

ISSN 2072-0076 (print)
ISSN 2587-5760 (online)

РОССИЙСКИЙ ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Russian Ophthalmological Journal

РОЖ 2025
Том 18 № 4

ROJ 2025
Vol. 18 No. 4



Клинические исследования



Clinical studies

Экспериментально-лабораторные
исследования



Experimental and laboratory
studies

В помощь практическому врачу



For ophthalmology practitioners

Обзоры литературы



Reviews

Информация о конференциях,
выставках, курсах, конкурсах,
книжных новинках...



On conferences, exhibitions,
educational courses,
new books...

История офтальмологии



History of Ophthalmology



Российский офтальмологический журнал

Rossijskij oftal'mologičeskij žurnal

Научно-практический журнал

Центральное рецензируемое издание

РОЖ 2025 Том 18 № 4

Выходит ежеквартально с сентября 2008 года

ROJ 2025 Vol. 18 No. 4

Главный редактор

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



Заместители главного редактора

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



Елена Наумовна ИОМДИНА – профессор, д-р биол. наук, главный научный сотрудник отдела патологии рефракции, бинокулярного зрения и офтальмоэргномики 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

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

Мошетьова 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 офтальмоэргномики 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, 2025

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 (категория К1)

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, в каталоге Пресса РФ 71618

<https://podpiska.pochta.ru/collection/populyarnye?ysclid=1598ayvab8231701108>

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

ПОЖ 2025 Том 18 № 4

A Quarterly Edition. Published since Sept. 2008

ROJ 2025 Vol. 18 No. 4

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

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., fMER, FEBOphth, 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. Vladimirsky 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, 2025

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 (category K1). 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 and catalog Pressa RF 71618

<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

СТАТЬЯ НОМЕРА

В.В. Нероев, О.В. Зайцева, Н.В. Нероева, Л.А. Михайлова, Е.Е. Ваганова

Заболевания сетчатки среди взрослого населения в цифрах федеральной статистики Российской Федерации.....7

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Qurat ul Ain, Mutahir Shah, Saif Ullah, Fatima Yousaf, Fareeha Ayub, Muhammad Asad Saeed

Effect of short-term exposure of red light on axial length, anterior chamber depth and visual acuity among young myopes 14

А.Е. Апрелев, Д.Н. Бегун, И.И. Закирова, С.А. Шмитькова

Оценка выживаемости пациентов со злокачественными новообразованиями хориоидеи в Оренбургской области 19

Я.В. Байбородов

Аутологичная пересадка сетчатки в случаях рефрактерных и первичных больших макулярных разрывов: предиктивные биомаркеры интеграции трансплантата, отдаленные результаты и персонализация метода25

А.Н. Журавлева, С.Ю. Петров, А.В. Старостина, О.М. Калинина, О.М. Филиппова, С.М. Косакян, О.И. Маркелова

Ранние результаты имплантации микрошунта Preserflo при первичной открытоугольной глаукоме 34

О.В. Зайцева, Т.Н. Киселева, М.С. Зайцев, Д.С. Беляев

Результаты клинического исследования эффективности азапентацена при начальной старческой катаракте 39

И.В. Зольникова, С.В. Милаш, О.А. Шагина, И.В. Егорова, Н.В. Пак, Н.А. Уракова, Е.А. Еремеева, Н.Ф. Фатуллоева, Е.Н. Егорова, С.И. Толстик, М.С. Иванова, З.Р. Хатагова, Д.С. Беляев

CRBI-ассоциированные ретинопатии: клинические характеристики и молекулярно-генетические особенности в российской популяции47

Muataz Hasan Jaaz, Ammar Adil Fahad

Assessment of retinal vessels and corneal endothelium alterations in acute and post-COVID-19 57

Faiza Hussain, Maryam Firdous, Saif Ullah, Sadaf Qayyum, Mutahir Shah, Faheem Ullah Khan

Contrast sensitivity and photostress recovery time in diabetics with and without diabetic retinopathy 62

Faiza Kanwal, Iffat Nasim, Raza Ali, Saif Ullah, Sadaf Qayyum, Rabia Faheem

Effect of cycloplegia on keratometric and biometric parameters in keratoconus and controls..... 68

В.И. Котелин, М.В. Зуева, Н.В. Нероева, И.В. Зольникова, М.В. Прокопьев, Д.Ю. Колесников

Фрактальная фототерапия в зрительной реабилитации пациентов с болезнью Штаргардта 74

