные результаты исследования сыворотки крови (с трехкратным определением титра антител методом иммуноферментного анализа) к *Herpes virus simplex* 1-го и 2-го типов, *Varicella Zoster virus*, цитомегаловирусу и *Chlamidia trachomatis*, а также данные анамнеза о наличии у больного кровотокающихся высыпаний на слизистых рта и носа при лечении еще в ковидном госпитале, в стационаре провели пробную (как при пемфигусе конъюнктивы) системную кортикостероидную терапию (внутривенные инфузии 0,4% раствора дексаметазона с 16 мг по убывающей схеме). Уже на 3-й день данного лечения пациент отметил положительную динамику: уменьшение светобоязни, чувства инородного тела, повышение остроты зрения правого глаза до 0,04, не корректирует. При осмотре объективно: умеренный блефароспазм, смешанная инъекция конъюнктивы глазного яблока, отделяемое отсутствовало. В нижненирражном квадранте роговица деэпителизирована в оптической зоне на значительной площади с формированием поверхностного изъязвления округлой формы, с подрытыми краями и участком кератомалиции в нижней ее части. Передняя камера средней глубины, реакция зрачка вялая, рефлекс с глазного дна розовый, но значительно ослаблен вследствие изменений на роговице, детали не просматриваются (рис. 2).



Рис. 2. Обширная поверхностная язва роговицы правого глаза на 3-й день стационарного лечения

Fig. 2. Extensive superficial corneal ulcer of the right eye on the 3rd day of inpatient treatment

С целью исключения возможной фокальной инфекции пациент консультирован стоматологом и оториноларингологом, которые не нашли у пациента на момент осмотра какой-либо патологии. Бактериологический посев на микрофлору показал наличие эпидермального стафилококка и грибов рода *Candida*. Исследование крови, за исключением небольшой лимфоцитопении (1,96% против минимум 25% в норме), показало норму.

Еще раз был проведен консилиум, на котором неожиданно выяснилось, что больной уже долгое время, а именно более 4 мес (после первого визита в поликлинику института), самостоятельно, не предупредив об этом лечащего врача и намеренно скрывая этот факт, периодически закапывал в правый глаз оксibuпрокаина гидрохлорид 0,4%, объяснив это тем, что «без него работать он долго за компьютером не может». Дальнейшее лечение пациента было направлено на продолжение бесконсервантной слезозаместительной терапии (слезозамещающий препарат без консервантов на основе 0,1% гиалуроновой кислоты 3 раза в день), репарацию эпителиального дефекта (гель декспантенола 5% 3 раза в день), профилактику бактериальных осложнений (пилоксидин 0,05% 3–4 раза в день) и лечение сопутствующей выделенной грибковой флоры (0,3% раствор флуконазола после определения противогрибковой активности). При выписке из стационара через 2,5 нед у пациента сохранялись жалобы на чувство инородного тела в правом глазу. Острота зрения правого глаза 0,05, не корректирует, пальпаторно — Т (п). Общее состояние удовлетворительное. При осмотре объективно: смешанная инъекция конъюнктивы глазного яблока, отделяемое отсутствует. В нижней половине роговицы в области язвенного участка сохранялась отечность, эпителизация дефекта роговицы практически завершена. Передняя камера средней глубины, медиакментозный миодриаз зрачка. Детали глазного дна с трудом офтальмоскопировались за флером — без видимой патологии. Пациенту рекомендованы увлажняющие капли (слезозамещающий препарат без консервантов на основе 0,1% гиалуроновой кислоты 3 раза в день), антисептик (пиклоксидин 0,05% 3–4 раза в день), кератопротектор — гель декспантенола 5% 3 раза в день.

После выписки из стационара больной в динамике неоднократно был осмотрен офтальмологом. Эпителий роговицы в области язвенного дефекта полностью восстановился, но острота зрения, к сожалению, даже ухудшилась

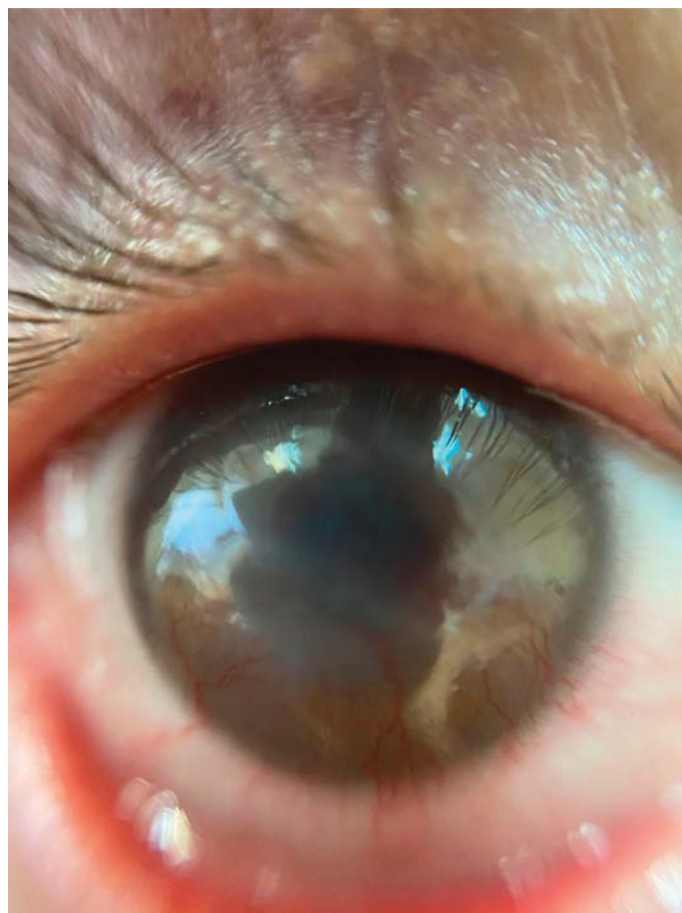


Рис. 3. Состояние правого глаза через 2,5 мес после выписки из стационара: перикорнеальная инъекция конъюнктивы в нижнем секторе, васкуляризированное помутнение роговицы

Fig. 3. The state of the right eye 2.5 months after discharge from the hospital: pericorneal injection of the conjunctiva in the lower sector, vascularized corneal opacity

(до 0,01 н. к.) в связи с постепенно сформировавшимся васкуляризированным помутнением (рис. 3). В дальнейшем с целью реабилитации пациенту планируются хирургические вмешательства (кератопластика, устранение симблефарона, лазерная дакриоцисториностомия).

На наш взгляд, длительно текущий вирусный конъюнктивит на фоне продолжительных инстилляций оксibuпрокаина гидрохлорида 0,4% раствора привел к значительному уменьшению плотности муцинпродуцирующих бокаловидных и других слезопродуцирующих клеток в эпителии конъюнктивы, что обусловило существенное снижение основной секреции слезы и вызвало патологию глазной поверхности в виде цитотоксического эффекта. Кроме того, применение местного анестетика вызвало нарушение чувствительной иннервации роговицы. Именно на фоне анестезии и снижения чувствительности имело место нарушение стабильности слезной пленки у пациента, поскольку в ответ на ее локальный разрыв не было стимуляции мигания и слезопродукции в адекватном количестве, что, соответственно, и привело постепенно к развитию тяжелого ССГ. Кроме того, необходимо иметь в виду то обстоятельство, что, согласно инструкции, продолжительное, многократное и длительное применение оксibuпрокаина (как, впрочем, и других местных анестетиков) может привести к стойкому помутнению роговицы. При этом надо отметить, что в последнее время не только

мы, но и многие офтальмологи республики нередко наблюдали осложненные случаи кератитов различной этиологии, вызванные длительным применением местных анестетиков, доступных для приобретения пациентами без рецептов и назначений врача в аптеках.

Таким образом, не исключено, что вирусный конъюнктивит может являться первым признаком инфекции COVID-19 (хотя в нашем случае это не было подтверждено методом полимеразно-цепной реакции). В связи с этим следует соблюдать настороженность в отношении пациентов с данным заболеванием, особенно если есть подозрения на его вирусную этиологию. При этом такой конъюнктивит может протекать длительно и привести к серьезным осложнениям в виде выраженных рубцовых и ксеротических изменений глазной поверхности. Огромное значение имеет разъяснительная, санпросветработа с пациентами о вреде самостоятельного и длительного применения местных анестетиков.

Литература/References

1. Xia J, Tong J, Liu M, Shen Y, Guo D. Evaluation of coronavirus in tears and conjunctival secretions of patients with SARS-CoV-2 infection. *J Med Virol*. 2020; 92 (6): 589–94. doi: 10.1002/jmv.25725
2. 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 Ophthalmology*. 2020; 138 (5): 575–8. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2020.1291
3. Shetty R, D'Souza S, Lalgudi VG. What ophthalmologists should know about conjunctivitis in the COVID-19 pandemic? *Indian J Ophthalmol*. 2020; 68 (5): 683–7. doi: 10.4103/ijo.IJO_869_20

4. Khavandi S, Tabibzadeh E., Naderan M, Shoar S. Corona virus disease-19 (COVID-19) presenting as conjunctivitis: atypically high-risk during a pandemic. *Cont Lens Anterior Eye*. 2020; 43 (3): 211–2. doi: 10.1016/j.clae.2020.04.010
5. 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 Russ.)]. doi: 10.17116/oftalma2020136041118
6. Газизова И.Р., Дешева Ю.А., Гаврилова Т.В., Черешнев В.А. Распространенность конъюнктивитов у пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) и меры профилактики. *Клиническая офтальмология*. 2020; 20 (2): 92–6. [Gazizova I.R., Desheva Yu.A., Gavrilova T.V., Chereshev V.A. Prevalence of conjunctivitis in patients with novel coronavirus infection (COVID-19) and preventive measures. *Clinical ophthalmology*. 2020; 20 (2): 92–6 (In Russ.)]. doi: 10.32364/2311-7729-2020-20-2-92-96
7. Онуфрийчук О.Н., Газизова И.Р., Малиugin Б.Э., Куроедов А.В. Коронавирусная инфекция (COVID-19): офтальмологические проблемы (обзор литературы). *Офтальмохирургия*. 2020; 3: 70–9. [Onufriichuk O.N., Gazizova I.R., Malyugin B.E., Kuroyedov A.V. Coronavirus Infection (COVID-19): Ophthalmic Problems. Literature Review. *Fyodorov journal of ophthalmic surgery*. 2020; (3): 70–9 (In Russ.)]. doi:10.25276/0235-4160-2020-3-70-79
8. 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 Russ.)]. doi: 10.21516/2072-0076-2020-13-4-99-104
9. Cheema M, Aghazadeh H, Nazarali S, et al. Keratoconjunctivitis as the initial medical presentation of the novel coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Can J Ophthalmol*. 2020; 55 (4): e125–e129. doi: 10.1016/j.cjco.2020.03.003

Вклад авторов в работу: А.Э. Бабушкин — концепция и дизайн исследования, редактирование статьи; Е.Н. Матюхина, Г.Р. Сaitova — сбор и обработка данных, написание статьи; Г.З. Исрафилова — написание и редактирование статьи.

Authors' contribution: A.E. Babushkin — concept and design of the study, editing of the article; E.N. Matyukhina, G.R. Saitova — data collection and processing, writing of the article; G.Z. Israfilova — writing and editing of the article.

Поступила: 07.04.2022. Переработана: 18.04.2022. Принята к печати: 19.04.2022

Originally received: 07.04.2022. Final revision: 18.04.2022. Accepted: 19.04.2022

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

ГБУ «Уфимский НИИ глазных болезней» АН РБ, ул. Пушкина, 90, Уфа, 450008, Россия

Александр Эдуардович Бабушкин — д-р мед. наук, заведующий отделом научных исследований

Екатерина Николаевна Матюхина — врач-офтальмолог консультативно-поликлинического отделения

Гульназ Раисовна Сaitova — врач-офтальмолог консультативно-поликлинического отделения

Гульнара Зуфаровна Исрафилова — врач-методист

Для контактов: Гульнара Зуфаровна Исрафилова, israfilova_gulnara@mail.ru

Ufa Eye Research Institute, Ufa, 90, Pushkin St., 450008, Ufa, Russia

Alexander E. Babushkin — Dr. of Med. Sci., head of research department

Ekaterina N. Matyukhina — ophthalmologist of out-patient department

Gulnaz R. Saitova — ophthalmologist of out-patient department

Gulnara Z. Israfilova — methodologist

Contact information: Gulnara Z. Israfilova, israfilova_gulnara@mail.ru



<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-2-135-139>

Дифференциальная диагностика солярной макулопатии и врожденных колбочковых дистрофий. Клинический случай

И.Э. Иошин, Д.А. Меркушенкова✉

Центр офтальмологии ФГБУ «Клиническая больница» Управления делами Президента Российской Федерации, ул. Лосиноостровская, д. 45, Москва, 107150, Россия

Основными симптомами солярной макулопатии являются снижение центральной остроты зрения, появление центральной скотомы, фотофобии, метаморфопсий и дисхроматопсий. В остром периоде офтальмоскопическая картина заболевания требует проведения дифференциальной диагностики с наследственными колбочковыми дистрофиями сетчатки. Объективно дифференцировать эти заболевания возможно по результатам флуоресцентной ангиографии, электроокулографии и оптической когерентной томографии сетчатки. В статье представлен разбор дифференциальной диагностики на примере клинического случая солярной макулопатии.

Ключевые слова: солярная макулопатия; наследственные дистрофии сетчатки; дистрофия Беста; дистрофия Штаргардта; электроокулография; флуоресцентная ангиография; оптическая когерентная томография сетчатки

Конфликт интересов: отсутствует.

Прозрачность финансовой деятельности: авторы не имеют финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Для цитирования: Иошин И.Э., Меркушенкова Д.А. Дифференциальная диагностика солярной макулопатии и врожденных колбочковых дистрофий. Клинический случай. Российский офтальмологический журнал. 2023; 16 (2): 135-9. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-2-135-139>

Differential diagnosis of solar maculopathy and congenital cone dystrophy: a clinical case

Igor E. Ioshin, Darya A. Merkushenkova

Ophthalmology Center, Clinical Hospital of the Office of Presidential Affairs of the Russian Federation, 45, Losinoostrovskaya St., Moscow, 107150, Russia
darya_merk@inbox.ru

The main symptoms of solar maculopathy are central visual acuity decrease, the onset of central scotoma, photophobia, metamorphopsia and dyschromatopsia. In the acute period, the ophthalmoscopic picture of the disease requires a differential diagnosis with hereditary cone retinal dystrophies. An objective differentiation of these diseases is possible by fluorescein angiography, electrooculography, and optical coherence tomography of the retina. The paper presents a clinical case of solar maculopathy with an analysis of differential diagnostics used.

Keywords: solar maculopathy; hereditary retinal dystrophies; Best dystrophy; Stargardt dystrophy; electrooculography; fluorescein angiography; optical coherence tomography of the retina

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

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

For citation: Ioshin I.E., Merkushenkova D.A. Differential diagnosis of solar maculopathy and congenital cone dystrophy: a clinical case. Russian ophthalmological journal. 2023; 16 (2): 135-9 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-2-135-139>

Солярная макулопатия (СМ) является результатом повреждающего воздействия светового излучения высокой интенсивности длинноволнового ультрафиолетового, видимого и инфракрасного спектров [1–3]. В основе повреждающего воздействия света лежат фотохимические реакции с образованием свободных радикалов кислорода, вызывающие патологическое окисление мембран фоторецепторов макулярной области и повреждение меланосом пигментного эпителия сетчатки (ПЭС) [3, 4].

Сетчатка макулярной области в определенной степени защищена от повреждающего фотовоздействия роговицей и хрусталиком, которые частично блокируют ультрафиолетовые лучи с длиной волны 400 нм, однако пропускают свет видимой и инфракрасной части спектра с длиной волны от 400 до 1400 нм [5, 6]. Наиболее часто СМ развивается при длительном наблюдении за солнечным затмением без средств специфической защиты, но также может возникнуть при продолжительном прямом взгляде на солнце или долговременном воздействии отраженного света в яркую солнечную погоду без солнечных очков [1, 3, 7].

Основные симптомы СМ — снижение центральной остроты зрения, вплоть до полной ее потери, и появление центральной скотомы — становятся заметными в течение 4 ч после травмирующего фотовоздействия [8]. У ряда пациентов возникают фотофобии, метаморфопсии и дисхроматопсии. Поражение может быть как односторонним, так и двусторонним [7, 8].

Офтальмоскопическая картина в остром периоде заболевания включает сглаживание световых рефлексов в фовеа за счет фокального макулярного отека и формирование светло-желтого округлого очага с красным дефектом в центре (симптом «пробойника») за счет ожога ПЭС. Со временем на месте этих изменений развивается характерный округлый дефект внутренних слоев сетчатки или ламеллярный разрыв. В отдаленном периоде могут наблюдаться красноватый очаг в фовеа с четко очерченными границами, отсутствие фовеолярного рефлекса, депигментация макулярной области [1, 8, 9].

В остром периоде офтальмоскопическая картина СМ требует проведения дифференциальной диагностики с наследственными колбочковыми дистрофиями сетчатки, в частности с ранними стадиями болезни Штаргардта (БШ) и болезни Беста (ББ) [10]. Объективно дифференцировать эти заболевания возможно по результатам флуоресцентной ангиографии (ФАГ), электроокулографии (ЭОГ) и оптической когерентной томографии (ОКТ) сетчатки [11–14].

При СМ ФАГ на ранних стадиях не выявляет значимых изменений, тогда как для ББ и БШ характерно появление симптома аутофлуоресценции за счет блока флуоресценции хориоидеи отложениями пигмента в ПЭС. На поздних стадиях как СМ, так и БШ, и ББ возможно появление «окончатых» дефектов ПЭС вследствие развития локальных атрофических изменений [11–13].

Изменение параметров электроокулограммы для СМ не характерно, в то время как при ББ наблюдается аномальная ЭОГ: низкий постоянный потенциал и снижение коэффициента Ардена (отношения светового пика к темновому спаду), что подтверждает генерализованное поражение ПЭС. При БШ только на продвинутых стадиях наблюдают аномальную электроокулограмму. Показатели суммарной электроретинограммы (ЭРГ) при этом остаются нормальными [14].

По данным ОКТ в остром периоде СМ в фовеа происходит дезорганизация слоев нейросенсорной сетчатки (дефекты полосы IS/OS) и истончение ПЭС. В отдаленном

периоде обнаруживаются кистовидный гипорефлективный дефект в проекции наружных слоев сетчатки и ПЭС, дефекты (фрагментация) линии IS/OS, диффузное снижение рефлективности сетчатки в фовеа, уменьшение толщины сетчатки в фовеа [12].

При ББ и БШ на ОКТ макулярной зоны помимо деформации слоев нейрорепарации выявляют субретинальный гиперрефлективный очаг (скопление липофусцина), под очагом — деструкцию ПЭС, единичные дефекты мембраны Бруха, изменение структуры хориоидеи с отсутствием хориокапилляров и повышением рефлективности [1, 12].

В настоящее время схем медикаментозной терапии СМ с доказанной эффективностью не существует. При легких фотоповреждениях макулярной области острота зрения восстанавливается полностью в течение года [2, 8, 9].

ЦЕЛЬЮ работы явилось описание дифференциальной диагностики СМ и врожденных колбочковых дистрофий сетчатки на примере клинического случая.

Пациентка К., 35 лет, швея, обратилась в Центр офтальмологии ФГБУ КБ УДП РФ с жалобами на снижение остроты зрения, полупрозрачное пятно в поле зрения левого глаза, искажение предметов перед левым глазом, нарушение восприятия цветов левым глазом. Впервые отметила перечисленные симптомы около месяца назад, их возникновение ни с чем связать не могла. До визита в Центр офтальмологии обращалась в офтальмологическую клинику, где в результате обследования была диагностирована центральная дистрофия сетчатки, назначены инстилляции кортикостероидов и нестероидных противовоспалительных препаратов. На фоне лечения пациентка отметила ухудшение зрения, самостоятельно прекратила лечение и обратилась в Центр.

При осмотре острота зрения правого глаза составляла 0,9 н/к, левого — 0,66 н/к, внутриглазное давление обоих глаз при пневмотонометрии составляло 20 мм рт. ст., передне-задняя ось правого глаза — 23,84 мм, левого — 24,03 мм. При биомикроскопии переднего отрезка обоих глаз патологических изменений не выявлено. При осмотре глазного дна в макулярной области обоих глаз определялся субфовеально расположенный светло-желтый очаг с четкими границами (рис. 1). Периферия сетчатки без особенностей.

Компьютерная периметрия (Octopus 900, Haag-Streit Diagnostics) выявила снижение светочувствительности и относительные микроскотомы в поле зрения левого глаза ($MS = 25,1$ dB, $MD = 3,7$ dB, $sLV = 2,0$ dB). По данным электрофизиологических исследований (зрительных вызванных потенциалов) порог электрической чувствительности составил для OD = 100 мкА, для OS = 140 мкА, электрическая лабильность для OD = 35 Гц, для OS = 27 Гц. По результатам ритмической ЭРГ амплитуда пика не изменена, комплекс не деформирован — патология не выявлена.

На ОКТ (Optovue RTVue XR Avanti, Optovue Inc., Fremont, CA) центральной зоны правого глаза определялся округлый дефект в слое нейрорецепторов, нарушение целостности высокореклективной полосы IS/OS. В макулярной зоне левого глаза аналогичные дефекты в слое фоторецепторов были выражены в большей степени (рис. 2).

Для проведения дифференциальной диагностики с БШ и ББ пациентка была направлена на ФАГ. При исследовании в бескрасном свете в режиме аутофлуоресценции на сетчатке правого и левого глаза фокусов аутофлуоресценции и очагов гипо- и гиперфлуоресценции не выявлено (рис. 3).

Для проведения полного электрофизиологического обследования по согласованию с И.В. Зольниковой пациентка была направлена в ФГБУ НМИЦ ГБ им. Гельмгольца Минздрава России. Результаты макулярной хроматической

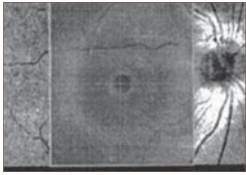
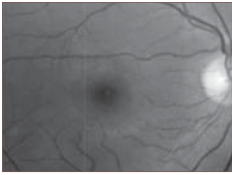
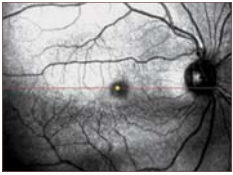
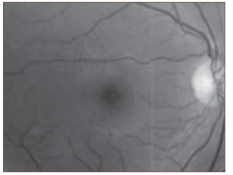
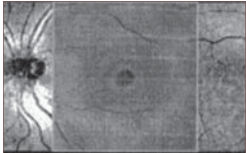
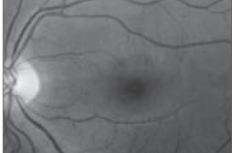
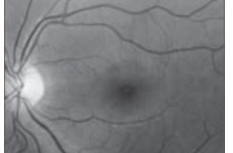
	При обращении Initially	1 мес 1 month	2 мес 2 months	8 мес 8 months
OD				
OS				

Рис. 1. Фоторегистрация глазного дна в динамике: при обращении — в области фовеолы виден округлый очаг с четкими границами и центральным дефектом слоя нейрорецепторов; 1–8 мес — положительная динамика, дефект нейроэпителия в фовеоле сохраняется
Fig. 1. Fundus photography in dynamics: on presentation — a rounded focus with clear boundaries and a central defect in the neuroreceptor layer is visible in the foveola area; 1–8 months — positive dynamics, the neuroepithelial defect in the foveola persists

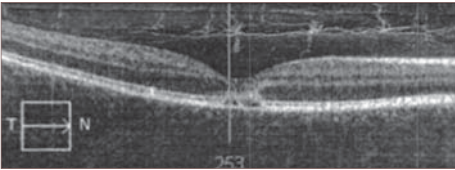
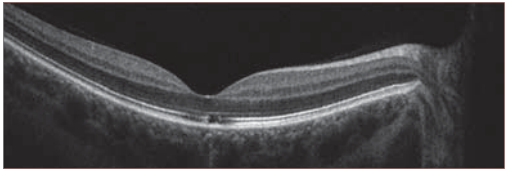
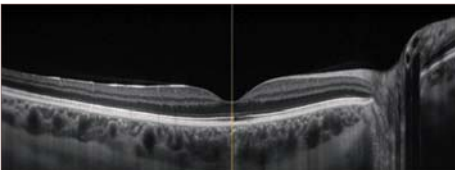
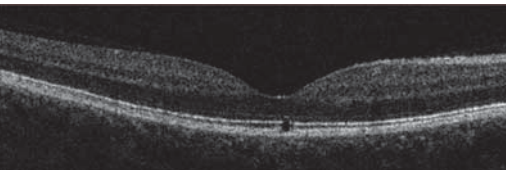
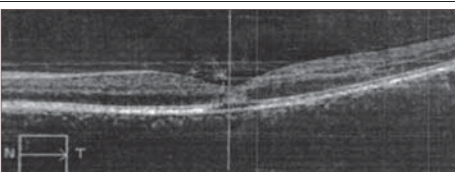
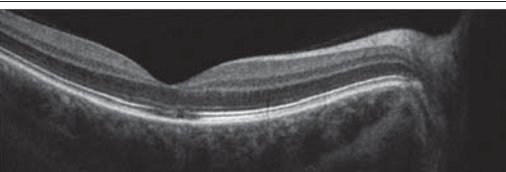
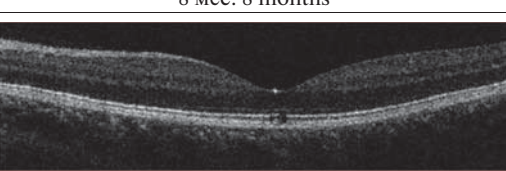
OD	При обращении Initially	1 мес. 1 month
		
	2 мес. 2 months	8 мес. 8 months
		
OS	0 мес. month	1 мес. 1 month
		
	2 мес. 2 months	8 мес. 8 months
		

Рис. 2. Динамика ОКТ-картины макулярной зоны: на ОКТ макулярной области обоих глаз (OS > OD) виден округлый дефект в слое нейрорецепторов и нарушение целостности высокорефлективной полосы IS/OS. От 1-го к 8-му месяцу динамика была положительной, однако дефект слоя нейрорецепторов сохранялся
Fig. 2. Dynamic changes of macular zone OCT: OCT of the macular area of both eyes (OS > OD) shows a rounded defect in the layer of neuroreceptors and a violation of the integrity of the highly reflective IS/OS band. From 1 to 8 months, the dynamics was positive, but the defect in the layer of neuroreceptors persisted

ЭРГ не выявили отклонений. По результатам ЭОГ коэффициент Ардена (отношение светового пика к темновому спаду) составил для OD 2,0, для OS 2,1 при норме от 1,75 (рис. 4).

Расширенное обследование: ОКТ, ФАГ, ЭРГ и ЭОГ — позволило с высокой вероятностью исключить врожденные колбочковые дистрофии. Кроме того, пациентка вспомнила,

что до появления симптомов во время отдыха на море подолгу плавала в яркую солнечную погоду без солнечных очков. Таким образом, диагноз «соллярная макулопатия легкой степени тяжести на правом глазу и средней степени тяжести на левом глазу» был подтвержден.

В следующий визит через 2 мес от появления симптомов заболевания пациентка отметила улучшение остроты

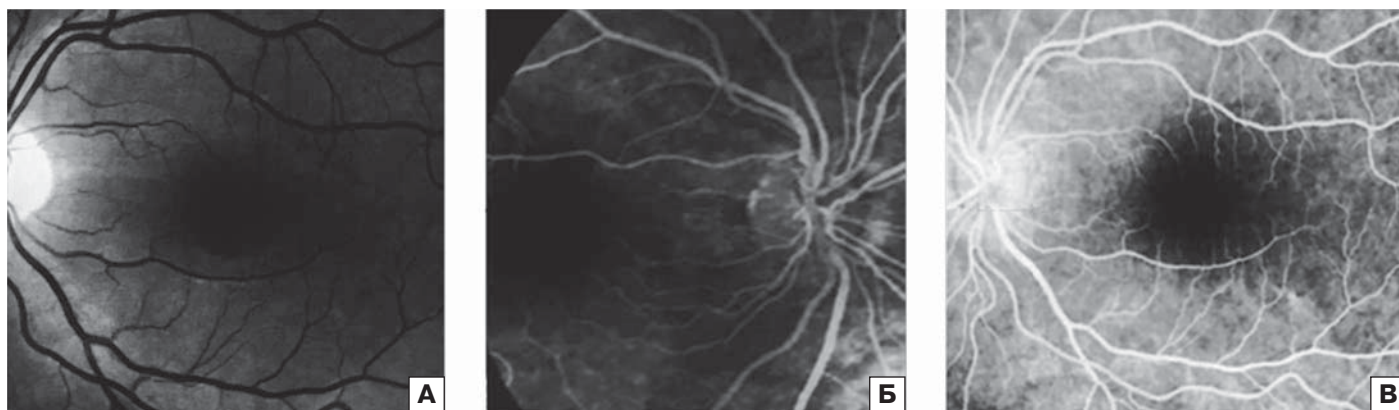


Рис. 3. Режим аутофлуоресценции. А — фокусов аутофлуоресценции в макулярной области OD не выявлено. Б, В — в артериовенозную фазу очагов гипо- и гиперфлуоресценции на сетчатке OD и OS соответственно не выявлено

Fig. 3. Autofluorescence mode. А — no autofluorescence foci were detected in the macular area of the OD. Б, В — in the arteriovenous phase there were no foci of hypo- and hyperfluorescence on the retina OD and OS, respectively

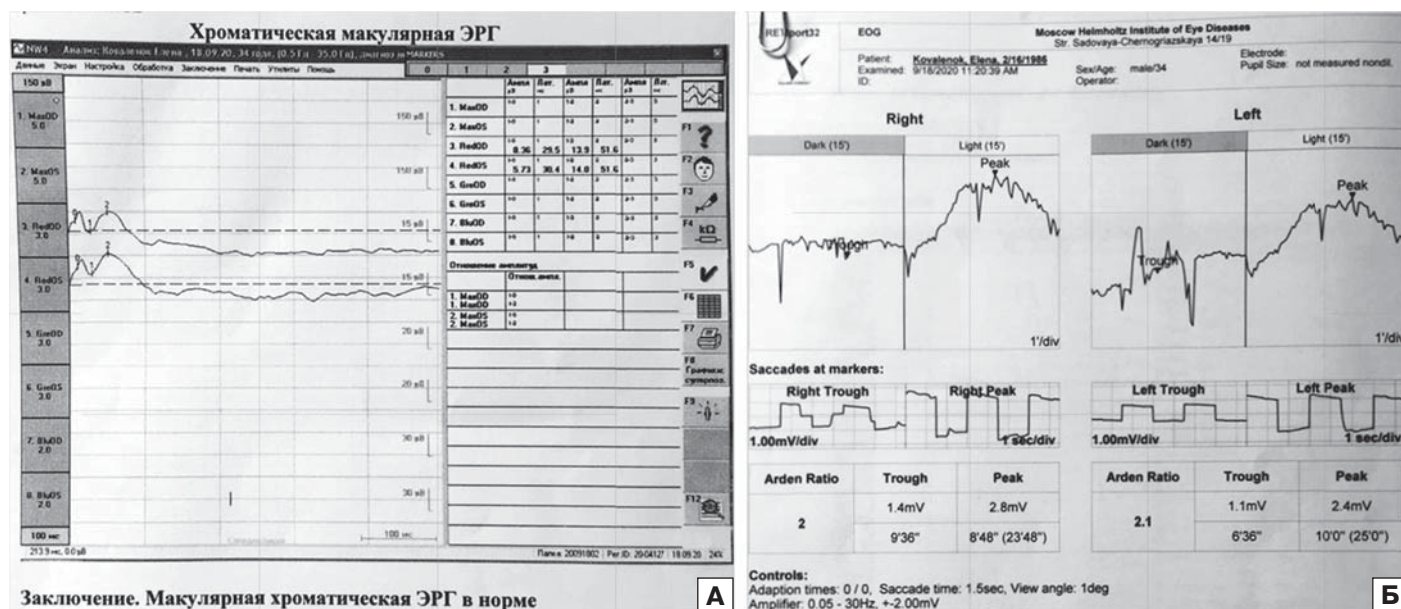


Рис. 4. Результаты хроматической макулярной ЭРГ и ЭОГ

Fig. 4. Results of chromatic macular ERG and EOG

зрения левого глаза, что было объективно подтверждено при обследовании. Острота зрения составила для правого глаза 1,0 н/к, для левого глаза — 0,8–0,9 н/к. ВГД OD = 16 мм рт. ст., ВГД OS = 18 мм рт. ст.

При офтальмоскопии также наблюдалась положительная динамика — в макулярной области световые рефлексы были сглажены, бледно-желтый очаг резорбировался, в фовеолярной зоне был замечен характерный округлый дефект красного цвета (см. рис. 1). По данным ОКТ макулярной области произошло частичное восстановление целостности высокорефлективной полосы IS/OS (см. рис. 2).

Следующий визит состоялся через 8 мес от начала заболевания. Пациентка отметила полное восстановление зрительных функций и цветовосприятия обоих глаз. Объективно острота зрения обоих глаз составила 1,0, ВГД OU = 17 мм рт. ст. При офтальмоскопии определялся точечный дефект слоя нейрорецепторов в области фовеа (см. рис. 1). На ОКТ макулярной области обоих глаз сохранялась дезорганизация линии сочленения наружных и внутренних сегментов фоторецепторов и наружной пограничной мембраны (см. рис. 2).

ВЫВОДЫ

1. Ретинальные изменения на ранних стадиях СМ требуют дифференциальной диагностики с врожденными дистрофиями сетчатки.
2. Наиболее информативными объективными методами дифференциальной диагностики являются ЭОГ и ОКТ.
3. При СМ легкой и средней степени тяжести полное восстановление зрительных функций происходит без специфической терапии, однако в фовеолярной зоне сохраняются стойкие атрофические изменения в наружном слое фоторецепторов.

Литература/References

1. Помыткина Н.В., Жиров А.Л., Сорокин Е.Л. Атипичный клинический случай солнечной ретинопатии. *Вестник офтальмологии*. 2017; 2: 99–103. [Pomytkina N.V., Zhirov A.L., Sorokin E.L. Atypical clinical case of solar retinopathy. *Vestnik oftal'mologii*. 2017; 2: 99–103 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/oftalma2017133299-103>.
2. Ахметшин Р.Ф., Абдулаева Э.А., Булгар С.Н. Соларная макулопатия. Результаты пятилетних наблюдений. *Казанский медицинский журнал*. 2013; 94 (6): 901–3. [Akhmetshin R.F., Abdulaeva E.A., Bulgar S.N. Solar maculopathy. Results of five-year observations. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2013; 94 (6): 901–3 (In Russ.)].

3. Abdellah MM, Mostafa EM, Anber MA, Saman ES, Eldawla ME. Solar maculopathy: prognosis over one year follow up. *BMC Ophthalmol.* 2019; 19 (1): 201. <https://doi.org/10.1186/s12886-019-1199-6>
4. Hope-Ross MW, Mahon GJ, Gardiner TA, et al. Ultrastructural findings in solar retinopathy. *Eye.* 1993; 7: 29–33. <https://doi.org/10.1038/eye.1993.7>
5. Wu J, Seregard S, Algvere PV. Photochemical damage of the retina. *Surv. Ophthalmol.* 2006; 51: 461–81. <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2006.06.009>
6. Yang X, Shao D, Ding X, et al. Chronic phototoxic maculopathy caused by welding arc in occupational welders. *Can. J. Ophthalmol.* 2012; 47: 45–50. <https://doi.org/10.1016/j.jcjo.2011.12.001>
7. Gorge R, Costa R, Quirino L. Optical findings in patients with late solar retinopathy. *Am J Ophthalmol.* 2004; 137: 1139–42. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2003.12.033>
8. Chen KC, Jung JJ, Aizman A. Solar retinopathy: Etiology, diagnosis and treatment. *Retinal Physician.* 2013; 10: 46–50. <https://www.retinalphysician.com/issues/2013/october-2013/solar-retinopathy-etiology,-diagnosis,-and-treatm>
9. Мосин И.М., Хащенко И.Е., Корх Н.Л. и др. Фотоповреждения сетчатки у детей: результаты оптической когерентной томографии, психофизических и электрофизиологических исследований в остром и отдаленных периодах. *Офтальмохирургия.* 2009; 6: 28–33. [Mosin I.M., Khatsenko I.E., Korkh N.L. et al. Retinal photodamage in children: results of optical coherence tomography, psychophysical and electrophysiological studies in acute and long-term periods. *Oftal'mokhirurgiya.* 2009; 6: 28–33 (In Russ.)].
10. Канский Дж. *Клиническая офтальмология: систематизированный подход.* Москва: Логосфера; 2009. [Kanski Dzh. *Clinical ophthalmology: a systematic approach.* Moscow: Logosfera; 2009 (In Russ.)].
11. Дитмар С., Холты Ф.Г. Флюоресцентная ангиография в офтальмологии. *Атлас.* Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2011. [Ditmar S., Kholts F.G. Fluorescent angiography in ophthalmology. *Atlas.* Moscow: GEOTAR-Media; 2011 (In Russ.)].
12. Лумбросо Б., Хуанг Д., Чен Ч.Д. и др. ОКТ-ангиография. *Клинический атлас.* Москва: Издательство Панфилова; 2017. [Lumbroso B., Khuang D., Chen Ch.D., et al. OCT angiography. *Clinical atlas.* Moscow: Izdatelstvo Panfilova; 2017 (In Russ.)].
13. Jaine A, Desai R, Charalel R, et al. Solar retinopathy: comparison of optical coherence tomography (OCT) and fluorescein angiography (FA). *Retina.* 2009; 29: 1340–45. <https://doi.org/10.1097/iae.0b013e3181b0da88>
14. Зольникова И.В., Рогатина Е.В., Егорова И.В. Электроретинографические и морфометрические симптомы колбочковой дисфункции. *Вестник новых медицинских технологий.* 2011; 2: 406–9. [Zolnikova I.V., Rogatina E.V., Egorova I.V. Electroretinographic and morphometric symptoms of cone dysfunction. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy.* 2011; 2: 406–9 (In Russ.)].

Вклад авторов в работу: И.Э. Иошин — разработка концепции и дизайна исследования, переработка содержательной части статьи; Д.А. Меркушенкова — сбор и интерпретация данных, написание статьи, финальная подготовка проекта статьи к публикации.

Author's contribution: I.E. Ioshin — concept, design and scientific editing of the article; D.A. Merkushechkova — data collection and interpretation, writing of the article and final preparation for publication.

Благодарность. Авторы выражают глубокую благодарность Инне Владимировне Зольниковой, д-ру мед. наук, старшему научному сотруднику ФГБУ «НМИЦ ГБ им. Гельмгольца» Минздрава России за проведение электрофизиологических исследований и помощь в установлении диагноза.

Acknowledgments. The authors express their deep gratitude to Inna V. Zolnikova, Dr of Med. Sci., Senior Researcher, Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, for conducting electrophysiological studies and assistance in establishing diagnosis.

Поступила: 31.03.2022. Переработана: 10.04.2022. Принята к печати: 11.04.2022

Originally received: 31.03.2022. Final revision: 10.04.2022. Accepted: 11.04.2022

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Центр офтальмологии ФГБУ «Клиническая больница» Управления делами Президента Российской Федерации, ул. Лосиноостровская, д. 45, Москва, 107150, Россия

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

Дарья Александровна Меркушенкова — канд. мед. наук, врач-офтальмолог

Для контактов: Дарья Александровна Меркушенкова,
darya_merk@inbox.ru

Ophthalmology Center of the FSBI "Clinical Hospital" of the Office of Presidential Affairs of the Russian Federation, 45, Losinoostrovskaya St., Moscow, 107150, Russia

Igor E. Ioshin — Dr. of Med. Sci., professor, head of the center
Darya A. Merkushechkova — Cand. of Med. Sci., ophthalmologist

Contact information: Darya A. Merkushechkova,
darya_merk@inbox.ru



<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-2-140-145>

Врожденные глазные проявления у детей, рожденных от матерей, перенесших во время беременности коронавирусную инфекцию COVID-19. Клинические случаи

А.В. Плескова , И.Р. Мамакаева, Л.А. Катаргина, А.Ю. Панова, К.В. Луговкина

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

Согласно предварительной оценке, частота поражения глаз при COVID-19 достигает 32%, спектр клинических проявлений многообразен. Наблюдается поражение как переднего отрезка глазного яблока: конъюнктивиты, кератоконъюнктивиты, так и заднего — тромбозы сосудов сетчатки, неврит, нейроретинит. В детском возрасте инфекция диагностируется гораздо реже, чем у взрослых, а офтальмологические проявления практически не изучены. **Цель работы** — описать случаи врожденных поражений глаз у детей, рожденных от матерей, перенесших COVID-19 во время беременности. **Материал.** Представлено 4 клинических случая глазных нарушений у новорожденных, родившихся от матерей, перенесших во время беременности COVID-19. **Результаты.** Выделено 4 варианта врожденных глазных проявлений, описана клиническая картина и тактика ведения таких пациентов. **Заключение.** Необходим тщательный сбор анамнеза и осведомленность врачей об офтальмологических симптомах проявления COVID-19 у детей для своевременной диагностики и выбора лечебной тактики.

Ключевые слова: помутнение роговицы; конъюнктивит; COVID-19; кератопластика; внутриутробная инфекция; ультразвуковая биомикроскопия

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Плескова А.В., Мамакаева И.Р., Катаргина Л.А., Панова А.Ю., Луговкина К.В. Врожденные глазные проявления у детей, рожденных от матерей, перенесших во время беременности коронавирусную инфекцию COVID-19. Клинические случаи. Российский офтальмологический журнал. 2023; 16 (2): 140-5. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-2-140-145>

Congenital ocular manifestations in children born to mothers who had COVID-19 coronavirus infection during pregnancy. Clinical cases

Alla V. Pleskova , Indira R. Mamakaeva, Lyudmila A. Katargina, Anna Yu. Panova, Ksenia V. Lugovkina

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

allapleskova@mail.ru

Preliminary data show that the incidence of eye damage in COVID-19 reaches 32%, with a diverse range of clinical manifestations. Both the anterior segment of the eye (conjunctivitis, keratoconjunctivitis) and the posterior segment (retinal vascular thrombosis, neuritis, neuroretinitis) can be affected. The infection in children is diagnosed much less frequently than in adults, so ophthalmic manifestations have hardly ever been studied. **Purpose:** to present cases of congenital eye lesions in children born to mothers who had COVID-19 during pregnancy.

Material. We present 4 clinical cases of ocular manifestations in newborns born to such mothers. **Results.** 4 variants of congenital ocular manifestations are reported. Clinical manifestations are listed, and treatment tactics for such patients is proposed. **Conclusion.** In order to timely diagnose, and choose the optimal treatment tactics of such conditions, thorough collection of case history and the ophthalmologists' awareness of ocular symptoms of COVID-19 manifestations is essential.

Keywords: corneal opacity; conjunctivitis; COVID-19; keratoplasty; intrauterine infection; ultrasound biomicroscopy

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

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

For citation: Pleskova A.V., Mamakaeva I.R., Katargina L.A., Panova A.Yu., Lugovkina K.V. Congenital ocular manifestations in children born to mothers who had COVID-19 coronavirus infection during pregnancy. Clinical cases. Russian ophthalmological journal. 2023; 16 (2): 140-5 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-2-140-145>

С декабря 2019 г. мир охватила эпидемия новой коронавирусной инфекции, известной своим быстрым развитием, высокой контагиозностью и уносящей миллионы человеческих жизней. Несмотря на доминирующее поражение легких, при данной инфекции возможно вовлечение в патологический процесс любого органа, включая глаза. Авторы исследований по COVID-19 отмечают, что многие инфицированные не обращают внимания на глазные симптомы, считая их нехарактерными. По мнению ряда авторов, данные о поражении глаз при COVID-19 занижены, так как врачи скорой помощи и стационаров, как правило, не фиксируют глазные симптомы, которые на фоне общего состояния пациента кажутся незначительными. Нужно понимать, что вирус еще недостаточно изучен, чтобы делать выводы. Сегодня мы можем говорить лишь о некоторых глазных проявлениях данной инфекции, однако ВОЗ внесла поражения глаз в список частых симптомов, говорящих о заражении COVID-19. Согласно современным данным, частота поражения глаз при коронавирусной инфекции достигает 32%. Самое частое проявление — это односторонние или двусторонние конъюнктивиты с такими симптомами, как хемоз, гиперемия конъюнктивы, слезотечение, слизистое отделяемое, отек век, субконъюнктивальные кровоизлияния [1–16]. Описаны единичные случаи кератоконъюнктивита [16, 17], эписклерита [18, 19]. Нередко у пациентов с коронавирусной инфекцией наблюдается внутриглазная патология, преимущественно сетчатки и зрительного нерва: тромбозы сосудов сетчатки, неврит, нейроретиноваскулит [20–29]. Описан случай одностороннего острого дакриoadенита с последующим развитием целлюлита орбиты и частичной наружной офтальмоплегией как единственного клинического проявления COVID-19 [30].

У детей COVID-19 протекает легче, чем у взрослых, и встречается гораздо реже. В редких случаях может иметь форму тяжелого мультисистемного воспаления с высокой лихорадкой, диареей, сыпью. Поражения глаз у детей практически не изучены. В 15% случаях встречаются конъюнктивиты [31, 32]. Описаны единичные случаи тромбоза центральной вены сетчатки, нейроретиноваскулита [33–35].

Существует несколько путей проникновения коронавирусной инфекции. Возможны воздушно-капельный (нисходящий), через носослезный проток из верхних дыхательных путей (восходящий) и гематогенные пути. Однако до настоящего времени в доступной литературе нет ни одной публикации о трансплацентарном пути передачи вируса плоду беременной женщины, вызывающего глазные поражения новорожденного.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Представляем 4 клинических случая врожденных глазных проявлений у детей, рожденных от матерей, перенес-

ших во время беременности коронавирусную инфекцию COVID-19, находившихся на обследовании и лечении в отделе патологии глаз у детей в 2021 г.

Клинический случай 1. Ребенок П., 4 мес. Поступила в отделение с диагнозом: «врожденное помутнение роговицы правого глаза». Из анамнеза: ребенок от первой беременности, протекающей на фоне коронавирусной инфекции в I триместре с субфебрильной температурой, аносмией, кашлем, положительным ПЦР-тестом. Результаты обследования матери на TORCH-инфекции были отрицательные. Девочка родилась доношенной, вес — 3120 г, с рождения на правом глазу помутнение роговицы. При обследовании под наркозом правый глаз спокоен, центральное субтотальное помутнение роговицы $d = 6$ мм, центральная толщина роговицы (ЦТР) — 566–580 мкм, передняя камера (ПК) средняя, равномерная, на периферии через прозрачную роговицу визуализируется радужка — выраженная атрофия, глубже лежащие среды из-за помутнения роговицы не просматриваются. Внутриглазное давление (ВГД) — 17,3 мм рт. ст., передне-задняя ось (ПЗО) — 19,3 мм, в стекловидном теле — без акустической патологии, зрительно-вызванные потенциалы (ЗВП) и общая и ритмическая электроретинограмма (ЭРГ) соответствуют возрастной норме (рис. 1). Была выполнена сквозная субтотальная кератопластика. После выкраивания трепанационного отверстия обнаружена поликория. После операции



Рис. 1. Глаз ребенка П., 4 мес, до операции: врожденное центральное аваскулярное помутнение роговицы, выраженная мезодермальная дистрофия радужки

Fig. 1. The eye of a child P., 4 months, before surgery: congenital central avascular corneal opacity, pronounced mesodermal iris dystrophy

назначена противовоспалительная терапия, окклюзия левого глаза по 4 ч в день. При обследовании через 3 мес: зрение не менее 0,05, глаз спокоен, трансплантат прозрачный, ПК средняя, равномерная, поликория, выраженная атрофия радужки, хрусталик прозрачный, глубжележащие среды без изменений (рис. 2). Снят обвивной шов, проведена лазер-стимуляция на аппарате «Спекл» № 10.

Клинический случай 2. Ребенок К., 1,5 мес, поступил в отделение с диагнозом: «врожденное помутнение роговицы, сращенное с радужкой, микрофтальм, микрокорнея, вторичная некомпенсированная глаукома». Из анамнеза: ребенок от 3-й беременности, протекающей на фоне коронавирусной инфекции в I триместре с субфебрильной температурой, аносмией, кашлем, положительным ПЦР-тестом. Результаты обследования матери на TORCH-инфекции были отрицательные. Ребенок родился доношенный, вес — 2700 г, с рождения левый глаз уменьшен в размере, светобоязнь, слезотечение, блефароспазм, гиперемия конъюнктивы, помутнение роговицы. При обследовании под наркозом: OS — смешанная инъекция глазного яблока, роговица уменьшена в диаметре, D = 8 мм, центральное помутнение роговицы, D = 3 мм, сращенное с радужкой, ЦТР — 544 мкм, ПК мелкая, неравномерная, глубжележащие среды не визуализируются из-за помутнения роговицы. ВГД — 38 мл рт. ст., ПЗО — 18,3 мм, в стекловидном теле плавающие помутнения, оболочки резко утолщены, отслойка сетчатки не опре-

деляется. Было выполнено хирургическое вмешательство: реконструкция передней камеры с экстракцией осложненной катаракты без имплантации ИОЛ и передней витрэктомией. При обследовании через 3 мес: OS спокоен, роговица уменьшена в размере, прозрачная, ПК средняя, равномерная, зрачок круглый, в центре, афакия, ВГД — 16,8 мм рт. ст., ПЗО — 18,6 мм, в стекловидном теле плавающие помутнения, отслойка сетчатки не определяется. При обследовании через 9 мес после операции: OS уменьшен в размере, спокоен, роговица прозрачная, ПК средняя, равномерная, рубезоз, заращение зрачка, глубжележащие среды не визуализируются, ВГД 7,4 мм рт. ст., ПЗО 12,7 мм, воронкообразная отслойка сетчатки. Назначены инстилляционные противовоспалительных препаратов с органосохранной целью, динамическое наблюдение.

Клинический пример 3. Ребенок А., 6 мес, поступил в отделение с диагнозом: «врожденное помутнение роговицы». Из анамнеза: ребенок родился от первой беременности, протекающей на фоне коронавирусной инфекции в I триместре с субфебрильной температурой, аносмией, кашлем, положительным ПЦР-тестом. Результаты обследования матери на TORCH-инфекции были отрицательные. Изменения на правом глазу с рождения. При обследовании под наркозом: диффузное эктазированное васкуляризированное помутнение роговицы, глубжележащие среды не визуализируются, ЦТР — 980–1010 мкм, ВГД — 19,2 мм рт. ст., ПЗО — 19,0 мм, стекловидное тело акустически прозрачно, отслойка сетчатки не определяется (рис. 3). При ультразвуковой биомикроскопии (УБМ): акустическая плотность роговицы повышена в центральном отделе, ее толщина составляет 1,14 мм. ПК в центральном отделе — 1,65 мм, влага прозрачная. Хрусталик акустически прозрачен. По большинству меридианов сканирования — периферические иридо-корнеальные сращения, максимальная площадь сращения в нижнем сегменте. В нижневнутреннем квадранте нельзя исключить obturацию угла передней камеры (УПК), на остальном протяжении УПК открыт (рис. 4). Назначена сквозная реконструктивная кератопластика в плановом порядке с предварительной подготовкой: за 2 нед до операции инстилляционные циклоспорина 2 раза в день, учитывая высокий риск отторжения (сосуды).

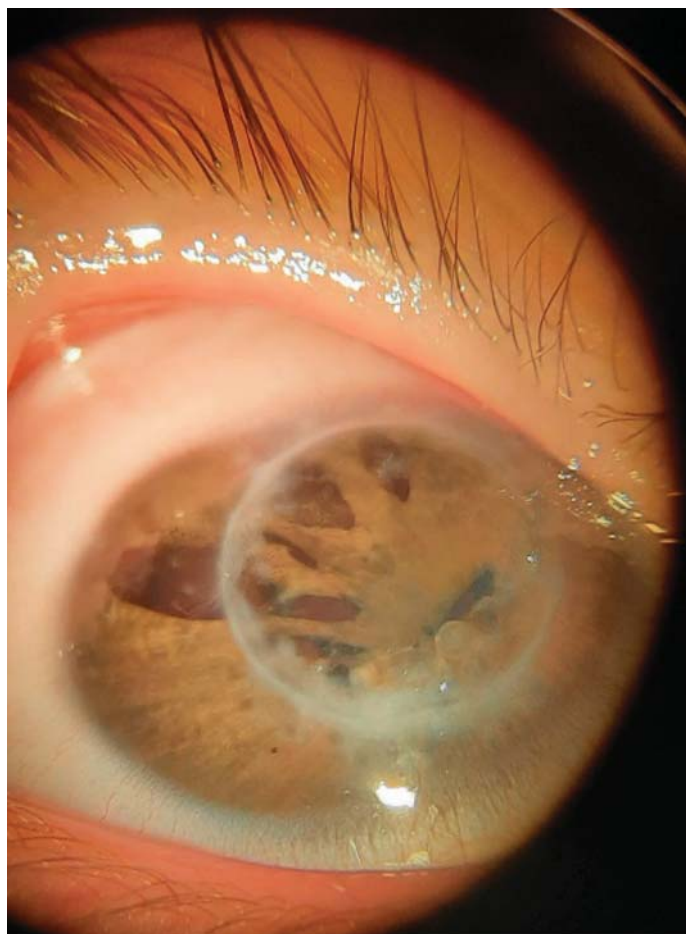


Рис. 2. Глаз ребенка П. через 3 мес после сквозной кератопластики: трансплантат прозрачный, поликория

Fig. 2. Child P.'s eye, 3 months after penetrating keratoplasty: transparent graft, polycoria

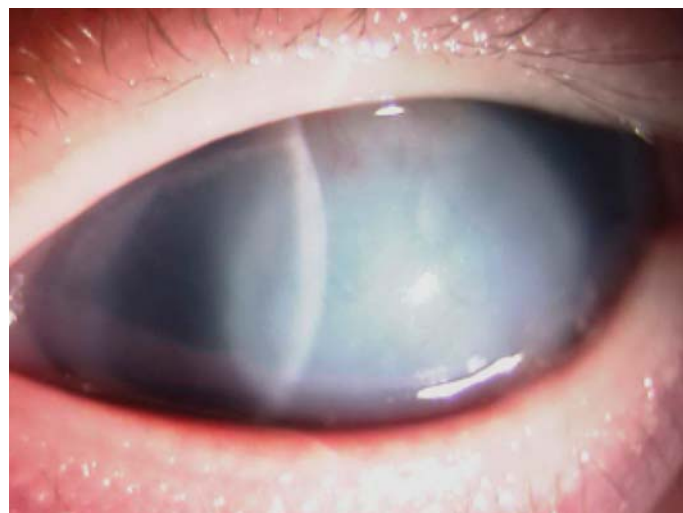


Рис. 3. Глаз пациента А., 6 мес, врожденное эктазированное васкуляризированное помутнение роговицы

Fig. 3. Eye of patient A., 6 months, congenital ectatic vascularized corneal opacity



Рис. 4. УБМ ребенка А., 6 мес, до операции: по большинству меридианов иридо-корнеальные сращения, максимальная площадь в нижнем сегменте

Fig. 4. Ultrasound biomicroscopy (UBM) of child A. eye, 6 months, before surgery: on most of the meridians the irido-corneal adhesions, the maximum area in the lower segment



Рис. 5. Глаз ребенка Г., 28 дней: диффузное помутнение роговицы, мегалокорнеа, лимб расширен, вторичная некомпенсированная глаукома

Fig. 5. Eye of child G., 28 days: diffuse corneal opacity, megalocornea, dilated limbus, secondary uncompensated glaucoma

Клинический пример 4. Ребенок Г., 28 дней, поступил в отдел патологии глаз у детей с диагнозом: «врожденная некомпенсированная глаукома, помутнение роговицы». Из анамнеза: ребенок от шестой беременности, протекавшей на фоне коронавирусной инфекции в I триместре, сопровождавшейся повышением температуры до $38,5^{\circ}$, кашлем, аносмией, подтвержденной ПЦР-тестом. Результаты обследования матери на TORCH-инфекции были отрицательные. При обследовании под наркозом: роговицы диффузно мутные, центральная толщина роговицы — 740–760 мкм, диаметр роговицы — 11 мм, аваскулярные, ВГД на OD — 38 мм. рт. ст.; на OS — 40 мм рт. ст., ПЗО на OD — 19,6 мм; на OS — 20,4 мм (рис. 5). Глубже лежащие среды не визуализировались из-за помутнения роговицы. ЭРГ соответствовала возрастной норме, отмечалось незначительное снижение амплитуды по результатам ЗВП. При УБМ выявлены плоскостные иридокорнеальные сращения по всей окружности, радужка субатрофична, признаки помутнения передних кортикальных слоев хрусталика, УПК облитерирован за счет сращений (рис. 6). Была выполнена синустрабекулэктомия на левом глазу, через 5 дней — на правом глазу. При обследовании через 2 мес отмечалась компенсация ВГД на правом глазу и декомпенсация ВГД на левом, в связи с чем была проведена микроимпульсная диодциклокоагуляция. Назначены инстилляции противовоспалительных препаратов, наблюдение, контроль через месяц. При декомпенсации ВГД планируется имплантация клапанного дренажа «Ахмед».

ОБСУЖДЕНИЕ

Вспышка новой коронавирусной инфекции озадачила медицинское сообщество всего мира, включая офтальмологов. Самым частым местным проявлением инфекции COVID-19 является коронавирусный конъюнктивит, который развивается как типичный вирусный фолликулярный конъюнктивит, используя слизистую как входные ворота инфекции. При этом у человека могут проявляться несколько симптомов сразу: гиперемия глаз, выраженный зуд, слезобоязнь, слезотечение, отек век, ощущение «песка» в глазах, слизистое отделяемое из глаз. Симптомы конъюнктивита сохраняются, как правило, до 2 нед [1–18].

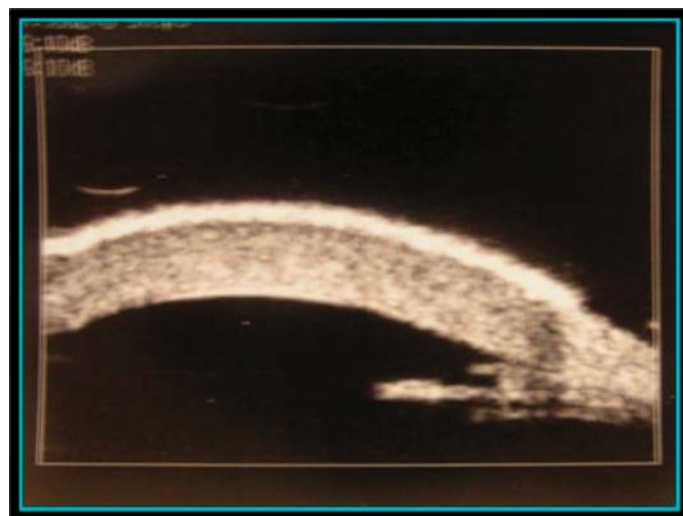


Рис. 6. УБМ ребенка Г., угол передней камеры облитерирован за счет сращений

Fig. 6. UBM of child G., the angle of the anterior chamber is obliterated due to adhesions

Известно, что спектр действия COVID-19 на глаза достаточно широк. Он проявляется не только как картина катаральных изменений со стороны глаз, ЛОР-органов и легких. Коронавирус также поражает эндотелий кровеносных сосудов, что становится причиной нарушения микроциркуляции крови в органах с последующим нарушением их работы. У многих больных имеется повышенное тромбообразование. Коронавирусная инфекция может поражать и сосуды глаз, вызывая тромбозы центральной вены сетчатки [26, 30–34], а также провоцировать обострение хронических заболеваний глаз, в частности глаукомы.

Коронавирусная инфекция чаще проникает в организм воздушно-капельным путем. У детей симптомы инфекции COVID-19 диагностируются гораздо реже, чем у взрослых, а офтальмологические проявления практически не изучены. Описывают в основном коронавирусный конъюнктивит.

юнктивит, единичные случаи кератоконъюнктивита [16, 17], неврита [32], нейроретиноваскулита [35, 36], дакриoadенита [30], чаще у подростков старше 15 лет. Сроки изменений со стороны глаз варьируют. Они могут быть как первыми клиническими симптомами, возникающими на фоне пика заболевания, так и исходом внутриутробной инфекции, как в нашем случае.

В работе впервые представлен анализ клинических случаев, вызывающих глазные проявления у новорожденных, рожденных от мам, перенесших в I триместре беременности коронавирусную инфекцию COVID-19. Анализ показал 4 варианта врожденных глазных проявлений у детей.

1. Изолированное субтотальное аваскулярное помутнение роговицы без поражения других структур глазного яблока.

2. Поражение роговицы на фоне пануеита с поражением всех оболочек глазного яблока, приводящим к грубым анатомическим изменениям: помутнению роговицы, сращению с радужкой, осложненной катаракте, фиброзу стекловидного тела, вторичной глаукоме, отслойке сетчатки.

3. Диффузное тотальное васкуляризированное помутнение роговицы, сращенное с радужкой, без поражения заднего отрезка глазного яблока.

4. Диффузное тотальное аваскулярное помутнение роговицы, сращенное с радужкой, с обтурацией УПК и развитием глаукомы, с помутнением хрусталика при сохранности заднего отдела глазного яблока.

У трех обследованных детей поражение было одностороннее, парный глаз здоров. У одного — двустороннее. Все пациенты нуждались в хирургическом лечении. Все мамы перенесли инфекцию в I триместре беременности. Обнаруженные нами врожденные изменения глаз полиморфны: от изолированного аваскулярного помутнения роговицы до диффузного поражения всех структур глазного яблока, включая помутнение роговицы, сращенное с радужкой, осложненную катаракту, фиброз стекловидного тела, вторичную глаукому и отслойку сетчатки. Учитывая редкость глазных врожденных проявлений, можно думать о возможности внутриутробного инфицирования плода, в котором внутриутробная инфекция может действовать специфически, а может — как тератогенный фактор, поскольку все матери перенесли инфекцию COVID-19 в I триместре и у всех результаты анализов на TORCH-инфекции были отрицательные. Конечно же, убедительных доказательств этиологической роли инфекции COVID-19 в развитии тяжелой врожденной патологии глаз у детей в приведенных клинических случаях нет. Это только наше предположение, требующее дальнейшего изучения данной проблемы с исследованием крови ребенка на наличие антител к коронавирусной инфекции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Глазные проявления новой коронавирусной инфекции у детей мало изучены. Нами впервые описаны случаи врожденной патологии глаз у детей, рожденных от матерей, перенесших в I триместре беременности инфекцию COVID-19, где можно предположить ее этиологическую роль. Офтальмологи по месту жительства при обнаружении врожденной патологии должны тщательно собирать анамнез у мам и своевременно направлять в специализированный стационар для уточнения диагноза и определения дальнейшей лечебной тактики. В связи с малой изученностью глазных проявлений у детей при новой коронавирусной инфекции необходимо продолжить дальнейшее изучение данной проблемы.

Литература/References

1. Abrishami M, Tohidinezhad F, Daneshvar R, et al. Ocular manifestations of hospitalized patients with COVID-19 in Northeast of Iran. *Ocul Immunol Inflamm.* 2020; 28 (5): 739–44. doi: 10.1080/09273948.2020.1773868
2. Casalino G, Monaco G, Di Sarro PP, David A, Scialdone A. Coronavirus disease 2019 presenting with conjunctivitis as the first symptom. *Eye (Lond).* 2020; 34 (7): 1235–6. doi: 10.1038/s41433-020-0909-x
3. Chen L, Deng C, Chen X, et al. Ocular manifestations and clinical characteristics of 535 cases of COVID-19 in Wuhan, China: a cross-sectional study. *Acta Ophthalmol.* 2020; 98 (8): e951–9. doi: 10.1111/aos.14472
4. Guemes-Villaloz N, Burgos-Blasco B, Arribi-Vilela A, et al. Detecting SARS-CoV-2 RNA in conjunctival secretions: Is it a valuable diagnostic method of COVID-19? *J Med Virol.* 2021; 93 (1): 383–8. doi: 10.1002/jmv.26219
5. Khavandi S, Tabibzadeh E, Naderan M, Shoar S. Corona virus disease-19 (COVID-19) presenting as conjunctivitis: atypically high risk during a pandemic. *Cont Lens Anterior Eye.* 2020; 43 (3): 211–2. doi: 10.1016/j.clac.2020.04.010
6. Mahmoud H, Ammar H, El Rashidy A, et al. Assessment of coronavirus in the conjunctival tears and secretions in patients with SARS-CoV-2 infection in Sohag Province, Egypt. *Clin Ophthalmol.* 2020; 14: 2701–8. doi: 10.2147/OPTH.S270006
7. Marquezan MC, Marquezan JP, Nascimento H, et al. Conjunctivitis related to not severe COVID-19: A case report. *Ocul Immunol Inflamm.* 2021; 29 (4): 1–3. doi: 10.1080/09273948.2020.1837186
8. Майчук Д.Ю., Атлас С.Н., Лoshkareva A.O. 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 Russ.)]. doi: 10.17116/oftalma2020136041118
9. Meduri A, Oliverio GW, Mancuso G, et al. Ocular surface manifestation of COVID-19 and tear film analysis. *Sci Rep.* 2020; 10 (1): 20178. doi: 10.1038/s41598-020-77194-9
10. Ozturker ZK. Conjunctivitis as sole symptom of COVID-19: A case report and review of literature. *Eur J Ophthalmol.* 2021; 31 (2): NP161–NP166. doi: 10.1177/1120672120946287
11. Scalinci SZ, Trovato Battagliola E. Conjunctivitis can be the only presenting sign and symptom of COVID-19. *ID Cases.* 2020; 20: e00774. doi: 10.1016/j.idcr.2020.e00774
12. Sindhuja K, Lomi N, Asif MI, Tandon R. Clinical profile and prevalence of conjunctivitis in mild COVID-19 patients in a tertiary care COVID-19 hospital: A retrospective cross-sectional study. *Indian J Ophthalmol.* 2020; 68 (8): 1546–50. doi: 10.4103/ijo.IJO_1319_20_16
13. Sirakaya E, Sahiner M, Aslan Sirakaya H. A Patient with bilateral conjunctivitis positive for SARS-CoV-2 RNA in a conjunctival sample. *Cornea.* 2021; 40 (3): 383–6. doi: 10.1097/ICO.0000000000002485
14. Wu P, Duan F, Luo C, et al. Characteristics of ocular findings of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Hubei Province, China. *JAMA Ophthalmol.* 2020; 138 (5): 575–8. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2020.1291
15. Xia J, Tong J, Liu M, et al. Evaluation of coronavirus in tears and conjunctival secretions of patients with SARS-CoV-2 infection. *J Med Virol.* 2020. 92 (6): 589–94. doi: 10.1002/jmv.25725
16. Zhou Y, Duan C, Zeng Y, et al. Ocular findings and proportion with conjunctival SARS-COV-2 in COVID-19 patients. *Ophthalmology.* 2020; 127 (7): 982–3. doi: 10.1016/j.ophtha.2020.04.028
17. Cheema M, Aghazadeh H, Nazarlou S, et al. Keratoconjunctivitis as the initial medical presentation of the novel coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Can J Ophthalmol.* 2020; 55 (4): e125–e129. doi: 10.1016/j.cjco.2020.03.003
18. Guo D, Xia J, Wang Y, et al. Relapsing viral keratoconjunctivitis in COVID-19: a case report. *Virol J.* 2020; 17 (1): 97. doi: 10.1186/s12985-020-01370-6
19. Mendez Mangana C, Barraquer Kargacin A, Barraquer R. Episcleritis as an ocular manifestation in a patient with COVID-19. *Acta Ophthalmol.* 2020; 98 (8): e1056–e1057. doi: 10.1111/aos.14484
20. Otaif W, Al Somali AI, Al Habash A. Episcleritis as a possible presenting sign of the novel coronavirus disease: A case report. *Am J Ophthalmol Case Rep.* 2020; 20: 100917. doi: 10.1016/j.ajoc.2020.100917
21. Gonzalez-Lopez JJ, Felix Espinar B, Ye-Zhu C. Symptomatic Retinal Microangiopathy in a Patient with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Single Case Report. *Ocul Immunol Inflamm.* 2020; 29 (4): 1–3. doi: 10.1080/09273948.2020.1852260
22. Invernizzi A, Torre A, Parrulli S, et al. Retinal findings in patients with COVID-19: Results from the SERPICO-19 study. *EClinicalMedicine.* 2020; 27: 100550. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100550
23. Landecho MF, Yuste JR, Gandara E, et al. COVID-19 retinal microangiopathy as an in vivo biomarker of systemic vascular disease? *J Intern Med.* 2021; 289 (1): 116–20. doi: 10.1111/joim.13156
24. Lani-Louzada R, Ramos C, Cordeiro RM, Sadun AA. Retinal changes in COVID-19 hospitalized cases. *PLoS One.* 2020; 15 (12): e0243346. doi: 10.1371/journal.pone.0243346

25. Marinho PM, Marcos AAA, Romano AC, et al. Retinal findings in patients with COVID-19. *Lancet*. 2020; 395 (10237): 1610. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31014-X
26. Gaba WH, Ahmed D, Al Nuaimi RK, Dhanhani AA, Eatamadi H. Bilateral central retinal vein occlusion in a 40-year-old man with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) Pneumonia. *Am J Case Rep*. 2020 Oct 29; 21:e927691. doi: 10.12659/AJCR.927691
27. Invernizzi A, Pellegrini M, Messenio D, et al. Impending central retinal vein occlusion in a patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Ocul Immunol Inflamm*. 2020; 28 (8): 1290–92. doi: 10.1080/09273948.2020.1807023
28. Raval N, Djougarian A, Lin J. Central retinal vein occlusion in the setting of COVID-19 infection. *J Ophthalmic Inflamm Infect*. 2021; 11 (1): 10. doi: 10.1186/s12348-021-00241-7
29. Sheth JU, Narayanan R, Goyal J, Goyal V. Retinal vein occlusion in COVID-19: A novel entity. *Indian J Ophthalmol*. 2020; 68 (10): 2291–3. doi: 10.4103/ijo.IJO_2380_20 33
30. Yahalomi T, Pikkel J, Arnon R, Pessach Y. Central retinal vein occlusion in a young healthy COVID-19 patient: A case report. *Am J Ophthalmol Case Rep*. 2020; 20: 100992. doi: 10.1016/j.ajoc.2020.100992
31. Acharya S, Diamond M, Anwar S, Glaser A, Tyagi P. Unique case of central retinal artery occlusion secondary to COVID-19 disease. *IDCases*. 2020; 21: e00867. doi: 10.1016/j.idcr.2020.e00867
32. Martinez Diaz M, Copete Piqueras S, Blanco Marchite C, Vahdani K. Acute dacryoadenitis in a patient with SARS-CoV-2 infection. *Orbit*. 2022; 41 (3): 374–7. doi: 10.1080/01676830.2020.1867193
33. Ludvigsson JF. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatr*. 2020; 109 (6): 1088–95. doi: 10.1111/apa.15270
34. Chiotos K, Bassiri H, Behrens EM, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children during the coronavirus 2019 pandemic: A case series. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2020; 9 (3): 393–8. doi: 10.1093/jpids/piaa069
35. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, et al. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2020; 395 (10237): 1607–8. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31094-1
36. Ma N, Li P, Wang X, et al. Ocular manifestations and clinical characteristics of children with laboratory-confirmed COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Ophthalmol*. 2020; 138 (10): 10791086. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2020.3690

Вклад авторов в работу: А.В. Плескова — концепция и дизайн исследования, написание текста, проведение операций; И.Р. Мамакаева — сбор данных, окончательная подготовка статьи для публикации; Л.А. Катаргина — редактирование; А.Ю. Панова — сбор данных, выполнение лазерной операции; К.В. Луговкина — проведение УБМ-исследований.

Authors' contribution: A.V. Pleskova — concept and design of the study, writing of the article; I.R. Mamakaeva — data collection, writing and final preparation of the article; L.A. Katargina — editing of the article; A.Yu. Panova — data collection and performing laser surgery; K.V. Lugovkina — performing UBM examination.

Поступила: 24.01.2022. Переработана: 16.02.2022. Принята к печати: 17.02.2022

Originally received: 24.01.2022. Final revision: 16.02.2022. Accepted: 17.02.2022

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

Алла Вячеславовна Плескова — д-р мед. наук, старший научный сотрудник отдела патологии глаз у детей, ORCID 0000-0002-4458-4605

Индира Рахимжановна Мамакаева — канд. мед. наук, научный сотрудник отдела патологии глаз у детей, ORCID 0000-0003-0874-6504

Людмила Анатольевна Катаргина — д-р мед. наук, профессор, начальник отдела патологии глаз у детей, заместитель директора по научной работе, ORCID 0000-0002-4857-0374

Анна Юрьевна Панова — канд. мед. наук, младший научный сотрудник отдела патологии глаз у детей, ORCID 0000-0003-2103-1570

Ксения Вадимовна Луговкина — канд. мед. наук, научный сотрудник отдела ультразвуковых исследований, ORCID 0000-0002-3531-3846

Для контактов: Алла Вячеславовна Плескова,
allapleskova@mail.ru

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

Alla V. Pleskova — Dr. of Med. Sci., senior researcher, department of children's eye pathology, ORCID 0000-0002-4458-4605

Indira R. Mamakaeva — Cand. of Med. Sci., researcher, department of children's eye pathology, ORCID 0000-0003-0874-6504

Lyudmila A. Katargina — Dr. of Med. Sci., professor, head of the department of children's eye pathology, deputy director, ORCID 0000-0002-4857-0374

Anna Yu. Panova — Cand. of Med. Sci., junior researcher, department of children's eye pathology, ORCID 0000-0003-2103-1570

Ksenia V. Lugovkina — Cand. of Med. Sci., researcher, ultrasound diagnostic department, ORCID 0000-0002-3531-3846

Contact information: Alla V. Pleskova,
allapleskova@mail.ru

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-2-146-152>



Плеоморфная саркома органа зрения: краткий обзор литературы и случай из практики

А.Ю. Шаманова^{1, 2} ✉, Д.Д. Воропаев²

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

² ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, ул. Воровского, д. 64, Челябинск, 454092, Россия

Плеоморфные саркомы (ПС) — гетерогенная группа низкодифференцированных злокачественных новообразований мезенхимального происхождения с поражением различных органов и тканей, на долю которых приходится 5–7% от всех злокачественных мягкотканых опухолей. ПС чаще всего поражают мягкие ткани конечностей, в то время как в орбитальной области и глазном яблоке они встречаются крайне редко. Окончательный диагноз формулируется после гистологического и иммуногистохимического (ИГХ) исследования ПС с дополнением в ряде случаев цитогенетического метода. Дифференциальный диагноз основывается на установлении гистогенетических типов. При этом клинично-инструментальная и морфологическая дифференциальная диагностика ПС органа зрения с меланомой порой крайне затруднительна. В статье приводится наблюдение ПС глазного яблока с прорастанием в орбиту с подробным описанием клинических признаков страдания, результатов макроскопического, гистологического и ИГХ-исследования операционного материала, а также обзор литературы по данной патологии. С учетом редкости ПС глаза приведенное наблюдение может представлять интерес для офтальмологов и онкоморфологов.

Ключевые слова: плеоморфная саркома глазного яблока; меланома; иммуногистохимический метод

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Шаманова А.Ю., Воропаев Д.Д. Плеоморфная саркома органа зрения: краткий обзор литературы и случай из практики. Российский офтальмологический журнал. 2023; 16 (2): 146–52. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-2-146-152>

Pleomorphic sarcoma of the eye: a brief literature review and a clinical case

Anna Yu. Shamanova^{1, 2} ✉, Dmitry D. Voropaev²

¹ Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine, 42, Blukher St., Chelyabinsk, 454087, Russia

² South Ural State Medical University, 64, Vorovsky St., Chelyabinsk, 454092, Russia
anna-sha@bk.ru

Pleomorphic sarcomas (PS) are a heterogeneous group of poorly differentiated malignant neoplasms of mesenchymal origin affecting various organs and tissues, which account for 5–7% of all malignant soft tissue tumors. PS most often affects the soft tissues of the extremities, while being extremely rare in the orbital region and the eyeball. The final diagnosis is given after a histological and immunohistochemical (IHC) test of PS supplemented by a cytogenetic test in some cases. The differential diagnosis is based on histogenetic types determined. It should be noted that clinical, instrumental or morphological differential diagnosis between PS of the eye and melanoma is sometimes extremely difficult. The paper presents a case of eyeball PS with an invasion into the orbit, providing a detailed description of the clinical signs of disease, the results of macroscopic, histological and IHC tests of the surgical material, and a review of the literature discussing this pathology. Given the rarity of PS of the eye, the description of the clinical case may be of interest to ophthalmologists and oncomorphologists.

Keywords: pleomorphic sarcoma of the eyeball; melanoma; immunohistochemical method

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

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

For citation: Shamanova A.Y., Voropaev D.D. Pleomorphic sarcoma of the eye: a brief literature review and a clinical case. Russian ophthalmological journal. 2023; 16 (2): 146–52 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-2-146-152>

Плеоморфные саркомы (ПС) — гетерогенная группа низкодифференцированных злокачественных новообразований (ЗНО) мезенхимального происхождения с поражением различных органов и тканей, на долю которых приходится 5–7% от всех злокачественных мягкотканых опухолей [1]. В группу ПС входят ЗНО с различным гистогенезом: плеоморфная липосаркома, плеоморфная рабдомиосаркома, миксофибросаркома высокой степени злокачественности G3, недифференцированная плеоморфная саркома (НПС) [1].

Показатели общей выживаемости (ОВ) и выживаемости без прогрессирования (ВБП) при различных вариантах ПС оценены на основании изучения случаев неорбитальных локализаций ввиду редкого поражения ими тканей глаза и орбиты. В связи с этим описание ПС органа зрения в научной литературе представляет значительный интерес. Дифференциальная диагностика ПС орбиты и глаза основывается на анализе гистологических и клинко-инструментальных данных с применением иммуногистохимии и молекулярной генетики [2]. Целью гистологической и иммуногистохимической диагностики является определение гистогенетической принадлежности ЗНО с выявлением фибробластной, миофибробластной, гистиоцитарной, рабдоидной и прочих вариантов дифференцировки опухолевых клеток. Описание случаев ПС органа зрения является актуальным для накопления информации о биологическом поведении данных опухолей.

Клинический случай. Пациент Б., 33 года, служащий, направлен в Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины с подозрением на новообразование хориоидеи правого глаза (OD). В течение последних 2 мес отметил появление дискомфорта в OD, резкое снижение остроты зрения, искаженное восприятие формы, величины, цвета, покоя или движения, пространственного расположения предметов при взгляде только правым гла-

зом, а также периодическую боль в периорбитальной области справа. Лабораторные, общеклинические и биохимические показатели крови в пределах возрастно-половой нормы. Выполнено ультразвуковое исследование (УЗИ) глазных яблок, мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) головного мозга и орбит и магнитно-резонансная томография (МРТ) орбит. По результатам УЗИ глазных яблок с цветным доплеровским картированием в задненижнелатеральном сегменте OD выявлено объемное образование размером 18,6×24,5×10 мм, проминирующее в сторону стекловидного тела до 8–10 мм. Задний контур OD деформирован за счет неравномерного выбухания склеры в сторону ретробульбарной клетчатки на 5 мм. Структура образования гомогенная, эхогенность повышена, васкуляризация усилена в центральных и периферических зонах. Кровоток артериального типа, низкоскоростной (пиковая систолическая скорость — 2,9–9,0 мм), низкорезистивный (индекс резистентности — 0,54). Заключение: выявленные эхографические признаки расцениваются как объемное образование хориоидеи OD. При МСКТ головного мозга и орбит выявлено объемное образование без четких контуров с локализацией по внутренней поверхности правого глазного яблока, размером до 23×8 мм, плотностью до +64 НУ с признаками прорастания в структуры глазного яблока, ретробульбарную клетчатку и подлежащую часть нижней прямой глазодвигательной мышцы. В ходе МРТ орбиты четких данных за распространение новообразования на костную основу орбиты не выявлено. По решению консилиума с учетом размеров опухоли, распространения ее за пределы глаза была выполнена расширенная энуклеация правого глазного яблока.

На прижизненное патолого-анатомическое исследование доставлено глазное яблоко протяженностью 2,5 см с частью зрительного нерва. После вскрытия глазного яблока обнаружено новообразование белесовато-серого цвета, плотноэластической консистенции, с локализацией в заднем отрезке органа во всех квадрантах, визуальное с распространением на передний отрезок глаза до иридоцилиарной зоны без перехода на нее. На разрезе стенка глазного яблока в задних отделах неравномерно утолщена до 10–12 мм за счет интраокулярного новообразования полукруглой формы, визуальное замещающего склеру, частично зрительный нерв при длине последнего 13 мм. Наибольшая базальная протяженность опухоли — 20 мм с толщиной 11 мм с распространением новообразования на область диска зрительного нерва с экстраокулярным ростом. Перехода опухоли на радужку и ресничное тело не обнаружено, расстояние от переднего края опухоли до лимба — 5 мм (рис. 1).

При микроскопическом исследовании образование на большем протяжении четко отграничено от окружающих тканей, в единичных полях зрения инфильтрирует пучки поперечно-полосатой мышечной ткани, занимает на всем протяжении склеру и хориоидею с оттеснением последней в заднюю камеру глаза. Опухоль представлена полями умеренно полиморфных веретеновидных клеток с гиперхромными вытянутыми ядрами. Регистрируется до 15 фигур митозов на 10 полей зрения при увеличении × 400. Видны участки выраженного фиброза, чередующиеся с мелкими полями тка-



Рис. 1. Макроскопическая картина плеоморфной саркомы глаза, вид на сагиттальном разрезе (латеральная калотта). Опухоль распространяется на все слои стенки глаза в заднем отделе с переходом на зрительный нерв и периокулярные мягкие ткани

Fig. 1. Macroscopic picture of pleomorphic sarcoma of the eye, sagittal view (lateral calotte). The tumor extends to all layers of the eye wall in the posterior segment, with a transition to the optic nerve and periorbital soft tissues

нового детрита. В ткани опухоли мозаично расположены полиморфные «уродливые» клетки с крупными гиперхромными ядрами, фигурами митозов, а также множество гигантских многоядерных клеток. В других полях зрения, часто на границе с опухолевыми разрастаниями, определяются скопления лимфоцитов и плазматических клеток (рис. 2). Сформулировано предварительное прижизненное патолого-анатомическое заключение: «Морфологическая картина злокачественной мягкотканной опухоли плеоморфноклеточного состава правого глазного яблока с распространением на зрительный нерв, врастанием в мягкие ткани орбиты и поперечно-полосатую мышечную ткань. В крае резекции по зрительному нерву и краям резекции мягких тканей орбиты роста опухолевых клеток не обнаружено».

Последующее ИГХ-исследование проводилось на сертифицированном оборудовании с соблюдением всех требований преаналитической, аналитической и постаналитической фаз исследования на Autostainer Plus (Dako, Denmark) и Ventana Autostainer Benchmark XT (Ventana, USA). Постановка ИГХ-реакций и использованное материально-техническое оснащение соответствовали инструкциям производителей, протоколам исследований с рекомендуемыми системами детекции, с постановкой положительных и отрицательных контролей к каждому антителу.

Анализ микропрепаратов проводили при световой микроскопии с использованием микроскопа Nikon (Tokyo Boeki, Japan) с оценкой области опухоли в 10 полях зрения при увеличении микроскопа 400 (диаметр поля зрения — 0,65 мм). В последующем все микропрепараты были отсканированы и с помощью гистосканера Panoramic Diagnostic Scanner (3DHISTECH, Hungary) сформированы микрофотографии. Экспрессия исследуемых маркеров, согласно инструкции к антителам, оценивалась либо в цитоплазме клеток

опухоли, либо на их мембранах, мембранно-цитоплазматически или гранулярно-цитоплазматически, ядерно.

В ходе ИГХ-исследования выявлено позитивное реагирование цитоплазмы и мембран части опухолевых клеток с виментином, гладкомышечным актином, гранулярно-цитоплазматическая экспрессия маркеров CD68 (рис. 3, А—В). Маркеры меланоцитарной дифференцировки HMB-45, «Мелан А» не экспрессировались (рис. 4, А, Б), маркер пролиферативной активности Ki-67 экспрессировался в 12% ядер опухолевых клеток (рис. 5). «Десмин», Melan-A, Melanosome, CD31, CD34, CD56, CD57, S100 клетками опухоли не экспрессировались.

Анализ результатов ИГХ-исследования показал, что иммунофенотип опухолевого образования правого глаза соответствует плеоморфной саркоме низкой степени дифференцировки (G3).

Исследование образца ДНК опухоли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) не обнаружило активирующую мутацию в гене *BRAF*.

С учетом полученных результатов сформулировано патолого-анатомическое заключение: «Гистологическая и иммуногистохимическая картина плеоморфной саркомы правого глаза с диффузным типом роста, высокой степени злокачественности (G3) (6 баллов по FNCLCC), с наличием гигантских клеток, иммуногистохимической экспрессией виментина, гладкомышечного актина и CD68».

Наибольшая базальная протяженность опухоли — 21 мм с толщиной 11 мм, с поражением хориоидеи, распространением новообразования на область диска зрительного нерва, экстраокулярным ростом и распространением атипичных клеток на зрительный нерв кзади от решетчатой пластинки склеры, врастанием в мягкие ткани орбиты и поперечно-полосатую мышечную ткань. Без перехода опухоли на радуж-

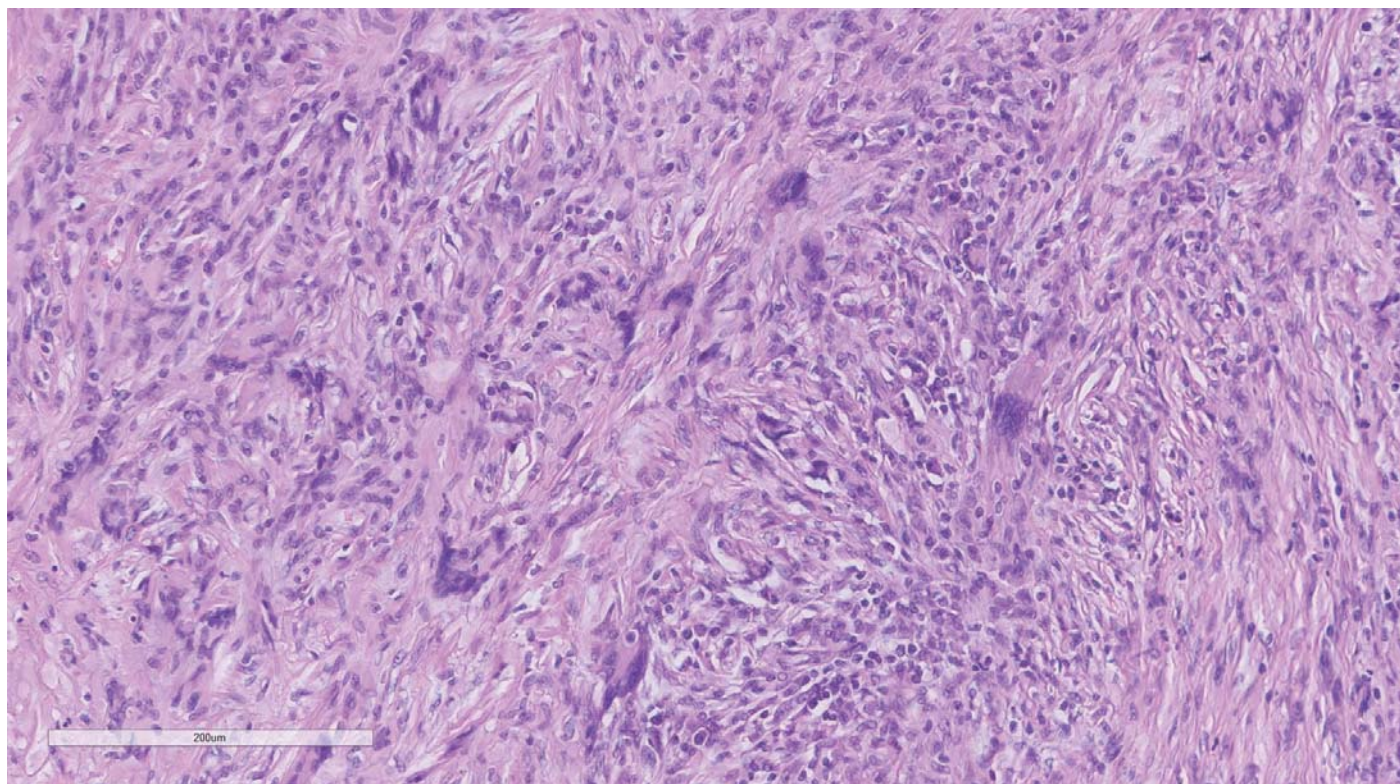


Рис. 2. Плеоморфная саркома глазного яблока. Окраска гематоксилином и эозином, × 200

Fig. 2. Pleomorphic sarcoma of the eyeball. Stained with hematoxylin and eosin, × 200

ку, ресничное тело: расстояние от переднего края опухоли до лимба — 5 мм. Минимальное отстояние опухолевого роста от края резекции по зрительному нерву — 4 мм, по краям резекции периорбитальных тканей — на 5 мм. В крае резекции по зрительному нерву и по краям резекции мягких тканей орбиты роста опухолевых клеток не обнаружено.