Г.А. Маркосян, Е.П. Тарутта, Е.Н. Иомдина, В.Н. Папаян, Т.А. Павленко, О.В. Безнос, С.В. Милаш, Т.Ю. Ларина, Н.Ю. Кушнаревич

Склероукрепляющее лечение и его влияние на окислительный стресс в оболочках глазного яблока при прогрессирующей миопии..... 83

Д.А. Мягков

Сравнительный анализ эффективности ортокератологических и бифокальных мягких контактных линз с высокой аддитацией 91

О.Г. Оганесян, Д.А. Гусак, А.В. Иванова, С.В. Милаш, И.К. Елетин, С.Г. Торопыгин, Э.К. Багаманова, П.М. Ашикова

Двухэтапная лазер-ассистированная селективная трансплантация стромы..... 101

Т.Н. Сафонова, Г.В. Зайцева, Н.П. Кинтюхина

Дифференцированный подход к лечению хронического конъюнктивита при постковидном синдроме на основе данных лазерной доплеровской флоуметрии 107

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

А.Г. Амирян, С.В. Саакян, М.Ю. Гусакова, О.В. Безнос, Т.А. Павленко

Альфа-2-макроглобулин слезной жидкости: шаг в диагностике опухолей слезной железы 113

А.В. Куроедов, Д.В. Григорьев, А.В. Петрова,

В.В. Гордничий, С.А. Зубашева, Ж.Г. Оганезова, А.В. Ершов

Особенности протеома внутриглазной жидкости у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой и его изменение на фоне лечения с применением нейропептидов..... 120

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Т.Р. Калашникова, Н.Н. Синецкая, Т.В. Гаврилова

Случай врожденного двустороннего анофтальма у детей..... 128

М.Т. Микашлова, С.И. Закеева, М.М. Магомедова

Применение субтенонового введения рекомбинантной проурокиназы (Гемаза) комбинированно с интравитреальным введением ингибитора неовасиогенеза (Эйлеа) в лечении массивного субретинального кровоизлияния при неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации. Клинический случай 132

Е.Б. Мякошина, С.В. Саакян, А.Ю. Цыганков, М.П. Харламиди, Н.Ф. Мусова, С.Ю. Нечеснюк

Клинический случай рецидива меланомы хориоидеи в орбите через 14 лет после энуклеации..... 139

О.И. Оренбуркина, И.В. Баранчикова, Д.И. Кошелев, А.Э. Бабушкин

О синдроме Вильямса. Обзор литературы и случаи из практики.... 144

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

М.М. Бикбов, А.Р. Халимов, Н.Е. Шевчук, Г.М. Казакбаева, Л.И. Гилемзянова, И.Д. Валишин

Влияние ультрафиолетового кроссликинга роговицы на лимбальную зону. Обзор литературы..... 151

В.В. Бржецкий, Г.Г. Ким, Алдахруж Мунавар

Консерванты в глазных каплях. Мифы и реальности..... 157

Г.Х. Зайнутдинова, Г.М. Казакбаева, А.В. Инсапова, Д.А. Тимербулатова, Р.И. Багманов

Применение кроссликинга роговицы у детей с кератоконусом. Обзор литературы..... 164

М.В. Зуева, В.И. Котелин, Н.В. Нероева

Геропротективные технологии в профилактике и модифицирующем лечении возраст-ассоциированных заболеваний сетчатки 169

Т.Н. Киселева, Е.К. Елисеева, А.Л. Баталова

Анатомо-топографические особенности и структурные характеристики стекловидного тела..... 178

Н.В. Нероева, В.Э. Танковский, А.И. Ушаков

Болезнь Коатса: современные аспекты лечения. Обзор литературы..... 185

С.Ю. Петров, О.И. Маркелова

Целесообразность старта гипотензивной терапии первичной глаукомы с фиксированной комбинации простагландина и тимолола..... 190

ИСТОРИЯ ОФТАЛЬМОЛОГИИ

О.В. Проскурина, Е.П. Тарутта, Е.Н. Иомдина

К 100-летию со дня рождения профессора Ю.З. Розенблюма ... 196

CONTENTS

LEADING ARTICLE

- V.V. Neroev, O.V. Zaytseva, N.V. Neroeva, L.A. Mikhailova, E.E. Vaganova*
Retinal diseases among the adult population in federal statistics of the Russian Federation..... 7