ОБСУЖДЕНИЕ

ПС — это собирательный термин, применяемый к группе мезенхимальных опухолей, которые зачастую гистогенетически связаны с мягкими тканями конечностей, забрюшинного пространства, области головы и шеи. При этом сложно судить о показателях ВБП, ОВ и тенденции к метастазированию, поскольку имеющиеся в литературе данные устанавливались на основе изучения сарком неорбитальной локализации. Поскольку подобные тканевые элементы присутствуют в глазном яблоке и в орбите, предполагается, что эта анатомическая область также может быть поражена при ПС [1]. Так, описаны случаи сарком орбиты, но встречаются публикации по саркомам сосудистой оболочки глаза с более частым поражением радужки и цилиарного тела, чем хориоидеи [3–7]. При этом ввиду возможного развития ПС из любой тканевой структуры глаза источник опухоли при поражении нескольких анатомических областей органа зрения рекомендуют оценивать по преимущественной локализации новообразования [8, 9].

По мере получения информации о молекулярно-генетических особенностях различных сарком сложились определенные подходы к гистологической, иммуногистохимической и цитогенетической диагностике, результаты которой необходимы для проведения адекватной терапии данных ЗНО [2]. Согласно клиническим рекомендациям Минздрава России по диагностике и лечению сарком мягких тканей,

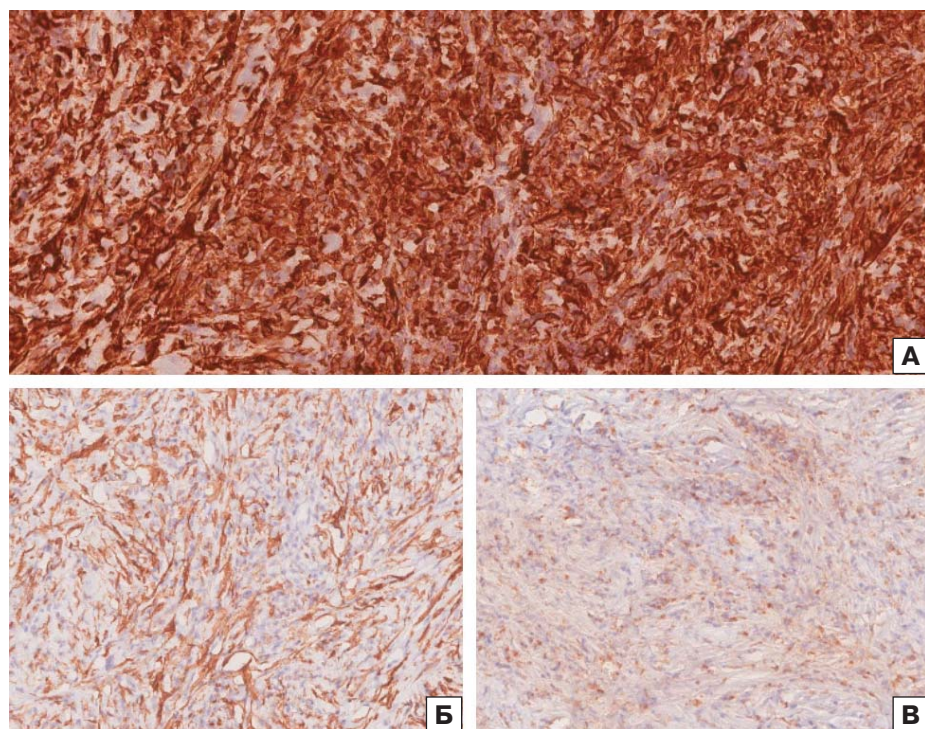


Рис. 3. Иммуногистохимическое исследование с антителами: А — к виментину; Б — к гладкомышечному актину; В — к CD68. А—В — $\times 100$

Fig. 3. Immunohistochemical study with antibodies: А — vimentin; Б — smooth muscle actin; В — CD68. А—В — $\times 100$

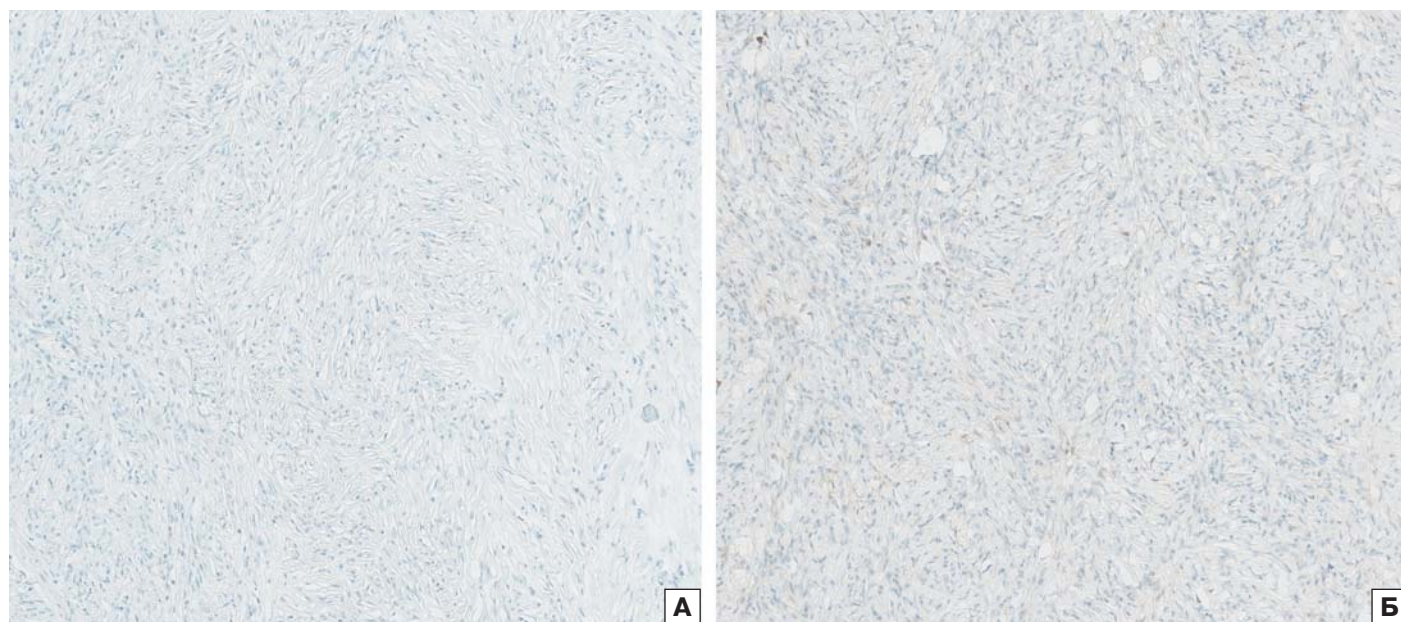


Рис. 4. Иммуногистохимическое исследование с антителами: А — к HMB-45 — отсутствие экспрессии опухолевыми клетками; Б — «Мелан А» — отсутствие экспрессии опухолевыми клетками. А, Б — $\times 100$

Fig. 4. Immunohistochemical study with antibodies: А — absence of expression by tumor cells HMB-45; Б — absence of expression by tumor cells Melan A. А, Б — $\times 100$

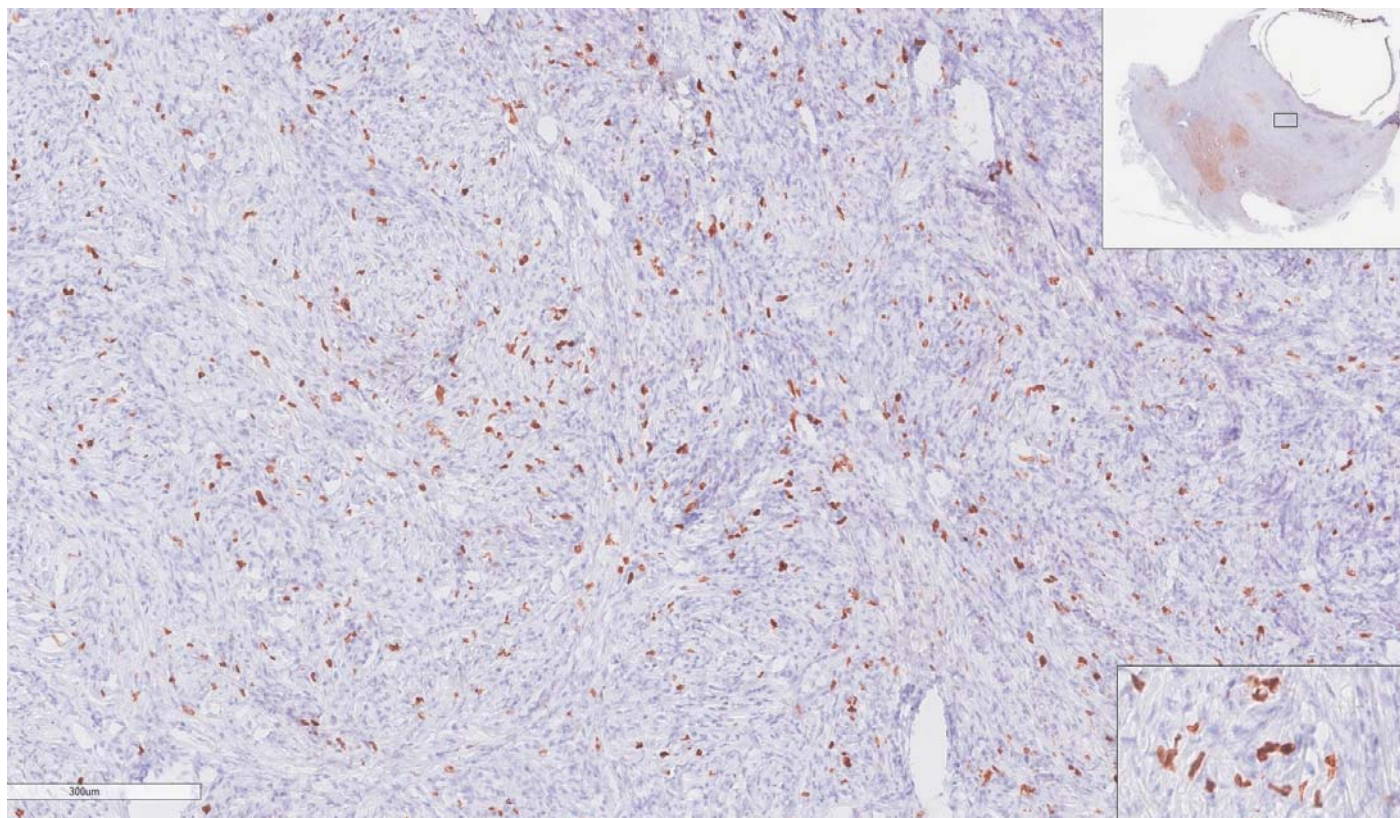


Рис. 5. Иммуногистохимическое исследование с маркером пролиферативной активности (Ki67) в ядрах опухолевых клеток. $\times 100$
Fig. 5. Immunohistochemical study with a marker of proliferative activity (Ki67) in the nuclei of tumor cells. $\times 100$

верификация и дифференциальная диагностика всех сарком требует проведения ИГХ-исследования, а в ряде случаев — молекулярно-генетических подходов к установлению гистогенеза опухоли [2]. При этом цитогенетический анализ для изучения специфических транслокаций/транскрипций необходимо проводить при подозрении на такие ЗНО, как саркомы семейства Юинга/ПНЭТ, синовиальная саркома, миксоидная липосаркома, альвеолярная саркома, светлоклеточная саркома, что обусловлено принципиально разными подходами к терапии этих форм мягкотканых опухолей [2]. Клинические исходы различных вариантов ПС разнообразны, но в большинстве случаев представлены рецидивами и отдаленными метастазами [1, 2]. В связи с этим необходимо проводить максимально радикальное хирургическое удаление ПС по «чистым» краям резекции [1, 2]. При изучении ПС уже на этапе гистологического исследования необходимо дифференцировать плеоморфную липосаркому, миксофибросаркому, плеоморфную рабдомиосаркому, а также злокачественную фиброзную гистиоцитому (ЗФГ), которая в современных классификациях терминологически определяется как недифференцированная плеоморфная саркома (НПС). При этом ЗФГ (НПС) диагностируется методом исключения других фенотипически схожих опухолей при отсутствии объективных данных о линейности дифференцировки опухолевых клеток [10].

В приведенном нами наблюдении ПС глаза с прорастанием в орбиту выполнена энуклеация правого глаза с отсутствием гистологических признаков роста опухоли по краям резекции, что, по нашему мнению, обеспечило отсутствие рецидива опухоли у пациента уже в течение пяти лет.

Сведения о генезе ПС в литературе крайне скудны, этиология большинства сарком остается неизвестной, чет-

кой связи развития опухоли с возрастом и полом не отмечено. При развитии НПС в 2–3% случаев упоминают предшествующую лучевую терапию в анамнезе, в единичных наблюдениях в зоне возникновения новообразования отмечают предсуществующее хроническое изъязвление или рубцевания тканей [11]. Чаще в литературе встречаются описания ПС нижних конечностей с метастазами в ткани орбиты [12]. ПС часто ассоциированы с болезнью Педжета, фиброзной дисплазией костей либо обусловлены предшествующей лучевой терапией. В литературе имеются данные о ПС (вариант НПС), ассоциированной с меланомой хориоидеи [13]. В приведенном нами наблюдении ПС предшествующая патология глаза и орбиты, а также лучевая терапия, проведенная ранее, были исключены.

Гистологически ПС не имеет специфической морфологии, состоит из клеток с выраженным цитологическим и ядерным плеоморфизмом, часто с причудливыми гигантскими опухолевыми элементами, чередующимися с веретенообразными и гистиоцитоподобными клетками с «пенистой» цитоплазмой в различных сочетаниях. Опухоль может состоять из нескольких клеточных популяций: веретенообразных фибробластов, синтезирующих коллаген, а также одно- и многоядерных гистиоцитов, которые, по-видимому, происходят из стромальной фибробластической материнской клетки [2].

Окончательным этапом диагностики ПС является ИГХ-исследование иммунофенотипа опухоли, который характеризуется позитивным реагированием с рядом антител в зависимости от гистогенеза опухоли: виментином, гладкомышечным актином или альфа-1-антитрипсином — и отсутствием рецепторов экспрессии к десмину, цитокератинам, S100, CD34, карциноэмбрионального антигена и пр. [2].

В приведенном нами наблюдении ИГХ-профиль ПС не показал линейной направленности дифференцировки, а экспрессия ряда неспецифических ИГХ-маркеров (виментин, очагово CD68, гладкомышечный актин) не позволила четко определить гистогенез опухоли. В рамках дифференциального диагноза ПС с саркоматоидной карциномой последняя отличается положительным окрашиванием на цитокератины. Однако экспрессия S100, «Мелана А» и НМВ-45 важна для дифференцировки этой опухоли от меланомы, так как увеальная меланома — самая часто встречающаяся внутриглазная опухоль. Иммунореактивность к CD10 и CD20 помогает дифференцировать плеоморфные саркомы от лимфом, CD31 — от ангиосарком, CD68 — от гистиоцитарных сарком, фактор XIIIa — от дерматофибром, а CD 34, Bcl-2 — от солитарных фиброзных опухолей [2]. Разумное использование панели маркеров при проведении ИГХ-исследования поможет определить гистогенез опухолей для исключения плеоморфных лейомиосарком, экспрессирующих гладкомышечный актин, десмин и h-кальдесмон, а также плеоморфных липосарком при положительной реакции с белком S100 и гладкомышечным актином [14, 15].

Методом выбора лечения при ПС орбиты является широкое хирургическое иссечение, в случаях с НПС (ЗФГ) — последующим облучением [16]. Объем хирургического лечения зависит в первую очередь от различных параметров, включая расположение опухоли, ее размер, глубину инвазии в соседние структуры, потребность в реконструкции стенок орбиты, и общего состояния пациента [17]. При этом некоторые авторы сообщали, что в случае НПС (ЗФГ) 85% пациентов, перенесших частичную резекцию и последующую лучевую терапию, имели благоприятный прогноз через 5 лет. Кроме того, в индивидуальных случаях (например, у молодых пациентов) может быть рассмотрено применение адъювантной химиотерапии [17].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ПС глазного яблока с прорастанием склеры и врастанием в мягкие ткани орбиты встречается крайне редко и требует тщательной клинико-инструментальной диагностики. Данная группа опухолей может имитировать беспигментную увеальную меланому, шванному, лейомиому глаза. Ввиду отсутствия определенной направленности дифференцировки клеток опухоли, подтвержденной ИГХ-методами, термин «ПС» рекомендовано заменять на более уточняющий вариант для злокачественных новообразований мягких тканей любой локализации с решением вопроса о целесообразности проведения цитогенетического исследования. Формирование дифференциально-диагностического ряда необходимо проводить уже на этапе гистологического исследования опухоли, дальнейшее проведение ИГХ-исследования рекомендовано применять для оценки экспрессии рецепторов к CD31, CD34, CD68, CD99, CD56, CD57, виментину, десмину, гладкомышечному актину, цитокератину, «Мелану А», НМВ-45, S100, миозину и идентификации ИГХ-«портрета» опухоли. ИГХ-исследование в диагностике ПС

направлено в первую очередь на исключение других новообразований. Диагноз по-прежнему предполагает тщательное макроскопическое исследование, взятие репрезентативных образцов ткани и оценку срезов, окрашенных гематоксилином-эозином. Полагаем, что приведенное наблюдение ПС демонстрирует обязательность ИГХ-исследования на основании расширенного дифференциально-диагностического ряда мягкотканых опухолей, планирования максимально возможного расширенного хирургического объема лечения с полным удалением образования для снижения вероятности рецидивов ПС, что крайне благоприятно для сохранения высоких показателей выживаемости пациентов.

Литература/References

1. World Health Organization Classification of Tumors. Soft tissue and bone tumors. 5th ed. Lyon: IARC; 2020.
2. Клинические рекомендации Минздрава РФ «Саркомы мягких тканей» 2022. [Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation “Soft tissue sarcomas” (In Russ.)]. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/515_2
3. Wang M, Khurana RN, Parikh JG, Hidayat AA, Rao NA. Myxofibrosarcoma of the orbit: an underrecognized entity? Case report and review of the literature. *Ophthalmology*. 2008; 115 (7): 1237–40.e2. doi:10.1016/j.ophtha.2007.10.030
4. Zhang Q, Wojno TH, Yaffe BM, Grossniklaus HE. Myxofibrosarcoma of the orbit: a clinicopathologic case report. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2010; 26 (2): 129–31. doi:10.1097/IOP.0b013e3181b8efee
5. Gire J, Weinbreck N, Labrousse F, et al. Myxofibrosarcoma of the orbit: case report and review of literature. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2012; 28 (1): e9–e11. doi:10.1097/IOP.0b013e318211040d
6. Pujari A, Ali MJ, Honavar SG, Mittal R, Naik M. Orbital myxofibrosarcoma: a clinicopathologic correlation of an extremely rare tumor. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2014; 30 (5): e111–e113. doi:10.1097/IOP.0b013e3182a230cc
7. Meel R, Lokdarshi G, Kashyap S, Sharma S. Giant myxofibrosarcoma of the orbit: a rare case and a review of the literature. *BMJ Case Rep*. 2016; 2016: bcr2015214107. doi:10.1136/bcr-2015-214107
8. Clair BC, Salloum G, Carruth BP, Bersani TA, Hill RH 3rd. Orbital myxofibrosarcoma: Case report and review of literature. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2018; 34 (6): e180–e182. doi:10.1097/IOP.0000000000001219
9. Shields CL, Shields JA, Honavar SG, Demirci H. Clinical spectrum of primary orbital myxofibrosarcoma. *Ophthalmology*. 2001; 108 (12): 2284–92. doi:10.1016/s0161-6420(01)00840-5
10. World Health Organization Classification of tumors of the eye. 4th ed. Lyon: IARC; 2018.
11. Ramsey JK, Chen JL, Schoenfield L, Cho RI. Undifferentiated pleomorphic sarcoma metastatic to the orbit. *Ophthalmic plastic and reconstructive surgery*. 2018; 34 (6): e193–e195. doi:10.1097/IOP.0000000000001240
12. World Health Organization Classification of Tumors. Soft tissue and bone tumors. 3rd ed. Lyon: IARC; 2002.
13. Calugaru M, Barsu M, Rotaru A, et al. Two different primary orbital myxofibrosarcomas in a 39-year-old female patient. *Ophthalmologia*. 1994; 38 (3): 205–15. PMID: 8060957.
14. Goldblum JR. An approach to pleomorphic sarcomas: can we subclassify, and does it matter? *Mod Pathol*. 2014; 27 Suppl 1: S39–46. doi: 10.1038/modpathol.2013.174
15. Diagnostic Immunohistochemistry: theranostic and genomic applications. 4th ed. Philadelphia: Elsevier/Saunders; 2014.
16. Muñoz Gallego A, Mencía Gutiérrez E, Cámara Jurado M, et al. Sarcoma pleomorfo indiferenciado de alto grado orbitario: a propósito de un caso. [Undifferentiated high-grade pleomorphic sarcoma of the orbit: a case report]. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2014; 89 (10): 425–7. doi: 10.1016/j.oftal.2013.10.003
17. Yan J. Low-grade malignant fibrous histiocytoma originating from the medial rectus muscle. *J Craniofac Surg*. 2018; 29 (5): e465–e467. doi: 10.1097/SCS.00000000000004481

Вклад авторов в работу: А.Ю. Шаманова — разработка концепции и дизайна исследования, сбор и интерпретация данных, написание и финальная подготовка статьи к публикации; Д.Д. Воропаев — сбор и интерпретация данных, написание статьи.

Authors' contribution: A.Yu. Shamanova — development of the concept and design of the study, data collection and interpretation, writing and final preparation of the article for publication; D.D. Voropaev — data collection and interpretation, writing of the article.

Поступила: 13.10.2022. Переработана: 13.12.2022. Принята к печати: 15.12.2022

Originally received: 13.10.2022. Final revision: 13.12.2022. Accepted: 15.12.2022

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

² ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, ул. Воровского, д. 64, Челябинск, 454092, Россия

Анна Юрьевна Шаманова — канд. мед. наук, врач-патологоанатом¹, доцент кафедры патологической анатомии и судебной медицины им. проф. В.Л. Коваленко²

Дмитрий Денисович Воропаев — студент²

Для контактов: Анна Юрьевна Шаманова,
anna-sha@bk.ru

¹ Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine, 42, Blukher St., Chelyabinsk, 454087, Russia

² South Ural State Medical University, 64, Vorovsky St., Chelyabinsk, 454092, Russia

Anna Yu. Shamanova — Cand. of Med. Sci., pathologist¹, aassociate professor of the chair of pathological anatomy and forensic medicine named after prof. V.L. Kovalenko²

Dmitrii D. Voropaev — student²

Contact information: Anna Yu. Shamanova,
anna-sha@bk.ru

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-2-153-159>



Неоваскуляризация роговицы: современный взгляд на молекулярные механизмы и методы терапии

Г.Ш. Аржиматова^{1, 2}, Э.А. Салихов², М.Ю. Шемякин² ✉

¹ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1, Москва, 125993, Россия

² Московский городской офтальмологический центр (МГОЦ) ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина» департамента здравоохранения Москвы, 2-й Боткинский пр-д, д. 5, Москва, 125284, Россия

В обзоре литературы подробно освещены вопросы этиологии, патогенеза и молекулярных механизмов неоваскуляризации роговицы. Описаны сигнальные молекулы, участвующие в процессе неоваскулогенеза, а также их антагонисты — антиангиогенные факторы. На основе клинических исследований описана роль сигнальных белков — фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), матричных металлопротеиназ и их рецепторов в качестве современных мишеней терапии. Представлены возможности генной и биоинженерной терапии — перспективных методов лечения неоваскуляризации роговицы.

Ключевые слова: терапия неоваскуляризации роговицы; проангиогенные факторы; антиангиогенные факторы; анти-VEGF терапия; генные пути неоваскулогенеза роговицы

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Аржиматова Г.Ш., Салихов Э.А. Шемякин М.Ю. Неоваскуляризация роговицы: современный взгляд на молекулярные механизмы и методы терапии. Российский офтальмологический журнал. 2023; 16 (2): 153-9 <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-2-153-159>

Corneal neovascularization: a modern view of molecular mechanisms and methods of therapy

Gulzhiyan S. Arzhimatova^{1, 2}, Eldar A. Salikhov², Matvey Y. Shemyakin² ✉

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

² Moscow City Ophthalmological Center, S.P. Botkin Hospital, 5, 2nd Botkinsky Drive, Moscow, 125284, Russia
matvei.shemyakin@gmail.com

This review provides a detailed summary of the issues of etiology, pathogenesis and molecular mechanisms of corneal neovascularization. Signaling molecules involved in the process of neovasclogenesis, as well as their antagonists, antiangiogenic factors, are described. The role of signaling proteins VEGF, MMP and their receptors as modern targets of therapy is described on the basis of a series of clinical studies. The potentials of gene and bioengineering therapy as a promising method of treating corneal neovascularization are presented.

Keywords: corneal neovascularization therapy; pro-angiogenic factors; anti-angiogenic factors; anti-VEGF therapy; gene pathways for corneal neovasclogenesis

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

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

For citation: Arzhimatova G.S., Salikhov E.A., Shemyakin M.Y. Corneal neovascularization: a modern view of molecular mechanisms and methods of therapy. Russian ophthalmological journal. 2023; 16 (2): 153-9 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-2-153-159>

Неоваскуляризация роговицы — результат различных глазных патологий, основным проявлением которых является потеря аваскулярности с последующим нарушением анатомических и оптико-функциональных свойств роговицы. По сообщениям зарубежных авторов, неоваскуляризация роговицы затрагивает порядка 4% населения США, 12% из которых клинически значимы и могут быть причиной снижения остроты зрения [1].

В Российской Федерации оценить проблему неоваскуляризации роговицы возможно косвенно. В 51 регионе (по данным клинических рекомендаций от 2017 г.) на долю роговичной слепоты приходится порядка 6% среди всех слепых и слабовидящих в РФ, по данным главного офтальмолога, в абсолютных числах — 13 тыс. человек.

Роговица в здоровом состоянии. В норме роговица состоит из нескольких анатомических слоев: 1) эпителий; 2) боуменова мембрана; 3) строма; 4) десцеметова мембрана; 5) эндотелий, общая толщина которых равна 480–570 мкм (в среднем 540 мкм). Одним из основных факторов прозрачности роговицы является ее аваскулярность. В нормальных условиях кровеносные и лимфатические сосуды не проникают в какую-либо часть роговицы, тем самым обеспечивая ее прозрачность, столь важную для преломления световых лучей. Эпителий (многослойный плоский неороговевающий) состоит из 5–7 клеточных слоев и уникален тем, что имеет однородную толщину и гладкую поверхность, которая, вкупе со слезной пленкой, обеспечивает преломляющую способность. Множественные щелевые контакты (десмосомы и гемидесмосомы) по всей поверхности обеспечивают межклеточную коммуникацию [2]. Эпителий и эндотелий служат физиологическими и физическими барьерами, контролирующими диффузию жидкости в строму. Обеспечение эндотелием осмотического градиента через метаболический насос играет важную роль в гидратации стромы. Последняя состоит из кератотиков, разделяющих пучки коллагена и внеклеточный матрикс. Коллаген преимущественно представлен I и IV типами. Внеклеточный матрикс состоит из протеогликанов, гликопротеинов, неорганических солей и воды, отвечающих за водоудерживающие свойства стромы [3]. Прозрачность зависит от минимизации «светового рассеивания», которое сохраняется на уровне 1% из-за решетчатого расположения коллагеновых волокон и расстояния между ними относительно волны видимого света [4]. В здоровом состоянии клетки эндотелия роговицы поддерживают адекватный уровень гидратации стромы за счет активного транспорта ионов Na^+ и HCO_3^- транспортным белком Na^+/K^+ -АТФазой [5, 6]. На боковой мембране каждой эндотелиальной клетки (ЭК) присутствуют 3 млн Na^+/K^+ -АТФазы, что равно 4,4 трлн ед. фермента / mm^2 вдоль боковой стенки мембраны эндотелия [7]. По различным причинам число ЭК может снижаться. Компенсаторные механизмы способны предотвращать возникновение отека роговицы, когда плотность ЭК равна 750–2000 клеток/ mm^2 , за счет увеличения активности уже имеющихся ферментных систем, что сопровождается большим потреблением АТФ, и/или увеличения общего числа Na^+/K^+ -АТФаз [7]. Критическим для поддержания нормальной гидратации роговицы является состояние эндотелия, сопровождающееся снижением числа клеток < 500/ mm^2 [8, 9]. При таком количестве ЭК все Na^+/K^+ -АТФазы максимально активны, но не способны сбалансировать утечку жидкости и отек роговицы [10].

Изменения роговицы, вызванные неоваскуляризацией. Неоангиогенез — процесс образования новых кровеносных сосудов из ранее существовавшей сосудистой сети. Этот про-

цесс может начаться при травматическом, инфекционном и воспалительном повреждении роговицы, приводя к высвобождению ангиогенных факторов роста, которые связывают и активируют рецепторы эндотелиальных клеток сосудов, вызывают дилатацию перилимбальных сосудов, миграцию лейкоцитов и выработку проангиогенных медиаторов [11]. В эксперименте на крысах после химического ожога роговицы обнаружена последовательность патологических реакций: 1) вазодилатация перикорнеального сосудистого сплетения (первые 24 ч); 2) разветвление сосудистых сетей капилляров и их анастомозирование (1–3-и сутки); 3) миграция эндотелиальной выстилки сосудов (7-е сутки); 4) регресс избыточного роста сосудов (к 14-му дню) [12]. Неоваскуляризация роговицы может быть условно разделена на поверхностную (эпителиальную) и глубокую (стромальную) [13]. Реализацию множества этиологических факторов неоваскуляризации можно свести к трем основным патогенетическим механизмам: 1) гипоксия; 2) воспаление (инфекционное и/или неинфекционное, в том числе отторжение трансплантата); 3) недостаточная функциональность лимбального барьера [14]. Клиническое течение болезни может быть обусловлено сменой одного патофизиологического процесса на другой, а в тяжелых случаях совместным их существованием. Гипоксия, как отдельно выделенный фактор неоваскуляризации роговицы, приобретает все большее значение в связи с распространением коррекции зрения мягкими контактными линзами (МКЛ). Контактные линзы снижают доставку кислорода к роговице на 8–14% в зависимости от материала [15]. Это в свою очередь снижает запасы АТФ в эндотелии, препятствуя нормальному транспорту воды и повышая концентрации лактата в роговице, что способствует отеку роговицы [16]. Повышенная регуляция проангиогенных цитокинов в ответ на гипоксию опосредована снижением уровня фактора пигментного эпителия (PEDF), подавляющего в нормоксических условиях выработку факторов роста сосудов (VEGF) и последующий неоангиогенез.

Сигнальные молекулы неоангиогенеза роговицы. Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF). VEGF — пептид молекулярной массой 30–40 кДа и член семейства тромбоцитарных факторов роста, интенсивно изучался из-за его ведущей роли в сосудистых заболеваниях сетчатки и возрастной макулярной дегенерации. Экспрессия VEGF повышена как в моделях на животных [17], так и в роговицах человека с воспалительной неоваскуляризацией роговицы [18]. Как в сетчатке, так и в роговице преобладающим членом VEGF, вызывающим патологическую неоваскуляризацию, является VEGF-A (в основном за счет его взаимодействия с VEGFR2), который является мишенью для нескольких лекарств. Рецепторы VEGF-A, VEGFR1 и VEGFR2 высокоэкспрессируются ЭК сосудов, и их экспрессия увеличивается при воспалении. Их активация способствует миграции и митозу ЭК сосудов [19]. Таким образом, VEGF-A действует как главный фактор роста новообразованных сосудов роговицы. VEGF-A также является хемоаттрактантом для макрофагов, которые сами секретируют VEGF-A [20], что снова демонстрирует возможность патологической положительной обратной связи воспаления и неоваскуляризации.

Основной фактор роста фибробластов (bFGF). bFGF входит в группу белков, участвующих в активации ЭК сосудов посредством связывания с тирозинкиназными рецепторами [21]. FGF может синтезироваться эпителиальными клетками, кератоцитами или клетками самого эндотелия после повреждения ткани. Он оказывает множественное действие на эндотелий сосудов, индуцирует синтез и активацию матричных металлопротеиназ (MMPs). Инъекция в рогови-

цу клеток, сверхэкспрессирующих bFGF, индуцирует неоваскуляризацию у кроликов, а опосредованное антителами ингибирование bFGF заметно ингибировало новообразование сосудов у мышей [22].

Матричные металлопротеиназы (ММП). Строма роговицы составляет приблизительно 90% от общей толщины роговицы и практически бесклеточна, состоит из плотного внеклеточного матрикса, содержащего решетчатые ламели коллагеновых фибрилл (в основном коллаген типов I и V), а также эластин. Внутри этого каркаса набор гликопротеинов, протеогликанов, ферментов и связывающих белков изменяет структуру и функцию внеклеточного матрикса и влияет на клетки, присутствующие в нем [22]. Движение эндотелиоцитов сосудов внутри стромы требует протеолитической деградаци базальной мембраны эпителия и межклеточного матрикса. Ключевой группой ферментов, способствующих этой функции, являются ММП — большая группа цинксодержащих эндопептидаз, участвующих в заживлении ран и ангиогенезе. Они секретируются как неактивные зимогены (проферменты, которые требуют последующей активации протеолитическим расщеплением их пропептидных доменов). Проангиогенные эффекты ММП-2 (желатиназа А) и ММП-9 (желатиназа В) изучены лучше всего. Оба они способны расщеплять коллаген IV типа [23], основной компонент базальных мембран. В моделях грызунов ММП-2 и ММП-9 обнаруживаются за несколько дней до появления неоваскуляризации [24–26]. ММП также участвуют в образовании цитокинов внеклеточного матрикса. Эти матрикины, созданные посредством протеолиза белка внеклеточного матрикса, способствуют передаче сигналов по воспалительным путям, участвующим в неоваскуляризации роговицы [27–29].

Факторы, вызываемые гипоксией HIF. HIF — это факторы транскрипции, вырабатываемые в ответ на гипоксические условия, которые повышают экспрессию VEGF. Гипоксия подавляет протеасомную дегградацию субъединицы HIF-1 α , которая затем перемещается в ядро и связывается с HIF-1 β (также называемым ядерным транслокатором рецептора арилгидрокарбоната [ARNT]). Затем димеризованный комплекс HIF-1 связывает элемент ответа на гипоксию в промоторе гена VEGF, вызывая продукцию VEGF с последующими эффектами, описанными ранее. Y.-C. Fu и Z.-M. Xin сообщили об ингибирующем белке домена PAS (IPAS; Per/Arnt/Sim), который ингибирует действие HIF [30]. При интрастромальной инъекции антисмыслового олигонуклеотида в роговицу мыши IPAS индуцировала ангиогенез в нормальных кислородных условиях и продемонстрировала гипоксиязависимую индукцию экспрессии гена VEGF в гипоксических клетках роговицы. Аналогично на модели кролика, при использовании щелочного повреждения для индукции неоваскуляризации, ингибирование мРНК HIF-1 уменьшало неоваскуляризацию в такой же степени, как прямое ингибирование VEGF через мРНК. Интересно, что одновременное ингибирование HIF-1 и VEGF почти полностью предотвращало неоваскуляризацию роговицы, что указывает на синергетический и, возможно, независимый эффект HIF-1 на образование неоваскуляризации [30].

Антиангиогенные факторы. Эндогенные ловушки VEGF. На моделях мышей показано, что эпителий роговицы постоянно секретирует растворимый VEGF-рецептор 1-го типа (sFlt-1). Он, возможно, высвобождается с поверхности клетки под действием ММП-14 [31]. Этот растворимый рецептор функционирует как эндогенная ловушка, связывая VEGF-А и предотвращая активацию эндотелиальных клеток и макро-

фагов. В мышинной модели инъекция растворимых VEGFR1-нейтрализующих антител приводит к неоваскуляризации роговицы, которая также спонтанно развивается у мутантных мышей, лишенных растворимого VEGFR1.

Ингибиторы эндотелиальных клеток сосудов. Множественные эндогенные факторы предотвращают нерегулируемую пролиферацию активированных ЭК сосудов. Фактор, происходящий из пигментного эпителия (PEDF), представляет собой ингибитор протеазы, экспрессируемый множеством тканей глаза, включая эндотелий и эпителий роговицы. Считается, что он прерывает передачу сигналов ЭК сосудов и индуцирует их апоптоз через путь каспазы-3 [24].

Ангиостатин представляет собой фрагмент плазминогена, который аналогичным образом ингибирует пролиферацию ЭК сосудов и способствует апоптозу, возможно, опосредованно, через активацию IL-12 [32]. Эндостатин, фрагмент коллагена XVIII типа, активируется ММП и препятствует пролиферации ЭК сосудов. Экспрессия эндостатина посредством аденовирусной трансфекции эпителиальных клеток роговицы, как было экспериментально показано, ингибирует неоваскуляризацию роговицы на модели мышей [33]. Учитывая предыдущее обсуждение ММП, интуитивно можно понять, что существует ингибирующий механизм для предотвращения нерегулируемой дегградации стромы роговицы. Эту роль выполняет семейство ферментов, состоящее из четырех членов, называемых ТИМП (тканевые ингибиторы металлопротеиназ). ТИМП-1, -2 и -4 растворимы и присутствуют во многих жидкостях организма, тогда как ТИМП-3 уникален тем, что он связан с экстрацеллюлярным матриксом. Соотношение активности между ММП и ТИМП является важным фактором в определении дегградации металлопротеиназами во внеклеточном матриксе и, следовательно, прогрессирования неоваскуляризации роговицы. ТИМП-3 представляет особый интерес не только из-за его локализации в строме роговицы, но также потому, что он напрямую связывается и ингибирует VEGF, независимо от его протеолитической функции [34].

Перициты. Одним из последних этапов неоваскуляризации роговицы является созревание и стабилизация новых сосудов, возможно, за счет покрытия перицитами. При электронной микроскопии роговицы вторичная неоваскуляризация на фоне кератита, болезни трансплантата, аниридии и травмы сопровождалась миграцией перицитов на 80% в течение 2 нед после травмы. Покрытие перицитами новообразованных сосудов коррелировало с прекращением их роста. Конкретный механизм действия перицитов в процессе созревания сосудов роговицы не ясен. Возможно, перициты играют роль в неоваскуляризации. Эту теорию поддерживают J. Qi и соавт. [34], в работе которых антитела были использованы для нацеливания на протеогликан хондроитина сульфат, который экспрессируется перицитами на ранних стадиях ангиогенеза. Использование антител эффективно снижало неоангиогенез в роговице, что подтверждает стабилизирующую роль перицитов в ее неоваскуляризации [34]. Сообщалось, что отсутствие перицитов в других тканях глаза, таких как сетчатка, приводит к нестабильности физиологических сосудов, в конечном итоге вызывая прорастание новых патологических сосудов [35].

Тенденции в терапии неоваскуляризации роговицы. В связи с распространенностью проблемы и развитием серьезных осложнений неоваскуляризации роговицы были найдены терапевтические и хирургические решения. Фармакотерапия неоваскуляризации роговицы направлена на блокирование сигнальных путей, инициирующих неоангиогенез, а хирургические методики — на удаление уже сформирован-

ных сосудов. До сегодняшнего дня проведено множество исследований об оптимальном сочетании комбинированной терапии стероидами и анти-VEGF препаратами. И хотя последние, по данным разных авторов, доказали свою эффективность и безопасность при неоваскуляризации роговицы в более чем 10 крупных исследованиях (в том числе на людях), но не являются официально рекомендованным средством терапии при неоваскуляризации роговицы.

Блокируя VEGF в роговице и предотвращая рост сосудов (индукцию ангиогенеза, пролиферацию ЭК, воспалительную реакцию, протеолитическую активность и повышенную проницаемость сосудов) как на модели животных, так и на людях, анти-VEGF препараты показали свою эффективность и безопасность [36, 37].

Бевацизумаб. Бевацизумаб (авастин) — полноразмерное рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело иммуноглобулина G1, которое связывает все изоформы VEGF [38, 39]. В литературе можно найти множество примеров, подтверждающих эффективность местного применения бевацизумаба. Например, исследование влияния бевацизумаба на неоваскуляризацию роговицы у людей, проведенное Y. Koenig и соавт. [40], показало уменьшение васкуляризированной области на 61% во время лечения местными глазными каплями бевацизумаба, а также среднее уменьшение диаметра сосудов на 24% [40–42]. Субконъюнктивальная инъекция бевацизумаба является более эффективным методом доставки, но при длительном применении может быть связана с такими побочными эффектами, как эрозивные изменения конъюнктивы, склеры и эпителия [43]. В то же время в исследовании 10 пациентов с обширной CNV (Corneal neovascularization), которые не реагировали на местное лечение стероидами и получали две субконъюнктивальные инъекции бевацизумаба с последующими дополнительными инъекциями каждый месяц в течение 3 мес, никаких осложнений или побочных эффектов от лечения не отмечено. Через 3 мес у 7 пациентов наблюдалась регрессия сосудов со средним уменьшением площади CNV на 29% [44]. В одном клиническом случае отмечена неоваскуляризация на границе раздела через 2 дня после передней глубокой послойной кератопластики, выполненной по поводу герпетической болезни глаз. Обнаружено, что однократная инъекция бевацизумаба в интерфейс приводит к регрессу неоваскуляризации [43]. На данный момент в большинстве исследований сообщается, что лечение бевацизумабом кажется безопасным, хотя некоторые сообщают, что может происходить спонтанная потеря целостности эпителия и прогрессирующее истончение стромы [45]. В целом текущие исследования показывают положительные результаты краткосрочного местного и субконъюнктивального применения, но необходимы более долгосрочные исследования.

Ранибизумаб. Ранибизумаб (lucentis; genentech) представляет собой высокоаффинное рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело, которое намного меньше, чем бевацизумаб, и нейтрализует все изоформы VEGF-A. В недавнем исследовании, проведенном A. Dursun и соавт. [46], площадь неоваскуляризации роговицы, вызванной щелочным ожогом, снижалась по сравнению с контрольной группой на 28% у пациентов, получавших субконъюнктивально бевацизумаб (2,5 мг), и на 21% у пациентов, получавших субконъюнктивально ранибизумаб (1 мг).

Афлиберцепт. Афлиберцепт — это гибридный белок, связывающий все изоформы VEGF. На сегодняшний день данный препарат используется в терапии возрастной макулярной дегенерации и диабетической ретинопатии. Аф-

либерцепт может быть более эффективным, чем другие доступные препараты [47].

Ингибиторы ММП. ММП еще одна мишень для ингибирования новообразованных сосудов. Прополис, натуральный продукт ульев, содержит компоненты артепипин С и феноловый эфир кофейной кислоты (CAPE). Сообщалось, что CAPE, биологически активный липофильный компонент, обладает сильной противовоспалительной активностью и ингибирует экспрессию как MMP, так и VEGF. Y. Totan и соавт. [48] сообщили, что в модели неоваскуляризации, индуцированной химическим прижиганием роговицы крыс, местный 1% CAPE примерно так же эффективен, как местный 0,1% дексаметазон при ингибировании неоваскуляризации.

Доксициклин. E. Aydin и соавт. [49] сообщили, что доксициклин был эффективен с целью остановки неоваскуляризации при местных дозах более 20 мг/мл. Меньшие дозы доксициклина при использовании в сочетании с триамцинолоном подавляли CNV. Было высказано предположение, что присутствие стероида усиливает ингибирование ММП-2 [49]. Недавнее исследование неоваскуляризации на модели крыс обнаружило, что добавление местного доксициклина (0,1% один раз в день) к субконъюнктивальной схеме лечения бевацизумабом (2,5 мг / 0,1 мл) усилило ингибирующее действие на неоваскуляризацию, одновременно уменьшая известные побочные эффекты бевацизумаба в виде замедленного заживления ран роговицы и усугубления язвы роговицы. Предполагаемый механизм заключается в подавлении экспрессии и активности MMP, экспрессии VEGF и продукции медиаторов воспаления, индуцирующих синтез оксида азота и IL-1 β [50, 51].

Кортикостероиды. Кортикостероиды на протяжении половины века были основным средством подавления неоваскуляризации в клинических условиях. Их противовоспалительные эффекты хорошо документированы [52], а их антиангиогенное действие на роговицу было впервые обнаружено в 1950 г. К ним относятся дексаметазон, гидрокортизон, преднизолон и триамцинолона ацетат, обладающие ангиостатическим действием. Широко распространено мнение, что стероиды подавляют воспаление, ведущее к CNV, подавляя активацию, рекрутирование и миграцию воспалительных клеток, которые выделяют цитокины и проангиогенные медиаторы [52]. Дексаметазон ингибирует зависимый от IL-1 β путь неоваскуляризации, регулируя передачу сигналов и ингибируя продукцию VEGF, хемокинов и простагландина E (PGE) [53]. В исследовании E. Aydin и соавт. [49] продемонстрировали снижение неоваскуляризации при использовании местного триамцинолона ацетата (10 мкг/мл) в сочетании с низкомолекулярным гепарином (10 мг/мл), где та же доза местного триамцинолона ацетата (10 мкг/мл) была неэффективна. Более того, анализ *in vitro* показал, что кортикостероиды приводят к значительному ингибированию уровней экспрессии мРНК провоспалительных цитокинов TNF и IL-1 β , причем дексаметазон является наиболее сильным ингибитором (83% ингибирования мРНК TNF- α и 73% ингибирования IL-1 β) [54]. Однако наличие побочных эффектов кортикостероидов: задняя субкапсулярная катаракта и отек диска зрительного нерва, герпетический кератит, грибковый кератит, вирусные и бактериальные инфекции и глаукома — требует тщательного наблюдения за пациентом во время терапии.

Циклоспорин А. Циклоспорин представляет собой циклический полипептид, который снижает клеточно-опосредованный иммунный ответ путем ингибирования передачи сигнала рецептора Т-клеток, подавления экспрессии рецеп-

тора ИЛ-2 и транскрипции гена, тем самым останавливает пролиферацию Т-клеток. Из-за сильного противовоспалительного действия циклоспорина его изучали как средство терапии неоваскуляризации. В экспериментальном исследовании С. Utine и соавт. [55] сообщили, что местная комбинация 2% циклоспорина и мази ацикловира, назначаемая три раза в день, привела к регрессии неоваскуляризации у 8 из 16 пациентов со стромальным герпес-вирусным кератитом.

Способы доставки лекарственных веществ. Местное применение антиангиогенных препаратов имеет значительное преимущество, поскольку является единственным неинвазивным и доступным в повседневном использовании способом введения. Доказано, что данный способ эффективен, и адекватные уровни лекарственных веществ в водянистой влаге подтверждают это. Некоторые недостатки местного применения заключаются в том, что оно требует наблюдения пациентом режима, существует риск бактериального заражения во время хранения, а также риск потери биоактивности при длительном хранении [56].

Субконъюнктивальная инъекция. Сообщалось, что субконъюнктивальные инъекции антиангиогенных препаратов, включая бевацизумаб, эффективны для ингибирования неоваскуляризации роговицы кролика в экспериментальной модели химического ожога. Введенное лекарство диффундирует в строму роговицы, где остается в течение 3–7 дней [57]. Однако основным недостатком является то, что субконъюнктивальный препарат оказывает большинство своих эффектов вблизи места инъекции и неодинаково воздействует на все области роговицы. Частично эту проблему можно решить только несколькими небольшими инъекциями в разные участки роговицы.

Интрастромальная инъекция. М. Hashemian и соавт. [58] сообщили, что интрастромальная инъекция бевацизумаба пациенту с тяжелой и обширной неоваскуляризацией привела к значительному регрессу новообразованных сосудов, отсутствию рецидива в течение 6 мес после лечения и улучшению остроты зрения.

Генная терапия. Генная терапия может с успехом применяться в заболеваниях роговицы из-за простоты доступа и относительной иммунной привилегии последней. Сообщалось, что вирусные векторы, такие как аденовирус, ретровирус и лентивирус, эффективно переносят гены в роговицу, несмотря на опасения по поводу безопасности и иммуногенности. Аденовирус и ретровирус были эффективны только в течение коротких периодов с легкими или тяжелыми воспалительными реакциями. Однако оба этих вектора имеют ограниченное применение для генной терапии роговицы из-за их неспособности преобразовывать клетки с низким или неделящимся потенциалом, такие как эндотелий роговицы и кератоциты. Аденоассоциированные вирусные и инактивированные лентивирусные векторы являются лучшими способами доставки генов в кератоциты роговицы и эндотелий из-за их способности встраиваться в медленно или слабоделящиеся клетки и обеспечивать долгосрочную экспрессию трансгена [59]. Существуют различные методы генной терапии, такие как местное введение, интрастромальная инъекция, субконъюнктивальная инъекция, электропорация, сонопорация и генная пушка. Идеальная методика предусматривает доставку вектора в точное место с минимальным повреждением роговицы. Невирусные векторы включают плазмидную ДНК, липиды, полимеры, наночастицы, которые считаются более безопасными, но менее эффективными, чем вирусные векторы [59]. Электропорация — это невирусный метод, при котором поры в клеточных мембранах формируются с помощью электрических импульсов, и его можно

использовать *in vitro* или *in vivo* для доставки больших конструкций ДНК в клетки. Сообщалось о минимальной гибели клеток и незаметном изменении плотных контактов, однако его эффективность значительно ниже, чем у вирусных векторов. Сонопорация — это еще один невирусный метод, который использует ультразвуковые волны для доставки ДНК к ядру клеток путем образования пор в плазматической мембране клеток. Сообщалось об успешной доставке гена *in vitro*, а также *in vivo* роговицы кроликов с использованием сонопорации в сочетании с микропузырьками [60]. Генная пушка — это биобаллистический невирусный метод переноса генов, в котором используются частицы тяжелых металлов микронного размера, такие как вольфрам, золото и серебро, покрытые ДНК. Генная пушка использует механическую или макростатическую (центростремительную, магнитную или электростатическую) силу для доставки покрытых ДНК частиц в клетки и ткани с высокой скоростью [60]. Генная терапия неоваскуляризации роговицы изучается более 10 лет и дает многообещающие результаты. Исследования сосредоточены на трансгенах, нацеленных на VEGF, таких как VEGFR, эндостатин, ангиостатин, декорин, PEDF и вазохибин-1 [59]. Субконъюнктивальную инъекцию рекомбинантного аденоассоциированного вирусного вектора, экспрессирующего человеческий ангиостатин, изучали на модели крыс с химически индуцированной неоваскуляризацией роговицы. При векторной терапии геном человеческого ангиостатина наблюдалось снижение неоваскуляризации на 56,6% по сравнению с контрольными группами, которым вводили пустой вектор [61]. Кроме того, в исследовании S. Zhou и соавт. [62] показано, что субконъюнктивальная инъекция аденовируса, экспрессирующего вазохибин-1, значительно снижает индуцированную химическим ожогом неоваскуляризацию роговицы мышей. Одним из немногих векторных препаратов, вышедших из экспериментальных в клинические исследования, является аганирсен (GS-101) — антимысловый олигонуклеотид из 25 оснований (5'-TATCCGGAGGGCTCGCCATGCTGCT-3'), который ингибирует экспрессию матричной РНК субстрата рецептора инсулина-1 (IRS-1) [63]. IRS-1 является членом семейства внутриклеточных белков, которые связываются с множеством рецепторов, включая VEGFR2. Генетический нокаут IRS-1 у мышей снижает ангиогенез, а на моделях мышей было показано, что аганирсен снижает экспрессию VEGF-A. В данном исследовании эффект сохранялся в течение 180 дней, при этом в группе терапии препарат уменьшил относительную площадь неоваскуляризации через 90 дней на 26,2% по сравнению с группой плацебо, а также снизил потребность в трансплантации [63]. Несмотря на хорошую переносимость препарата, необходимы дальнейшие исследования на предмет долгосрочной безопасности. Лекарство может оказаться полезным в условиях, когда отказ от долгосрочной стероидной терапии является приоритетом.

Генно-инженерные технологии. В данном обзоре мы не ставили перед собой задачу описать развивающиеся технологии культивирования стволовых клеток и модуляции их дифференцировки с целью последующей замены поврежденной (в том числе неоваскуляризированной) роговицы биоинженерными конструкциями. Однако считаем нужным сообщить об официально одобренном в 2015 г. Европейским союзом тканеинженерном продукте Holoclar. Holoclar представляет собой размноженные *ex vivo* аутологичные эпителиальные клетки роговицы человека, содержащие стволовые клетки. Данная тканеинженерная конструкция может быть средством терапии пациентов с тяжелым дефицитом лимбальных клеток, который является одной из при-

чин неоваскуляризации роговицы после химических ожогов. В 2010 г. проведено исследование, в котором 112 пациентов с лимбальной недостаточностью после применения Holoclar получили удовлетворительный эффект в 77% случаев [64]. От первых публикаций до выхода на рынок данного тканеинженерного продукта прошло более 25 лет. Однако актуальность проблемы и потребность в замене роговицы и ее слоев могут выступить катализатором в одобрении и принятии (регулирующими органами) решений в поддержку инновационных биоинженерных продуктов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день понимание молекулярных и генетических механизмов неоваскуляризации роговицы, достигнутое благодаря более чем 100-летним исследованиям ученых всего мира, позволяет в большей степени адекватно оценить сложность и многофакторность процесса. Знание причин и путей, индуцирующих неоваскуляризацию, позволяет специалистам с большей уверенностью назначать этиотропную и патогенетическую терапию. Возможно, именно доступность, иммунная привилегированность, сравнительная легкость в обследовании и наблюдении за роговицей, ее патологическими процессами будут являться факторами, способствующими применению векторных и биоинженерных технологий в офтальмологии.

Литература/References

- Lee P, Wang CC, Adamis AP. Ocular Neovascularization. *Survey of Ophthalmology*. 1998; 43 (3): 245–69. doi: 10.1016/s0039-6257(98)00035-6
- González-Andrades M., Garzón I, Gascón MI, et al. Sequential development of intercellular junctions in bioengineered human corneas. *J Tissue Eng Regen Med*. 2009; (3): 442–9. doi: 10.1002/term.178
- Qazi Y, Wong G, Monson B, Stringham J, Ambati BK. Corneal transparency: Genesis, maintenance and dysfunction. *Brain Research Bulletin*. 2010; 81 (2–3): 198–210. doi: 10.1016/j.brainresbull.2009.05.019
- Oldman JN, Benedek GB. The relationship between morphology and transparency in the non-swelling corneal stroma of the shark. *Invest Ophthalmology*. 1967; 6 (6): 574–600.
- Lim JJ. Na⁺ transport across the rabbit corneal epithelium. *Curr Eye Res*. 1981; 1 (4): 255–8. doi: 10.3109/02713688109001856
- Lim JJ, Ussing HH. Analysis of presteady-state Na⁺ fluxes across the rabbit corneal endothelium. *J Membrane Biol*. 1982; (65): 197–204. https://doi.org/10.1007/bf01869963
- Stiemke MM, Edelhauser HF, Geroski DH. The developing corneal endothelium: correlation of morphology, hydration, and Na/K ATPase pump site density. *Curr Eye Res*. 1991; 10 (2): 145–56. https://doi.org/10.3109/02713689109001742
- Edelhauser HF. Castroviejo lecture: the resiliency of the corneal endothelium to refractive and intraocular surgery. *Cornea*. 2000; 19 (3): 263–73. https://doi.org/10.1097/00003226-200005000-00002
- Armitage WJ, Dick AD, Bourne WM. Predicting endothelial cell loss and long-term corneal graft survival. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003; 44 (3): 326–31. https://doi.org/10.1167/iovs.02-1255
- Matsuda M, Yee RW, Edelhauser HF. Comparison of the corneal endothelium in an American and a Japanese population. *Arch Ophthalmology*. 1985; 103 (1): 68–70. https://doi.org/10.1001/archoph.1985.0105000072023
- Kvanta A. Ocular angiogenesis: the role of growth factors. *Acta Ophthalmol Scand*. 2006; 84 (3): 282–8. https://doi.org/10.1111/j.1600-0420.2006.00659.x
- Burger PC, Chandler DB, Klintworth GK. Corneal neovascularization as studied by scanning electron microscopy of vascular casts. *Lab Invest*. 1983; 48 (2): 169–80.
- Zhang S X, Ma J. Ocular neovascularization: Implication of endogenous angiogenic inhibitors and potential therapy. *Prog Retin Eye Res*. 2007; 26 (1): 1–37. doi: 10.1016/j.preteyeres.2006.09.002
- Menzel-Severing J. Emerging techniques to treat corneal neovascularisation. *Eye*. 2011; 26 (1): 2–12. doi: 10.1038/eye.2011.246
- Liesegang TJ. Physiologic changes of the cornea with contact lens wear. *CLAO J*. 2002; 28 (1): 12–27. PMID: 11838985.
- Wuest T, Zheng M, Efstathiou S, et al. The herpes simplex virus-1 transactivator infected cell protein-4 drives VEGF-A dependent neovascularization. *PLoS Pathog*. 2011; 7 (10): e1002278. https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1002278
- Zheng M, Deshpande S, Lee S, Ferrara N, Rouse BT. Contribution of vascular endothelial growth factor in the neovascularization process during the pathogenesis of herpetic stromal keratitis. *J Virol*. 2001; 75 (20): 9828–35. 2001. https://doi.org/10.1128/JVI.75.20.9828-9835.2001
- Philipp W, Speicher L, Humpel C. Expression of vascular endothelial growth factor and its receptors in inflamed and vascularized human corneas. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2000; 41 (9): 2514–22.
- Penn JS, Madan A, Caldwell RB, et al. Vascular endothelial growth factor in eye disease. *Prog Retin Eye Res*. 2008; 27 (4): 331–71. https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2008.05.001
- Chung ES, Chauhan SK, Jin Y, et al. Contribution of macrophages to angiogenesis induced by vascular endothelial growth factor receptor-3-specific ligands. *Am J Pathol*. 2009; 175 (5): 1984–92. https://doi.org/10.2353/ajpath.2009.080515
- Clements JL, Dana R. Inflammatory corneal neovascularization: etiopathogenesis. *Semin Ophthalmol*. 2011; 26 (4–5): 235–45. doi: 10.3109/08820538.2011.588652
- Itoh N, Ornitz DM. Evolution of the FGF and FGFR gene families. *Trends Genet*. 2004; 20 (11): 563–9. https://doi.org/10.1016/j.tig.2004.08.007
- Xuan M, Wang S, Liu X, et al. Proteins of the corneal stroma: importance in visual function. *Cell Tissue Res*. 2016; 364 (1): 9–16. https://doi.org/10.1007/s00441-016-2372-3
- Cui N, Hu M, Khalil RA. Biochemical and biological attributes of matrix metalloproteinases. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2017; 147: 1–73. https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2017.02.005
- Shi W, Liu J, Li M, Gao H, Wang T. Expression of MMP, HPSE, and FAP in stroma promoted corneal neovascularization induced by different etiological factors. *Curr Eye Res*. 2010; 35 (11): 967–77. https://doi.org/10.3109/02713683.2010.502294
- Samolov B, Steen B, Seregard S, et al. Delayed inflammation-associated corneal neovascularization in MMP-2-deficient mice. *Exp Eye Res*. 2005; 80 (2): 159–66. https://doi.org/10.1016/j.exer.2004.08.023
- Wells JM, Gaggari A, Blalock JE. MMP generated Matrikines. *Matrix Biol*. 2015; 44–6: 122–9. https://doi.org/10.1016/j.matbio.2015.01.016
- Holmes DI, Zachary I. The vascular endothelial growth factor (VEGF) family: angiogenic factors in health and disease. *Genome Biol*. 2005; 6 (2): 209. https://doi.org/10.1186/gb-2005-6-2-209
- Jo N, Mailhos C, Ju M, et al. Inhibition of platelet-derived growth factor B signaling enhances the efficacy of anti-vascular endothelial growth factor therapy in multiple models of ocular neovascularization. *Am J Pathol*. 2006; 168 (6): 2036–53. doi: 10.2353/ajpath.2006.050588
- Fu Y-C, Xin Z-M. Inhibited corneal neovascularization in rabbits following corneal alkali burn by double-target interference for VEGF and HIF-1α. *Biosci Rep*. 2019; 39 (1): BSR20180552. doi: 10.1042/BSR20180552
- Han K-Y, Dugas-Ford J, Lee H, et al. MMP14 cleavage of VEGFR1 in the cornea leads to a VEGF-trap antiangiogenic effect. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015; 56 (9): 5450–6. https://doi.org/10.1167/iovs.14-16248
- Strasly M, Cavallo F, Geuna M, et al. IL-12 inhibition of endothelial cell functions and angiogenesis depends on lymphocyte-endothelial cell cross-talk. *J Immunol*. 2001; 166 (6): 3890–9. https://doi.org/10.4049/jimmunol.166.6.3890
- Lai L-J, Xiao X, Wu JH. Inhibition of corneal neovascularization with endostatin delivered by adeno-associated viral (AAV) vector in a mouse corneal injury model. *J Biomed Sci*. 2007; 14 (3): 313–22. https://doi.org/10.1007/s11373-007-9153-7
- Qi JH, Ebrahimi Q, Moore N, et al. A novel function for tissue inhibitor of metalloproteinases-3 (TIMP3): inhibition of angiogenesis by blockage of VEGF binding to VEGF receptor-2. *Nat Med*. 2003; 9 (4): 407–15. https://doi.org/10.1038/nm846
- Hosseini H, Nowroozzadeh MH, Salouti R, et al. Anti-VEGF therapy with bevacizumab for anterior segment eye disease. *Cornea*. 2012; 31 (3): 322–34. https://doi.org/10.1097/ico.0b013e31822480f9
- Cursiefen C, Colin J, Dana R, et al. Consensus statement on indications for anti-angiogenic therapy in the management of corneal diseases associated with neovascularization: outcome of an expert roundtable. *Br J Ophthalmol*. 2012; 96 (1): 3–9. https://doi.org/10.1136/bjo.2011.204701
- You IC, Kang IS, Lee SH, Yoon KC. Therapeutic effect of subconjunctival injection of bevacizumab in the treatment of corneal neovascularization. *Acta Ophthalmol*. 2009; 87 (6): 653–8. https://doi.org/10.1111/j.1755-3768.2008.01399.x
- Maddula S, Davis DK, Maddula S, Burrow MK, Ambati BK. Horizons in therapy for corneal angiogenesis. *Ophthalmology*. 2011; 118 (3): 591–9. https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2011.01.041
- Qazi Y, Wong G, Monson B, Stringham J, Ambati BK. Corneal transparency: genesis, maintenance and dysfunction. *Brain Res. Bull*. 2010; 81 (2–3): 198–210. https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2009.05.019
- Koenig Y, Bock F, Horn F, et al. Short- and long-term safety profile and efficacy of topical bevacizumab (Avastin) eye drops against corneal neovascularization.

- Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2009; 247 (10): 1375–82. <https://doi.org/10.1007/s00417-009-1099-1>
41. Bock F, König Y, Kruse F, Baier M, Cursiefen C. Bevacizumab (Avastin) eye drops inhibit corneal neovascularization. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2008; 246 (2): 281–4. <https://doi.org/10.1007/s00417-007-0684-4>
 42. DeStafeno JJ, Kim T. Topical bevacizumab therapy for corneal neovascularization. *Arch. Ophthalmol.* 2007; 125 (6): 834–6. <https://doi.org/10.1001/archophth.125.6.834>
 43. Jarrin E, Ruiz-Casas D, Mendiivil A. Efficacy of bevacizumab against interface neovascularization after deep anterior lamellar keratoplasty. *Cornea.* 2012; 31 (2): 188–90. <https://doi.org/10.1097/ico.0b013e31820ca19e>
 44. Maddula S, Davis DK, Maddula S, Burrow MK, Ambati BK. Subconjunctival bevacizumab injection for corneal neovascularization. *Cornea.* 2008; 27 (2): 142–7. <https://doi.org/10.1097/ico.0b013e318159019f>
 45. Kim SW, Ha BJ, Kim EK, Tchah H, Kim TI. The effect of topical bevacizumab on corneal neovascularization. *Ophthalmology.* 2008; 115 (6): e 33–8. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2008.02.013>
 46. Dursun A, Arici MK, Dursun F, et al. Comparison of the effects of bevacizumab and ranibizumab injection on corneal angiogenesis in an alkali burn induced model. *Int J Ophthalmol.* 2012; 5 (4): 448–51. <https://doi.org/10.3980/j.issn.2222-3959.2012.04.08>
 47. Sella R, Gal-Or O, Livny E, et al. Efficacy of topical aflibercept versus topical bevacizumab for the prevention of corneal neovascularization in a rat model. *Exp Eye Res.* 2016; 146: 224–32. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2016.03.021>
 48. Totan Y, Aydin E, Cekiç O, et al. Effect of caffeic acid phenethyl ester on corneal neovascularization in rats. *Curr Eye Res.* 2001; 23 (4): 291–7. <https://doi.org/10.1076/ceyr.23.4.291.5453>
 49. Aydin E, Kivilcim M, Peyman GA, et al. Inhibition of experimental angiogenesis of cornea by various doses of doxycycline and combination of triamcinolone acetate with low-molecular-weight heparin and doxycycline. *Cornea* 2008 May; 27 (4): 446–53. doi: 10.1097/ICO.0b013e3181605ff9
 50. Yoeruek E, Ziemssen F, Henke-Fahle S, et al. Tübingen Bevacizumab Study Group. Safety, penetration and efficacy of topically applied bevacizumab: evaluation of eyedrops in corneal neovascularization after chemical burn. *Acta Ophthalmol.* 2008; 86 (3): 322–8. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0420.2007.01049.x>
 51. You IC, Kang IS, Lee SH, Yoon KC. Therapeutic effect of subconjunctival injection of bevacizumab in the treatment of corneal neovascularization. *Acta Ophthalmol.* 2009; 87 (6): 653–8. <https://doi.org/10.1111/j.1755-3768.2008.01399.x>
 52. Hos D, Saban DR, Bock F, et al. Suppression of inflammatory corneal lymphangiogenesis by application of topical corticosteroids. *Arch Ophthalmol.* 2011; 129 (4): 445–52. <https://doi.org/10.1001/archophthol.2011.42>
 53. Nakao S, Hata Y, Miura M, et al. Dexamethasone inhibits interleukin-1β-induced corneal neovascularization: role of nuclear factor-κB-activated stromal cells in inflammatory angiogenesis. *Am J Pathol.* 2007; 171 (3): 1058–65. <https://doi.org/10.2353/ajpath.2007.070172>
 54. Hos D, Saban DR, Bock F, et al. Suppression of inflammatory corneal lymphangiogenesis by application of topical corticosteroids. *Arch Ophthalmol.* 2011; 129 (4): 445–52. <https://doi.org/10.1001/archophthol.2011.42>
 55. Utine CA, Stern M, Akpek EK. Clinical review: topical ophthalmic use of cyclosporin A. *Ocul Immunol Inflamm.* 2010; 18 (5): 352–61. <https://doi.org/10.3109/09273948.2010.498657>
 56. Nomoto H, Shiraga F, Kuno N, et al. Pharmacokinetics of bevacizumab after topical, subconjunctival, and intravitreal administration in rabbits. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009; 50 (10): 4807–13. <https://doi.org/10.1167/iovs.08-3148>
 57. Chen WL, Lin CT, Lin NT, et al. Subconjunctival injection of bevacizumab (avastin) on corneal neovascularization in different rabbit models of corneal angiogenesis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009; 50 (4): 1659–65. <https://doi.org/10.1167/iovs.08-1997>
 58. Hashemian MN, Zare MA, Rahimi F, Mohammadpour M. Deep intrastromal bevacizumab injection for management of corneal stromal vascularization after deep anterior lamellar keratoplasty, a novel technique. *Cornea.* 2011; 30 (2): 215–8. <https://doi.org/10.1097/ico.0b013e3181e291a6>
 59. Mohan RR, Tovey JC, Sharma A, Tandon A. Gene therapy in the cornea: 2005–present. *Prog. Retin Eye Res.* 2012; 31 (1): 43–64. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2011.09.001>
 60. He Z, Pipparelli A, Manissolle C, et al. Ex vivo gene electrotransfer to the endothelium of organ cultured human corneas. *Ophthalmic Res.* 2010; 43 (1): 43–55. <https://doi.org/10.1159/000246577>
 61. Cheng HC, Yeh SI, Tsao YP, Kuo PC. Subconjunctival injection of recombinant AAV-angiostatin ameliorates alkali burn induced corneal angiogenesis. *Mol Vis.* 2007; 13: 2344–52.
 62. Zhou SY, Xie ZL, Xiao O, et al. Inhibition of mouse alkali burn induced-corneal neovascularization by recombinant adenovirus encoding human vasohibin-1. *Mol Vis.* 2010; 16: 1389–98.
 63. Cursiefen C, Viaud E, Bock F, et al. Aganirsens Antisense Oligonucleotide eye drops inhibit keratitis-induced corneal neovascularization and reduce need for transplantation: The I-CAN study. *Ophthalmology.* 2014; 121 (9): 1683–92. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2014.03.038>
 64. Rama P, Matuska S, Paganoni G, et al. Limbal stem-cell therapy and long-term corneal regeneration. *N Engl J Med.* 2010; 363 (2): 147–55. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0905955>

Вклад авторов в работу: Г.Ш. Аржиматова — редактирование статьи, одобрение окончательной версии для публикации; Э.А. Салихов — написание статьи; М.Ю. Шемякин — сбор литературных данных, их анализ и интерпретация.

Authors' contribution: G.S. Arzhimatova — editing of the article and approval of the final version of the article for publication; E.A. Salikhov — writing of the article; M.Y. Shemyakin — literature data collection, analysis and interpretation.

Поступила: 28.02.2022. *Переработана:* 16.03.2022. *Принята к печати:* 23.03.2022
Originally received: 28.02.2022. *Final revision:* 16.03.2022. *Accepted:* 23.03.2022

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

¹ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1, Москва, 125993, Россия

² Московский городской офтальмологический центр (МГОЦ) ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина» департамента здравоохранения Москвы, 2-й Боткинский пр-д, д. 5, Москва, 125284, Россия
Гулзхиян Швекетовна Аржиматова — канд. мед. наук, доцент кафедры офтальмологии¹, руководитель офтальмологического центра², ORCID 0000-0001-9080-3170

Эльдар Амирович Салихов — канд. мед. наук, заведующий офтальмологическим отделением № 60², ORCID 0000-0002-7101-5782

Матвей Юрьевич Шемякин — врач-офтальмолог офтальмологического отделения № 64 МГОЦ², ORCID 0000-0003-1537-1405

Для контактов: Матвей Юрьевич Шемякин,
matvei.shemyakin@gmail.com

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

² Moscow City Ophthalmological Center, S.P. Botkin Hospital, 5, 2nd Botkinsky Drive, Moscow, 125284, Russia

Gulzhiyan Sh. Arzhimatova — Cand. of Med. Sci., associate professor¹, head², ORCID 0000-0001-9080-3170

Eldar A. Salikhov — Cand. of Med. Sci., head of ophthalmology department No. 60², ORCID 0000-0002-7101-5782

Matvey Yu. Shemyakin — ophthalmologist of the ophthalmological department No. 64², ORCID 0000-0003-1537-1405

Contact information: Matvey Yu. Shemyakin,
matvei.shemyakin@gmail.com

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-2-160-165>



Модифицирующее лечение дегенеративных заболеваний сетчатки.

Часть 1. Адаптивная и неадаптивная пластичность сетчатки

М.В. Зуева✉, Н.В. Нероева, Л.А. Катаргина, А.Н. Журавлева, В.И. Котелин, И.В. Цапенко, Д.В. Фадеев

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

Структурная пластичность сетчатки проявляется при ее повреждении различной природы, ответ на которое во многих случаях идентичен на клеточном и молекулярном уровне, включает сходный набор клеточных сигналов и ассоциируется с изменением структуры сетчатки и ремоделированием схемы нейронных соединений. В обзоре обсуждаются общие признаки и специфические особенности адаптивной и неадаптивной ретинальной пластичности, характеризующие такие заболевания, как глаукома, возрастная макулярная дегенерация, пигментный ретинит, диабетическая ретинопатия и ретинопатия недоношенных. С учетом общности признаков нейродегенерации и ретинальной пластичности при заболеваниях головного мозга и сетчатки для сохранения связности структуры и функции сетчатки во многих случаях могут применяться сходные терапевтические стратегии, которые останавливают или замедляют клиническую эволюцию заболевания либо путем подавления первичных событий, либо путем усиления компенсаторных и регенеративных механизмов в нервной ткани. Во 2-й части обзора будут представлены методы модифицирующей терапии дегенеративных заболеваний сетчатки, основанные на нейропластичности.

Ключевые слова: адаптивная и неадаптивная пластичность сетчатки; нейродегенеративные заболевания; нейропротекция; нейрореабилитация

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Зуева М.В., Нероева Н.В., Катаргина Л.А., Журавлева А.Н., Котелин В.И., Цапенко И.В., Фадеев Д.В. Модифицирующее лечение дегенеративных заболеваний сетчатки. Часть 1. Адаптивная и неадаптивная пластичность сетчатки. Российский офтальмологический журнал. 2023; 16 (2): 160-5. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-2-160-165>

Modifying treatment of degenerative retinal diseases.

Part 1. Adaptive and non-adaptive retinal plasticity

Marina V. Zueva✉, Natalia V. Neroeva, Ludmila A. Katargina, Anastasia N. Zhuravleva, Vladislav I. Kotelin, Irina V. Tsapenko, Denis V. Fadeev

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

Retinal structural plasticity is manifested in multiple damages of the retina. In many cases, the response to these damages is identical at both the cellular and molecular levels, involves similar sets of cellular signals, and is associated with a change in the structure of the retina and remodeling of the neural connections. The review discusses the common and specific features of adaptive and non-adaptive retinal plasticity, which characterize glaucoma, age-related macular degeneration, retinitis pigmentosa, diabetic retinopathy, and retinopathy of prematurity.

Given the common features of neurodegeneration and retinal plasticity in brain and retinal diseases, similar therapeutic strategies can be used in many cases to preserve the structure connectivity and retinal function, which stop or slow down the clinical evolution of the disease by either suppressing primary events or enhancing compensatory and regenerative mechanisms in the nervous tissue. Part 2 of the review will present neuroplasticity-based modifying therapy methods for retinal degenerative diseases.

Keywords: adaptive and non-adaptive retinal plasticity; neurodegenerative diseases; modifying treatment, neuroprotection; neurorehabilitation

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Financial disclosure: authors have no financial or property interest in any material or method presented.

For citation: Zueva M.V., Neroeva N.V., Katargina L.A., Zhuravleva A.N., Kotelin V.I., Tsapenko I.V., Fadeev D.V. Modifying treatment of degenerative retinal diseases. Part 1. Adaptive and non-adaptive retinal plasticity. Russian ophthalmological journal. 2023; 16 (2): 160-5 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-2-160-165>

Нейродегенеративные аспекты связанных с возрастом заболеваний сетчатки. Заболевания сетчатки, такие как возрастная макулярная дегенерация (ВМД), глаукома, пигментный ретинит (ПР) и диабетическая ретинопатия (ДР), признаны ведущими причинами нарушения зрения и слепоты во всем мире. Воспаление, окислительный стресс и активация апоптотических путей являются общими признаками этих заболеваний. Реакция глиальных клеток (астроцитов, клеток Мюллера и микроглии) на повреждение имеет решающее значение для поддержания структурной и функциональной целостности сетчатки или, наоборот, прогрессирования дегенерации. Несмотря на определенные успехи в разработке новых методов терапии [1, 2], лечение в основном носит симптоматический характер. Отсутствие эффективной лекарственной терапии этих заболеваний требует расширения представлений об их патогенезе и выявления новых мишеней и стратегий терапии [3].

Глаукомная оптическая нейропатия (ГОН) — прогрессирующая дегенерация зрительного нерва специфически характеризует глаукомный процесс, представляющий собой нейродегенеративное заболевание сетчатки и имеющий общие признаки с нейродегенеративными заболеваниями головного мозга [4–8]. Интересно, что другое возрастное заболевание — ВМД — также ассоциируется с более высоким риском снижения когнитивных функций и деменции по сравнению с физиологическим старением [9, 10]. Нейродегенеративные аспекты хорошо документированы при ДР, для которой показано раннее начало нейродегенерации [11, 12].

Массивная дегенерация фоторецепторов при ПР приводит к прогрессирующему сужению поля зрения и утрате зрительных функций [13]. При ПР развивается аберрантная спонтанная активность ганглиозных клеток сетчатки [14–16]. Кроме того, патологический ритм спонтанной нейрональной активности обнаружен в головном мозге животных с моделью ПР [17]. Обнаружено также уменьшение объема серого вещества в затылочной коре при этом наследственном заболевании сетчатки [18, 19].

Нейропластичность сетчатки и модифицирующее лечение. При нейродегенеративных заболеваниях для защиты и восстановления структуры и функции нервной ткани широко используют различные методы нейропротекции и нейрореабилитации (в литературе называемые также нейровосстановлением). Разрабатываются технологии и методы терапии, основанные на присущем мозгу и сетчатке, как части ЦНС, свойству пластичности — способности меняться при изменении входных сигналов от внутренней или внешней среды [20–23]. Стимулирование восстановительных способностей нервной ткани будет способствовать восстановлению поврежденных нейронных сетей или построению новых путей для компенсации функционального дефицита.

К технологиям терапии, основанным на пластичности сетчатки, относятся методы так называемого модифицирующего лечения.

Модифицирующим называют лечение, которое замедляет клиническую эволюцию нейродегенеративного заболевания, достигается этот результат либо путем подавления первичных событий (нейропротекция), либо путем усиления компенсаторных и регенеративных механизмов в нервной ткани (нейровосстановление) [24]. Нейропротекция и нейрореабилитация составляют различные аспекты модифицирующего лечения. Методы нейропротекции и нейровосстановления используют общие молекулярные медиаторы, такие как нейротрофические факторы, нейротрансмиттеры, каскады внутриклеточной сигнализации. Разница подходов состоит в том, что на ранних (доклинических) стадиях нейродегенеративных заболеваний в ЦНС развиваются позитивные изменения, характеризующие адаптивную пластичность, которые направлены на защиту и сохранение структуры и функции нервной ткани. Поэтому активирующая адаптивную пластичность нейропротекторная терапия, примененная на доклинической стадии, может эффективно противостоять первичным событиям в нейродегенерации, останавливая или замедляя прогрессирование болезни. На более продвинутых стадиях, с гибелью нейронов и нарушением их структурной и функциональной связности, пластические изменения носят характер неадаптивной пластичности. Неадаптивная пластичность не способна восстановить нарушенные связи и функции нервной ткани, и важнейшей задачей терапевтического воздействия становится усиление компенсаторных и регенеративных механизмов.

Признаки пластичности сетчатки при нейродегенеративных заболеваниях. Синаптические соединения в сетчатке позвоночных очень пластичны и динамически регулируются освещением окружающей среды и циркадными ритмами с помощью активируемых светом нейромодуляторов [25]. Сети электрически связанных нейронов образуют пластичные реконфигурируемые цепи, которые играют ключевую роль в передаче и обработке зрительной информации. С другой стороны, щелевые контакты играют роль в прогрессирующей гибели клеток и аберрантной активности, наблюдаемой при различных патологических состояниях. Таким образом, щелевые соединения образуют потенциальные мишени для новых методов нейропротекторного лечения нейродегенеративных заболеваний сетчатки, например глаукомы и ишемической ретинопатии [25].

Структурная пластичность сетчатки проявляется при развитии различных заболеваний [26]. Современные методы нейровизуализации ламинарной структуры сетчатки позволяют идентифицировать и анализировать тонкие морфологические изменения и аномальные соединения нейронов.

На уровне внутренней пограничной мембраны такие заболевания, как глаукома, приводят к повреждению дендритов и аксонов ганглиозных клеток (ГК) сетчатки, которые теряют синаптические связи и становятся апоптотическими. На уровне наружной пограничной мембраны при ВМД тесное взаимодействие фоторецепторов с пигментным эпителием сетчатки (РПЭ) нарушается из-за друз, приводя к отслойке и гибели клеток РПЭ. Фоторецепторы укорачивают наружные сегменты и дегенерируют.

Пигментный ретинит. Сегодня детально описаны проявления пластичности сетчатки при ПР. Палочковые биполярные клетки (БК) после деафферентации создают новые синапсы с фоторецепторами, однако при таком тяжелом наследственном заболевании, каким является ПР, после дегенерации фоторецепторов БК и другие нейроны сетчатки проявляют неадаптивный пластический ответ, приводящий к изменению схемы синаптических контактов в сетчатке с формированием aberrантных соединений [27]. Негативное (неадаптивное) ремоделирование усложняет создание биполярными функциональных синапсов с фоторецепторами и может быть одним из ограничений клинической эффективности стратегий протезирования сетчатки. Исследования на мышинных моделях фоторецепторных дегенераций показали, что синаптическая дисфункция часто предшествует дегенерации фоторецепторов и аномальный синаптический вход от фоторецепторов к БК вызывает гиперактивность нейронных контуров во внутренней сетчатке. Даун-регуляция и неправильная локализация пре- и постсинаптических участков в наружном плексиформном слое (НПС) предшествуют дегенерации фоторецепторов у *rd1* [28], *rd10* [29] и *Crx*^{-/-} мышей [30, 31]. В дендритах БК мышей *rd1* и *rd10* до начала развития фоторецепторной дегенерации обнаруживается дефицит сигнализации глутаматных рецепторов [29]. Интересно, что локализация mGluR6-рецепторов на ON колбочковых БК нарушается также при выращивании животных в темноте [32]. Напротив, возрастание экспрессии 2 субъединиц глутаматного рецептора обнаружено при вызванной светом дегенерации сетчатки взрослых мышей, уровни которых возвращались к норме через 30 сут после светового повреждения [33]. Таким образом, синаптическая пластичность является ранним событием при разных дегенерациях сетчатки и аномальные паттерны активности нейронов сетчатки могут определять дисфункцию контактов в НПС.

В нормальной сетчатке дендриты палочковых биполяров не образуют синаптические соединения с колбочками. Однако они формируют синапсы с колбочками в сетчатках *rd1* и *Crx*^{-/-} мышей [34, 35]. С другой стороны, колбочковые БК формируют эктопические синапсы с палочками у нокаутных мышей *Cnga3*^{-/-}, колбочки которых не способны отвечать на свет [36]. Эктопические синапсы в норме не формируются между БК и фоторецепторами, но они наблюдаются в дегенерирующих сетчатках, когда и палочки, и колбочки нефункциональны, то есть создание неправильных эктопических синапсов отражает попытку БК восстановить утраченный вход от фоторецепторов [36]. Потеря входов от фоторецепторов продуцирует aberrантную ритмическую гиперактивность во внутренней сетчатке, увеличивая освобождение глутамата из БК [14, 37]. У мышей с дегенерацией сетчатки *Crx*^{-/-} возрастание активности ГК усиливает формирование возбуждающих синапсов на их дендритах [38]. В сетчатках мышей *rd1* также обнаружено возрастание уровней глутаматного рецептора 1, ГАМК-рецептора $\alpha 1$ и субъединиц глицинового рецептора $\alpha 1/\alpha 2$ [39]. Напротив, образование возбуждающих синапсов снижается в сетчатках трансгенных мышей, у которых освобождение глутамата из ON-БК ингибируется экспрессией тетанотоксина [40].

Таким образом, начальные этапы дегенерации сетчатки включают аномальную синаптическую передачу между фоторецепторами и БК. Эти ранние изменения в наружном плексиформном слое влияют не только на развитие дендритных ветвлений горизонтальных клеток и биполяров, но также приводят к ритмической гиперактивности внутренней сетчатки. Изменения активности внутренней сетчатки в свою очередь влияют на формирование синапсов между БК и ГК в критические периоды развития.

Возрастная макулярная дегенерация. События, характеризующие ремоделирование сетчатки, такие как прорастание нейрональных отростков и модификация синаптических соединений, являются важными элементами и ранними событиями нейрональной дегенерации разной этиологии и могут играть важную роль в восстановлении нервной ткани взрослого человека после повреждения. Подобные пластические процессы, в частности, описаны при развитии сухой формы ВМД. R. Sullivan и соавт. [41] сравнивали структуру сетчатки здоровых лиц и пациентов с сухой ВМД в различных зонах: центральной, средней периферической и дальней периферической. Обнаружено, что, в отличие от сетчатки здорового человека того же возраста, при ВМД большое количество синапсов фоторецепторов во всех ретинальных зонах втягивается из наружного плексиформного в наружный ядерный слой. Это стимулирует рост дендритов постсинаптических БК также по всей сетчатке и последующее преобразование схемы (ремоделирование) синаптических контактов между фоторецепторами и БК. Таким образом, при ВМД анатомические изменения сетчатки, характеризующие ее структурную пластичность, развиваются при всех эксцентриситетах, а не только в макулярной области.

С другой стороны, отмечено, что при разрушении фоторецепторов фотокоагуляцией палочки и колбочки в сетчатке кролика в течение нескольких недель перемещаются в зону абляции, уменьшая слепое пятно при скотопической и фотопической яркости [42]. В процессе восстановления сетчатки после ее повреждения ответы на деафферентацию палочковых и колбочковых БК резко различаются. Если палочковые БК расширяют дендритное ветвление, образуя новые синапсы со здоровыми фоторецепторами вне очага поражения, тем самым способствуя восстановлению зрительной функции, то колбочковые БК не производят реструктуризацию дендритов. Очевидно, типы БК, представляющие различные зрительные пути, по-разному реагируют на потерю фоторецепторов перестройкой своего дендритного ветвления. Факт, что сохранные нейроны взрослой сетчатки при сухой ВМД способны образовывать новые синапсы [41], может быть критично важным для обоснования новых методов восстановления поврежденной сетчатки, тем более что сегодня не существует одобренной терапии для лечения сухой формы ВМД и географической атрофии. Никакие методы не могут восстановить поврежденный РПЭ или фоторецепторы, а существующие и разрабатываемые подходы к лечению ВМД способны только предотвратить и замедлить прогрессирование атрофии. Окислительный стресс, отложение липофусцина, хроническое воспаление и недостаточность хориоидального кровотока играют важную роль в патогенезе сухой ВМД и представляют собой возможные цели для новых методов лечения [43]. Большое количество лекарственных препаратов проходит клинические испытания, однако лишь немногие из них получают разрешение на применение. Кроме того, необходимо долгосрочное наблюдение для проверки реальной безопасности и эффективности исследуемых препаратов.

Многочисленные свидетельства пластических изменений сетчатки при ВМД говорят в пользу применения

методов нейропротекции для усиления проявлений адаптивной пластичности и улучшения контактов выживших нейронов в наружной сетчатке больных нейродегенеративными заболеваниями, что должно улучшить результаты и существующих, и новых, разрабатываемых методов терапии.

Диабетическая ретинопатия. В настоящее время хорошо документировано, что прогрессирование диабета характеризуется не только классической микрососудистой ДР, но также нейрональной дисфункцией, дегенерацией и реактивным глиозом (глиальной активацией) (цит. по [44]). Апоптоз ГК сетчатки и реактивный глиоз являются наиболее важными гистологическими признаками нейродегенерации сетчатки. Глиальная активация — общий ответ ретиальной глии на повреждение, который характеризуется aberrантной экспрессией глиального фибриллярного кислого белка (GFAP). В нормальной сетчатке этот белок стресса экспрессируется в основном астроцитами и лишь минимально — клетками Мюллера. Однако при диабете клетки Мюллера приобретают существенную GFAP-иммунореактивность, а астроциты, напротив, снижают экспрессию GFAP [45, 46]. Поскольку соседствующие с кровеносными сосудами клетки Мюллера продуцируют факторы, способные модулировать кровоток, проницаемость сосудов и выживание клеток в сетчатке, их повреждение играет существенную роль в патогенезе ранних нарушений микроциркуляции [47]. Кроме того, реактивный глиоз может способствовать гибели нейронов несколькими механизмами, включая глутаматную эксайтотоксичность [48].

Недавние исследования позволили оценить самые ранние пластические события в развитии ДР, приводящие к нейрональной дисфункции еще до выявления микрососудистых изменений и независимо от них. А. Castilho и соавт. [49], используя патч-кламп-запись электрической активности нейронов и двухфотонную Ca^{2+} -визуализацию в срезах сетчатки крысы, исследовали вызванные диабетом изменения в нейронных контурах, составленных палочковыми биполярными и диадой их постсинаптических мишеней — амакриновыми клетками АП и А17, играющих ключевую роль в обработке скотопических сигналов. Амакрины АП направляют сигналы на колбочковые ON- и OFF-БК, а амакрины А17 ингибируют палочковые БК ГАМКергической обратной связью.