CLINICAL STUDIES

- Qurat ul Ain, Mutahir Shah, Saif Ullah, Fatima Yousaf, Fareeha Ayub, Muhammad Asad Saeed*
Effect of short-term exposure of red light on axial length, anterior chamber depth and visual acuity among young myopes 14
- A.E. Aprelev, D.N. Begun, I.I. Zakirova, S.A. Shmitkova*
Assessment of the survival rate of patients with malignant neoplasms of the choroid in the Orenburg region 19
- Y.V. Bayborodov*
Autologous retinal transplantation in cases of refractory and primary large macular holes: predictive biomarkers of graft integration, long-term results and personalization of the method..... 25
- A.N. Zhuravleva, S.Yu. Petrov, A.V. Starostina, O.M. Kalinina, O.M. Filippova, S.M. Kosakyan, O.I. Markelova*
Early results of Preserflo MicroShunt implantation in primary open-angle glaucoma 34
- O.V. Zaytseva, T.N. Kiseleva, M.S. Zaitsev, D.S. Belyaev*
Results of a clinical study on the effectiveness of azapentacene in the treatment of early senile cataract..... 39
- I.V. Zolnikova, S.V. Milash, O.A. Shagina, I.V. Egorova, N.V. Pak, N.A. Urakova, E.A. Ereemeeva, N.F. Fatulloeva, E.N. Egorova, S.I. Tolstik, M.S. Ivanova, Z.R. Khatagova, D.S. Belyaev*
CRBI-associated retinopathy: clinical characteristics and molecular genetic features in the Russian population 47
- Muataz Hasan Jaaz, Ammar Adil Fahad*
Assessment of retinal vessels and corneal endothelium alterations in acute and post-COVID-19 57
- Faiza Hussain, Maryam Firdous, Saif Ullah, Sadaf Qayyum, Mutahir Shah, Faheem Ullah Khan*
Contrast sensitivity and photostress recovery time in diabetics with and without diabetic retinopathy 62
- Faiza Kanwal, Iffat Nasim, Raza Ali, Saif Ullah, Sadaf Qayyum, Rabia Faheem*
Effect of cycloplegia on keratometric and biometric parameters in keratoconus and controls..... 68
- V.I. Kotelin, M.V. Zueva, N.V. Neroeva, I.V. Zolnikova, M.V. Prokopev, D.Yu. Kolesnikov*
Fractal phototherapy in visual rehabilitation of patients with Stargardt disease 74
- G.A. Markosyan, E.P. Tarutta, E.N. Iomdina, V.N. Papyan, T.A. Pavlenko, O.V. Beznos, S.V. Milash, T.Yu. Larina, N.Yu. Kushnarevich*
Scleral strengthening treatment and its effect on the eyeball coats oxidative stress in progressive myopia..... 83
- D.A. Myagkov*
Comparative analysis of the effectiveness of orthokeratology and bifocal soft contact lenses with high add power 91
- O.G. Oganesyan, D.A. Gusak, A.V. Ivanova, S.V. Milash, I.K. Eletin, S.G. Toropygin, E.K. Bagamanova, P.M. Ashkova*
Two-steps laser-assisted selective stroma transplantation 101

- T.N. Safonova, G.V. Zaitseva, N.P. Kintyukhina*
Differentiated approach to the treatment of chronic conjunctivitis in post-COVID syndrome based on data laser doppler flowmetry ...107

EXPERIMENTAL AND LABORATORY STUDIES

- A.G. Amiryman, S.V. Saakyan, M.Yu. Guskova, O.V. Beznos, T.A. Pavlenko*
Alpha-2-macroglobulin in tear fluid: a step in diagnosis of lacrimal gland tumors.....113
- A.V. Kuroyedov, D.V. Grigoryev, A.V. Petrova, V.V. Gorodnichy, S.A. Zubasheva, J.G. Oganezova, A.V. Ershov*
Features of the aqueous humor proteome in patients with primary open-angle glaucoma and its changes during treatment with neuropeptides120