В работе [49] показано, что диабет изменяет проводимость синаптических рецепторов палочковых БК на клетках А17, но не АП. Отмечена сниженная проницаемость по Ca^{2+} и узловые расширения на дендритах амакриновых клеток А17 в сетчатках диабетических животных. Поскольку Ca^{2+} -проницаемые рецепторы в А17 опосредуют освобождение синапсами ГАМК, понижение их проницаемости по Ca^{2+} при диабете приводит к уменьшенному высвобождению ГАМК с последующим повышенным высвобождением глутамата из палочковых биполяров.

Это изменение динамики нейронов и схемы нейронных соединений (дисфункция синаптической диады «БК — амакрины») может объяснить снижение динамического диапазона и чувствительности скотопического зрения, наблюдаемое при диабете [49], а также, по нашему мнению, может рассматриваться как проявление адаптивной пластичности сетчатки.

Глаукома. В обзоре [50] обсуждаются существующие представления о пластичности ГК сетчатки. Хорошо документировано специфическое влияние нейротрансмиттеров сетчатки на вертикальный рост и развитие дендритов ГК. Установлено, что входящие сигналы от интернейронов сетчатки необходимы для нормального созревания дендритной

стратификации сетчатки и функций ГК. Существует механистическая связь между зрительной активностью и пластичностью дендритов ГК. Сегодня фокус исследований направлен на выяснение роли активности сетчатки в развитии и поддержании структуры и связности ГК, в том числе в зрелой сетчатке. Защита и восстановление ГК сетчатки и их аксонов являются важным аспектом стабилизации зрительных функций у больных глаукомой [5, 51, 52]. С другой стороны, первичная глаукома имеет признаки нейродегенеративных изменений с нарушением нейронных сетей не только в сетчатке, но и мозге [4, 53]. Поэтому различные стратегии, предотвращающие или замедляющие дегенерацию ГК, могут быть критично важны для сохранения зрительных функций при глаукоме [54]. Самые ранние события в доклинической стадии ГОН включают обрыв дендритов ГК и потерю синапсов во внутренней сетчатке, а также исчезновение аксонных терминалей в латеральном коллатеральном теле (ЛКТ) [53–56].

Функциональная активность ГК (по паттерн-электро-ретинограмме) при начальной глаукоме изменяется намного раньше измеримых изменений толщины слоя нервных волокон сетчатки. Этот «критический период дисфункции», предшествующий гибели аксонов, называют еще пластической стадией, в течение которой изменения зрительных функций могут быть обращены вспять [57]. Сегодня продемонстрированы изменения сложности дендритного ветвления ГК во внутреннем плексиформном слое сетчатки [56, 58] и нейронов в ЛКТ [59]. Документировано исчезновение синапсов [60] и образование новых синапсов в доклинической стадии ГОН [61], которые в глазах с ранней глаукомой являются признаками адаптивной пластичности и могут являться мишенью нейропротекторной терапии. С другой стороны, при поражении фоторецепторов и вследствие этого деафферентации нижележащих нейронов ГК сетчатки частично влияют на развитие геникуло-кортикальных нейронов и в отсутствие ретиального входа. В релейных клетках ЛКТ наблюдается сначала избыточный рост и ветвление дендритов, но затем некоторые ветви удаляются и размер дендритного поля (и сложность ветвления) уменьшается [62].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нейродегенеративные заболевания сетчатки, такие как ВМД, глаукома, ДР и ПР, имеющие различную этиологию и патогенез, имеют сходные клеточные ответы на повреждение сетчатки и идентичные признаки пластичности на клеточном и молекулярном уровне, которые сопровождаются изменением структуры сетчатки с ремоделированием схемы межнейронных соединений. Более глубокое понимание общих признаков и отличительных особенностей нейродегенеративных заболеваний сетчатки, в том числе анатомических и функциональных изменений, необходимо для разработки соответствующих методов лечения этих патологий. Подходы, основанные на пластичности сетчатки, включая кондиционирующие стимулы и некоторые методы максимизации нейропластичности, будут представлены во второй части критического анализа методов модифицирующей терапии.

Литература/References

1. Zhang X, Li S, Tang Y, Guo Y, Gao S. Intractable ocular diseases and treatment progress. *AAPS PharmSciTech*. 2020; 21 (6): 236. doi: 10.1208/s12249-020-01774-1
2. Cheng KJ, Hsieh CM, Nepali K, Liou JP. Ocular Disease Therapeutics. Design and Delivery of Drugs for Diseases of the Eye. *J Med Chem*. 2020; 63 (19): 10533–93. doi: 10.1021/acs.jmedchem.9b01033
3. Choudhary M, Malek G. Rethinking nuclear receptors as potential therapeutic targets for retinal diseases. *J Biomol Screen*. 2016; 21 (10): 1007–18. doi: 10.1177/1087057116659856

4. Gupta N, Yücel Y. Glaucoma as a neurodegenerative disease. *Curr Opin Ophthalmol*. 2007; 18 (2): 110–4. doi: 10.1097/ICU.0b013e3280895aea
5. Lawlor M, Danesh-Meyer H, Levin LA, et al. Glaucoma and the brain: Trans-synaptic degeneration, structural change, and implications for neuroprotection. *Surv Ophthalmol*. 2018; 63 (3): 296–306. doi: 10.1016/j.survophthal.2017.09.010
6. Nuzzi R, Dallorto L, Rolle T. Changes of Visual Pathway and Brain Connectivity in Glaucoma: A Systematic Review. *Front Neurosci*. 2018; 12: 363. doi: 10.3389/fnins.2018.00363
7. Chan JW, Chan NC, Sadun AA. Glaucoma as Neurodegeneration in the Brain. *Eye Brain*. 2021; 13: 21–8. doi: 10.2147/EB.S293765
8. You M, Rong R, Zeng Z, Xia X, Ji D. Transneuronal degeneration in the brain during glaucoma. *Front Aging Neurosci*. 2021; 13: 643685. doi: 10.3389/fnagi.2021.643685
9. Whitson HE, Ansah D, Whitaker D, et al. Prevalence and Patterns of Comorbid Cognitive Impairment in Low Vision Rehabilitation for Macular Disease. *Arch Gerontol Geriatr*. 2010; 50 (2): 209–12. doi: 10.1016/j.archger.2009.03.010
10. Zhuang J, Madden DJ, Cunha P, et al. Cerebral white matter connectivity, cognition, and age-related macular degeneration. *NeuroImage: Clinical*. 2021; 30: 102594. doi: 10.1016/j.nicl.2021.102594
11. Zafar S, Sachdeva M, Frankfort BJ, Channa R. Retinal neurodegeneration as an early manifestation of diabetic eye disease and potential neuroprotective therapies. *Curr Diabetes Rep*. 2019; 19 (4): 17. doi: 10.1007/s11892-019-1134-5
12. Pillar S, Moisseiev E, Sokolovska J, Grzybowski A. Recent developments in diabetic retinal neurodegeneration: A literature review. *J Diabetes Res*. 2020; 2020: 5728674. doi: 10.1155/2020/5728674
13. Newton F, Megaw R. Mechanisms of Photoreceptor Death in Retinitis Pigmentosa. *Genes*. 2020; 11 (10): 1120. doi: 10.3390/genes1101120
14. Menzler J, Zeck G. Network oscillations in rod-degenerated mouse retinas. *J Neurosci*. 2011; 31 (6): 2280–91. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4238-10.2011
15. Goo YS, Ahn KN, Song YJ, et al. Spontaneous Oscillatory Rhythm in Retinal Activities of Two Retinal Degeneration (rd1 and rd10) Mice. *Korean J Physiol Pharmacol*. 2011; 15 (6): 415–22. doi: 10.4196/kjpp.2011.15.6.415
16. Margolis DJ, Detwiler PB. Cellular Origin of Spontaneous Ganglion Cell Spike Activity in Animal Models of Retinitis Pigmentosa. *J Ophthalmol*. 2011; 2011: 507037. doi: 10.1155/2011/507037
17. Dräger UC, Hubel DH. Studies of visual function and its decay in mice with hereditary retinal degeneration. *J Comp Neurol*. 1978; 180 (1): 85–114. doi: 10.1002/cne.901800107
18. Rita Machado A, Carvalho Pereira A, Ferreira F, et al. Structure-function correlations in retinitis pigmentosa patients with partially preserved vision: a voxel-based morphometry study. *Sci. Rep*. 2017; 7 (1): 11411. doi: 10.1038/s41598-017-11317-7
19. Bhattacharyya A. The detrimental effects of progression of retinal degeneration in the visual cortex. *Front. Cell. Neurosci*. 2022; 16: 904175. doi: 10.3389/fncel.2022.904175
20. Serruya MD, Kahana MJ. Techniques and devices to restore cognition. *Behav Brain Res*. 2008; 192 (2): 149–65. doi: 10.1016/j.bbr.2008.04.007
21. Baroncelli L, Braschi C, Spolidoro M, et al. Nurturing brain plasticity: impact of environmental enrichment. *Cell Death Differ*. 2010; 17 (7): 1092–103. doi: 10.1038/cdd.2009.193
22. Rosa AM, Silva MF, Ferreira S, Murta J, Castelo-Branco M. MPlasticity in the human visual cortex: an ophthalmology-based perspective. *Biomed Res Int*. 2013; 2013: 568354. doi: 10.1155/2013/568354
23. Alwis DS, Rajan R. Environmental enrichment and the sensory brain: the role of enrichment in remediating brain injury. *Front Syst Neurosci*. 2014; 8: 156. doi: 10.3389/fnsys.2014.00156
24. Francardo V, Schmitz Y, Sulzer D, Cenci MA. Neuroprotection and neurorestoration as experimental therapeutics for Parkinson's disease. *Exp Neurol*. 2017; 298 (Pt B): 137–47. doi: 10.1016/j.expneurol.2017.10.001
25. O'Brien J, Bloomfield SA. Plasticity of retinal gap junctions: Roles in synaptic physiology and disease. *Ann Rev Vis Sci*. 2018; 4: 79–100. doi: 10.1146/annurev-vision-091517-034133
26. Cuenca N, Fernández-Sánchez L, Campello L, et al. Cellular responses following retinal injuries and therapeutic approaches for neurodegenerative diseases. *Prog Retin Eye Res*. 2014; 43: 17–75. doi: 10.1016/j.preteyeres.2014.07.001
27. Jones BW, Kondo M, Terasaki H, et al. Retinal remodeling. *Jpn J Ophthalmol*. 2012; 56 (4): 289–306. doi: 10.1007/s10384-012-0147-2
28. Strettoi E, Porciatti V, Falsini B, Pignatelli V, Rossi C. Morphological and functional abnormalities in the inner retina of the rd/rd mouse. *J Neurosci*. 2002; 22 (1): 5492–504. doi: 10.1523/JNEUROSCI.22-13-05492.2002
29. Puthussery T, Taylor WR. Functional changes in inner retinal neurons in animal models of photoreceptor degeneration. *Adv Exp Med Biol*. 2010; 664: 525–32. doi: 10.1007/978-1-4419-1399-9_60
30. Pignatelli V, Cepko CL, Strettoi E. Inner retinal abnormalities in a mouse model of Leber's congenital amaurosis. *J Comp Neurol*. 2004; 469 (3): 351–9. doi: 10.1002/cne.11019
31. Soto F, Watkins KL, Johnson RE, Schottler F, Kerschensteiner D. NGL-2 regulates pathway-specific neurite growth and lamination, synapse formation, and signal transmission in the retina. *J Neurosci*. 2013; 33 (29): 11949–59. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1521-13.2013
32. Dunn FA, Della Santina L, Parker ED, Wong RO. Sensory experience shapes the development of the visual system's first synapse. *Neuron*. 2013; 80 (5): 1159–66. doi: 10.1016/j.neuron.2013.09.024
33. Lin Y, Jones B, Liu A, et al. Rapid glutamate receptor 2 trafficking during retinal degeneration. *Mol. Neurodegener*. 2012; 7: 7. doi: 10.1186/1750-1326-7-7
34. Peng YW, Hao Y, Petters RM, Wong F. Ectopic synaptogenesis in the mammalian retina caused by rod photoreceptor-specific mutations. *Nat. Neurosci*. 2000; 3 (11): 1121–7. doi: 10.1038/80639
35. Haq W, Arango-Gonzalez B, Zrenner E, Euler T, Schubert T. Synaptic remodeling generates synchronous oscillations in the degenerated outer mouse retina. *Front Neural Circuits*. 2014; 8: 108. doi: https://doi.org/10.3389/fncir.2014.00108
36. Haverkamp S, Michalakis S, Claes E, et al. Synaptic plasticity in CNGA3 (-/-) mice: cone bipolar cells react on the missing cone input and form ectopic synapses with rods. *J Neurosci*. 2006; 26 (19): 5248–55. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4483-05.2006
37. Trenholm S, Awatramani GB. Origins of spontaneous activity in the degenerating retina. *Front Cell Neurosci*. 2015; 9: 277. doi: 10.3389/fncel.2015.00277
38. Soto F, Ma X, Cecil JL, et al. Spontaneous activity promotes synapse formation in a cell-type-dependent manner in the developing retina. *J Neurosci*. 2012; 32 (16): 5426–39. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0194-12.2012
39. Srivastava P, Sinha-Mahapatra SK, Ghosh A, Srivastava I, Dhillon NK. Differential alterations in the expression of neurotransmitter receptors in inner retina following loss of photoreceptors in rd1 mouse. *PLoS One*. 2015; 10 (4): e0123896. doi: 10.1371/journal.pone.0123896
40. Kerschensteiner D, Morgan JL, Parker ED, Lewis RM, Wong RO. Neurotransmission selectively regulates synapse formation in parallel circuits in vivo. *Nature*. 2009; 460 (7258): 1016–20. doi: 10.1038/nature08236
41. Sullivan RK, Woldemussie E, Pow DV. Dendritic and synaptic plasticity of neurons in the human age-related macular degeneration retina. *Invest Ophthalmol. Vis. Sci*. 2007; 48 (6): 2782–91. doi: 10.1167/iovs.06-1283
42. Beier C, Hovhannisyan A, Weiser S, et al. Deafferented Adult Rod Bipolar Cells Create New Synapses with Photoreceptors to Restore Vision. *J Neurosci*. 2017; 37 (17): 4635–44. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2570-16.2017
43. Bandello F, Sacconi R, Querques L, et al. Recent advances in the management of dry age-related macular degeneration: a review. *F1000Res*. 2017; 6: 245. doi: 10.12688/f1000research.10664.1
44. Sundstrom JM, Hernández C, Weber SR, et al. Proteomic analysis of early diabetic retinopathy reveals mediators of neurodegenerative brain diseases. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2018; 59 (6): 2264–74. doi: 10.1167/iovs.17-23678
45. Mizutani M, Gerhardinger C, Lorenzi M. Muller cell changes in human diabetic retinopathy. *Diabetes*. 1998; 47 (3): 445–9. doi: 10.2337/diabetes.47.3.445
46. Barber AJ, Antonetti DA, Gardner TW. Altered expression of retinal occludin and glial fibrillary acidic protein in experimental diabetes. The Penn State Retina Research Group. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2000 Oct; 41 (11): 3561–8. PMID: 11006253.
47. Attwell D, Buchan AM, Charkak S, et al. Glial and neuronal control of brain blood flow. *Nature*. 2010; 468 (7321): 232–43. doi: 10.1038/nature09613
48. Simó R, Hernández C. European Consortium for the Early Treatment of Diabetic Retinopathy (EUROCONDOR). Neurodegeneration in the diabetic eye: new insights and therapeutic perspectives. *Trends Endocrinol Metab*. 2014; 25 (1): 23–33. doi: 10.1016/j.tem.2013.09.005
49. Castilho A, Ambrósio AF, Hartveit E, Veruki ML. Disruption of a neural microcircuit in the rod pathway of the mammalian retina by diabetes mellitus. *J Neurosci*. 2015; 35 (13): 5422–33. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5285-14.2015
50. Coombs JL, Chalupa LM. Plasticity of retinal ganglion cells. In: M. Chalupa et al., eds. *Cerebral plasticity: New Perspectives*. The MIT Press. 2013. doi: 10.7551/mitpress/9780262015233.003.0003
51. Doozandeh A, Yazdani S. Neuroprotection in glaucoma. *J Ophthalmic Vis Res*. 2016; 11 (2): 209–20. doi: 10.4103/2008-322X.183923
52. Foldvari M, Chen DW. The intricacies of neurotrophic factor therapy for retinal ganglion cell rescue in glaucoma: a case for gene therapy. *Neural Regen Res*. 2016; 11 (6): 875–7. doi: 10.4103/1673-5374.184448
53. Calkins DJ, Horner PJ. The cell and molecular biology of glaucoma: axonopathy and the brain. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012; 53 (5): 2482–4. doi: 10.1167/iovs.12-9483i
54. Lebrun-Julien F, Di Polo A. Molecular and cell-based approaches for neuroprotection in glaucoma. *Optom. Vis. Sci*. 2008; 85 (6): 417–24. doi: 10.1097/OPX.0b013e31817841f7
55. Liu M, Duggan J, Salt TE, Cordeiro MF. Dendritic changes in visual pathways in glaucoma and other neurodegenerative conditions. *Exp Eye Res*. 2011; 92 (4): 244–50. doi: 10.1016/j.exer.2011.01.014
56. 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. The dynamics of the death of ganglion cells of the retina in glaucoma and its functional markers. *Russian journal of glaucoma*. 2016; 15 (1): 70–85 (In Russ.).]
57. Porciatti V, Ventura LM. Retinal ganglion cell functional plasticity and optic neuropathy: a comprehensive model. *J Neuroophthalmol*. 2012; 32 (4): 354–8. doi: 10.1097/WNO.0b013e3182745600

58. Kalesnykas G, Oglesby EN, Zack DJ, et al. Retinal ganglion cell morphology after optic nerve crush and experimental glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012; 53 (7): 3847–57. doi: 10.1167/iovs.12-9712
59. Ly T, Gupta N, Weinreb RN, Kaufman PL, Yücel YH. Dendrite plasticity in the lateral geniculate nucleus in primate glaucoma. *Vis Res*. 2011; 51 (2): 243–50. doi: 10.1016/j.visres.2010.08.003
60. Santana Della L, Inman DM, Lupien CB, Horner PJ, Wong RO. Differential progression of structural and functional alterations in distinct retinal ganglion cell types in a mouse model of glaucoma. *J Neurosci*. 2013; 33 (44): 17444–57. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5461-12.2013
61. Park HY, Kim JH, Park CK. Alterations of the synapse of the inner retinal layers after chronic intraocular pressure elevation in glaucoma animal model. *Mol Brain*. 2014; 7: 53. doi: 10.1186/s13041-014-0053-2
62. El-Danaf RN, Huberman AD. Characteristic Patterns of Dendritic Remodeling in Early-Stage Glaucoma: Evidence from Genetically Identified Retinal Ganglion Cell Types. *J Neurosci*. 2015. 35 (6): 2329–43. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1419-14.2015

Вклад авторов в работу: М.В. Зуева — концепция, анализ литературы, написание текста; Н.В. Нероева — анализ литературы, научное редактирование; Л.А. Катаргина — дизайн, концепция, научное редактирование; А.Н. Журавлева — анализ литературы; В.И. Котелин, Д.В. Фадеев — сбор и анализ литературы; И.В. Цапенко — научное редактирование.

Author's contribution: M.V. Zueva — concept, literature analysis, writing of the review; N.V. Neroeva — literature analysis, editing of the review; L.A. Katargina — design, concept, scientific editing; A.N. Zhuravleva — literature analysis; V.I. Kotelin, D.V. Fadeev — literature collection and analysis; I.V. Tsapenko — editing of the review.

Поступила: 08.11.2022. Переработана: 10.11.2022. Принята к печати: 14.11.2022

Originally received: 08.11.2022. Final revision: 10.11.2022. Accepted: 14.11.2022

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

Марина Владимировна Зуева — д-р биол. наук, профессор, начальник отдела клинической физиологии зрения им. С.В. Кравкова, ORCID 0000-0002-0161-5010

Наталья Владимировна Нероева — канд. мед. наук, врач-офтальмолог отдела патологии сетчатки и зрительного нерва, ORCID 0000-0002-8480-0894

Людмила Анатольевна Катаргина — д-р мед. наук, профессор, начальник отдела патологии глаз у детей, ORCID 0000-0002-4857-0374

Анастасия Николаевна Журавлева — канд. мед. наук, научный сотрудник отдела глаукомы, ORCID 0000-0001-8381-2124

Владислав Игоревич Котелин — канд. мед. наук, научный сотрудник отдела клинической физиологии зрения им. С.В. Кравкова, ORCID 0000-0003-4675-9648

Ирина Владимировна Цапенко — канд. биол. наук, главный специалист отдела клинической физиологии зрения им. С.В. Кравкова, ORCID 0000-0002-0148-8517

Денис Владимирович Фадеев — научный сотрудник научного экспериментального центра, ORCID 0000-0003-1858-2005

Для контактов: Марина Владимировна Зуева, visionlab@yandex.ru

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

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

Natalia V. Neroeva — Cand. of Med. Sci., ophthalmologist, department of pathology of the retina and optic nerve, ORCID 0000-0002-8480-0894

Lyudmila A. Katargina — Dr. of Med. Sci., professor, head of the department of eye pathology in children, ORCID 0000-0002-4857-0374

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

Vladislav I. Kotelin — Cand. of Med. Sci., researcher, department of clinical physiology of vision named after S.V. Kravkov, ORCID 0000-0003-4675-9648

Irina V. Tsapenko — Cand. of Biol. Sci., chief specialist of the department of clinical physiology of vision named after S.V. Kravkov, ORCID 0000-0002-0148-8517

Denis V. Fadeev — researcher, scientific experimental center, ORCID 0000-0003-1858-2005

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

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-2-166-172>



Топические глюкокортикостероиды в офтальмологии: сравнительный анализ эффективности и безопасности

С.К. Зырянов^{1, 2}, О.И. Бутранова¹ ✉

¹ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», ул. Миклухо-Маклая, д. 6, Москва, 117198, Россия

² ГБУЗ «Городская клиническая больница № 24» Департамента здравоохранения Москвы, ул. Песцовая, д. 10, Москва, 127015, Россия

В основе симптоматики большинства патологических состояний в офтальмологии лежит воспаление различной степени выраженности. Инструментом его эффективного устранения являются топические глюкокортикостероиды (тГКС), молекулы которых способны активно преодолевать биологические мембраны и вызывать быстрый клинический ответ. Применение тГКС сопровождается широким спектром эффектов, включая побочные, среди которых одним из наиболее значимых является подъем внутриглазного давления. Настоящий обзор посвящен сравнительному анализу профиля эффективности и безопасности различных тГКС, включая «мягкие стероиды». Показана взаимосвязь между строением тГКС, их фармакодинамическими эффектами и возможностью применения при различных глазных заболеваниях.

Ключевые слова: воспаление; топические глюкокортикостероиды; «мягкие стероиды»; внутриглазное давление

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Зырянов С.К., Бутранова О.И. Топические глюкокортикостероиды в офтальмологии: сравнительный анализ эффективности и безопасности. Российский офтальмологический журнал. 2023; 16 (2): 166-72. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-2-166-172>

Topical glucocorticoids in ophthalmology: a comparative analysis of efficacy and safety

Sergey K. Zyryanov^{1, 2}, Olga I. Butranova¹ ✉

¹ Peoples' Friendship University of Russia, 6, Miklukho-Maclaya Str., Moscow, 117198, Russia

² City Clinical Hospital No. 24, 10, Pestsovaya St., Moscow, 127015, Russia
butranova-oi@rudn.ru

The symptoms of most pathological conditions in ophthalmology are based on inflammations of varying severity. Valuable tools against inflammation are topical glucocorticoids (tGCs), whose molecules are able to actively overcome biological membranes and ensure a rapid clinical response. The use of tGCs is accompanied by a wide range of effects, including side effects, a rise in intraocular pressure being one of the most significant ones. The review focuses on a comparative analysis of the efficacy and safety of various tGCs, including "soft steroids". We show the relationship between the structure of the drugs, their pharmacodynamic effects and the possibility of being used in various eye diseases.

Keywords: inflammation; topical glucocorticoids; soft steroids; intraocular pressure

Conflict of interests: the authors declare no conflict of interest.

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

For citation: Zyryanov S.K., Butranova O.I. Topical glucocorticoids in ophthalmology: a comparative analysis of efficacy and safety. Russian ophthalmological journal. 2023; 16 (2): 166-72 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-2-166-172>

Топические глюкокортикостероиды (тГКС) используются в офтальмологии более 70 лет, сила противовоспалительного эффекта представителей данной группы позволяет им оставаться в ряду наиболее часто назначаемых препаратов, используемых для фармакотерапии блефаритов, конъюнктивитов, кератитов, увеитов и послеоперационного отека. В основе симптоматики большинства из указанных патологических состояний, вне зависимости от их этиологии, лежит воспаление, эффективное устранение которого является целью включения тГКС в большинство схем моно- либо комбинированной терапии, представленных в действующих международных клинических рекомендациях [1–3]. Оценка базы данных лекарственных назначений, относящихся к терапии глазных болезней в Бельгии (период 2018–2019 гг.), позволила установить, что ГКС назначались в 30,4 %, уступая по частоте применения лишь антибиотикам (89,4 %) [4]. При кератите подтвержденной бактериальной этиологии ($n = 308$, период 2012–2016 гг., Сидней, Австралия) тГКС назначались в 58 % случаев ($n = 606$), медиана длительности приема составила 26 дней [5]. Около 40 % лекарственных назначений в терапии конъюнктивита, как было продемонстрировано, относятся к тГКС (Колумбия, $n = 8708$, период апрель 2020 г. — март 2021 г.) [6]. Ретроспективное наблюдательное исследование, включавшее 340 372 пациентов с конъюнктивитом в США (период 2001–2014 гг.), определило, что каждый пятый пациент, получавший антибиотики, одновременно получал и ГКС [7]. В популяции детей с идиопатическим увеитом тГКС назначались в 90 % случаев [8]. Распространены назначения тГКС и при синдроме сухого глаза (ССГ) [9–11].

Применение тГКС рекомендовано в большинстве случаев ограничивать относительно коротким периодом, что связано с потенциальным риском возникновения побочных эффектов [12], включающих как следствия иммуносупрессии (продолжения или усугубления течения вирусных и бактериальных инфекций, повышенный риск развития грибковых заболеваний глаза), так и ряд патологических процессов, вовлекающих различные ткани и структуры глаза. Среди побочных эффектов, связанных с местным применением ГКС, зарегистрированы случаи центральной серозной хориоретинопатии (отношение шансов (ОШ) развития на фоне текущего использования тГКС — 30,42; 95%-ный доверительный интервал, ДИ: 25,95–35,66, $p < 0,001$) [13] и катаракты [14], отношение рисков (ОР) возникновения которой, как продемонстрировано в Кокрейновском обзоре, являлось невысоким при использовании в течение 4 нед в сравнении с лубрикантами при ССГ (ОР — 0,34, 95%-ный ДИ: 0,01–8,22) [10]. В этом же обзоре продемонстрирован связанный с тГКС высокий риск подъема внутриглазного давления (ВГД) (ОР по сравнению с лубрикантами — 5,96; 95%-ный ДИ: 1,30–27,38) [10]. Опубликованные данные позволяют предположить, что именно подъем ВГД является самым распространенным и значимым побочным эффектом тГКС в офтальмологии, о чем свидетельствуют результаты метаанализа исследований, относящихся к фармакотерапии блефарита, конъюнктивита и кератита [15].

Профиль безопасности тГКС, включая способность провоцировать подъем ВГД, зависит не только от используемых концентраций и длительности приема, но и характеристик выбранного препарата. Строение молекул тГКС определяет их фармакодинамические характеристики, лежащие, в свою очередь, в основе возможности их применения при различных глазных заболеваниях.

ЦЕЛЬ данного обзора состоит в сравнении параметров эффективности и безопасности различных тГКС, применяемых в офтальмологической практике.

Особенности строения тГКС, применяемых в офтальмологии, и их фармакодинамические эффекты. Основные ГКС, применяемые в офтальмологии, включают гидрокортизон, преднизолон, преднизон, дексаметазон, фторметолон, лотепреднол, дифлупреднат, флуоцинолон, триамцинолон, римексолон. Данные препараты разработаны на основе молекулярных структур природных ГКС, кортизола и гидрокортизона. Химические модификации исходного строения необходимы для оптимизации фармакокинетических и фармакодинамических характеристик препаратов. Наиболее типичные изменения включают галогенирование в положениях атома углерода 6 и 9 (С6 и С9) и присоединение боковых цепей в положениях С16, С17 и С21, что приводит к усилению противовоспалительной активности, но в то же время — к потенциальному увеличению рисков нежелательных лекарственных реакций. В положении С6 в молекулах преднизолона, дексаметазона, триамцинолона и лотепреднола находится атом водорода. В отличие от них, фторметолон содержит в данном положении метильную группу, флуоцинолон и дифлупреднат — атомы фтора. Отличительной особенностью фторметолона в ряду тГКС является отсутствие боковых цепей либо гидроксильных групп в положениях С16 и С21, что определяет меньший риск развития побочных эффектов (рис. 1).

Эффекты ГКС реализуются при их взаимодействии с ядерными рецепторами, сродство к которым повышается при наличии атома фтора в положении С9 [16]. Активация рецепторов происходит по двум сигнальным путям: классическому (геномному, включающему диссоциацию рецептора и комплекса шаперонов в цитоплазме с последующим транспортом рецептора в ядро клетки, его связыванием с глюкокортикоидчувствительными элементами и влиянием на транскрипцию генов) и неклассическому (внегеномному, включающему неспецифическое взаимодействие с ядерными мембранами и специфическое взаимодействие с цитозольными или мембранными рецепторами, приводящее к изменению активности протеинкиназ) [17]. Основным эффектом ГКС — противовоспалительный, механизмы его реализации вовлекают как активацию, так и угнетение экспрессии ряда генов. Механизмы противовоспалительных эффектов ГКС, возникающих при их местном применении в офтальмологии, приведены на рисунке 2.

Рецепторы ГКС по-разному распределены в разных органах и тканях. В тканях глаза максимальная концентрация характерна для клеток трабекулярной сети, непигментированного цилиарного эпителия и эпителия хрусталика, в небольшом количестве рецепторы обнаруживаются в эпителии и эндотелии роговицы. Регуляция взаимодействия ГКС и рецептора осуществляется при помощи фермента 11 β -гидроксистероиддегидрогеназы, чьи изоформы также

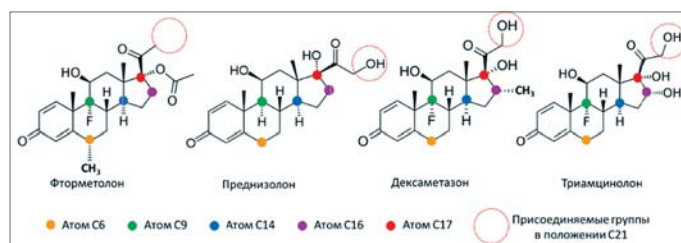


Рис. 1. Строение наиболее распространенных ГКС
Fig. 1. The structure of the most common glucocorticoids

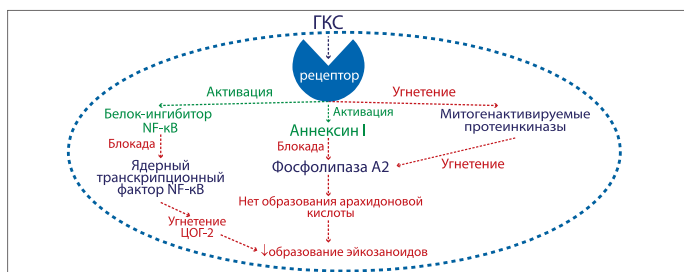


Рис. 2. Механизмы, лежащие в основе противовоспалительных эффектов тГКС в офтальмологии. NF-κB — ядерный транскрипционный фактор каппа В, ЦОГ — циклооксигеназа

Fig. 2. Mechanisms underlying the ophthalmic anti-inflammatory effects of tGCs. NF-κB — nuclear transcription factor kappa B, COX — cyclooxygenase

обнаружены в роговице, непигментированном цилиарном эпителии, цилиарной мышце, хрусталике и трабекулярной сети и обеспечивают модификацию активности ГКС на пререпторном уровне. Высокая экспрессия данного фермента в клетках роговицы предполагает участие эндогенных ГКС в обновлении поверхности глаза и поддержании ее барьерной функции [18, 19]. Воздействие ГКС на рецепторы, располагающиеся в хрусталике, направлено на клеточные процессы, включающие пролиферацию, дифференцировку, апоптоз и миграцию. В основе, как предполагается, лежит внегеномная модуляция их активности с участием киназ, регулируемых внеклеточными сигналами, и митогенактивируемых протеинкиназ (ERK/MAPK). Экзогенные ГКС могут нарушать баланс между пролиферацией и дифференцировкой клеток, что может лежать в основе развития катаракты [19]. Воздействие ГКС на клетки трабекулярной сети способствует увеличению образования фибронектина, гликозаминогликанов и внеклеточного матрикса и тем самым снижает отток внутриглазной жидкости [20]. Большой риск возникновения глаукомы может быть связан с низким уровнем экспрессии β-подтипа рецепторов ГКС [21]. Согласно последним данным, в механизмах повышения ВГД, связанного с применением тГКС, может также участвовать угнетение сигнальных путей WNT в клетках трабекулярной сети, а также трансформирующего фактора роста β [22]. Совокупность эффектов, опосредуемых тГКС в отношении различных структур и тканей глаза, представлена на рисунке 3.

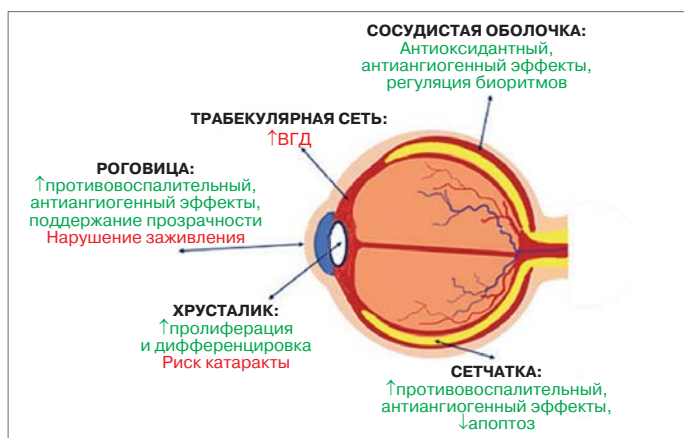


Рис. 3. Фармакодинамические эффекты ГКС, реализуемые в различных структурах и тканях глаза. ВГД — внутриглазное давление (модифицировано из [19])

Fig. 3. Pharmacodynamic effects of GCs, implemented in various structures and tissues of the eye. IOP — intraocular pressure (modified from [19])

ГКС, обладающие минералокортикоидной активностью, могут влиять на механизмы транспорта ионов и жидкости, определяющие величину секреции водянистой влаги и степень прозрачности роговицы. Минералокортикоидные рецепторы локализованы в большом количестве в непигментированном цилиарном эпителии, эндотелии и эпителии роговицы, они обнаруживаются также в эпителии хрусталика и трабекулярной сети. Степень связывания с минералокортикоидным рецептором снижается за счет таких изменений в структуре ГКС, как вставка двойной связи между атомами углерода в положениях C1 и C2 и внедрение липофильных заместителей в положении C21, что увеличивает сродство к рецепторам ГКС [23]. Сродство к минералокортикоидным рецепторам характерно для гидрокортизона, преднизона, преднизолона, в некоторой степени — для дексаметазона, что может лежать в основе рисков повышения ВГД при применении данных препаратов.

Степень липофильности тГКС определяет степень их проникновения через биологические мембраны и влияет на величину системных токсических эффектов. Липофильность максимальна для тГКС в форме ацетатов. Фторметолон исходно без кетогруппы характеризуется чрезвычайно высокой степенью липофильности, вместе с тем он практически не обнаруживается в водянистой влаге глаза, что объясняется высокой скоростью его метаболизма после проникновения через роговицу. Эти характеристики способствуют проявлению умеренной активности препарата на фоне низких рисков развития побочных эффектов, включая повышение ВГД [24].

Влияние различных тГКС на ВГД. Повышение ВГД обычно обнаруживается через 4–6 нед местного применения тГКС и, как правило, является обратимым [25]. Частота развития может быть достаточно высокой: 30 % для 1 % преднизолона ацетата [26], 31,5 % для дифлупредната [27].

В зависимости от активности и потенциала повышения ВГД тГКС подразделяются на три группы. Наибольшая активность и, соответственно, потенциал отмечаются для дексаметазона и бетаметазона (группа А), умеренный — для преднизолона (группа В) и минимальный — для лотепреднола и фторметолона (группа С). По данным Р. Sen и соавт. [28], после приема препаратов группы А среднее значение ($\pm$ стандартное отклонение) ВГД составило $43,1 \pm 10,2$ мм рт. ст., группы В — $33,1 \pm 9,9$ мм рт. ст., группы С — $32,3 \pm 7,5$ мм рт. ст. (дети, средний возраст — $14,1 \pm 3,8$ года).

М. Ugalahi и соавт. [29] выявили среднее повышение ВГД на 9,5 мм. рт. ст. при использовании дексаметазона (глазная мазь) у пациентов после хирургической коррекции косоглазия. Сравнение преднизолона ацетата (1 % раствор), лотепреднола (0,5 % гель) и фторметолона (0,1 % раствор) обнаружило подъем ВГД в 24, 11 и 8 % случаев соответственно [30, 31]. В метаанализе L. Zhao и соавт. [15] указана большая частота подъема ВГД при местном применении 0,1 % дексаметазона в сравнении с 0,5 % лотепреднолом (ОР: 0,47; 95%-ный ДИ: 0,32–0,70, $p = 0,0002$). В обзоре U. Pleyer и соавт. [32] сопоставлены данные о средних величинах подъема ВГД при применении различных тГКС: наибольший подъем выявлен в случае 0,1 % дексаметазона (рис. 4).

Систематический обзор M. Musleh и соавт. [33] продемонстрировал основную тенденцию: меньший риск подъема ВГД ассоциирован с применением тГКС, характеризующихся более мягким действием. Среди тГКС с наименьшим риском подъема ВГД стоит отметить фторметолон. Более чем 50-летняя практика клинических исследований безопасности данного препарата в офтальмологии подтвердила, что его местное применение не вызывает значимых изменений ВГД у различных категорий пациентов, включая так называемых

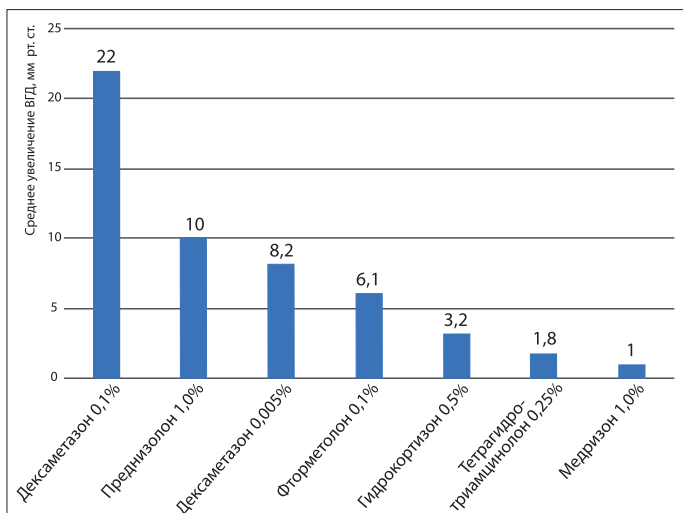


Рис. 4. Средние значения подъема ВГД при применении различных тГКС (модифицировано из [32])

Fig. 4. Mean IOP increase with various tGCs (modified from [32])

высокочувствительных к ГКС [34–36]. Применение фторметолона в высоких дозах в качестве вспомогательной терапии в хирургии трахоматозного трихиаза сопровождалось развитием подъема ВГД лишь в 1,3 % случаев [37]. В педиатрической популяции двухнедельное применение как фторметолона (0,1 %), так и римексолона (1 %) показало минимальное воздействие на ВГД (среднее значение — $15,1 \pm 2,27$ и $15,2 \pm 2,73$ мм рт. ст. соответственно) по сравнению с 0,1 % раствором дексаметазона ($17,95 \pm 4,27$ мм рт. ст.) [36]. Фторметолон также обнаружил достоверно меньшую частоту подъема ВГД при назначении пациентам после эндотелиальной кератопластики в сравнении с преднизолоном ацетатом: 6 % против 22 % соответственно [31]. Применение фторметолона на протяжении 3 мес не приводило к повышению ВГД у пациентов с предшествовавшей фоторефракционной кератэктомией (ФРК) [38]. Тройное слепое рандомизированное исследование не обнаружило различий в частоте подъемов ВГД у пациентов после ФРК на фоне применения как лотепреднола, так и фторметолона [39]. В то же время F. Karimian и соавт. [40] отметили умеренный подъем ВГД (более 5 мм рт. ст.) у 5 % пациентов после ФРК, получавших лотепреднол, в сравнении с полным отсутствием любого подъема ВГД при приеме фторметолона. По данным S. Shokoohi-Rad и соавт. [41], значение ВГД более 22 мм рт. ст. через 6 нед после ФРК отмечено всего у 2 % пациентов в группе фторметолона и у значительно большего числа пациентов в группах бетаметазона (12 %) и лотепреднола этабоната (16 %); применение последнего сопровождалось максимальным числом случаев подъема ВГД более чем на 10 мм рт. ст. (рис. 5).

Детский возраст является одним из факторов риска подъема ВГД, связанного с тГКС. В популяции детей применение лотепреднола в течение 3 нед после хирургической коррекции косоглазия обнаружило значительное повышение ВГД по сравнению с исходным уровнем на 2-й и 3-й неделе после операции ($p = 0,028$ и $0,001$ соответственно), при этом в группе фторметолона случаев подъема ВГД не было зарегистрировано [42].

Смена тГКС на препарат более мягкого действия может способствовать снижению ВГД. Так, в работе A. Raji и соавт. [43] продемонстрирована нормализация ВГД, повышенного на фоне местного применения 1 % преднизолона ацетата, при его замене на 0,1 % фторметолон или 1 % римексолона (среднее снижение за 2,3 мес составило $12,3 \pm 6,9$ мм рт. ст.).

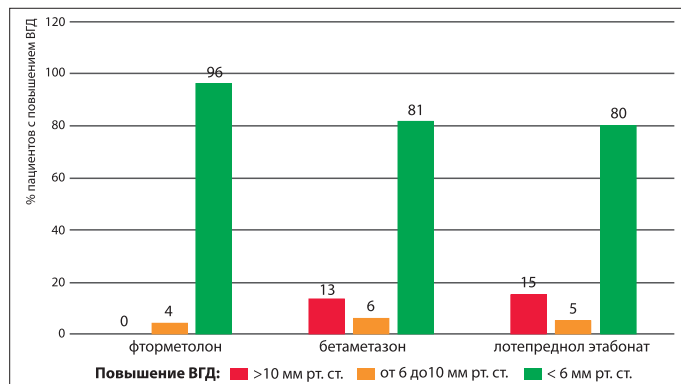


Рис. 5. Сравнительные величины повышения ВГД при применении трех тГКС: фторметолона, бетаметазона и лотепреднола (модифицировано из [41])

Fig. 5. Comparative magnitudes of IOP increase with the use of three glucocorticosteroids: fluorometholone, betamethasone, and loteprednol (modified from [41])

Исходно повышенное ВГД и, собственно, глаукома являются значимыми факторами риска возникновения внутриглазной гипертензии при применении тГКС [38]. В связи с этим интересно отметить результаты местного применения 0,1 % фторметолона (4 раза в день, 4 нед) у пациентов с открытоугольной глаукомой и неконтролируемым ВГД перед хирургическим лечением. На момент проведения хирургического вмешательства ВГД незначительно снизилось (с исходного среднего уровня $29,55 \pm 5,32$ до $28,24 \pm 4,57$ мм рт. ст.), при этом через 12 мес среднее значение ВГД в группе фторметолона обнаружило выраженное снижение, достигнув $15,51 \pm 2,28$ мм рт. ст. против $26,11 \pm 1,76$ мм рт. ст. в группе сравнения, не получавшей тГКС [44].