FOR OPHTHALMOLOGY PRACTITIONERS

- T.R. Kalashnikova, N.N. Sineckaya, T.V. Gavrilova*
Cases of congenital bilateral anophthalmos in children128
- M.T. Mikhailova, S.I. Zakieva, M.M. Magomedova*
Sub-Tenon's injection of recombinant prourokinase (Hemase) combined with intravitreal injection of a neoangiogenesis inhibitor (Eylea) in the treatment of massive subretinal hemorrhage in neovascular age-related macular degeneration. A clinical case132
- E.B. Myakoshina, S.V. Saakyan, A.Yu. Tsygankov, M.P. Kharlampidi, N.F. Musova, S.Yu. Nechesnyuk*
A clinical case of choroidal melanoma recurrence in the orbit 14 years after enucleation.....139
- O.I. Orenburkina, I.V. Baranchikova, D.I. Koshelev, A.E. Babushkin*
About Williams syndrome. Literature review and case report.....144

REVIEWS

- M.M. Bikbov, A.R. Khalimov, N.E. Shevchuk, G.M. Kazakbaeva, L.I. Gilemzyanova, I.D. Valishin*
Effects of ultraviolet corneal cross-linking upon the limbus. Literature review.....151
- V.V. Brzheshkiy, G.G. Kim, A. Munawar*
Preservatives in eye drops. Myths and realities157
- G.Kh. Zainutdinova, G.M. Kazakbaeva, A.V. Insapova, D.A. Timerbulatova, R.I. Bagmanov*
Corneal crosslinking in children with keratoconus. Literature review164
- M.V. Zueva, V.I. Kotelin, N.V. Neroeva*
Geroprotective technologies in the prevention and modifying treatment of age-associated retinal diseases169
- T.N. Kiseleva, E.K. Eliseeva, A.L. Batalova*
Anatomical and topographic features and structural characteristics of the vitreous body.....178
- N.V. Neroeva, V.E. Tankovskiy, A.I. Ushakov*
Coats' disease: current treatment trends. A literature review185
- S.Yu. Petrov, O.I. Markelova*
Feasibility of a prostaglandin-timolol fixed combination first-line treatment of primary glaucoma.....190
- ## HISTORY OF OPHTHALMOLOGY
- O.V. Proskurina, E.P. Tarutta, E.N. Iomdina*
On the 100th anniversary of the birth of professor Yuri Z. Rosenblum196

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2025-18-4-7-13>



Заболевания сетчатки у взрослого населения в цифрах федеральной статистики Российской Федерации

В.В. Неров^{1,2}, О.В. Зайцева^{1,2}, Н.В. Нероева¹, Л.А. Михайлова¹, Е.Е. Ваганова¹✉

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

²ФДПО ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1, Москва, 127473, Россия

Показатели заболеваемости, а также отдельные аспекты организации медицинской помощи пациентам с заболеваниями сетчатки отражены в основных формах федерального статистического наблюдения. Эти данные важны не только с точки зрения оценки эпидемиологии заболеваний, но прежде всего как индикаторы качества и доступности медицинской помощи. Цель работы — проанализировать показатели общей заболеваемости болезнями сетчатки на основе данных форм федерального статистического наблюдения по Российской Федерации в 2024 г. в сравнении с данными мировых эпидемиологических исследований. Материал и методы. Изучены показатели общей заболеваемости, представленные в формах федерального статистического наблюдения Российской Федерации за 2024 г., проведен анализ показателей по регионам страны и сравнение среднероссийских данных с результатами международных эпидемиологических исследований. Результаты. Анализ сведений федеральной статистики показал актуальность проблемы учета заболеваний сетчатки. В Российской Федерации в 2024 г. зарегистрировано 368 358 взрослых пациентов с дегенерацией макулы (относительный показатель — 317,0 на 100 тыс. взрослого населения), 34 769 взрослых пациентов с дегенеративной миопией (29,9 на 100 тыс. взрослого населения), 459 327 взрослых пациентов с диабетической ретинопатией (399,6 на 100 тыс. взрослого населения), 39 751 взрослый пациент с регматогенной отслойкой сетчатки (34,2 на 100 тыс. взрослого населения), 9 799 взрослых пациентов с хориоретинальным воспалением (8,4 на 100 тыс. взрослого населения). Заключение. Патология сетчатки имеет достаточно высокую распространенность, составляет немалую долю госпитальной заболеваемости. Отклонение статистических показателей от данных мировых эпидемиологических исследований, в том числе в отдельных субъектах Российской Федерации, может указывать на дефекты кодирования, диагностики и учета заболеваний.