Эффективность тГКС в офтальмологии. Эффективность применения тГКС в офтальмологии подтверждается многолетней клинической практикой, включающей прежде всего высокоактивные препараты дексаметазона и преднизолона. Меньший потенциал развития побочных эффектов, включая подъем ВГД, и более умеренный фармакодинамический профиль характерны для фторметолона, римексолона и лотепреднола. Несмотря на более мягкое действие данных тГКС, они продемонстрировали высокую эффективность в устранении воспаления на фоне различных глазных болезней. В частности, применение фторметолона у пациентов, перенесших оперативное лечение катаракты, оказалось равноэффективным с дексаметазоном [45]. Сравнение 0,1 % фторметолона и 0,5 % лотепреднола у взрослых пациентов, перенесших ФРК, показало равновысокий уровень эффективности в отношении улучшения остроты зрения, величины рефракции, состояния роговицы и ВГД [39, 40], аналогичная равная эффективность данных препаратов обнаружена и в детской популяции [42]. Применение тГКС является значимым компонентом терапии увеитов [46]. Опыты *in vivo* продемонстрировали следующий порядок выраженности снижения отека и уменьшения толщины роговицы: лотепреднол $\geq$ фторметолон $\geq$ преднизолона ацетат $\geq$ дексаметазон $\gg$ физиологический раствор [47]. Данные результаты свидетельствуют о большей эффективности лотепреднола и фторметолона по сравнению с классическими сильнодействующими тГКС — преднизолоном и дексаметазоном. Включение в протоколы послеоперационного лечения пациентов (1703 глаза 1190 пациентов с прогрессирующим кератоконусом), перенесших кросслинкинг роговичного коллагена (Дрезденский протокол), местных фторхинолонов (до момента успешной эпителизации) и

последующее применение фторметолона (в течение 3 нед) продемонстрировало высокий уровень эффективности и безопасности. В послеоперационном периоде у пациентов отсутствовали случаи развития инфекционного кератита, помутнение роговицы отмечено в 0,88 % случаев, синдром сухого глаза — в 1,29 % [48]. Высокая эффективность так называемых мягких стероидов: фторметолона, римексолона и лотепреднола [49] — характерна и для их применения при аллергическом воспалении. Фторметолон, как в комбинации с другими препаратами, так и в виде монотерапии, способствует эффективному устранению симптомов аллергического конъюнктивита [50]. В метаанализе, посвященном изучению эффективности лотепреднола этабоната при аллергическом конъюнктивите, не обнаружено значимых отличий при его сравнении с фторметолоном [51].

Для тГКС характерны плеiotропные фармакодинамические эффекты, что может быть наиболее ярко проиллюстрировано на примере фторметолона, чья выраженная противовоспалительная активность сопровождается наиболее высоким и благоприятным профилем безопасности среди прочих тГКС, а также положительным влиянием на защитные функции глаза. Активация рецепторов ГКС под действием фторметолона приводит к блокировке основных медиаторов воспалительного ответа, снижению степени активации лимфоцитов и макрофагов [11], а также дозозависимому и времязависимому усилению экспрессии генов, отвечающих за образование ряда муцинов (MUC) в конъюнктиве и эпителии роговицы, в частности MUC1, MUC4, MUC16 и MUC19 [52]. Повышение концентрации муцинов является одним из значимых инструментов воздействия на патогенез синдрома сухого глаза (ССГ), многофакторного заболевания, характеризующегося нестабильностью и гиперосмолярностью слезной пленки, а также разной степенью выраженности воспалительных изменений глазной поверхности. Воспалительный компонент является основной мишенью для тГКС в терапии ССГ, рекомендованные препараты включают фторметолон, лотепреднола этабонат и низкие концентрации дексаметазона (0,01 %) [53]. Метаанализ 8 исследований ($n = 425$) продемонстрировал достоверно положительные эффекты тГКС при ССГ (финальная оценка осуществлялась в среднем через $10,0 \pm 15,3$ нед), включая улучшение показателей теста Ширмера ($p = 0,02$), окрашивания роговицы ($p = 0,003$) и увеличение времени разрыва слезной пленки (ВРСП) по сравнению с контролем ($p = 0,002$) [9]. По данным Кокрейновского обзора (22 исследования, из них 16 — применение тГКС при ССГ), стероиды способствовали увеличению ВРСП (средняя разница — 0,70 с; 95%-ный ДИ: 0,06–1,34), но не влияли на осмолярность слезы (средняя разница — 1,60 мОсм/кг; 95%-ный ДИ: от 10,47 до 13,67) [10].

Одноцентровое двойное слепое исследование (40 пациентов с ССГ) обнаружило достоверное превосходство фторметолона (21 день применения) по сравнению с поливиниловым спиртом в отношении положительной динамики основных симптомов. Препарат также продемонстрировал значимое повышение максимально корригированной остроты зрения, что может объясняться его положительным влиянием на структуру и функции эпителия роговицы и состав слезы [54]. Применение фторметолона вместе с препаратами гиалуроновой кислоты (2 нед) обусловило значимое улучшение контрастной чувствительности в фотопических, фотопических с бликами, скотопических и скотопических с бликами состояниях ($p < 0,05$), аберраций роговицы высшего порядка; стандартное отклонение силы роговицы и индекса асимметрии поверхности также достоверно улучшились после ле-

чения ($p = 0,045$, $p = 0,019$ и $p = 0,049$ соответственно) [55]. В лечении ССГ обязательными являются препараты искусственной слезы, при этом клиническая практика обнаруживает пациентов с отсутствием положительного ответа на их применение. Введение фторметолона в схемы ведения подобного контингента больных позволило достичь значимого улучшения основных симптомов начиная с первой недели лечения с нормализацией состояния в течение месяца [56].

Качественные и количественные характеристики слезной жидкости, а также параметры местного воспаления имеют принципиальное значение для течения ССГ, в связи с чем интересны данные о влиянии фторметолона на протеом слез. В работе J. Nättinen и соавт. [57] проанализировано 758 белков из каждого образца слез объемом 1 мкл (32 пациента, 128 образцов), из них под воздействием фторметолона (применение в течение 3 нед) выявлено выраженное повышение экспрессии аннексина A5 и цепи альфа-кристаллина В (связаны с заживлением эпителиальных дефектов, обладают противовоспалительным эффектом), актина цитоплазматического — 2, фосфоглицераткиназы-1, глюкозо-6-фосфатизомеразы, тиоредоксина, кислотной церамидазы и панкреатической альфа-амилазы; максимальное снижение — для синдекана-1, обладающего мощным провоспалительным действием. Изменения экспрессии данных белков помогают модифицировать пути, связанные с апоптозом, миграцией и воспалением, улучшая течение ССГ.

ССГ является одним из симптомов синдрома Шегрена, эффективное устранение которого отмечено в исследовании, сравнивавшем 0,1 % раствор фторметолона и 0,5 % раствор циклоспорина А (оба в комбинации с 0,1 % раствором гиалуроната натрия). Группа фторметолона продемонстрировала достоверное улучшение результатов теста окрашивания роговицы флуоресцеином на 2-й неделе применения в сравнении с циклоспорином А и достоверное снижение индекса заболеваний поверхности глаза на 4-й неделе ($p = 0,042$ в обоих случаях), ВРСП достоверно увеличилось на 8-й неделе ($p = 0,04$) [58].

Разнообразие показаний к применению тГКС в офтальмологии включает диабетическую ретинопатию (ДР), одно из основных осложнений сахарного диабета. Прогрессирование ДР опосредуется гипергликемией, запускающей процессы усиленного образования фактора некроза опухоли- α , интерлейкина-6 и интерлейкина-8, выступающих медиаторами процессов клеточного старения в эндотелиальных клетках сетчатки. Недавние исследования продемонстрировали способность фторметолона к угнетению образования данных провоспалительных факторов, а также к подавлению экспрессии фактора роста эндотелия сосудов и тканевого фактора [59], что открывает новые перспективы для целевого воздействия на основные звенья патогенеза ДР.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение местных препаратов в офтальмологии является основой фармакотерапии большинства патологических состояний. Способность препарата преодолевать биологические мембраны и реализовывать эффекты в различных тканях и структурах глаза обеспечивает необходимый уровень фармакологических эффектов. Вместе с тем данная способность выступает в качестве фактора риска развития системной токсичности. Одними из наиболее активных препаратов, применяемых местно, являются тГКС. Выбор оптимального тГКС должен учитывать как параметры клинической эффективности при различных заболеваниях глаза, так и профиль безопасности. В ряду «мягких стероидов» фторметолон демонстрирует максимальную величину

липофильности и способности к пенетрации роговицы, что обуславливает быстрое развитие противовоспалительного и противоотечного эффектов, при этом высокая скорость его метаболизма в тканях глаза позволяет минимизировать риски побочных эффектов, что подтверждают результаты клинических исследований. Множественные фармакологические эффекты фторметолон способны расширить понимание противовоспалительного ответа, возникающего при применении тГКС (вовлечение множественных путей, связанных с угнетением или усилением экспрессии отдельных генов, блокада воспаления и старения клеток глаза, индуцированного гипергликемией), а также механизмов повышения защитных функций глаза (изменение протеома слезы и синтеза муцинов при ССГ).

Литература/References

- Varu DM, Rhee MK, Akpek EK, et al. Conjunctivitis preferred practice pattern[®]. *Ophthalmology*. 2019 Jan; 126 (1): 94–169. doi: 10.1016/j.ophtha.2018.10.020
- Lin A, Rhee MK, Akpek EK, et al. Bacterial keratitis preferred practice pattern[®]. *Ophthalmology*. 2019; 126 (1): 1–55. doi:10.1016/j.ophtha.2018.10.018
- Ghadiri N, Reekie IR, Gordon I, et al. Systematic review of clinical practice guidelines for uveitis. *BMJ Open Ophthalmology*. 2023; 8: e001091. doi: 10.1136/bmjophth-2022-001091
- De Loof H, De Win E, Moens N, et al. Overprescribing of topical ocular corticosteroids and antibiotics in out-of-hours primary care in Belgium. *Drug Healthc Patient Saf*. 2021; 13: 229–32. doi: 10.2147/DHPS.S339141
- Khoo P, Cabrera-Aguas M, Watson SL. Topical steroids as adjunctive therapy for bacterial keratitis: Evidence from a retrospective case series of 313 cases. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*. 2020; 9 (5): 398–403. doi:10.1097/APO.0000000000000320
- Valladares-Restrepo LF, Machado-Duque ME, Gaviria-Mendoza A, et al. Indication-prescription study for the management of conjunctivitis in a Colombian population. *Int Ophthalmol*. 2023; 43 (1): 83–93. doi: 10.1007/s10792-022-02390-7
- Shekhawat NS, Shtein RM, Blachley TS, Stein JD. Antibiotic prescription fills for acute conjunctivitis among enrollees in a large United States managed care network. *Ophthalmology*. 2017; 124 (8): 1099–107. doi: 10.1016/j.ophtha.2017.04.034
- Henderson LA, Zurakowski D, Angeles-Han ST, et al. Childhood Arthritis And Rheumatology Research Alliance (CARRA) registry investigators. Medication use in juvenile uveitis patients enrolled in the Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance Registry. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2016; 14 (1): 9. doi: 10.1186/s12969-016-0069-5
- Prinz J, Maffulli N, Fuest M, et al. Efficacy of topical administration of corticosteroids for the management of dry eye disease: Systematic review and meta-analysis. *Life*. 2022; 12 (11): 1932. https://doi.org/10.3390/life12111932
- Liu SH, Saldanha JJ, Abraham AG, et al. Topical corticosteroids for dry eye. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022; 10(10): CD015070. doi: 10.1002/14651858.CD015070.pub2
- Ling J, Chan BC, Tsang MS, et al. Current advances in mechanisms and treatment of dry eye disease: Toward anti-inflammatory and immunomodulatory therapy and traditional chinese medicine. *Front Med (Lausanne)*. 2022; 8: 815075. doi: 10.3389/fmed.2021.815075
- Holland EJ, Fingeret M, Mah FS. Use of topical steroids in conjunctivitis: A review of the evidence. *Cornea*. 2019; 38(8): 1062–7. doi: 10.1097/ICO.0000000000001982
- Chang YS, Weng SF, Wang JJ, Jan RL. Temporal association between topical ophthalmic corticosteroid and the risk of central serous chorioretinopathy. *Int J Environ Res Public Health*. 2020; 17 (24): 9455. doi:10.3390/ijerph17249455
- Thorne JE, Woret FA, Dunn JP, Jabs DA. Risk of cataract development among children with juvenile idiopathic arthritis-related uveitis treated with topical corticosteroids. *Ophthalmology*. 2010; 117 (7): 1436–41. doi: 10.1016/j.ophtha.2009.12.003
- Zhao L, Sun YJ, Pan ZQ. Topical steroids and antibiotics for adult blepharokeratoconjunctivitis (BKC): A Meta-analysis of randomized clinical trials. *J Ophthalmol*. 2021; 2021: 3467620. doi:10.1155/2021/3467620
- Dey KK, Ghosh M. Understanding the structure and dynamics of anti-inflammatory corticosteroid dexamethasone by solid state NMR spectroscopy. *RSC Adv*. 2020; 10 (61): 37564–75. doi: 10.1039/d0ra05474g
- Зырянов С.К., Бутранова О.И. Топические глюкокортикостероиды: эффективность и безопасность в гинекологии. *Акушерство и гинекология*. 2021; 5: 166–72. [Zyryanov S.K., Butranova O.I. Topical glucocorticosteroids: efficacy and safety in gynecology. *Obstetrics and gynecology*. 2021; 5: 166–72 (In Russ.)]. doi: 10.18565/aig.2021.5.166-172
- Onyimba CU, Vijapurapu N, Curnow SJ, et al. Characterisation of the prereceptor regulation of glucocorticoids in the anterior segment of the rabbit eye. *J Endocrinol*. 2006; 190 (2): 483–93. doi: 10.1677/joe.1.06840
- Sulaiman RS, Kadmiel M, Cidlowski JA. Glucocorticoid receptor signaling in the eye. *Steroids*. 2018; 133: 60–6. doi: 10.1016/j.steroids.2017.11.002
- Dismuke WM, Klingeborn M, Stamer WD. Mechanism of fibronectin binding to human trabecular meshwork exosomes and its modulation by dexamethasone. *PLoS One*. 2016 Oct; 11 (10): e0165326. doi: 10.1371/journal.pone.0165326
- Jain A, Wordinger RJ, Yorito T, Clark AF. Role of the alternatively spliced glucocorticoid receptor isoform GRβ in steroid responsiveness and glaucoma. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2019; 30 (2–3): 121–7. doi: 10.1089/jop.2013.0239
- Kathirvel K, Haribalaganesh R, Krishnadas R, et al. A comparative genome-wide transcriptome analysis of glucocorticoid responder and non-responder primary human trabecular meshwork cells. *Genes (Basel)*. 2022; 13 (5): 882. doi: 10.3390/genes13050882
- Caramori G, Mumby S, Girbino G, Chung KF, Adcock IM. Corticosteroids. *Nijkamp and Parnham's Principles of Immunopharmacology*. 2019: 661–88. doi: 10.1007/978-3-030-10811-3_32
- Cutolo CA, Barabino S, Bonzano C, Traverso CE. The use of topical corticosteroids for treatment of dry eye syndrome. *Ocul Immunol Inflamm*. 2019; 27 (2): 266–75. doi: 10.1080/09273948.2017.1341988
- Jinagal J, Gupta PC, Pilianna RK, Ram J. Systemic toxicity of topical corticosteroids. *Indian J Ophthalmol*. 2019; 67 (4): 559–61. doi: 10.4103/ijo.IJO_1091_18
- Vajaranant TS, Price MO, Price FW, et al. Visual acuity and intraocular pressure after Descemet's stripping endothelial keratoplasty in eyes with and without preexisting glaucoma. *Ophthalmology*. 2009; 116 (9): 1644–50. doi: 10.1016/j.ophtha.2009.05.034
- Yakin M, Kumar A, Kodati S, Jones L, Sen HN. Risk of elevated intraocular pressure with Difluprednate in patients with non-infectious uveitis. *Am J Ophthalmol*. 2022; 240: 232–8. doi: 10.1016/j.ajo.2022.03.026
- Sen P, Jain S, Mohan A, et al. Pattern of steroid misuse in vernal keratoconjunctivitis resulting in steroid induced glaucoma and visual disability in Indian rural population: An important public health problem in pediatric age group. *Indian J Ophthalmol*. 2019; 67 (10): 1650–5. doi: 10.4103/ijo.IJO_2143_18
- Ugalahi MO, Ibukun FA, Olusanya BA, Baiyeroru AM. Intraocular pressure elevation following the use of topical dexamethasone ointment after squint surgery. *J West Afr Coll Surg*. 2022; 12 (1): 70–5. doi: 10.4103/jwas.jwas_26_22
- Price MO, Feng MT, Scanameo A, Price FW Jr. Loteprednol Etabonate 0.5% Gel Vs. Prednisolone Acetate 1 % Solution after descemet membrane endothelial keratoplasty: Prospective randomized trial. *Cornea*. 2015; 34 (8): 853–8. doi: 10.1097/ICO.0000000000000475
- Price MO, Price FW Jr, Kruse FE, Bachmann BO, Tourtas T. Randomized comparison of topical prednisolone acetate 1% versus fluorometholone 0.1 % in the first year after descemet membrane endothelial keratoplasty. *Cornea*. 2014; 33 (9): 880–6. doi: 10.1097/ICO.0000000000000206
- Pleyer U, Ursell PG, Rama P. Intraocular pressure effects of common topical steroids for post-cataract inflammation: are they all the same? *Ophthalmol Ther*. 2013; 2 (2): 55–72. doi: 10.1007/s40123-013-0020-5
- Musleh MG, Bokre D, Dahlmann-Noor AH. Risk of intraocular pressure elevation after topical steroids in children and adults: A systematic review. *Eur J Ophthalmol*. 2020; 30 (5): 856–66. doi: 10.1177/1120672119885050
- Morrison E, Archer DB. Effect of fluorometholone (FML) on the intraocular pressure of corticosteroid responders. *Br J Ophthalmol*. 1984; 68 (8): 581–4. doi: 10.1136/bjo.68.8.581
- Akingbehin AO. Comparative study of the intraocular pressure effects of fluorometholone 0.1% versus dexamethasone 0.1 %. *Br J Ophthalmol*. 1983; 67 (10): 661–3. doi: 10.1136/bjo.67.10.661
- Al Hanineh AT, Hassanein DH, Abdelbaky SH, El Zawahry OM. Steroid-induced ocular hypertension in the pediatric age group. *Eur J Ophthalmol*. 2018; 28 (4): 372–7. doi: 10.1177/1120672118757434
- Kempin JH, Tekle-Haimanot R, Hunduma L, et al. Fluorometholone 0.1 % as ancillary therapy for trachomatous trichiasis surgery: Randomized clinical trial. *Am J Ophthalmol*. 2019; 197: 145–55. doi: 10.1016/j.ajo.2018.09.017
- Fakhraie G, Vahedian Z, Zarei R, et al. Intraocular pressure trend following myopic photorefractive keratectomy. *Int Ophthalmol*. 2022; 42 (8): 2313–21. doi: 10.1007/s10792-022-02228-2
- Razmjoo H, Mikaniki M, Peyman A, et al. Clinical efficacy of Fluorometholone versus Loteprednol eye drops after photorefractive keratectomy: A triple-blinded randomized controlled trial. *Eur J Ophthalmol*. 2023; 33 (1): 595–601. doi: 10.1177/11206721221106142
- Karimian F, Faramarzi A, Fekri S, et al. Comparison of Loteprednol with Fluorometholone after myopic photorefractive keratectomy. *J Ophthalmic Vis Res*. 2017; 12 (1): 11–6. doi: 10.4103/2008-322X.200161
- Shokoohi-Rad S, Daneshvar R, Jafarian-Shahri M, Rajaei P. Comparison between Betamethasone, Fluorometholone and Loteprednol Etabonate on intraocular pressure in patients after keratorefractive surgery. *J Curr Ophthalmol*. 2017; 30 (2): 130–5. doi: 10.1016/j.joco.2017.11.008

42. Yoo YJ, Yang HK, Hwang JM. Efficacy and safety of Loteprednol 0.5% and Fluorometholone 0.1% after strabismus surgery in children. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2018; 34 (6): 468–76. doi: 10.1089/jop.2017.0145
43. Raj A, Salvador-Culla B, Anwar H, et al. Long-term outcomes on de novo ocular hypertensive response to topical corticosteroids after corneal transplantation. *Cornea.* 2020; 39 (1): 45–51. doi: 10.1097/ICO.0000000000002142
44. Mastropasqua L, Brescia L, D'Arcangelo F, et al. Topical steroids and glaucoma filtration surgery outcomes: An in vivo confocal study of the conjunctiva. *J Clin Med.* 2022; 11 (14): 3959. doi: 10.3390/jcm11143959
45. Chen PQ, Han XM, Zhu YN, Xu J. Comparison of the anti-inflammatory effects of fluorometholone 0.1 % combined with levofloxacin 0.5 % and tobramycin/dexamethasone eye drops after cataract surgery. *Int J Ophthalmol.* 2016; 9 (11): 1619–23. doi: 10.18240/ijo.2016.11.13
46. Balasubramaniam B, Chong YJ, Azzopardi M, Logeswaran A, Denniston AK. Topical anti-inflammatory agents for non-infectious uveitis: current treatment and perspectives. *J Inflamm Res.* 2022; 15: 6439–51. doi: 10.2147/JIR.S288294
47. Samudre SS, Lattanzio FA Jr, Williams PB, Sheppard JD Jr. Comparison of topical steroids for acute anterior uveitis. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2004; 20 (6): 533–47. doi: 10.1089/jop.2004.20.533
48. Knutsson KA, Genovese PN, Paganoni G, et al. Evaluation of a post-operative therapy protocol after epithelium-off corneal cross-linking in patients affected by keratoconus. *J Clin Med.* 2022; 11 (23): 7093. doi: 10.3390/jcm11237093
49. Майчук Д.Ю., Тарханова А.А. Преимущества «мягких стероидов» в лечении воспалительных заболеваний глаз. Обзор. *Офтальмология.* 2021; 18 (4): 778–83. [Maychuk D.Yu., Tarkhanova A.A. Advantages of “soft steroids” in the treatment of inflammatory eye diseases. Overview. *Ophthalmology in Russia.* 2021; 18 (4): 778–83 (In Russ.)]. doi: 10.18008/1816-5095-2021-4-778-783
50. Alwadani S. Safety and efficacy of sodium cromoglycate-fluorometholone fixed combination eye drops in allergic conjunctivitis. *Saudi J Ophthalmol.* 2022; 36 (1): 107–12. doi: 10.4103/sjopt.sjopt_208_21
51. Wu LQ, Chen X, Lou H, Cheng JW, Wei RL. Loteprednol etabonate in the treatment of allergic conjunctivitis: a meta-analysis. *Curr Med Res Opin.* 2015; 31 (8): 1509–18. doi: 10.1185/03007995.2015.1058250
52. Taniguchi J, Sharma A. Fluorometholone modulates gene expression of ocular surface mucins. *Acta Ophthalmol.* 2019; 97 (8): e1082–e8. doi: 10.1111/aos.14113
53. Milner MS, Beckman KA, Luchs JI, et al. Dysfunctional tear syndrome: dry eye disease and associated tear film disorders - new strategies for diagnosis and treatment. *Curr Opin Ophthalmol.* 2017; 27 (Suppl 1): 3–47. doi: 10.1097/01.icu.0000512373.81749.b7
54. Pinto-Fraga J, López-Miguel A, González-García MJ, et al. Topical fluorometholone protects the ocular surface of dry eye patients from desiccating stress: A randomized controlled clinical trial. *Ophthalmology.* 2016; 123 (1): 141–53. doi: 10.1016/j.ophtha.2015.09.029
55. Gao Y, Liu R, Liu Y, et al. Optical quality in patients with dry eye before and after treatment. *Clin Exp Optom.* 2021; 104 (1): 101–6. doi: 10.1111/cxo.13111
56. Yang CQ, Sun W, Gu YS. A clinical study of the efficacy of topical corticosteroids on dry eye. *J Zhejiang Univ Sci B.* 2006; 7 (8): 675–8. doi: 10.1631/jzus.2006.B0675
57. Nättinen J, Jylhä A, Aapola U, et al. Topical fluorometholone treatment and desiccating stress change inflammatory protein expression in tears. *Ocul Surf.* 2018; 16 (1): 84–92. doi: 10.1016/j.jtos.2017.09.003
58. Lin T, Gong L. Topical fluorometholone treatment for ocular dryness in patients with Sjögren syndrome: a randomized clinical trial in China. *Medicine (Baltimore).* 2015; 94 (7): e551. doi: 10.1097/MD.0000000000000551
59. Zhou X, Wang L, Zhang Z, et al. Fluorometholone inhibits high glucose-induced cellular senescence in human retinal endothelial cells. *Hum Exp Toxicol.* 2022 Jan-Dec; 41: 9603271221076107. doi: 10.1177/09603271221076107

Вклад авторов в работу: С.К. Зырянов — разработка концепции и дизайна обзора; О.И. Бутранова — сбор данных, их интерпретация, написание обзора.

Author's contribution: S.K. Zyryanov — concept and design of the review, O.I. Butranova — literature data collecting and interpretation, writing of the review.

Поступила: 03.03.2023. Переработана: 09.03.2023. Принята к печати: 10.03.2023

Originally received: 03.03.2023. Final revision: 09.03.2023. Accepted: 10.03.2023

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

¹ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», ул. Миклухо-Маклая, д. 6, Москва, 117198, Россия

² ГБУЗ «Городская клиническая больница № 24» Департамента здравоохранения Москвы, ул. Писцовая, д. 10, Москва, 127015, Россия

Сергей Кенсаринович Зырянов — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии¹, заместитель главного врача², ORCID 0000-0002-6348-6867

Ольга Игоревна Бутранова — канд. мед. наук, доцент кафедры общей и клинической фармакологии¹, ORCID 0000-0001-7729-2169

Для контактов: Ольга Игоревна Бутранова,
butranova-oi@rudn.ru

¹ Peoples' Friendship University of Russia, 6, Miklukho-Maclaya St., Moscow, 117198, Russia

² City Clinical Hospital No. 24, 10, Pistovaya St., Moscow, 127015, Russia

Sergey K. Zyryanov — Dr. of Med. Sci., professor, head of the department of general and clinical pharmacology¹, deputy chief physician², ORCID 0000-0002-6348-6867

Olga I. Butranova — Cand. of Med. Sci., associate professor, department of general and clinical pharmacology¹, ORCID 0000-0001-7729-2169

Contact information: Olga I. Butranova,
butranova-oi@rudn.ru

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-2-173-176>



Зрительные и неврологические осложнения при COVID-19

Е.Э. Иойлева, А.Ю. Сафоненко✉, О.В. Голубева, К.Н. Болбачан

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

Обзор литературы посвящен зрительным и неврологическим осложнениям у пациентов в острой стадии COVID-19 и в постковидном синдроме. Описаны неврологические симптомокомплексы, цереброваскулярные нарушения. Офтальмологические проявления могут быть характерным признаком инфекции COVID-19, но могут развиться и через несколько недель после выздоровления. Спектр нейроофтальмологических проявлений в большей части случаев включает неврит зрительного нерва, отек диска зрительного нерва, оптическую нейропатию, тромбозы вен.

Ключевые слова: COVID-19; неврит зрительного нерва; отек диска зрительного нерва; неврологические симптомокомплексы; цереброваскулярные нарушения

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Иойлева Е.Э., Сафоненко А.Ю., Голубева О.В., Болбачан К.Н. Зрительные и неврологические осложнения при COVID-19. Российский офтальмологический журнал. 2023; 16 (2): 173-6. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-2-173-176>

Visual and neurological complications of COVID-19

Elena E. Ioileva, Alexandra Yu. Safonenko✉, Olesja V. Golubeva, Kiril N. Bolbachan

S. Fyodorov Eye Microsurgery National Medical Research Center, 59a, Beskudnikovsky Blvd, Moscow, 127486, Russia
ia567@mail.ru

The review summarizes the evidence of visual and neurological complications in the acute stage of COVID-19 and in post-COVID syndrome. Neurological symptom complexes, and cerebrovascular disorders are described. Ophthalmologic manifestations may be a typical sign of COVID-19 onset, but they may also develop several weeks after recovery. The spectrum of neuro-ophthalmological manifestations in most cases includes optic neuritis, optic disc edema, optic neuropathy, and venous thrombosis. Ophthalmologists should be aware of the possible associations of ocular diseases with COVID-19 in order to diagnose and initiate an early treatment for life and vision threatening complications.

Keywords: COVID-19; optic neuritis; papilledema; neurological symptom complexes; cerebrovascular disorders

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

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

For citation: Ioileva E.E., Safonenko A.Yu., Golubeva O.V., Bolbachan K.N. Visual and neurological complications of COVID-19. Russian ophthalmological journal. 2023; 16 (2): 173-6 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-2-173-176>

Коронавирусы (Coronaviridae) — это большое семейство РНК-содержащих вирусов, способных инфицировать человека. У людей коронавирусы могут вызвать целый ряд заболеваний: от легких форм острой респираторной инфекции (ОРВИ) до тяжелого острого респираторного синдрома (ТОРС/SARS). По данным Роспотребнадзора, на начало марта 2022 г. в мире официально зафиксировано более 440 млн заболевших коронавирусной инфекцией COVID-19 в 226 странах, прирост составил более 1 654 113 (0,38 %) [1].

Предполагают, что SARS-CoV-2 может достигать центральной нервной системы (ЦНС) через кровоток или верхние носовые пути. Эндотелий сосудов, глиальные клетки и нейроны экспрессируют рецептор ангиотензинпревращающего фермента 2 (ACE2), что делает их потенциальной мишенью SARS-CoV-2, поскольку вирус проникает в клетки через этот рецептор [2].

Группой исследователей из Испании [3] проведен систематический обзор неврологических проявлений у 841 пациента (средний возраст — 66,4 года, 56,2 % — мужчины) с подтвержденным лабораторным диагнозом COVID-19. Клинические фазы COVID-19 были разделены на стадии: I — ранняя инфекция, IIА — поражение легких без дыхательной недостаточности, IIВ — дыхательная недостаточность, III — системное гипервоспаление [4]. У более половины пациентов (57,4 %) наблюдалась та или иная форма неврологического симптомокомплекса. На ранних стадиях заболевания наблюдались такие симптомы, как миалгия (17,2 %), головная боль (14,1 %), головокружение (6,1 %), anosmia (4,9 %) и дисгевзия (6,2 %). Цереброваскулярные заболевания отмечены в 1,7 % случаев. После появления симптомов COVID-19 (среднее время составило 10 дней) у 11 (1,3 %) пациентов был диагностирован ишемический инсульт, который не зависел от тяжести течения COVID-19. Из них в четырех случаях была поражена область задней артерии, два случая множественных инфарктов, в двух случаях — на фоне диссекции артерий (внутренней сонной артерии и позвоночной), и один случай васкулита. У 3 (0,4 %) пациентов было выявлено внутричерепное кровоизлияние. У одного пациента с множественными кровоизлияниями в головной мозг при проведении нейровизуализации были выявлены подкорковые гиперинтенсивные поражения с вазогенным отеком в затылочно-теменных долях, напоминающие PRES-синдром. На 14-й день от появления симптомов COVID-19 в стадии IIА у одного пациента был выявлен энцефалит, имитировавший инсульт из-за появления речевых нарушений. На 11-й день от появления симптомов COVID-19 (IgM положительный, IgG положительный) одна пациентка консультировалась по поводу потери зрения из-за неврита зрительного нерва (ЗН). У пожилых пациентов, а также на тяжелых стадиях COVID-19 часто выявлялись нарушения сознания (19,6 % случаев). У 6 пациентов произошли судороги, из них у 4 — в тяжелой стадии заболевания, у 2 — после внутричерепных кровоизлияний [3].

Ретроспективное исследование американских ученых 50 пациентов с COVID-19 и неврологической симптоматикой выявило в 60 % случаев изменение психического статуса, у 40 % пациентов — цереброваскулярные нарушения, у 20 % — ишемический инсульт, внутримозговое кровоизлияние, аневризматическое субарахноидальное кровоизлияние, транзиторную ишемическую атаку, PRES-синдром [5].

В другом исследовании [6] описаны случаи возникновения синдрома Миллера Фишера у 50-летнего мужчины и краниального полиневрита у 39-летнего мужчины на фоне подтвержденного COVID-19. У первого пациента наблюдались anosmia, дисгевзия, офтальмопарез справа,

правый фасциальный глазодвигательный паралич, атаксия, арефлексия, альбуминоцитологическая диссоциация и положительный тест на антитела к GD1b — иммуноглобулин G. Пациент с краниальным полиневритом страдал дисгевзией, двусторонним параличом отводящего нерва, арефлексией и альбуминоцитологической диссоциацией в ликворе. По мнению авторов, данные неврологические проявления могут быть следствием аномального иммунного ответа на инфекцию COVID-19 [6, 7].

При проведении посмертного патолого-анатомического исследования у пациентов с COVID-19 с помощью электронной микроскопии выявлены вирусные частицы от 80 до 110 нм в нервных и эндотелиальных клетках в срезах лобной доли головного мозга [8] и в биопсиях сетчатки умерших пациентов [9]. Нейротропизм вируса предложен в качестве одного из механизмов неврологических и нейро-офтальмологических проявлений [8]. По мнению авторов, проникновение вируса в глаз возможно через зрительный нерв. Причиной поражения может быть системное воспаление: повреждение вирусом тканей, опосредованное иммунитетом; активация каскада свертывания крови и состояние гиперкоагуляции, вызванное вирусной инфекцией; наличие сопутствующих заболеваний, используемые лекарственные средства приводят к поражению глаз [9–11].

У пациентов с COVID-19 выявлен повышенный риск возникновения венозных и артериальных тромботических осложнений, особенно в тяжелых формах заболевания. Тромбозы венозных синусов головного мозга способствовали повышению внутричерепного давления и приводили к отеку диска ЗН (ДЗН) [12, 13]. Для выявления микроциркуляторных изменений ЗН и сетчатки высокую информативность показал метод оптической когерентной томографии (ОКТ) в режиме ангиографии [14].

Острая потеря зрения после нарушения мозгового кровообращения также может быть результатом прокоагулянтного состояния при инфекции COVID-19. Наличие эндотелиальной дисфункции у пациентов способствует снижению резистентности (повышению чувствительности) к воздействию вируса. В двух клинических случаях у одного был сахарный диабет, а у другого пациента системная красная волчанка с терминальной стадией заболевания почек и хроническая обструктивная болезнь легких с предшествующим анамнезом инсульта. Острое начало двусторонней безболезненной потери зрения должно побудить лечащих врачей рекомендовать срочную визуализацию головного мозга с помощью ангиографии [10].

Патологическое состояние после COVID-19 определяется Роспотребнадзором как «постковидный синдром». Постковидный синдром возникает вне зависимости от того, в какой форме коронавирус протекал у человека: скрытой, легкой, средней, тяжелой или критической и может длиться до 12 нед и больше [1].

Описан клинический случай возникновения острого двустороннего неврита ЗН спустя 2 нед после подтвержденного ПЦР-теста на антитела к SARS-CoV-2. Пациент 44 лет предъявлял жалобы на боль в глазах и потерю зрения. При обследовании острота зрения OD — 0,1; OS — 0,7. На левом глазу выявлен верхний дугообразный дефект поля зрения. Для исключения диагноза «рассеянный склероз» и других аутоиммунных заболеваний проведены МРТ головного мозга и орбит, люмбальная пункция и лабораторная диагностика. По результатам выявлено: гликопротеин олигодендроцитов миелина (MOG) с титром 1:160 (антитела к вирусу Эпштейна — Барр, ВИЧ и цитомегаловирусу не определены). К возникновению двустороннего неврита ЗН у

пациента мог привести ответ иммунной системы, вызванный вирусом COVID-19 [15].

В другой работе неврит ЗН возник спустя 4 нед после подтвержденной инфекции COVID-19 [16]. Пациент предъявлял жалобы на головную боль, преимущественно с правой стороны. Острота зрения правого глаза снизилась с 1,0 до 0,03 в течение недели. Острота зрения левого глаза — 1,0. При офтальмоскопии правого глаза — частичный отек ДЗН, по данным ОКТ OD — утолщение слоя ганглиозных клеток сетчатки. Имелся относительный афферентный зрачковый дефект. Лабораторные тесты на клещевой боррелиоз, ВИЧ, простой герпес, ветряную оспу, цитомегаловирус, вирус Эпштейна — Барр и вирусы гепатитов В и С, туберкулез, на антитела к аквапорину 4 (AQP4) — с отрицательным результатом. Пациент получал терапию преднизолоном в течение 2 нед. В течение 3 мес наблюдения острота зрения правого глаза восстановилась до 1,0, а по данным ОКТ ДЗН отмечалось истончение слоя нервных волокон и ганглиозных клеток сетчатки. Титр антител MOG составил 1:20, а титры SARS-CoV-2 для IgM и IgG — 17,32 и 40,02 соответственно. Авторы не исключают, что на обнаружение антител MOG могла повлиять иммуносупрессивная кортикостероидная терапия [16]. Отмечено, что женщины больше подвержены возникновению неврита ЗН в постковидном периоде, чем мужчины, и поражение чаще носит левосторонний характер (снижение остроты зрения, выпадение полей зрения, пульсирующие головные боли) [17]. Ассоциированный с антителами MOG неврит ЗН в условиях COVID-19 представляет собой параинфекционный демиелинизирующий синдром с вирусным продромом. Вирус не был выделен из цереброспинальной жидкости пациентов, что указывает на то, что он не вовлечен напрямую, скорее это может быть иммуноопосредованное воспаление [18].

В другом исследовании пациентов с невритом ЗН после перенесенного COVID-19 демиелинизирующие поражения были выявлены в двух случаях из трех, в то время как в одном случае обнаружены антитела против MOG [19]. Все три пациента получали метилпреднизолон в соответствии с терапией неврита ЗН. У всех трех пациентов отмечено восстановление зрения, которое сохранялось в течение 2 мес после последнего визита. Авторы поддерживают идею нейротропизма вируса. Рассматривается также механизм молекулярной мимикрии, когда вирусные антигены вызывают иммунный ответ хозяина, направленный на белки миелина ЦНС [18].

В других исследованиях отмечается, что нейроофтальмологические проявления COVID-19 не являются распространенными [9]. Из 19 зарегистрированных случаев заболевания пациентов в возрасте $42,3 \pm 16,2$ года (из них 13 были мужчинами) только в 7 случаях были системные сопутствующие заболевания в виде гипертонии и диабета. Пациенты предъявляли офтальмологические жалобы либо одновременно с появлением системных симптомов COVID-19, либо в течение нескольких дней после них. Средний срок развития офтальмологических симптомов после начала COVID-19 составил 5 дней. Описаны случаи возникновения папиллофлебита у 40-летнего пациента через 6 нед после легкой инфекции COVID-19. Пациент предъявлял жалобы на безболезненное, одностороннее, незначительное ухудшение зрения. В поле зрения левого глаза — центральная скотома. При офтальмоскопии выявлялась венозная вазодилатация и извитость сетчатки, а также поверхностные кровоизлияния во всех четырех квадрантах [10].

Похожий случай возникновения папиллофлебита описан в другом клиническом случае — у 40-летнего пациента через 6 нед после тяжелой инфекции COVID-19. Пациент

предъявлял жалобы на стойкое безболезненное снижение зрения. При офтальмоскопии выявлено воспаление головки ЗН, сопровождающееся венозной вазодилатацией и извитостью сетчатки, ватообразные очаги и точечные поверхностные кровоизлияния [20].

Описан случай возникновения передней ишемической оптиконейропатии в постковидном синдроме [11]. Пациент 52 лет обратился с жалобами на внезапную одностороннюю безболезненную потерю зрения спустя месяц после подтвержденной ПЦР-тестом инфекции COVID-19. Острота зрения OD — движение руки у лица, OS — 0,9. При биомикроскопии обнаружен афферентный дефект зрачка. По данным периметрии OD — выпадение центрального поля зрения с центральной и носовой скотомой, OS в норме. При офтальмоскопии OD — ДЗН бледный, без признаков отека; OS — без патологии. Развитие гиперкоагуляционного состояния у пациентов с COVID-19 приводит к тромбозу или ишемии цилиарных сосудов, кровоснабжающих ДЗН, а повышенный уровень СОЭ и С-реактивного белка не исключает наличие васкулита. По мнению авторов, глазные проявления в постковидном синдроме прямо пропорциональны тяжести заболевания COVID-19 [10].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Помимо типичных респираторных проявлений новой коронавирусной инфекции COVID-19, существует многообразие проявлений со стороны других органов и систем как в остром, так и в постковидном периоде. Офтальмологические проявления могут быть характерным признаком инфекции COVID-19 или могут развиваться через несколько недель после выздоровления. Спектр нейроофтальмологических проявлений в большей части случаев включает неврит ЗН, отек ДЗН, оптическую нейропатию, тромбозы вен. Для осуществления своевременной диагностики и раннего лечения осложнений, угрожающих жизни и зрению, врач-офтальмолог должен быть информирован о возможных офтальмологических проявлениях, ассоциированных с COVID-19.

Литература/References

1. Актуальная эпидемическая ситуация в России и мире. Роспотребнадзор РФ, ФКУЗ РосНИПЧИ «Микроб». [The current epidemic situation in Russia and the world. Rosпотребнадзор RF, FKUZ RosNIPCHI "Microb" (In Russ.)]. Available at: https://www.rosпотребнадzor.ru/region/korono_virus/epid.php (Accessed 14 April 2023)
2. Baig AM, Khaleeq A, Ali U, Syeda H. Evidence of the COVID-19 virus targeting the CNS: Tissue distribution, host-virus interaction, and proposed neurotropic mechanisms. *ACS Chem Neurosci*. 2020; 11 (7): 995–8. doi: 10.1021/acscchemneuro.0c00122
3. Romero-Sánchez CM, Diaz-Maroto I, Fernández-Díaz E, et al. Neurologic manifestations in hospitalized patients with COVID-19: The ALBACOV registry. *Neurology*. 2020; 95 (8): e 1060–70. doi: 10.1212/WNL.0000000000009937
4. Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal. *J Heart Lung Transplant*. 2020; 39 (5): 405–7. doi: 10.1016/j.healun.2020.03.012
5. Pinna P, Grewal P, Julianne P, et al. Neurological manifestations and COVID-19: experiences from a tertiary care center at the frontline, Journal of the Neurological Sciences. *J Neurol Sci*. 2020; 415: 116969. doi: 10.1016/j.jns.2020.116969
6. Gutiérrez-Ortiz C, Méndez-Guerrero A, Rodrigo-Rey S, et al. Miller Fisher syndrome and polyneuritis cranialis in COVID-19. *Neurology*. 2020; 95 (5): e 601–5. doi: 10.1212/WNL.0000000000009619
7. Dinkin M, Gao V, Kahan J, et al. COVID-19 presenting with ophthalmoparesis from cranial nerve palsy. *Neurology*. 2020; 95 (5). 221–3. doi: 10.1212/WNL.0000000000009700
8. Paniz-Mondolfi A, Bryce C, Grimes Z, et al. Central nervous system involvement by severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2). *J Med Virol*. 2020; 92 (7): 699–702. doi: 10.1002/jmv.25915
9. Burgos-Blasco B, Güemes-Villahoz N, Donate-Lopez J, Vidal-Villegas B., García-Feijóo J. Optic nerve analysis in COVID-19 patients. *J Med Virol*. 2020; 93 (1): 190–1. doi: 10.1002/jmv.26290

10. Sen M, Honavar SG, Sharma N, Sachdev M. COVID-19 and eye: A review of ophthalmic manifestations of COVID-19. *Indian J Ophthalmol.* 2021; 69 (3): 488–509. doi: 10.4103/ijo.IJO_297_21
11. Golabchi K, Rezaee A, Aghadoost D, Hashemipour M. Anterior ischemic optic neuropathy as a rare manifestation of COVID-19: a case report. *Future Virol.* 2022. doi: 10.2217/fvl-2021-0068
12. Cavalcanti DD, Raz E, Shapiro M, et al. Cerebral venous thrombosis associated with COVID-19. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2020, 41 (8): 1370–6. doi: <https://doi.org/10.3174/ajnr.A6644>
13. Shakibajahromi B, Borhani-Haghighi A, Haseli S, et al. Cerebral venous sinus thrombosis might be under-diagnosed in the COVID-19 era. *eNeurologicalSci.* 2020; 20 (4): 100256. doi: 10.1016/j.ensci.2020.100256
14. Кривошеева М.С., Иойлева Е.Э. Микроциркуляторные изменения сетчатки при новой коронавирусной инфекции COVID-19. *Российская детская офтальмология.* 2021; 2: 46–9. [Krivosheeva M.S., Ioileva E.E. Microcirculatory changes in the retina in the new coronavirus infection COVID-19. *Russian pediatric ophthalmology.* 2021; 2: 46–9 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.25276/2307-6658-2021-2-46-49>
15. Sawalha K, Adeodokun S, Kamoga GR. COVID-19-induced acute bilateral optic neuritis. *J Invest Med High Impact Case Rep.* 2020; 8: 232470962097601. doi: 10.1177/2324709620976018
16. Žorić L, Rajović-Mrkić I, Čolak E, Mirić D, Kisić B. Optic neuritis in a patient with seropositive myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody during the post-COVID-19 period. *Int Med Case Rep J.* 2021; 14: 349–55. doi: 10.2147/IMCRJ.S315103
17. Azab MA, Hasaneen SF, Hanifa H, Azzam AY. Optic neuritis post-COVID-19 infection. A case report with meta-analysis. *Interdiscip Neurosurg.* 2021; 26: 101320. doi: 10.1016/j.inat.2021.101320
18. Tisdale AK, Chwalisz BK. Neuro-ophthalmic manifestations of coronavirus disease 19. *Curr Opin Ophthalmol.* 2020; 31 (6): 489–94. doi: 10.1097/ICU.0000000000000707
19. Jossy A, Jacob N, Sarkar S, et al. COVID-19-associated optic neuritis — a case series and review of literature. *Indian J Ophthalmol.* 2022; 70 (1): 310–6. doi: 10.4103/ijo.IJO_2235_21
20. Insausti-García A, Reche-Sainz JA, Ruiz-Arranz C, Vázquez AL, Ferro-Osuna M. Papillophlebitis in a COVID-19 patient: Inflammation and hypercoagulable state. *Eur J Ophthalmol.* 2020; 32 (3): NP 168-NP 172. doi: 10.1177/1120672120947591

Вклад авторов в работу: Е.Э. Иойлева — концепция и дизайн обзора, научное редактирование; А.Ю. Сафоненко, О.В. Голубева — сбор, обработка и анализ данных литературы, написание текста; К.Н. Болбачан — сбор литературы.