Ключевые слова: заболевания сетчатки; заболеваемость; дегенерация макулы; дегенеративная миопия; диабетическая ретинопатия; отслойка сетчатки; хориоретинальное воспаление; госпитальная заболеваемость; федеральная статистика

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Неров В.В., Зайцева О.В., Нероева Н.В., Михайлова Л.А., Ваганова Е.Е. Заболевания сетчатки у взрослого населения в цифрах федеральной статистики Российской Федерации. Российский офтальмологический журнал. 2025; 18 (4): 7-13. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2025-18-4-7-13>

Retinal diseases among the adult population in federal statistics of the Russian Federation

Vladimir V. Neroev^{1,2}, Olga V. Zaytseva^{1,2}, Natalya V. Neroeva¹, Ludmila A. Mikhailova¹, Elena E. Vaganova¹✉

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

² State Russian University of Medicine, 20, Delegatskaya St., building 1, Moscow, 127473, Russia

vaganova.e.e@gmail.com

*The incidence rates, as well as certain aspects of the organization of medical care for patients with retinal diseases, are collected in the main forms of federal statistical observation. These data are important not only from the point of view of assessing the epidemiology of diseases, but primarily as indicators of the quality and accessibility of medical care. The purpose is to analyze the overall incidence of retinal diseases based on data from the federal statistical observation forms for the Russian Federation in 2024 in comparison with data from global epidemiological studies. **Material and methods.** We studied the indicators of general morbidity presented in the forms of statistical observation of the Russian Federation in 2024, analyzed the indicators by region of the country and compared the average Russian data with the results of international epidemiological studies. **Results.** The analysis of federal statistics data has shown the relevance of the problem of accounting for retinal diseases. In the Russian Federation in 2024, there were registered in absolute figures 368,358 adult patients with macular degeneration (relative indicator — 317.0 per 100,000 adult population), 34,769 adult patients with degenerative myopia (29.9 per 100,000 adult population), 459,327 adult patients with diabetic retinopathy (399.6 per 100,000 adult population), 39,751 adult patients with rhegmatogenous retinal detachment (34.2 per 100,000 adult population), 9,799 adult patients with chorioretinal inflammation (8.4 per 100,000 adult population). **Conclusion.** Retinal pathology has a fairly high prevalence and accounts for a significant proportion of hospital morbidity. The deviation of statistical indicators from the data of global epidemiological studies, including in certain regions of the Russian Federation, indicates defects in the coding, diagnosis and accounting of diseases.*

Keywords: retinal diseases, incidence, macular degeneration, degenerative myopia, diabetic retinopathy, retinal detachment, chorioretinal inflammation, uveitis, hospital morbidity, federal statistic data

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

Financial disclosure: no authors have a financial interest in the presented materials and methods.

For citation: Neroev V.V., Zaytseva O.V., Neroeva N.V., Mikhailova L.A., Vaganova E.E. Retinal diseases among the adult population in federal statistics of the Russian Federation. Russian ophthalmological journal. 2025; 18 (4): 7-13 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2025-18-4-7-13>

Заболевания сетчатки — одна из основных медико-социальных проблем современной офтальмологии. Показатели заболеваемости, а также отдельные аспекты организации медицинской помощи пациентам с патологией глазного дна отражены в основных формах федерального статистического наблюдения. Эти данные важны не только с точки зрения оценки эпидемиологии заболеваний, но прежде всего как индикаторы качества и доступности медицинской помощи. Понимание особенностей эпидемиологических показателей позволяет грамотно спланировать и скорректировать мероприятия по повышению качества диагностики патологии и мониторинга пациентов на каждой территории, сосредоточить организационные усилия на наиболее проблемных направлениях. Кроме того, показатели заболеваемости учитываются при расчете объемов медицинской помощи в рамках программы госгарантий.

Основной формой федерального статистического наблюдения, позволяющей получить информацию о заболеваниях сетчатки, является форма № 12 «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у пациентов, проживающих в районе обслуживания медицинской организации». Форма № 14 «Сведения о деятельности подразделений медицинской организации, оказывающих медицинскую помощь в стационарных условиях» позволяет оценить число случаев оказания помощи в стационарах при различных нозологиях с использованием разных методов лечения.