Author's contribution: E.E. Ioileva — concept and design of the review, scientific editing of the article; A.Yu. Safonenko, O.V. Golubeva — literature data collection and analysis, writing of the article; K.N. Bolbachan — literature data collection.

Поступила: 11.04.2022. Переработана: 30.06.2022. Принята к печати: 02.07.2022

Originally received: 11.04.2022. Final revision: 30.06.2022. Accepted: 02.07.2022

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

Елена Эдуардовна Иойлева — д-р мед. наук, ученый секретарь, главный научный сотрудник отдела терапевтической офтальмологии, ORCID 0000-0001-5943-2463

Александра Юрьевна Сафоненко — канд. мед. наук, врач-офтальмолог, преподаватель кафедры глазных болезней, ORCID 0000-0001-8048-4268

Олеся Валентиновна Голубева — канд. мед. наук, врач-офтальмолог, преподаватель кафедры глазных болезней, ORCID 0000-0003-1195-5032

Кирилл Николаевич Болбачан — врач-ординатор, ORCID 0000-0001-8138-8497

Для контактов: Александра Юрьевна Сафоненко, ia567@mail.ru

S. Fyodorov Eye Microsurgery National Medical Research Center, 59a, Beskudnikovsky Blvd, Moscow, 127486, Russia

Elena E. Ioileva — Dr. of Med. Sci., scientific secretary, principal researcher, department of therapeutical ophthalmology, ORCID 0000-0001-5943-2463

Alexandra Yu. Safonenko — Cand. of Med. Sci., ophthalmologist, lecturer, chair of eye diseases, ORCID 0000-0001-8048-4268

Olesja V. Golubeva — Cand. of Med. Sci., ophthalmologist, lecturer, chair of eye diseases, ORCID 0000-0003-1195-5032

Kiril N. Bolbachan — resident doctor, ORCID 0000-0001-8138-8497

Contact information: Alexandra Yu. Safonenko, ia567@mail.ru

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-2-177-182>

Влияние новой коронавирусной инфекции COVID-19 на микроциркуляцию глаза

О.И. Маркелова, С.Ю. Петров✉, Т.Д. Охочимская

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

Борьба с пандемией коронавируса, а также изучение механизма развития симптомокомплекса, появляющегося после перенесенного COVID-19 (постковидный синдром), являются актуальной задачей современной медицины. По мере увеличения числа заболевших отмечается закономерный рост пациентов, страдающих постковидным синдромом. По последним оценкам, от 10 до 20 % пациентов с SARS-CoV-2, перенесших острую симптоматическую фазу, испытывают последствия заболевания в течение 12 нед после постановки диагноза. COVID-19 оказывает разнообразное долгосрочное воздействие практически на все системы организма, в том числе на орган зрения. Глазная поверхность может служить воротами для проникновения вируса в организм человека, в связи с чем у пациентов наблюдаются неспецифические изменения конъюнктивы, роговицы, сетчатки и сосудов глаза. Таким образом, вопросы диагностики и лечения не только самой инфекции COVID-19, но осложнений и состояний, возникших и продолжающихся после перенесенного заболевания, представляют значительный научно-практический интерес. Известно, что SARS-CoV-2 негативно влияет на состояние сосудистой стенки и способствует развитию гиперкоагуляционных состояний, что повышает риск тромбообразования и возможных осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы. Данный обзор посвящен изучению кровотока в сосудах глаза у пациентов, перенесших COVID-19.

Ключевые слова: пандемия; COVID-19; постковидный синдром; орган зрения; гемодинамические нарушения

Конфликт интересов: отсутствуют.

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

Для цитирования: Маркелова О.И., Петров С.Ю., Охочимская Т.Д. Влияние новой коронавирусной инфекции COVID-19 на микроциркуляцию глаза. Российский офтальмологический журнал. 2023; 16 (2): 177-82. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-2-177-182>

The impact of the new coronavirus infection COVID-19 on the microcirculation of the eye

Oksana I. Markelova, Sergey Yu. Petrov✉, Tatiana D. Okhotsimskaya

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

The challenge of the coronavirus pandemic, and the research into the mechanism of development of the symptom complex that appears in patients who had COVID-19 (post-COVID syndrome), is a topical issue of modern medicine. Obviously, as the incidence of COVID increases, the number of patients suffering from the post-COVID syndrome increases, too. According to recent estimates, 10 to 20 % of patients who have experienced an acute symptomatic phase of SARS-CoV-2 suffer from the effects of the disease over 12 weeks from the primary diagnosis. COVID-19 has been shown to have a variety of long-term effects on virtually all body systems, including the eye. The ocular surface can serve as a gateway for the virus to enter the body, so that patients experience nonspecific changes in the conjunctiva, cornea, retina, and eye vessels. Thus, the issues of diagnosis and treatment of the COVID-19 infection itself and, notably, its complications and conditions that have arisen and continue after the disease, are of essential research and clinical interest. SARS-CoV-2 has a negative impact on the state of the vascular wall and contributes to the development of hypercoagulable conditions, which increases the risk of thrombosis and possible complications in the cardiovascular system. The review summarizes the analyses of eye vessels blood flow in patients who have undergone COVID-19.

Keywords: pandemic; COVID-19; post-COVID syndrome; eye; hemodynamic disorders

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

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

For citation: Markelova O.I., Petrov S.Yu., Okhotsimskaya T.D. The impact of the new coronavirus infection COVID-19 on the microcirculation of the eye. Russian ophthalmological journal. 2023; 16 (2): 177-82 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-2-177-182>

Всемирная организация здравоохранения объявила о начале пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19) в марте 2020 г. [1]. COVID-19 стал причиной заболеваемости и роста смертности беспрецедентных масштабов во всем мире. На текущий момент насчитывается более 626 млн переболевших и более 6 млн погибших от данной инфекции [2]. COVID-19 вызывается коронавирусом 2-го типа (SARS-CoV-2), приводящим к развитию тяжелого острого респираторного синдрома (Severe Acute Respiratory Syndrome, SARS) [3].

Коронавирусы — семейство РНК-содержащих вирусов, которые присутствуют в структуре острых респираторных инфекций (ОРВИ). До 2002 г. считалось, что коронавирусы могут вызывать только нетяжелые заболевания верхних дыхательных путей. Однако в начале XXI в. возникли 3 вспышки ОРВИ, протекающей с пневмониями и тяжелыми осложнениями, которые были вызваны новыми зооантропонозными коронавирусами [4–6]. В конце 2002 г. появился коронавирус SARS-CoV-1, возбудитель атипичной пневмонии, вызывающий тяжелый острый респираторный синдром. В 2012 г. зарегистрирован коронавирус MERS-CoV, возбудитель ближневосточного респираторного синдрома (Middle East Respiratory Syndrome) [7]. Геном SARS-CoV-2 на 70 % сходен с геномом SARS-CoV-1, вызвавшим в 2002–2003 гг. первую вспышку атипичной пневмонии [8–10]. Входными воротами для инфекции наиболее часто являются слизистые оболочки верхних дыхательных путей, а именно эпителий респираторного тракта. Путем прикрепления к рецептору ангиотензинпревращающего фермента 2-го типа (АПФ-2) вирус проникает в органы и ткани человека, имеющие наибольшее количество рецепторов данного вида: легкие, миокард, кишечник, сосуды головного мозга и сетчатку, что способствует полиорганному поражению [9–13].

Клиническая картина COVID-19 может иметь широкий спектр проявлений. По степени тяжести заболевания она может варьировать от бессимптомной или легкой степени до угрожающих жизни респираторных нарушений [14]. По данным методических рекомендаций Минздрава РФ и многочисленных публикаций, преобладают такие симптомы, как повышение температуры, кашель, слабость, утомляемость, одышка, ощущение заложенности в грудной клетке, миалгия. Некоторые отмечают боль в горле, насморк, снижение обоняния и вкуса, разнообразную сыпь, конъюнктивит [11, 15]. В целом у большинства больных с COVID-19 преобладают гриппоподобные симптомы, однако у некоторых, особенно у лиц старшего возраста и лиц с коморбидной патологией, возникают тяжелые интерстициальные пневмонии, дыхательная недостаточность, острый респираторный дистресс-синдром, цитокиновый шторм и полиорганное поражение.

P. Sarzi-Puttini и соавт. описывают патогенез воспалительного процесса при COVID-19 как гипервоспаление с повышенным содержанием провоспалительных цитокинов. Синдром высвобождения цитокинов, или цитокиновый шторм, вызывает нарушение коагуляции и оксидативный стресс [16]. SARS-CoV-2 инициирует острый респиратор-

ный дистресс-синдром с развитием синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания [17]. При этом происходит повреждение эндотелиальных клеток сосудов и нарушение системы свертывания крови. Склонность к тромбообразованию приводит к микротромбозам и последующей ишемии тканей, в том числе внутриглазных [18, 19].

Основной метод этиологической диагностики новой коронавирусной инфекции — выявление РНК SARS-CoV-2 в аспиратах, мазках из носоглотки, мокроте и др. материалах больного. Выявление РНК вируса проводят методом полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР). Метод высокоспецифичен и в настоящее время является золотым стандартом диагностики COVID-19 [20].

Несмотря на имеющиеся достижения, поиск новых возможностей диагностики и лечения новой коронавирусной инфекции, причем как острого состояния, так и последствий перенесенной инфекции, остается актуальным.

Постковидный синдром. COVID-19 оказывает разнообразное долгосрочное воздействие практически на все системы организма, включая дыхательную, сердечно-сосудистую, желудочно-кишечную и нервную системы [21]. Отчеты о клинических случаях и перекрестные исследования сообщают о более чем 200 различных симптомах постковидного синдрома [22, 23]. Учитывая полиорганный характер синдрома, следует указать, что он может давать практически любые клинические проявления. Значительная часть больных, до 87,5 %, перенесших острую инфекцию, продолжают страдать от таких симптомов, как одышка, кашель, миалгия, утомляемость, головная боль. Характерны также нейрокognитивные состояния, описываемые как неспособность выполнять повседневные физические задачи и повышенная вероятность развития стресса, депрессии, раздражительности и бессонницы, продолжающихся в течение нескольких недель или даже месяцев после первоначального заражения [21, 24–27]. Развитие этих осложнений могут способствовать повреждению клеток организма с выработкой воспалительных цитокинов и прокоагулянтное состояние, вызванное инфекцией SARS-CoV-2 [28]. Имеются данные о том, что люди, у которых во время острой фазы инфекции заболевание протекает в легкой форме или бессимптомно, также могут страдать от долгосрочных симптомов, т. е. последствия заболевания выходят за рамки перенесенного острого процесса. По мере развития пандемии постковидный синдром наблюдается у все большего количества людей.

Термин post COVID-19 condition («состояние после перенесенного COVID-19», «постковидный синдром») был предложен ВОЗ на основе консенсуса от 6 октября 2021 г. для обозначения новых или продолжающихся симптомов у лиц с вероятной или подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2 в анамнезе. Симптомы обычно проявляются через 3 мес от начала заболевания и не могут быть объяснены альтернативным диагнозом, продолжительность их составляет не менее 2 мес после первоначального выздоровления [29]. Постковидный синдром внесен в Международную классификацию болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) [30].

Исследователи по-разному распределяют хронологию возникновения симптомов постковидного синдрома [31, 32]. Т. Greenhalgh и соавт. определили продолжающиеся симптомы в течение 3 нед после начала заболевания как постострый COVID-19, а более 12 нед — как хронический COVID-19 [33].

Ученые Американского центра по контролю и профилактике заболеваний (CDC) предложили разделить заболевание на три периода: острый COVID-19 (первые 2 нед с момента появления симптомов), подострое гипервоспалительное состояние (2–4 нед с момента появления симптомов) и период поздних осложнений (сроки более 4 нед с момента начала заболевания).

В декабре 2020 г. Национальным институтом здравоохранения и совершенствования медицинской помощи Великобритании (NICE) была предложена следующая классификация постковидных состояний [31]:

- острый COVID-19 (симптомы, длящиеся до 4 нед);
- продолжающийся симптоматический COVID-19 (симптомы, продолжающиеся от 4 до 12 нед);
- постковидный синдром (симптомы, длящиеся свыше 12 нед, не объяснимые альтернативным диагнозом, способные меняться со временем, исчезать и вновь возникать, затрагивая многие системы организма).

Активное изучение последствий острого COVID-19 необходимо для разработки междисциплинарного подхода по ведению данных групп пациентов и формирования технологий оказания комплексной медицинской помощи [34].

Влияние коронавируса на структуры глаза. У пациентов, болеющих COVID-19 как в острой фазе, так и в постковидном периоде, могут наблюдаться неспецифические изменения со стороны органа зрения. В клетках роговицы, конъюнктивы обнаружены рецепторы АПФ-2, и, следовательно, глазная поверхность может служить еще одними воротами для проникновения вируса в организм человека. Рецепторы АПФ-2 обнаружены также в ткани сетчатки [35, 36]. Описано, что коронавирусы могут вызывать конъюнктивит у человека [37]. В экспериментальных моделях показано, что коронавирус может инициировать развитие патологии заднего отрезка глаза — ретиноваскулит [38], оптический неврит со значительной потерей аксонов зрительного нерва [39], дегенерацию сетчатки [40] и нарушение гематоретинального барьера [41]. По данным J. Hooks и соавт., вирус проникает в пигментный эпителий сетчатки мышей, приводя к увеличению концентрации иммунных клеток и провоспалительных медиаторов, вызывая воспаление. Через неделю вырабатываются аутоантитела против клеток сетчатки, что приводит к постепенной потере фоторецепторов, ганглиозных клеток и истончению нейроретинального слоя [42]. Однако офтальмологические осложнения новой коронавирусной инфекции у человека описаны мало [43, 44].

Микроциркуляторные изменения глаза при COVID-19. Иммунная дисрегуляция, гипервоспаление, изменения гемостаза приводят к эндотелиальной дисфункции и прокоагулянтному состоянию, как следствие, запускается процесс тромбообразования и повышается риск развития сосудистых окклюзий, что может способствовать развитию серьезных сосудистых осложнений: системных тромбоэмболических событий, включая острое нарушение мозгового кровообращения, тромбоэмболии коронарных и периферических артерий, тромбозы вен [45, 46].

Имеются единичные данные о нарушении глазного кровотока у пациентов, перенесших COVID-19. Ввиду высокого риска тромбообразования у данной группы пациентов, а также возможности оценки *in vivo* состояния микроциркуляторного русла системное изучение данной проблемы

представляет интерес не только для офтальмологов, но и для специалистов широкого профиля [47].

Представляют интерес исследования ретинальных проявлений коронавирусной инфекции [48]. В пилотном исследовании Р. Marinho и соавт. [49] у четырех пациентов с COVID-19 в острый период были выявлены ватообразные очаги вдоль сосудистых аркад. В исследовании SERPICO-19 проводился скрининг глазного дна пациентов с COVID-19 для выявления ретинальных изменений и оценки возможной корреляции с клиническими проявлениями. В исследование включено 54 пациента с COVID-19 и 133 здоровых лица (группа контроля). На глазном дне пациентов выявлены кровоизлияния (9,25 %), ватообразные очаги (7,4 %), расширенные вены (27,7 %), извитые сосуды (12,9 %) [50].

А. Montesel и соавт. [51] сообщают о случае окклюзии центральной артерии сетчатки у пациента с тяжелой формой COVID-19 в анамнезе, находившегося на лечении в отделении реанимации и интенсивной терапии на искусственной вентиляции легких и получавшего гидроксихлорохин (5-дневный курс), лопинавир/ритонавир и тоцилизумаб (однократно). Жалобы на безболезненное снижение зрения левого глаза появились через неделю после выписки. N. Turedi и B. Onal Gunay [52] сообщили о возникновении острой срединной макулопатии после перенесенного COVID-19. Развитие окклюзий ретинальных сосудов представляет собой многокомпонентный процесс, установленными факторами риска которого являются воспаление и гиперкоагуляционный статус.

Оценка глазного кровотока у пациентов, перенесших COVID-19, проводилась различными методами, в том числе с использованием оптической когерентной томографии в ангиографическом режиме (ОКТА) и ультразвукового исследования (УЗИ) сосудов орбиты в режимах цветового доплеровского картирования (ЦДК) и импульсной доплерографии. Ю.Н. Юсеф и соавт. [53], проводя УЗИ сосудов орбиты в режиме ЦДК, выявили значимое ухудшение гемодинамических показателей в сосудах глаза у пациентов, перенесших COVID-19, по сравнению с возрастной нормой: достоверное снижение показателей максимальной систолической и конечной диастолической скорости кровотока на фоне существенного увеличения индекса резистентности в центральной артерии сетчатки, задних коротких цилиарных артериях и глазной артерии.

Г. Cennamo и соавт. [54] сравнивали ретинальный кровоток пациентов, перенесших коронавирусную пневмонию средней степени тяжести и здоровых лиц по данным ОКТА. Пациенты были обследованы через 6 мес после заражения вирусом. Критерием включения в исследование были анамнестические данные — показатели сатурации кислорода SpO₂ не менее 94 % и отсутствие в терапии кислородной поддержки и искусственной вентиляции легких во время болезни. Критериями исключения были врожденные заболевания глаз, близорукость и дальнозоркость высокой степени (более 6 дптр), заболевания сосудов сетчатки, макулярная патология, предшествующие офтальмологические операции, за исключением неосложненной экстракции катаракты, и значительное помутнение хрусталика. Отмечено снижение плотности сосудистой сети, причем в большей степени изменения выявлялись в глубоком капиллярном сплетении. Авторы связывают это с тем, что глубокое капиллярное сплетение сетчатки является более тонким и уязвимым, и в первую очередь реагирует на гипоксию и падение перфузионного давления. Отмечалось также истончение слоя нервных волокон при отсутствии изменений.

J. González-Zamora и соавт. проводили ОКТА 30 пациентам, перенесшим двустороннюю коронавирусную пневмонию, через 14 дней после выписки из стационара; 100 здоровых лиц составили группу контроля. После COVID-19 выявлено снижение плотности микрососудов во всех капиллярных сплетениях, а также расширение фовеальной аваскулярной зоны на уровне поверхностного капиллярного сплетения и утолщение слоя нервных волокон в перипапиллярной зоне, в связи с чем высказано предположение, что COVID-19 может приводить к сосудистым ретинальным изменениям [55]. Состояние микрососудистого русла подробно изучено в исследовании В.А. Тургель и соавт., которое включало 54 пациента, перенесших COVID-19 разной степени тяжести в течение предшествующих 3 мес, и 22 здоровых добровольца. Структурных изменений диска зрительного нерва и увеличения толщины слоя нервных волокон сетчатки в перипапиллярной зоне у пациентов после перенесенного COVID-19 не отмечено. Авторы считают, что это, вероятно, обусловлено выборкой пациентов — в исследование были включены пациенты без признаков ангио- и ретинопатии (в том числе постковидной). С этим же, возможно, связано и отсутствие расширения фовеальной аваскулярной зоны, которая довольно быстро должна реагировать на падение перфузионного давления. Однако авторы выявили существенное снижение плотности микрососудов у пациентов, перенесших COVID-19 в тяжелой форме (именно плотность сосудов глубокого капиллярного сплетения в области фовеа была значимо ниже в данной группе по сравнению с группой пациентов со среднетяжелым течением COVID-19 ($P = 0,016$). Анализ соматического статуса, который также может влиять на данный показатель, у пациентов, перенесших тяжелую форму заболевания, не проводился [56].

О связи тяжести заболевания с выраженностью нарушения плотности сосудов в капиллярных сплетениях сетчатки свидетельствует когортное обсервационное исследование, проведенное А. Savastano и соавт. [57]. Проанализированы результаты ОКТ и ОКТА 70 пациентов, перенесших COVID-19, обследованных через месяц после двух последовательных отрицательных результатов ПЦР-теста и отсутствия симптомов, указывающих на инфекцию COVID-19. По сравнению с группой контроля (22 здоровых добровольца) показатели сосудистой плотности и перфузии макулярной и перимакулярной зоны не изменялись у пациентов, перенесших COVID-19 в легкой форме и находившихся на амбулаторном лечении. Это предполагает отсутствие или минимальное поражение сосудов сетчатки вирусом SARS-CoV-2 при легкой форме заболевания. Однако у пациентов, перенесших COVID-19 в форме, потребовавшей стационарного лечения, выявлено достоверное снижение плотности перипапиллярных капилляров. При этом у лиц, состояние которых требовало назначения антикоагулянтов, показатели плотности капилляров были достоверно ниже, чем у пациентов с более легким течением болезни. Вероятно, это все-таки связано не с лечением, а с тяжелым течением заболевания.

В. Oren и соавт. [58], М. Abrishami и соавт. [59] также показано, что снижение плотности капилляров в поверхностном сосудистом сплетении является маркером тяжести течения коронавирусной инфекции и может свидетельствовать о наличии выраженных изменений системы гемостаза. М. Zapata и соавт. [60] выявили, что у пациентов со среднетяжелой и тяжелой пневмонией, вызванной SARS-CoV-2, сосудистая плотность в центральной зоне сетчатки снижена по сравнению с бессимптомными/малосимптомными пациентами или здоровыми лицами. По мнению авторов,

полученные данные свидетельствуют о сложном патогенезе коронавирусной инфекции и его системном, полиорганном воздействии.

Е. Aydemir и соавт. [43] сравнили микроциркуляцию сетчатки методом ОКТА у 39 пациентов, выздоровевших от COVID-19, т. е. получивших отрицательный результат ПЦР-теста не менее 90 дней назад, и 40 здоровых лиц. Плотность ретинальных микрососудов в парафовеальной области была достоверно ниже у пациентов в постковидном периоде, чем в группе контроля. Эти данные подтверждают влияние COVID-19 на микроциркуляторное русло сетчатки и его возможную роль как фактора риска развития глазных заболеваний.

М. Tufek и соавт. с помощью ОКТ и УЗИ сосудов орбиты в режиме ЦДК показали, что толщина хориоидеи и параметры ретробульбарного глазного кровотока ниже у пациентов в острой фазе COVID-19, причем это отмечалось при заболевании как легкой, так и средней степени тяжести. Таким образом, микроангиопатия, обусловленная инфекцией COVID-19, проявляется как изменениями в хориоидее, одной из наиболее васкуляризованных структур организма, так и патологическими изменениями ретробульбарного кровотока, что создает предпосылки для развития глазных сосудистых осложнений [47].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По мере развития пандемии COVID-19 и накопления клинического материала о постковидных изменениях становится все более очевидной опасность пролонгирования болезни или появления поздних, отсроченных нарушений. Во многом это обусловлено способностью вируса инициировать синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, повреждать эндотелиальные клетки сосудов и нарушать систему свертывания крови, что приводит к тяжелым осложнениям, которые потенциально могут поражать большинство органов и систем. Причинно-следственная связь с SARS-CoV-2 еще не установлена достоверно для каждого из этих состояний. Являются ли они результатом ранее существовавшего системного заболевания, действительно ли вирус усугубил основное состояние, вызывает ли вирус прямое повреждение нервов, сосудов и других структур или это следует рассматривать как патологический ответ иммунной системы организма? Для ответа на эти вопросы необходимо дальнейшее изучение влияния постковидного синдрома на организм человека, что приведет к разработке междисциплинарного подхода к ведению пациентов и определению приоритетов в оказании комплексной медицинской помощи.

Литература/References

1. Wang C, Horby PW, Hayden FG, et al. A novel coronavirus outbreak of global health concern. *Lancet*. 2020; 395 (10223): 470–3. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30185-9
2. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. Available at: <https://covid19.who.int/> (accessed: 30.10.2021).
3. Буланов А.Ю., Ройтман Е.В. Новая коронавирусная инфекция, система гемостаза и проблемы дозирования гепаринов: это важно сказать сейчас. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2020; 2: 11–8. [Bulanov A.Yu., Roitman E.V. New coronavirus infection, hemostasis system and heparin dosing problems: it is important to say this now. *Thrombosis, hemostasis and rheology*. 2020; 2: 11–8 (In Russ.)]. doi: 10.2555/THR.2020.2.0913
4. Guo YR, Cao QD, Hong ZS, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak — an update on the status. *Mil. Med. Res.* 2020; 7(1): 1. doi: 10.1186/s40779-020-00240-0
5. Ge XY, Li JL, Yang XL, et al. Isolation and characterization of a Bat SARS-like Coronavirus that uses the ACE2 receptor. Version 2. *Nature*. 2013; 503 (7477): 535–8. doi: 10.1038/nature12711
6. Lee PI, Hsueh PR. Emerging threats from zoonotic coronaviruses—from SARS and MERS to 2019-nCoV. *J. Microbiol. Immunol. Infect.* 2020; 53 (3): 365–7. doi: 10.1016/j.jmii.2020.02.001

7. Корелина В.Е., Газизова И.Р., Куроедов А.В. и др. Причины прогрессирования глаукомы во время пандемии COVID-19. *Клиническая офтальмология*. 2021; 21 (3): 147–52. [Korelina V.E., Gazizova I.R., Kuroyedov A.V., et al. Glaucoma progression during the COVID-19 pandemics. *Clinical ophthalmology*. 2021; 21 (3): 147–52 (In Russ.)]. doi: 10.32364/2311-7729-2021-21-3-147-152
8. 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 Russ.)]. doi: 10.21516/2072-0076-2020-13-4-99-104
9. Нероев В.В., Киселева Т.Н., Елисеева Е.К. Офтальмологические аспекты коронавирусной инфекции. *Российский офтальмологический журнал*. 2021; 14 (1): 7–14. [Neroev V.V., Kiseleva T.N., Eliseeva E.K. Ophthalmological aspects of coronavirus infections. *Russian ophthalmological journal*. 2021; 14 (1): 7–14 (In Russ.)]. doi: 10.21516/2072-0076-2021-14-1-7-14
10. Курышева Н.И. COVID-19 и поражения органа зрения. Москва: Ларго; 2021. [Kuryshcheva N.I. COVID-19 and lesions of the organ of vision. Moscow: Largo; 2021 (In Russ.)].
11. Tu H, Tu S, Gao S, et al. Current epidemiological and clinical features of COVID-19; a global perspective from China. *J Infect*. 2020; 81 (1): 1–9. doi: 10.1016/j.jinf.2020.04.011
12. Hamming I, Timens W, Bulthuis ML, et al. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol*. 2004; 203 (2): 631–7. doi: 10.1002/path.1570
13. Senanayake P, Drazba J, Shadrach K, et al. Angiotensin II and its receptor subtypes in the human retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007; 48 (7): 3301–11. doi: 10.1167/iovs.06-1024
14. Sen M, Honavar SG, Sharma N, et al. COVID-19 and Eye: A review of ophthalmic manifestations of COVID-19. *Indian J Ophthalmol*. 2021; 69 (3): 488–509. doi: 10.4103/ijo.IJO_297_21
15. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации. Версия 7; 03.06.2020. [Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). The provisional guidelines. Version 7; 03.06.2020 (in Russ.)].
16. Sarzi-Puttini P, Giorgi V, Sirotti S, et al. COVID-19, cytokines and immunosuppression: what can we learn from severe acute respiratory syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 2020; 38 (2): 337–42. doi: 10.55563/clinexpheumatol/xcday
17. Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*. 2020; 8 (4): 420–2. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X
18. Wu Y, Wu X, Chen Z, et al. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other viruses. *Brain Behav Immun*. 2020; 87: 1822. doi: 10.1016/j.bbi.2020.03.031
19. Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutierrez-Ocampo E, et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: a systemic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis*. 2020; 101623. doi: 10.1016/j.jrmtaid.2020.101623
20. Siordia JA. Epidemiology and clinical features of COVID-19: A review of current literature. *J Clin Virol*. 2020; 127: 104357. doi: 10.1016/j.jcv.2020.104357
21. Kayaaslan B, Eser F, Kalem AK, et al. Post-COVID syndrome: A single-center questionnaire study on 1007 participants recovered from COVID-19. *J Med Virol*. 2021; 93 (12): 6566–74.
22. SEMG Encuesta COVID-19 Persistente. Presentación de Resultados. 11 de Noviembre de 2020. (accessed on 30 December 2020); Available at: https://www.semg.es/images/2020/Noticias/20201111_Resultados_Encuesta_COVID_Persistente.pdf
23. Davis HE, Assaf GS, McCorkell L, et al. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. *EClinicalMedicine*. 2021; 38: 101019. doi: 10.1016/2020.12.24.20248802
24. Jimeno-Almazán A, Pallarés JG, Buendía-Romero Á, et al. Post-COVID-19 syndrome and the potential benefits of exercise. *Int J Environ Res Public Health*. 2021; 18 (10): 5329. doi: 10.3390/ijerph18105329
25. Sivan M, Taylor S. NICE guideline on long COVID. *BMJ*. 2020; 371: m4938. doi: org/10.1136/bmj.m4938
26. Carfi A, Bernabei R, Landi F, et al. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA*. 2020; 324 (6): 603–5. doi: org/10.1001/jama.2020.12603
27. Kamal M, Abo Omirah M, Hussein A, et al. Assessment and characterisation of post-COVID-19 manifestations. *Int J Clin Pract*. 2020; 75: e13746. doi: org/10.1111/ijcp.13746
28. Беляков Н.А., Трофимова Т.Н., Рассохин В.В. и др. Постковидный синдром — полиморфизм нарушений при новой коронавирусной инфекции. *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессия*. 2021; 13 (4): 7–20. [Belyakov N.A., Trofimova T.N., Rassokhin V.V., et al. Postcovid syndrome — polymorphism of disorders in a new coronavirus infection. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2021; 13 (4): 7–20 (in Russ.)]. doi: org/10.22328/2077-9828-2021-13-4-7-20
29. World Health Organization. A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus, 6 October 2021. Available at: https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post_COVID-19_condition_Clinical_case_definition-2021.1
30. NICE guideline [NG188]. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19 [cited 2020 Dec 18]. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188>
31. UK Office for National Statistics. Prevalence of Ongoing Symptoms Following Coronavirus (COVID-19) Infection in the UK. 2021. ONS; London, UK: 2021. Available at: <https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/healthandsocialcare/conditionsanddiseases/bulletins/prevalenceofongoingsymptomsfollowingcoronaviruscovid19infectionintheuk/7july2022>
32. Fernández-de-Las-Peñas C, Palacios-Ceña D, Gómez-Mayordomo V, et al. Defining post-COVID symptoms (post-acute COVID, long COVID, persistent post-COVID): an integrative classification. *Int J Environ Res Public Health*. 2021; 18 (5): 2621. doi: 10.3390/ijerph18052621
33. Greenhalgh T, Knight M, A’Court C, et al. Management of post-acute COVID-19 in primary care. *BMJ*. 2020; 370: m3026. doi: 10.1136/bmj.m3026
34. Datta SD, Talwar A, Lee JT. A proposed framework and timeline of the spectrum of disease due to SARS-CoV-2 infection: illness beyond acute infection and public health implications. *JAMA*. 2020; 324 (22): 2251–2. doi: 10.1001/jama.2020.22717
35. Coroneo MT. The eye as the discrete but defensible portal of coronavirus infection. *Ocul Surf*. 2020; S1542-0124(20)30089-6. doi: 10.1016/j.jtos.2020.05.011
36. Loon SC, Teoh SC, Oon LL, et al. The severe acute respiratory syndrome coronavirus in tears. *BJO*. 2004; 88 (7): 861–3. doi: 10.1136/bjo.2003.035931
37. Van der Hoek L, Pyrc K, Jebbink MF, et al. Identification of a new human coronavirus. *Nat Med*. 2004; 10: 368–73.
38. Chin MS, Hooper LC, Hooks JJ, et al. Identification of α -fodrin as an autoantigen in experimental coronavirus retinopathy (ECOR). *J Neuroimmunol*. 2014; 272: 42–50.
39. Shindler KS, Kenyon LC, Dutt M, et al. Experimental optic neuritis induced by a demyelinating strain of mouse hepatitis virus. *J Virol*. 2008; 82 (17): 8882–6.
40. Detrick B, Lee MT, Chin MS, et al. Experimental coronavirus retinopathy (ECOR): retinal degeneration susceptible mice have an augmented interferon and chemokine (CXCL9, CXCL10) response early after virus infection. *J Neuroimmunol*. 2008; 193: 28–37.
41. Vinore SA, Wang Y, Vinore MA, et al. Blood-retinal barrier breakdown in experimental coronavirus retinopathy: association with viral antigen, inflammation, and VEGF in sensitive and resistant strains. *J Neuroimmunol*. 2001; 119: 175–82.
42. Hooks JJ, Percopo C, Wang Y, et al. Retina and retinal pigment epithelial cell autoantibodies are produced during murine coronavirus retinopathy. *J Immunol*. 1993; 151: 3381–9.
43. Aydemir E, Aydemir GA, Atesoglu HI, et al. The impact of coronavirus disease 2019 (COVID-19) on retinal microcirculation in human subjects. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2021; 238 (12): 1305–11. doi: 10.1055/a-1579-0805
44. Li YP, Ma Y, Wang N, et al. Eyes on coronavirus. *Stem Cell Res*. 2021; 51: 102200. doi: 10.1016/j.scr.2021.102200
45. Becker RC. COVID-19 update: COVID-19-associated coagulopathy. *J Thromb Thrombolysis*. 2020; 50 (1): 54–67. doi: 10.1007/s11239-020-02134-3
46. Artifoni M, Danic G, Gautier G, et al. Systematic assessment of venous thromboembolism in COVID-19 patients receiving thromboprophylaxis: incidence and role of D-dimer as predictive factors. *J Thrombosis Thrombolysis*. 2020; (50): 211–6. doi: 10.1007/s11239-020-02146-z
47. Tufek M, Capraz M, Kaya AT, et al. Retrobulbar ocular blood flow and choroidal vascular changes in patients recovering from COVID-19 infection. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2022; 39: 102976. doi: 10.1016/j.pdpdt.2022.102976
48. Курышева Н.И., Евдокимова О.А., Никитина А.Д. Поражение органа зрения при COVID-19. Часть 2: осложнения со стороны заднего отрезка глаза, нейроофтальмологические проявления, вакцинация и факторы риска. *Российский офтальмологический журнал*. 2023; 16 (1): 157–67. [Kuryshcheva N.I., Evdokimova O.A., Nikitina A.D. Eye damage in COVID-19. Part 2: posterior segment complications, neuro-ophthalmic manifestations, vaccination and risk factors. *Russian ophthalmological journal*. 2023; 16 (1): 157–67 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-1-157-167>
49. Marinho PM, Marcos AA, Romano AC, et al. Retinal findings in patients with COVID-19. *Lancet*. 2020; 395 (10237): 1610.
50. Invernizzi A, Torre A, Parrulli S, et al. Retinal findings in patients with COVID-19: Results from the SERPICO-19 study. *EClinical Medicine*. 2020; (20): 100550. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100550
51. Montesel A, Bucolo C, Mouvet V, et al. Case Report: central retinal artery occlusion in a COVID-19 patient. *Front Pharmacol*. 2020; 11: 588384. doi: 10.3389/fphar.2020.588384
52. Turedi N, Onal Gunay B. Paracentral acute middle maculopathy in the setting of central retinal artery occlusion following COVID-19 diagnosis. *Eur J Ophthalmol*. 2022; 32 (3): NP62–NP66. doi: 10.1177/1120672121995347

53. Юсеф Ю.Н., Анджелова Д.В., Казарян Э.Э., и др. Офтальмогемодинамические нарушения после перенесенной коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2. *Вестник офтальмологии*. 2022; 138 (3): 41–5. [Yusef Yu.N., Andzhelova D.V., Kazaryan E.E., et al. Changes in ocular hemodynamics in patients recovered from COVID-19. *Vestnik oftal'mologii*. 2022; 138 (3): 41–5 (In Russ.)]. doi: org/10.17116/oftalma202213803141
54. Cennamo G, Reibaldi M, Montorio D, et al. Optical coherence tomography angiography features in post-COVID-19 pneumonia patients: A Pilot Study. *Am J Ophthalmol*. 2021; (227): 182–90. doi: 10.1016/j.ajo.2021.03.015
55. González-Zamora J, Bilbao-Malavé V, Gándara E, et al. Retinal microvascular impairment in COVID-19 bilateral pneumonia assessed by optical coherence tomography angiography. *Biomedicines*. 2021; 9 (3): 247. doi: 10.3390/biomedicines9030247
56. Тургель В.А., Тульцева С.Н. Исследование микрососудистого русла сетчатки и зрительного нерва методом оптической когерентной томографии — ангиографии у пациентов, перенесших COVID-19. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2021; 20 (4): 21–32. [Turgel V.A., Tultseva S.N. Study of the retina and optic nerve microvascular bed using optical coherence tomography-angiography in post-COVID-19 patients. *Regional blood circulation and microcirculation*. 2021; 20 (4): 21–32 (In Russ.)]. doi: 10.24884/1682-6655-2021-20-4-21-32
57. Savastano A, Crincoli E, Savastano MC, et al. Peripapillary retinal vascular involvement in early postCOVID-19 patients. *J Clin Med*. 2020; 9: 2895. doi:10.3390/jcm9092895
58. Oren B, Aksoy Aydemir G, Aydemir E, et al. Quantitative assessment of retinal changes in COVID-19 patients. *Clin Exp Optom*. 2021 Aug; 104 (6): 717–22. doi: 10.1080/08164622.2021.1916389
59. Abrishami M, Emamveridian Z, Shoeibi N, et al. Optical coherence tomography angiography analysis of the retina in patients recovered from COVID-19: a case-control study. *Can J Ophthalmol*. 2021; 56 (1): 24–30. doi: 10.1016/j.jcjo.2020.11.006
60. Zapata MA, Banderas García S, Sánchez-Moltalvá A, et al. Retinal microvascular abnormalities in patients after COVID-19 depending on disease severity. *BJO*. 2020. doi: 10.1136/bjophthalmol-2020-317953

Вклад авторов в работу: О.И. Маркелова — сбор и анализ литературы; С.Ю. Петров — концепция и дизайн обзора, анализ литературы, написание и редактирование статьи; Т.Д. Охотимская — концепция и дизайн обзора, написание и редактирование статьи.

Author's contribution: O.I. Markelova — literature data collection and writing of the article; S.Yu. Petrov — concept and design of the review, writing and final editing of the article; T.D. Okhotsimskaya — concept and design of the review, writing and final editing of the article.

Поступила: 26.10.2022. Переработана: 19.12.2022. Принята к печати: 20.12.2022
Originally received: 26.10.2022. Final revision: 19.12.2022. Accepted: 20.12.2022

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

Оксана Игоревна Маркелова — аспирант отдела глаукомы
Сергей Юрьевич Петров — д-р мед. наук, начальник отдела глаукомы

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

Для контактов: Сергей Юрьевич Петров,
 glaucomatosis@gmail.com

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

Oksana I. Markelova — PhD student, department of glaucoma
Sergey Yu. Petrov — Dr. of Med. Sci., head, department of glaucoma

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

Contact information: Sergey Yu. Petrov,
 glaucomatosis@gmail.com

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-2-183-187>



Патогенетические механизмы макулярных разрывов: обзор текущих исследований

Р.Р. Файзрахманов, О.А. Павловский ✉, Г.О. Карпов

ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России ул. Нижняя Первомайская, 70, Москва, 105203, Россия

Обзор литературы посвящен одной из актуальных проблем витреоретинальной хирургии — сквозным макулярным разрывам. Представлены различные теории и современный взгляд на патогенетические механизмы формирования макулярных разрывов, их классификация.

Ключевые слова: сквозной макулярный разрыв; внутренняя пограничная мембрана; витреомакулярный интерфейс; витреоретинальная хирургия

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Файзрахманов Р.Р., Павловский О.А., Карпов Г.О. Патогенетические механизмы макулярных разрывов: обзор текущих исследований. Российский офтальмологический журнал. 2023; 16 (2): 183-7. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-2-183-187>

Pathogenetic mechanisms of macular holes: a review of recent research work

Rinat R. Fayzrakhmanov, Oleg A. Pavlovsky ✉, Grigory O. Karpov

N.I. Pirogov National Medical and Surgical Center, 70, Nizhnyaya Pervomayskaya St., Moscow, 105203, Russia
olegpavlovskiy@yandex.ru

The literature review focuses on penetrating macular holes, a topical issue in vitreoretinal surgery. Multiple theories and the modern view on the pathogenetic mechanisms macular hole formation are presented. A classification of macular holes is proposed.

Keywords: idiopathic macular hole; internal limiting membrane; vitreomacular interface; vitreoretinal surgery

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

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

For citation: Fayzrakhmanov R.R., Pavlovsky O.A., Karpov G.O. Pathogenetic mechanisms of macular holes: a review of recent research work. Russian ophthalmological journal. 2023; 16 (2): 183-7 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-2-183-187>

Макулярный разрыв (МР) является патологией витреомакулярного интерфейса и нередко приводит к необратимому слабозрению пациентов. МР представляет собой дефект всех слоев сетчатой оболочки глаза, включая фоторецепторный слой и внутреннюю пограничную мембрану в центральной зоне (фовеоле). Как правило, подобный вид патологического процесса выявляется у лиц старше 50 лет, частота выявления увеличивается в старших возрастных категориях [1, 2]. МР выявляется чаще у женщин, соотношение с мужчинами 3:1 [3]. Длительное время данная патология представляла собой неизлечимое заболевание. Однако в конце XX в. развитие витреоретинальной хирургии и совершенствование оборудования привели к значительным успехам в лечении МР, к улучшению показателей центрального зрения пациентов.

Классификация и патогенез МР. Впервые МР был описан в Германии в 1869 г. офтальмологом Н. Кнапп [4] у пациента после тупой травмы глаза. Н. Кнапп выделял два механизма развития разрыва: первичный — вследствие гидродинамического «выдираания» нейроретинальной ткани из центральной зоны сетчатки и вторичный — формирование разрыва как результата вскрытия макулярной кисты.

Позже Н. Kuhnt [5] рассматривал МР как нейродегенеративный процесс, который развивается в результате сосудистых нарушений, приводящих к атрофии слоев сетчатки и формированию разрыва. В 1955 г. офтальмолог С. Scherens [6] обратил внимание на специфику изменений в стекловидном теле (СТ) при формировании МР, что и стало основой новых представлений об этиопатогенезе данной нозологии, которые в определенной степени остаются актуальными до сегодняшнего дня.

Большой вклад в развитие макулярной хирургии и представлений об этиопатогенезе МР внес J. Gass, который ввел принципиально новый термин — «витреомакулярный интерфейс» [7]. Под данным термином он подразумевал область контакта между задними кортикальными слоями задней гиалоидной мембраны и внутренней пограничной мембраной сетчатки. Затем он же представил концептуально новую теорию развития идиопатических МР [8], рассматривающую формирование витреомакулярных тракций как результат патологического изменения витреомакулярного интерфейса. Также J. Gass предложил классификацию МР, которую используют и в настоящее время. Данная классификация представляет собой детальное описание макулярного интерфейса на разных стадиях формирования разрыва. Согласно этой классификации, основанной на данных офтальмоскопии, выделяют 4 стадии МР:

- стадия Ia характеризуется появлением желтого пятна в фовеоле и сглаживанием фовеолярного профиля;

- стадия Ib проявляется образованием желтого кольца в фовеоле с исчезновением нормального фовеолярного рефлекса;

- стадия II характеризуется формированием сквозного дефекта сетчатки диаметром менее 400 мкм с прикреплением задней гиалоидной мембраны к поверхности сетчатки;

- стадия III — наблюдается сквозной дефект сетчатки более 400 мкм, при этом прикрепление задней гиалоидной мембраны сохраняется;

- стадия IV — наблюдается сквозной дефект сетчатки диаметром более 400 мкм с полностью отслоившейся от поверхности сетчатки задней гиалоидной мембраной.