ЦЕЛЬЮ работы стал анализ показателей общей заболеваемости болезнями сетчатки в Российской Федерации на основе данных форм федерального статистического наблюдения в 2024 г. в сравнении с данными мировых эпидемиологических исследований.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Изучены показатели общей заболеваемости, представленные в формах федерального статистического наблюдения Российской Федерации (РФ) за 2024 г., проведен анализ показателей по регионам страны и сравнение среднероссийских данных с результатами международных эпидемиологических исследований.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В федеральном статистическом наблюдении РФ учитывается ограниченное число заболеваний сетчатки, а именно:

- хориоретинальное воспаление Н30;
- отслойка сетчатки с разрывом сетчатки Н33.0;
- дегенерация макулы и заднего полюса Н35.3;
- дегенеративная миопия Н44.2;
- сахарный диабет с поражением глаз Е10.3, Е11.3, Е12.3, Е13.3, Е14.3.

В структуре общей заболеваемости взрослого населения учитываемые в федеральной статистике заболевания сетчатки составляют в совокупности 9,1%. При этом

половина из них (4,6 %) приходится на диабетическую ретинопатию (ДР), 3,7 % составляет дегенерация макулы, остальные — менее процента (рис. 1).

В структуре первичной заболеваемости болезни сетчатки составляют 3,42 % (рис. 2). Среди них большую часть — 2,06 % — составляют пациенты с впервые выявленной дегенерацией макулы, остальные — менее процента.

В РФ заболевания сетчатки в основном выявляются в ходе плановых визитов пациентов к врачам-офтальмологам амбулаторно-поликлинического звена. К сожалению, профилактические мероприятия малоэффективны в отношении выявления патологии сетчатки (рис. 3). Вероятно, это связано с дефектами методологии, когда врач не проводит осмотр глазного дна в условиях медикаментозного мидриаза.

При анализе отдельных заболеваний обращает на себя внимание связь с пожилым возрастом таких нозологий, как дегенерация макулы и ДР (рис. 4). В то же время у лиц трудоспособного возраста преобладают регматогенная от-

слойка сетчатки (РОС), хориоретинальное воспаление, дегенеративная миопия.

Дегенерация макулы и заднего полюса. В 2024 г. в РФ зарегистрировано 368 358 взрослых пациентов с дегенерацией макулы, что составляет 317,0 на 100 тыс. взрослого населения. При этом заметен разброс относительного показателя между регионами страны: от 633,5 в Бурятии до 52,7 на 100 тыс. взрослого населения в Запорожской области — в 10 раз. Высокие показатели отмечаются также в Ярославской (625,2 на 100 тыс. взрослого населения), Самарской (605,3 на 100 тыс. взрослого населения) и Нижегородской (519,9 на 100 тыс. взрослого населения) областях. Низкие показатели отмечены в Курской области (114,2 на 100 тыс. взрослого населения), Республике Северная Осетия (111,4 на 100 тыс. взрослого населения), Еврейской автономной области (94,4 на 100 тыс. взрослого населения) и Донецкой Народной Республике (83,1 на 100 тыс. взрослого населения).



Рис. 1. Общая заболеваемость среди взрослого населения РФ по данным за 2024 г. ВМД — возрастная макулярная дегенерация
Fig. 1. General incidence among the adult population of Russia according to data for 2024. AMD — age-related macular degeneration