Однако классификация J. Gass имеет ряд неточностей и недостатков. Прежде всего она является субъективной и зависит от навыков врача-диагноста. Данная классификация не учитывает давности разрыва и, соответственно, не преду-

сматривает дифференциацию МР на свежие и хронические с давностью существования более 6 мес. Затруднения возникают при попытке описать ламеллярный разрыв.

В 1995 г. A. Gaudric [9] предложил новую теорию развития МР. Согласно его концепции, формирование разрыва происходит в два этапа:

- первым этапом формируется интравитреальная щель или киста между внутренним ядерным слоем и слоем нервных волокон сетчатки за счет патологической адгезии и тракции со стороны задних кортикальных слоев СТ;

- вторым этапом происходит вскрытие внутренней стенки кисты под воздействием усиления тракций со стороны СТ, в результате чего формируется сквозной разрыв.

В 2004 г. отечественный офтальмолог С.А. Алпатов и соавт. [10] определили новые патогенетические основы развития МР. Согласно этим данным, пусковым механизмом развития дефекта выступают передне-задние тракции с последующей гидратацией сетчатки. Вторично образуются эпиретинальные мембраны как результат пролиферации клеточных элементов с их последующей ретракцией, что в свою очередь приводит к увеличению размеров МР. На основании данных оптической когерентной томографии (ОКТ) С.А. Алпатовым была предложена новая классификация МР [10]:

- предразрыв — характеризуется сглаживанием фовеолярного профиля и формированием локальной отслойки фовеолярного эпителия;

- ламеллярный разрыв — «расщепление» внутренних слоев сетчатки с сохранением слоя фоторецепторов;

- полный разрыв — нарушение целостности слоя фоторецепторов.

Широкое использование новых диагностических методов, таких как ОКТ, способствовало более детальному изучению структурных и функциональных изменений органа зрения при МР. На сегодняшний день наиболее приемлемой считается классификация, основанная на особенностях морфологических изменений, выявленных на сканах ОКТ [11, 12].

J. Duker и соавт. [13] предложили выделять МР как патологию витреомакулярного интерфейса. Согласно этой классификации, основанной на данных ОКТ, выделяют следующие варианты: витреомакулярная тракция; сквозной МР; ламеллярный МР; эпиретинальная мембрана.

В 2019 г. в результате международного исследования была предложена анатомическая классификация, также основанная на данных ОКТ [14], в которой МР подразделяются на первичные и вторичные по этиологии, а также по наличию или отсутствию адгезии к стекловидному телу [15]. Первичные сквозные макулярные разрывы возникают на фоне витреомакулярной адгезии и витреомакулярной тракции, а вторичные — на фоне сопутствующей глазной патологии либо внешнего воздействия, например травмы, контузии, миопии, макулярного отека различного генеза, макулошизиса, эпиретинального фиброза, хориоидальной неоваскуляризации, хирургического лечения. Таким образом, из новой классификации уходит термин «идиопатический» МР.

Кроме того, на основе минимального диаметра они классифицируются на малые (менее 250 мкм), средние (от 250 до 400 мкм) и большие (более 400 мкм).

В зависимости от площади прикрепления витреомакулярная адгезия разделяется на локальную и диффузную. При этом именно витреомакулярная адгезия является основным критерием при решении вопроса об оперативном лечении.

В недавней публикации результатов консорциума European Eye Epidemiology [15] по стандартизации эпидемиологических исследований была предложена классификация

МР на основе учета максимального числа параметров ОКТ. Данная классификация с аббревиатурой *WISPERR* включает 7 критериев расчета морфологических параметров [15]:

- ширину витреоретинального прикрепления (width — W);
- изменения витреоретинального интерфейса (interface features — I);
- форму изменения фовеолярного профиля (foveal shape — S);
- изменения пигментного эпителия сетчатки (retinal pigment epithelial changes — P);
- повышение нижней точки прикрепления СТ (elevation of vitreous attachment — E);
- изменения внутренних слоев сетчатки (inner retinal changes — R);
- изменения наружных слоев сетчатки (outer retinal changes — R).

Современный взгляд на патогенетические механизмы макулярного разрыва. В норме СТ выполняет каркасную функцию, которая заключается в стабилизации положения различных структур внутри глаза. СТ в основном состоит из коллагеновых волокон (преимущественно II типа), которые ориентированы от переднего базиса к задним кортикальным слоям [16]. Пространства между коллагеновыми фибриллами сформированы белком оптицином и фибрилассоциированным гликозаминогликаном хондроитина сульфатом. Эти пространства заполнены водой (составляет более 98% стекловидного геля) и гиалуроновой кислотой [17]. Таким образом, СТ устойчиво как к силе тракции, так и к сжатию. Над макулой находится разжиженный слой — прекортикальный витреальный карман. Этот разжиженный слой описан ранее J. Worst и L. Los как bursa premacularis [18]. Физиологическая функция премакулярной сумки на сегодняшний день неизвестна.

Витреоретинальный интерфейс имеет более сложное строение. Более плотно упакованные коллагеновые фибриллы задних кортикальных слоев СТ (толщиной 100–300 мкм) лежат над макулой и поверхностью переходят во внутреннюю пограничную мембрану сетчатки. В проекции мембраны присутствует адгезия СТ к сетчатке посредством молекул ламинина, фибронектина и протеингликанов [19]. СТ наиболее прочно прикреплено к сетчатке в проекции диска зрительного нерва (ДЗН) и фовеолярной части сетчатки, а также вдоль основных кровеносных сосудов сетчатки. Инволюционный возрастной процесс сопровождается рядом физиологических изменений в СТ [20, 21]. После 40 лет оно подвергается прогрессирующему разжижению (синехизис), при этом жидкость проникает через дефекты в задних кортикальных слоях СТ (задняя гиалоидная мембрана — ЗГМ). Это приводит к заполнению жидкостью карманов, которые обычно постепенно сливаются между собой, увеличивая пространство и отслаивая ЗГМ.

Стадии развития задней отслойки СТ: I стадия — перифовеолярная отслойка с фовеальной адгезией; II стадия — перифовеолярная отслойка без фовеальной адгезии; III стадия — витреопапиллярная адгезия; IV стадия — полная задняя отслойка СТ.

Этот процесс происходит в течение нескольких месяцев или лет. Обычно процесс задней отслойки СТ протекает бессимптомно, постепенно, пока не произойдет отделение от ДЗН. Симптомами полного быстрого отделения СТ являются «световые вспышки», «молнии» и плавающие включения. «Световые вспышки» вызваны движением СТ у периферических отделов сетчатки, в то время как плавающие включения могут быть объяснены кровью, слипанием коллагена СТ или глиальной тканью, оторванной от ДЗН [22, 23].

Исследования здоровых взрослых людей показали, что фокальная перифовеолярная отслойка СТ происходит примерно в 50% случаев в возрасте 30–39 лет, тогда как полная отслойка наблюдается у 55% лиц в возрасте 70 лет и старше. Отслойка СТ значительно чаще встречается у женщин в период постменопаузы, чем у мужчин соответствующего возраста. Это связано со снижением эстрогена, влияющего на состояние соединительной ткани, которая содержится в СТ [24, 25]. Наличие такой аномалии рефракции, как миопия, увеличивает риск развития отслойки СТ в три раза по сравнению с эметропичными глазами. На сегодняшний день установлено, что данный процесс осложняется витреомакулярной адгезией между задними кортикальными слоями СТ и внутренними слоями сетчатки. В норме витреомакулярная адгезия не изменяет макулярный профиль. В том случае, когда спайки вызывают тракцию макулярной зоны, происходит деформация макулярного профиля.

Большая площадь витреомакулярной адгезии ассоциируется с меньшей тракционной силой и, следовательно, меньшей фовеолярной деформацией [26, 27]. При тракциях с меньшей площадью витреомакулярной адгезии происходят локальные изменения профиля сетчатки, например фовеолярная киста. И наоборот, тракция с большой площадью витреомакулярной адгезии (больше 1500 мкм) приводит к выравниванию фовеолярного профиля (т. е. происходит исчезновение фовеолярной депрессии). В ряде случаев вследствие более прочной фиксации задней гиалоидной мембраны к сетчатке возникает развитие тракционного компонента, в результате чего формируются дефекты во внутренней пограничной мембране [28], через которые происходит выход глиальных клеток на поверхность сетчатки с последующей их пролиферацией и образованием эпиретинальной мембраны. Гистологически выделяют 2 типа эпиретинальных мембран [29]:

- простая (мембрана II типа) — формируется непосредственно на внутренней пограничной мембране, состоит из монослоя глиальных клеток, которые, в свою очередь, продуцируют коллаген IV типа; мембрана II типа офтальмо-скопически проявляет себя, как «целлофановая макулопатия» без деформации внутренних слоев сетчатки;

- более сложная (мембрана I типа) — помимо глиальных клеток состоит из миофибробластов, фиброцитов, макрофагов и клеток пигментного эпителия.

Тип сформированной эпиретинальной мембраны может способствовать изменению морфологии витреоретинального интерфейса. При формировании данного типа мембраны наличие в ней миофибробластов, которые обладают сократительной способностью, приводит к деформации и формированию «морщин» внутренних слоев сетчатки. Сокращение эпиретинальной мембраны I типа приводит к снижению зрительных функций, а также ухудшает течение витреомакулярной адгезии. Кроме того, витреомакулярная тракция в сочетании с эпиретинальной мембраной влияют на кровоток сетчатой оболочки. При «сморщивании» сетчатки происходит снижение давления интерстициальной жидкости, которое компенсируется усиленным притоком жидкости из ретинальных сосудов, а это формирует отек сетчатки и фовеолярную «кисту», которая в последующем, при сохраняющейся тракции, переходит в сквозной МР.

Согласно современным представлениям, сквозной МР развивается во время перифовеолярной отслойки СТ как результат передне-задней и динамической витреомакулярной тракции [30]. Сначала тракции, воздействующие на фовеолу, вызывают интрафовеолярный дефект, который прогрессирует в псевдокисту. Затем псевдокиста расширяется, наблю-

дается элевация внутренних слоев сетчатки. ОКТ показала, что наружная стенка такой псевдокисты образована слоем фоторецепторов и нервных волокон, а внутренняя стенка, к которой фиксированы задние кортикальные слои СТ, образована слоем нейроглиальной ткани, представленной в основном мюллеровскими клетками. Позже происходит отслойка крышки псевдокисты с формированием сквозного МР [31]. Сквозные отверстия небольшого диаметра могут самостоятельно закрыться после полной отслойки СТ за счет пролиферации глиальных клеток, которые мигрируют к краям разрыва. Парадоксально, но если этот механизм не срабатывает, то эти же клетки могут сокращаться, увеличивая расстояние между краями разрыва. Края разрыва прогрессивно приподнимаются за счет скопления субретинальной жидкости и появления локального отека нейросенсорной ткани.

Что касается ламеллярных разрывов, то механизм формирования таких разрывов идентичен сквозным. В настоящее время научное сообщество соглашается с признанием двух подтипов ламеллярных разрывов: тракционного, который представляет собой обычную эпиретинальную мембрану с неповрежденным эллипсоидальным слоем, и дегенеративного, который демонстрирует шизисоподобную конфигурацию. При ламеллярных разрывах часто происходит разрушение эллипсоидного слоя, при этом слой фоторецепторов не повреждается. На ОКТ наблюдается дефект внутренних слоев сетчатки при сохранении наружных слоев.

Литература/References

1. Нероев В.В. Анализ первичной офтальмологической медико-санитарной помощи в Российской Федерации. *Российская офтальмология онлайн*. 2016; 23. [Neroev V.V. Analysis of primary ophthalmic health care in the Russian Federation. *Rossiiskaja oftal'mologija online*. 2016; 23 (In Russ.)]. Available at: <https://eyepress.ru/article.aspx?22646>
2. Файзрахманов Р.Р., Павловский О.А., Ларина Е.А. Способ закрытия макулярных разрывов с частичным сохранением внутренней пограничной мембраны. *Вестник офтальмологии*. 2020; 136 (1): 73–9. [Fayzrahmanov R.R., Pavlovskiy O.A., Larina E.A. The method of closing macular holes with partial preservation of the internal limiting membrane. *The Russian Annals of Ophthalmology*. 2020; 136 (1): 73–9 (In Russ.)]. doi:10.17116/oftalma202013601173
3. Арсютов Д.Г., Андреев А.Н. Хирургическая тактика при лечении больших и гигантских макулярных разрывов. *Точка зрения. Восток — Запад*. 2016; 1: 97–8. [Arsjutov D.G., Andreev A.N. Surgical tactics in the treatment of large and giant macular holes. *Tochka zreniya. Vostok — Zapad*. 2016; 1: 97–8 (In Russ.)].
4. Knapp H. Über isolorite zerreisseungen der aderhaut in folge von traumen auf dem augapfel. *Arch Augenheilk.* 1869; 1: 23–8.
5. Kuhnt H. Über eine eigentümliche Veränderung der Netzhaut auf maculam. *Z. Augenheilk.* 1900; 3: 34–45.
6. Schepens CL. Fundus change cused by alteration of the vitreous body. *Am J Ophthalmol.* 1955; 39 (5): 631–3. doi: 10.1016/0002-9394(55)90033-7
7. Gass JD. Reappraisal of biomicroscopic classification of stages of development of a macular hole. *Am J Ophthalmol.* 1995; 119 (6): 752–9. doi: 10.1016/s0002-9394(14)72781-3
8. Gass JD. Müller cell cone, an overlooked part of the anatomy of the fovea centralis: hypotheses concerning its role in the pathogenesis of macular hole and foveomacular retinoschisis. *Arch Ophthalmol.* 1999; 117 (6): 821–3. doi: 10.1001/archophth.117.6.821
9. Gaudric A, Massin P, Paques M, et al. Autologous platelet concentrate for the treatment of full-thickness macular holes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1995; 233 (9): 549–54. doi: 10.1007/BF00404704
10. Алпатов С.А., Шуко А.Г., Малышев В.В. Классификация идиопатических макулярных разрывов сетчатки. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. 2004; 47 (6): 56–9. [Alpatov S.A., Chichouko A.G., Malyshev V.V. Classification of idiopathic macular retinal holes. *Siberian medical journal (Irkutsk)*. 2004; 47 (6): 56–9 (In Russ.)].
11. Шуко А.Г., Малышев В.В. *Оптическая когерентная томография в диагностике глазных болезней*. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2010. [Shchuko A.G., Malyshev V.V. *Optical coherence tomography in the diagnosis of eye diseases*. Moscow: GEOTAR-Media; 2010 (In Russ.)].
12. Шпак А.А., Огородникова С.Н. Эпиретинальные мембраны у больных с односторонними идиопатическими макулярными разрывами. *Вестник офтальмологии*. 2009; 125 (4): 18–21. [Shpak A.A., Ogorodnikova S.N. Epiretinal membranes in patients with unilateral idiopathic macular holes. *Vestnik oftalmologii*. 2009; 125 (4): 18–21 (In Russ.)].
13. Duker JS, Kaiser PK, Binder S, et al. The International Vitreomacular Traction Study Group classification of vitreomacular adhesion, traction, and macular hole. *Ophthalmology*. 2013; 120 (12): 2611–9. doi: 10.1016/j.ophtha.2013.07.042
14. Gattoussi S, Buitendijk GHS, Peto T, et al. The European Eye Epidemiology spectral-domain optical coherence tomography classification of macular diseases for epidemiological studies. *Acta Ophthalmol.* 2019; 97 (4): 364–71. doi: 10.1111/aos.13883
15. John VJ, Flynn HW, Smiddy WE, et al. Clinical course of vitreomacular adhesion managed by initial observation. *Retina*. 2014; 34 (3): 442–6. doi: 10.1097/IAE.0b013e3182a15f8b
16. Liu JJ, Witkin AJ, Adhi M, et al. Enhanced vitreous imaging in healthy eyes using swept source optical coherence tomography. *PLoS One*. 2014; 9 (7): e102950. doi: 10.1371/journal.pone.0102950
17. Sebag J. Structure, function, and age-related changes of the human vitreous. *Bull Soc Belge Ophthalmol.* 1987; 223 (1): 37–57. doi: 10.1007/978-1-4757-1901-7_3
18. Worst JG, Los LI. Comparative anatomy of the vitreous body in rhesus monkeys and man. *Doc Ophthalmol.* 1992; 82 (1-2): 169–78. doi: 10.1007/BF00157007
19. Le Goff MM, Bishop PN. Adult vitreous structure and postnatal changes. *Eye (Lond)*. 2008; 22 (10): 1214–22. doi: 10.1038/eye.2008.21
20. Нероев В.В., Сарыгина О.И., Бычков П.А., Илюхин П.А. Клинико-функциональные особенности состояния макулы при хирургии первичных эпиретинальных мембран. *Современные технологии в офтальмологии*. 2014; 1: 78–9. [Neroev V.V., Sarygina O.I., Bychkov P.A., Iljukhin P.A. Clinical and functional features of the state of the macula during surgery of primary epiretinal membranes. *Sovremennye tehnologii v oftal'mologii*. 2014; 1: 78–9 (In Russ.)].
21. Eckardt K, Eckert T, Eckardt U, Porkert U, Gesser C. Macular hole surgery with air tamponade and optical tomography-based duration of face-down positioning. *Retina*. 2008; 28 (8): 1087–96. doi: 10.1097/IAE.0b013e318185fb5f
22. Shiode Y, Morizane Y, Takahashi K, et al. Embedding of lamellar hole-associated epiretinal proliferation combined with internal limiting membrane inversion for the treatment of lamellar macular hole: a case report. *BMC Ophthalmol.* 2018; 18 (1): 257. doi: 10.1186/s12886-018-0926-8
23. Bonnabel A, Bron AM, Isaico R, et al. Long-term anatomical and functional outcomes of idiopathic macular hole surgery: the yield of spectral-domain OCT combined with microperimetry. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2013; 11 (25): 2505–11. doi: 10.1007/s00417-013-2339-y
24. Wang J, McLeod D, Henson DB, Bishop PN. Age-dependent changes in the basal retinovitreal adhesion. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003; 44 (5): 1793–800. doi: 10.1167/iovs.02-0802
25. Файзрахманов Р.Р., Шишкин М.М., Павловский О.А., Ларина Е.А. *Оперативное лечение макулярного разрыва*. Уфа: Башк. Энцикл; 2020. [Fajzrahmanov R.R., Shishkin M.M., Pavlovskiy O.A., Larina E.A. *Macular hole surgery*. Ufa: Bashkirskaya enciklopediya; 2020 (In Russ.)].
26. Smet MD, Gad Elkareem AM, Zwinderman AH. The vitreous, the retinal interface in ocular health and disease. *Ophthalmologica*. 2013; 230 (4): 165–78. doi: 10.1159/000353447
27. Hoshino A, Ratnapriya R, Brooks MJ, et al. Molecular anatomy of the developing human retina. *Dev Cell*. 2017; 43 (6): 763–79. e4. doi: 10.1016/j.devcel.2017.10.029
28. Johnson MW. Posterior vitreous detachment: evolution and complications of its early stages. *Am J. Ophthalmol.* 2010; 149 (3): 371–82. e1. doi: 10.1016/j.ajo.2009.11.022
29. Shiode Y, Morizane Y, Matoba R, et al. The role of inverted internal limiting membrane flap in macular hole closure. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2017; 58 (11): 4847–55. doi: 10.1167/iovs.17-21756
30. Sato T, Morishita S, Horie T., et al. Involvement of premacular mast cells in the pathogenesis of macular diseases. *PLoS One*. 2019; 14 (2): e0211438. doi: 10.1371/journal.pone.0211438
31. Павловский О.А., Файзрахманов Р.Р., Ларина Е.А. Метод закрытия макулярного разрыва с частичным сохранением внутренней пограничной мембраны: варианты репарации и их морфологическая характеристика. *Уральский медицинский журнал*. 2020; 185 (2): 86–92. [Pavlovskiy O.A., Fayzrahmanov R.R., Larina E.A. The method of closure of macular holes with a partial peeling of the internal limiting membrane: repair options and their morphological characteristics. *Ural medical journal*. 2020; 185 (2): 86–92 (In Russ.)].

Вклад авторов в работу: Р.Р. Файзрахманов, О.А. Павловский, Г.О. Карпов — концепция и дизайн статьи, сбор и анализ данных литературы, написание и редактирование текста.

Authors' contribution: R.R. Fayzrahmanov, O.A. Pavlovsky, G.O. Karpov — concept and design of the article, literature data collection and analysis, writing and editing of the review.

Поступила: 20.02.2022. Переработана: 23.06.2022. Принята к печати: 24.06.2022

Originally received: 20.02.2022. Final revision: 23.06.2022. Accepted: 24.06.2022

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России ул. Нижняя Первомайская, д. 70, Москва, 105203, Россия

Ринат Рустамович Файзрахманов — д-р мед. наук, заведующий Центром офтальмологии

Олег Александрович Павловский — канд. мед. наук, врач-офтальмолог Центра офтальмологии

Григорий Олегович Карпов — врач-офтальмолог Центра офтальмологии

Для контактов: Олег Александрович Павловский,
olegpavlovskiy@yandex.ru

N.I. Pirogov National Medical and Surgical Center of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 70, Nizhnyaya Pervomayskaya St., Moscow, 105203, Russia

Rinat R. Fayzrahmanov — Dr. of Med. Sci., director of center ophthalmology

Oleg A. Pavlovskiy — ophthalmologist of center ophthalmology

Grigory O. Karpov — ophthalmologist of center ophthalmology

Contact information: Oleg A. Pavlovskiy,
olegpavlovskiy@yandex.ru

«Видеть — значит жить!»¹

К 100-летию со дня рождения
создателя школы детских офтальмологов
2-го МОЛГМИ им. Н.И. Пирогова профессора
ЕВГЕНИЯ ИГНАТЬЕВИЧА КОВАЛЕВСКОГО



**22 июня 2022 г. исполнилось 100 лет
со дня рождения профессора, заслуженного деятеля
науки РФ, создателя школы детских офтальмологов
2-го Московского ордена Ленина государственного
медицинского института имени Н.И. Пирогова
(2-го МОЛГМИ им. Н.И. Пирогова),
доктора медицинских наук
ЕВГЕНИЯ ИГНАТЬЕВИЧА КОВАЛЕВСКОГО**

Евгений Игнатьевич Ковалевский родился в Ветринском районе Витебской области (ныне Республика Беларусь). После окончания средней школы в 1939 г. Евгений Игнатьевич поступил в Ярославское военное авиационное училище, которое окончил в 1941 г. в звании лейтенанта. С первых дней начавшейся Великой Отечественной войны принял участие в боевых действиях. Воевал на различных фронтах. Награжден медалями «За оборону Киева», «За доблесть и отвагу в Великой Отечественной войне», орденом Отечественной войны второй степени. В феврале 1942 г. был ранен, но до конца войны служил в армии.

После войны Евгений Игнатьевич поступил в Ярославский медицинский институт, который окончил с отличием, и был направлен в ординатуру по глазным болезням. Но жизнь сложилась так, что клиническую ординатуру оканчивал уже на кафедре глазных болезней 1-го Московского ордена Ленина медицинского института им. И.М. Сеченова (ныне Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова). Обучение проходило под руководством академика Виталия Николаевича Архангельского.

После окончания ординатуры Е.И. Ковалевский был назначен старшим инспектором отдела медвуза главка, затем переведен на должность зам. начальника отдела медвузов управления учебных заведений Минздрава Союза Советских Социалистических Республик (СССР). Позднее был переведен на долж-

ность главного специалиста министра по вопросам связи президиума Академии медицинских наук (АМН) СССР.

Несмотря на работу в министерстве здравоохранения, Е.И. Ковалевский не забывал про свою медицинскую специальность — «глазные болезни». Регулярно дежурил в глазной клинике кафедры глазных болезней 1-го Московского ордена Ленина медицинского института, занимался научными исследованиями, писал статьи.

В 1960 г. Евгений Игнатьевич Ковалевский защитил кандидатскую диссертацию на тему «Новокаин в эксперименте и при глаукоме».

Через 3 года после защиты кандидатской диссертации министр здравоохранения СССР С.В. Курашов назначил Евгения Игнатьевича исполняющим обязанности доцента кафедры глазных болезней 2-го Московского государственного медицинского института им. Н.И. Пирогова (2-го МГМИ им. Пирогова). Далее по приказу ректора (профессор М.Г. Сироткина) Евгений Игнатьевич в течение двух месяцев находился на кафедре офтальмологии (заведующий кафедрой — профессор С.М. Хаютин) Ярославского мединститута, где обучался до ординатуры. Это был первый «багаж», который он в последующем использовал и постепенно приумножал, когда организовал сначала курс по глазным болезням на педиатрическом факультете 2-го МГМИ им. Пирогова, а затем и кафедру, которой руководил до 1989 г.

¹ Ковалевский Е.И. Видеть — значит жить! Советский медик. 25 марта 1981 г., № 11–12, с. 4.

Многие из первых сотрудников созданной кафедры, аспиранты и ординаторы стали ассистентами и доцентами. Многие из них позднее стали профессорами и сегодня являются ведущими специалистами в различных научных учреждениях России.

В 1969 г. Е.И. Ковалевский защитил докторскую диссертацию на тему «О некоторых возрастных особенностях органа зрения в норме и при патологии у детей», а в 1970 г. ему было присвоено звание профессора.

Одновременно с руководством кафедрой, с 1966 по 1970 г., Евгений Игнатьевич был деканом педиатрического факультета 2-го МОЛГМИ им. Н.И. Пирогова, затем, с 1971 по 1975 г., — деканом факультета повышения квалификации преподавателей, а позднее — проректором по лечебной работе на общественных началах.

С первых лет создания кафедры весь ее небольшой коллектив работал над планированием деятельности новой структуры. Вся учебная, учебно-методическая, учебно-наглядная продукция, созданная коллективом кафедры под руководством Е.И. Ковалевского, после тщательной апробации и дополнения ведущими офтальмологами страны была рассмотрена и утверждена Минздравом и рекомендована для применения на всех педиатрических факультетах медицинских вузов страны.

Созданные профессором Е.И. Ковалевским с коллективом преподавателей учебные фильмы были удостоены золотых и серебряных медалей выставки достижений народного хозяйства (ВДНХ) СССР.

Подавляющее число научных исследований Е.И. Ковалевского и коллектива кафедры было посвящено изучению воспалительной глазной патологии (конъюнктивиты, кератиты, увеиты), врожденным изменениям глаз (врожденная глаукома, катаракта, ретинобластома), а также глазным болезням, связанным с общими заболеваниями детей в разном возрасте. Под руководством Евгения Игнатьевича и при его консультации были выполнены и защищены 24 докторские и кандидатские диссертации, посвященные вышеуказанным актуальным вопросам детской офтальмологии, важным для охраны зрения детей. Глазным болезням, связанным с общими заболеваниями детей в разном возрасте, посвящены книги «Болезни органа зрения при общих заболеваниях у детей» (2003) и «Глазные проявления общих заболеваний у детей» (1978). Всего Е.И. Ковалевским опубликовано 11 книг.

Под руководством Е.И. Ковалевского кафедра систематически издавала республиканский сборник научных работ «Возрастные особенности органа зрения в норме и при патологии глаз у детей».

Евгений Игнатьевич создал настоящую детскую службу охраны зрения и школу детских офтальмологов. Он организовал глазные кабинеты, создал оздоровительные лагеря для детей с близорукостью, косоглазием и амблиопией. При активном участии Е.И. Ковалевского были открыты в разных городах,

в первую очередь в Москве, детская глазная консультативная поликлиника, глазной городской санаторий и травматологический пункт при Морозовской детской клинической больнице.

На клинической базе кафедры в консультативной поликлинике проводились научно-практические консультации — конференции для всех детских офтальмологов города.

Под руководством профессора Е.И. Ковалевского при кафедре была также создана научно-исследовательская лаборатория возрастной патофизиологии глаза.

Благодаря неукротимой энергии Евгения Игнатьевича удалось добиться у Министерства здравоохранения СССР введения с 1968 г. должности «офтальмолог детский».

С 1989 по 2004 г. Е.И. Ковалевский работал как профессор курса усовершенствования врачей-офтальмологов на кафедре глазных болезней педиатрического факультета Российского государственного медицинского университета (РГМУ). В 2000 г. проф. Е.И. Ковалевский был избран почетным заведующим кафедрой глазных болезней педиатрического факультета РГМУ.

Евгений Игнатьевич Ковалевский известен в нашей стране и как автор первого учебника «Детская офтальмология», изданного в 1970 г. издательством «Медицина» и трижды (до 1995 г.) переизданного в дополненном виде. Впервые им также были изданы атлас детских глазных болезней и избранные лекции по офтальмологии. Евгений Игнатьевич является соавтором, совместно с Э.С. Аветисовым и А.В. Хватовой, руководства по детской офтальмологии, изданного в 1987 г. Это фундаментальное руководство служило тогда настольной книгой каждого мыслящего детского офтальмолога СССР.

Многоплановая деятельность Евгения Игнатьевича отмечена различными наградами. В 1992 г. ему было присвоено звание «Заслуженный деятель науки», в 1993 г. — звание «Заслуженный изобретатель». Он награжден знаком «Отличник здравоохранения», медалью «За заслуги перед отечественным здравоохранением», а также медалями ВДНХ СССР.

И вот сейчас, когда профессору Евгению Игнатьевичу Ковалевскому исполнилось уже 100 лет со дня рождения, невольно вспоминаются слова, когда-то сказанные А.А. Маклаковым: «Мир так устроен, что в нем все скоро забывается, и если никто не заботится напоминать о человеке, хотя бы и выдающемся, то довольно скоро и самая память о нем тускнеет». Память о профессоре Е.И. Ковалевском никогда не потускнеет, потому что у Евгения Игнатьевича есть творческое наследие, которое продолжает жить и развиваться. А педиатры всегда будут помнить этого замечательного человека, его вклад в детскую офтальмологию.

*Коллектив сотрудников
кафедры офтальмологии педиатрического факультета
Российского государственного медицинского
университета им. Н.И. Пирогова Минздрава России*

Резолюция

экспертов по профилю «Офтальмология. Витреоретинальная хирургия», принятая на рабочем совещании «Биомаркеры воспаления. Новые возможности дифференцированного подхода к терапии диабетического макулярного отека»

30 сентября 2022 г. состоялось заседание экспертов в области офтальмологии и офтальмохирургии на тему: «Биомаркеры воспаления. Новые возможности дифференцированного подхода к терапии диабетического макулярного отека (ДМО)».

В совещании принимали участие В.В. Нероев, О.В. Зайцева, М.В. Будзинская, Ф.Е. Шадричев, Р.Р. Файзрахманов, М.М. Архипова, Т.Г. Каменских, Э.В. Санторо, М.М. Шишкин, Э.Г. Масленникова, А.Е. Яворский, Р.С. Галеев, И.В. Ковеленова, С.В. Сергушев, Т.Р. Гильманшин.

Целью данного рабочего совещания явилось обсуждение подходов к диагностике и лечению пациентов с ДМО, интеграция анализа биомаркеров, полученных с помощью оптической когерентной томографии (ОКТ-биомаркеров), в клиническую практику для выбора адекватного метода терапии ДМО.

В рамках совещания были обсуждены следующие вопросы.

- Современные подходы и барьеры лечения ДМО.
- Необходимость оптимизации существующих клинических подходов к лечению ДМО для повышения эффективности сохранения зрения пациентов с сахарным диабетом.
- Причины резистентности пациентов с ДМО к анти-VEGF терапии и связанные с этим социально-экономические потери, снижение приверженности пациента к лечению.
- Патогенетические процессы, лежащие в основе формирования ДМО. Воспаление как одно из основных звеньев патогенеза.
- Анализ и оценка данных мировой литературы по воспалительным ОКТ-биомаркерам ДМО.
- ОКТ-биомаркеры воспаления, являющиеся предикторами эффективности интравитреального введения имплантата дексаметазона.
- Интеграция специфических ОКТ-биомаркеров воспаления в клиническую практику офтальмологов.
- Алгоритм выбора эффективной терапии на начальном этапе лечения и при переключении с одного препарата на другой в зависимости от особенностей клинической картины, в частности наличия специфических ОКТ-биомаркеров воспаления.
- Формирование целевых групп пациентов при выборе оптимальной терапии первой линии и при смене препаратов в случае недостаточного эффекта лечения с учетом функциональных и анатомических особенностей пациента с ДМО.

На сегодняшний день получены данные, свидетельствующие о резистентности к анти-VEGF терапии как у части наивных пациентов, так и пациентов, получивших продолжительное лечение. По данным 5-летнего исследования DRCRnet (Протокол Т), 68% пациентов нуждались в лечении ДМО после 2 лет интенсивного лечения с помощью анти-VEGF препаратов (15–16 инъекций за 2 года) и лазеркоагуляции. Достигнутый ко 2-му году лечения функциональный эффект снижался, несмотря на продолжающуюся анти-VEGF терапию и при неизменной толщине сетчатки в центральной зоне. Данные результаты способствовали переосмыслению не только патогенеза ДМО, но и специфических особенностей клинической картины, выявляемых

при проведении ОКТ, которые могут использоваться в качестве предикторов эффективности того или иного метода терапии.

В результате анализа данных последних международных исследований выделены биомаркеры, которые указывают на выраженность воспалительного механизма развития ДМО и могут служить предикторами эффективности лечения имплантантом дексаметазона на старте. К таким биомаркерам относятся:

- наличие большого количества гиперрефлективных очажков, твердого экссудата,
- наличие больших интравитреальных кист,
- наличие отслойки нейроретина.

Кроме воспалительных биомаркеров, определены ОКТ-биомаркеры, свидетельствующие о давности ДМО, прогнозирующие более низкие функциональные результаты и возможную рефрактерность к терапии.

К таким биомаркерам относятся:

- наличие выраженного DRIL;
- нарушение зоны эллипсоида и повреждения наружной пограничной мембраны;
- наличие выраженного снижения плотности глубокого капиллярного сосудистого сплетения.

Учет ОКТ-биомаркеров при диагностике ДМО, выборе терапии и оценке ее эффективности важен в клинической практике врача. Именно поэтому специалисты большинства стран мира включают в клинические рекомендации по ведению пациентов с ДМО раздел, касающийся оценки ОКТ-биомаркеров и предполагающий на этой основе дифференцированный выбор терапии.

Согласно международным рекомендациям, имплантант дексаметазона на старте целесообразно применять у пациентов с ДМО:

- при наличии биомаркеров воспаления;
- при наличии в анамнезе указаний на инсульт / инфаркт миокарда и другие кардиоваскулярные и цереброваскулярные заболевания, а также при очень высоком риске серьезных сосудистых осложнений;
- при невозможности соблюдения графика частых визитов и/или посещения лечебного учреждения в течение первых 6 мес после интравитреального введения препарата;
- при отсутствии рисков повышения внутриглазного давления;
- при псевдофакии или в случае планирования операции факэмульсификации катаракты;
- при беременности;
- после витрэктомии.

Имплантант дексаметазона можно рекомендовать в качестве второй линии терапии пациентам с минимальным ответом или отсутствием ответа на анти-VEGF терапию (3–6 инъекций). Критерием рефрактерности к проводимой терапии является отсутствие прибавки максимально скорректированной остроты зрения на +5 букв и более и/или снижение центральной толщины сетчатки < 20%.

В результате обсуждения все участники рабочего совещания пришли к заключению о необходимости внедрения дифференцированного подхода к лечению ДМО в реальную клиническую практику.



Сканирующий лазерный офтальмоскоп Mirante



Мультимодальная универсальная ультра 4K HD система для визуализации глазного дна и переднего сегмента. Mirante позволяет использовать несколько различных технологий визуализации в одном приборе: оптическая когерентная томография (OCT) с высоким разрешением и конфокальный сканирующий лазерный офтальмоскоп (cSLO), обе технологии с возможностью ультраширокой визуализации; OCT - ангиография (OCTA); цветная фотография глазного дна, флюоресцентная (FA) и индоцианин-зеленая ангиография (ICGA); аутофлуоресценция глазного дна (FAF) в зеленом и синем свете; ретро режим.

cSLO имеет 4 отдельных лазерных источника, способных проникать на разную глубину, что позволяет использовать их в разных технологиях диагностики. Синий лазер участвует в формировании цветного изображения глазного дна, используется для FAF в синем свете и при FA. Зеленый лазер участвует в формировании цветного изображения глазного дна и используется для FAF в зеленом свете. Красный лазер участвует в формировании цветного изображения глазного дна и используется в системе фиксации. Инфракрасный лазер применяется для визуализации в ретро-режиме (создание псевдо-3D изображения), для инфракрасной визуализации глазного дна и для ICGA.

Благодаря программному обеспечению NAVIS-EX возможно интегрировать данные, полученные с помощью системы Mirante, с другими диагностическими приборами компании NIDEK.



Mirante
FA/ICG/OCT



Компания МД ВИЖН
эксклюзивный дистрибьютор NIDEK Co. Ltd
в России и странах СНГ
117312, Россия, Москва, ул.Губкина, д.14
Тел.: +7 (495) 988-22-67 (многоканальный)
www.nidek.ru

optinol.ru

Реклама

ОПТИНОЛ®

МАКСИМУМ ЗАБОТЫ В КАЖДОЙ КАПЛЕ
ПРИ СУХОСТИ ГЛАЗ

- ОДНО НАЖАТИЕ — ОДНА КАПЛЯ
- 350 КАПЕЛЬ ВО ФЛАКОНЕ
- СТЕРИЛЕН 180 ДНЕЙ*
- БЕЗ КОНСЕРВАНТОВ



ГЛУБОКОЕ
УВЛАЖНЕНИЕ

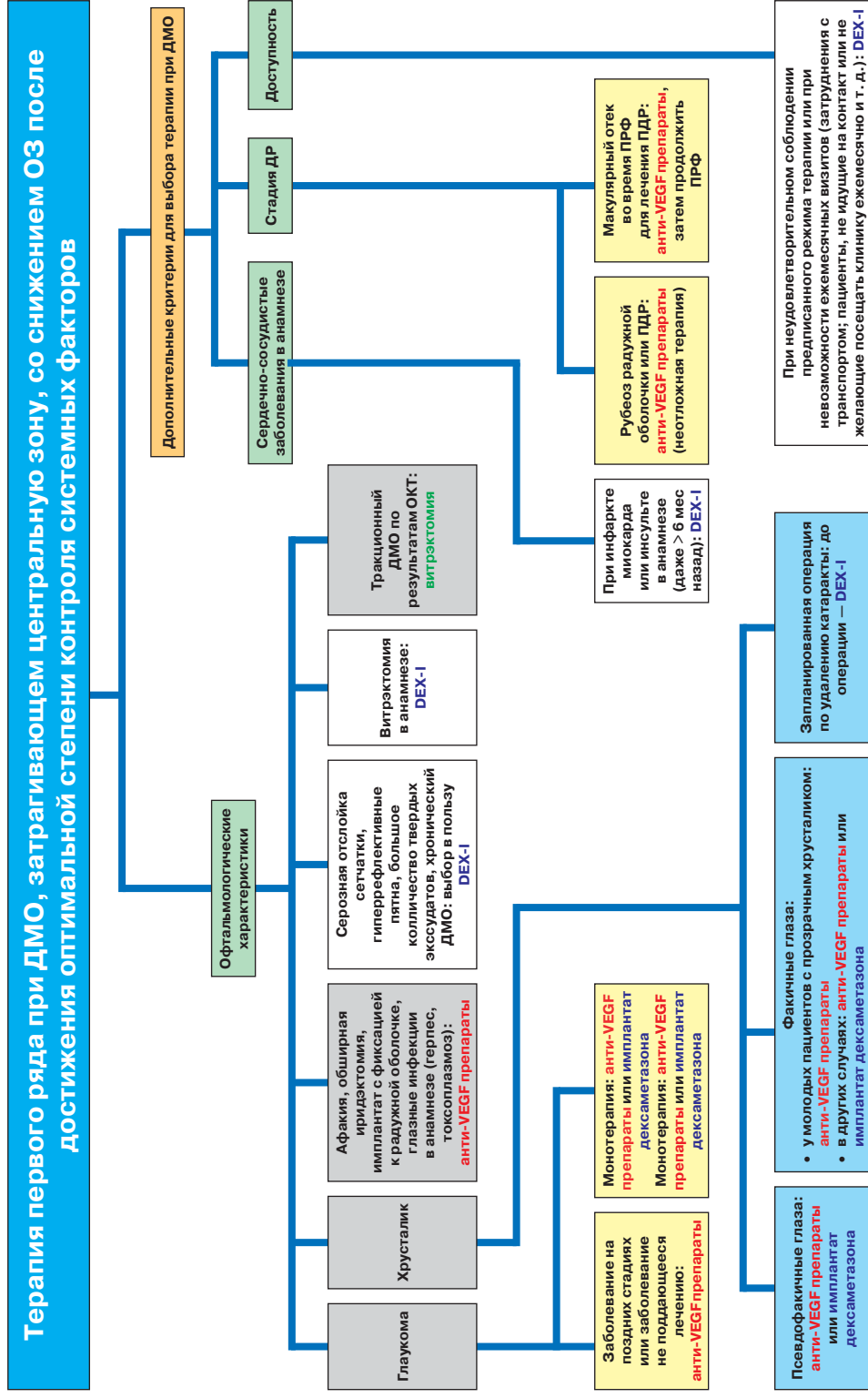
ЭКСПРЕСС
УВЛАЖНЕНИЕ

МЯГКОЕ
ВОССТАНОВЛЕНИЕ

* С момента первого применения. РУ № РЗН 2015/3398 от 22.02.2018 г., №РЗН 2019/8704 от 29.07.2019 г.

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ

Алгоритм терапии первого ряда и клинические рекомендации по лечению ДМО, затрагивающего центральную зону



Использование Дексаметазона имплантата приводило к повышению ОЗ в среднем на +9,6 буквы за 1,6 инъекций за 10,3 мес. Использование анти-VEGF терапии повышало ОЗ в среднем только на +4,7 буквы за 5,8 инъекций за 15,6 мес.

Дексаметазон имеет более выраженные противовоспалительные действия, работает внутри клетки на уровне генома, препятствуя выработке факторов роста и воспаления, блокирует активность фосфолипазы A2 (PLA2) (ингибирует выработку простагландинов и лейкотриенов), подавляет экспрессию TNF-α, IL6, iNOS путем репрессии NF-κB. Глюкокортикоиды стабилизируют противовоспалительные молекулы, деактивируют клетки микроглии и резидентные клетки, подавляют экспрессию цитокинов, участвующих в нарушении ГРБ: IL8, MCP1, TNF, IL1b, IL6, ICAM1, SDF-1

Терапия второго ряда: переход с одного препарата на другой при недостаточной эффективности лечения (ОЗ < 5 букв и/или ОКТ < 20%, частичное или полное отсутствие ответа на лечение или слишком частые рецидивы) или при развитии осложнений, или если пациент считает, что данная терапия ему не подходит.

Терапия третьего ряда: имплантат флуоцинолона (Илувиен®)* или хирургическое лечение. * — препарат не зарегистрирован в РФ.

ДМО — диабетический макулярный отек, ОЗ — острота зрения, ДР — диабетическая ретинопатия, ОКТ — оптическая когерентная томография, ПДР — пролиферативная диабетическая ретинопатия, ПРФ — панретинальная фотокоагуляция, ГРБ — гематоретинальный барьер.

Laurent Kodjikian, David Bellocq, Francesco Bandello, et al. Eur J Ophthalmol. 2019 Nov; 29(6): 573–584.



Министерство здравоохранения Российской Федерации
ФГБУ «НМИЦ ГБ им. Гельмгольца» Минздрава России
ГБОУ ВПО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова», кафедра глазных болезней ФДПО
Общероссийская общественная организация «Ассоциация врачей-офтальмологов»



XVI Российский общенациональный офтальмологический форум

Москва, 27-29 сентября 2023 г.



Уважаемые коллеги,
приглашаем вас принять участие в научно-практической
конференции с международным участием
«XVI Российский общенациональный офтальмологический
форум» 27-29 сентября 2023 года.

Оргкомитет конференции: 105062, Москва, Садовая-Черногрозская ул., 14/19.

Телефон/факс: +7 (495) 623-73-53

E-mail: info@igb.ru

avo-portal.ru , www.igb.ru

Технический организатор: ООО «Корпорейт Сервисез»

Адрес: Выборгская 16/1

Телефон/факс: +7 (495) 981-06-00

Контактное лицо: Светлана Панченко

E-mail: panchenko@corporate-services.ru

www.corporate-services.ru