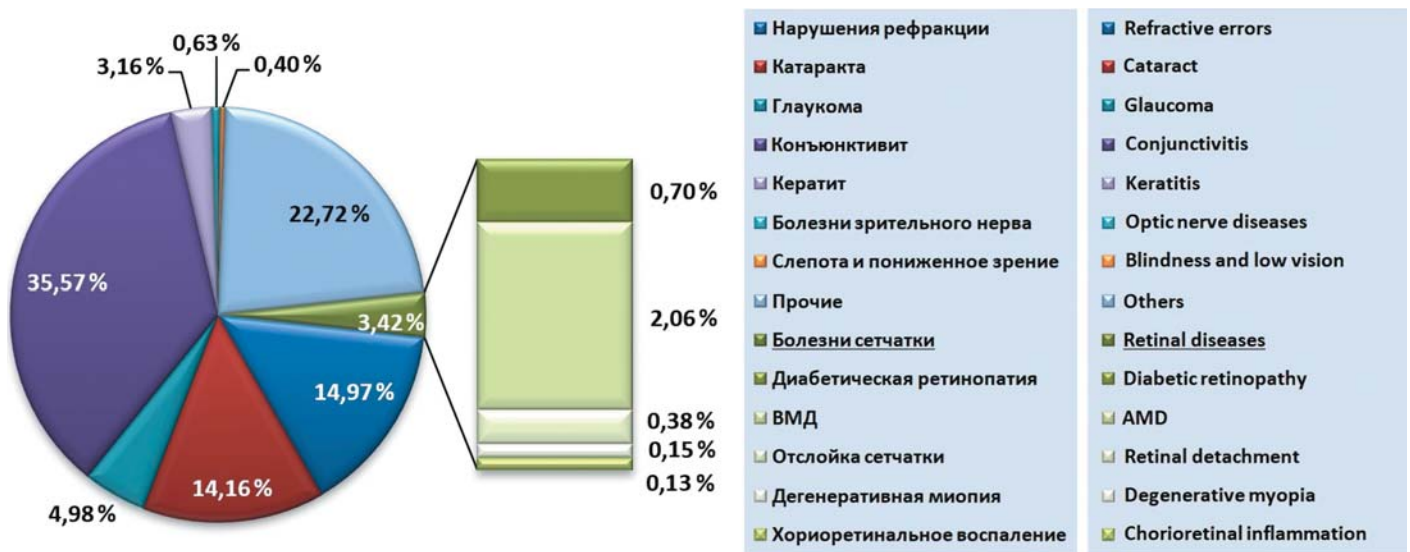


Рис. 2. Первичная заболеваемость среди взрослого населения России по данным за 2024 г. ВМД — возрастная макулярная дегенерация
Fig. 2. Primary incidence among the adult population of Russia according to data for 2024. AMD — age-related macular degeneration

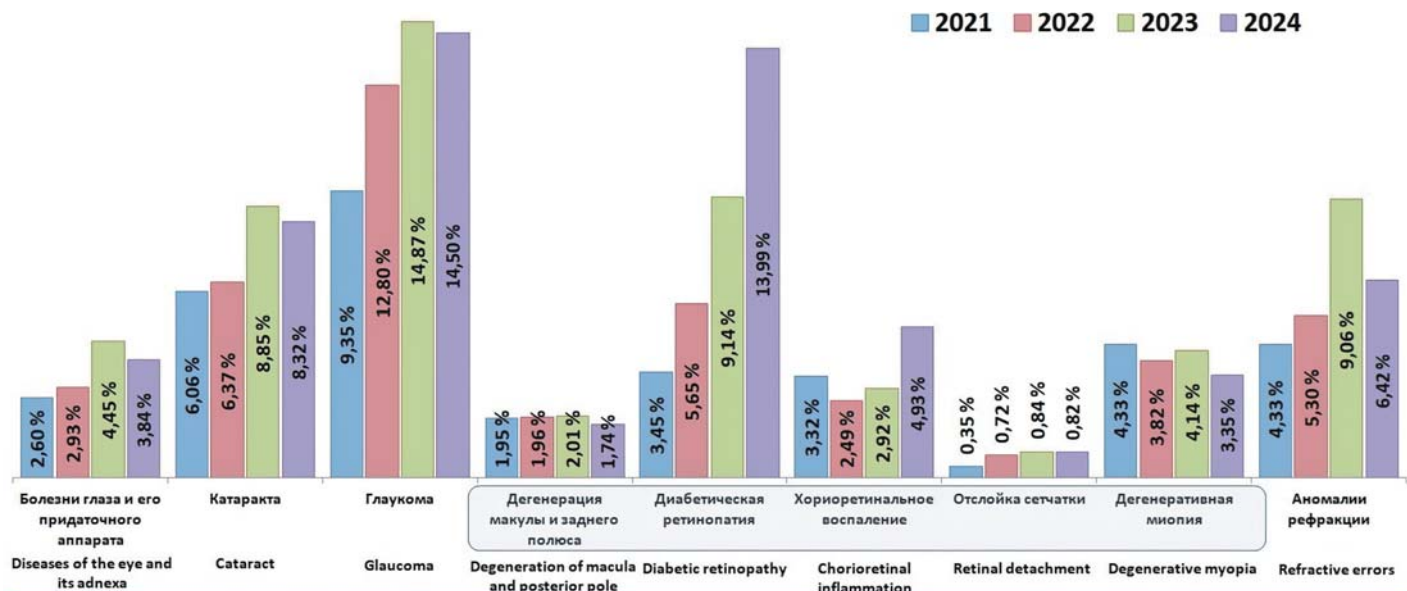


Рис. 3. Доля офтальмопатологий, выявленных впервые у взрослых в ходе профосмотров и диспансеризации групп населения
Fig. 3. The proportion of ophthalmopathologies detected for the first time in adults during routine medical examinations and screening of population groups

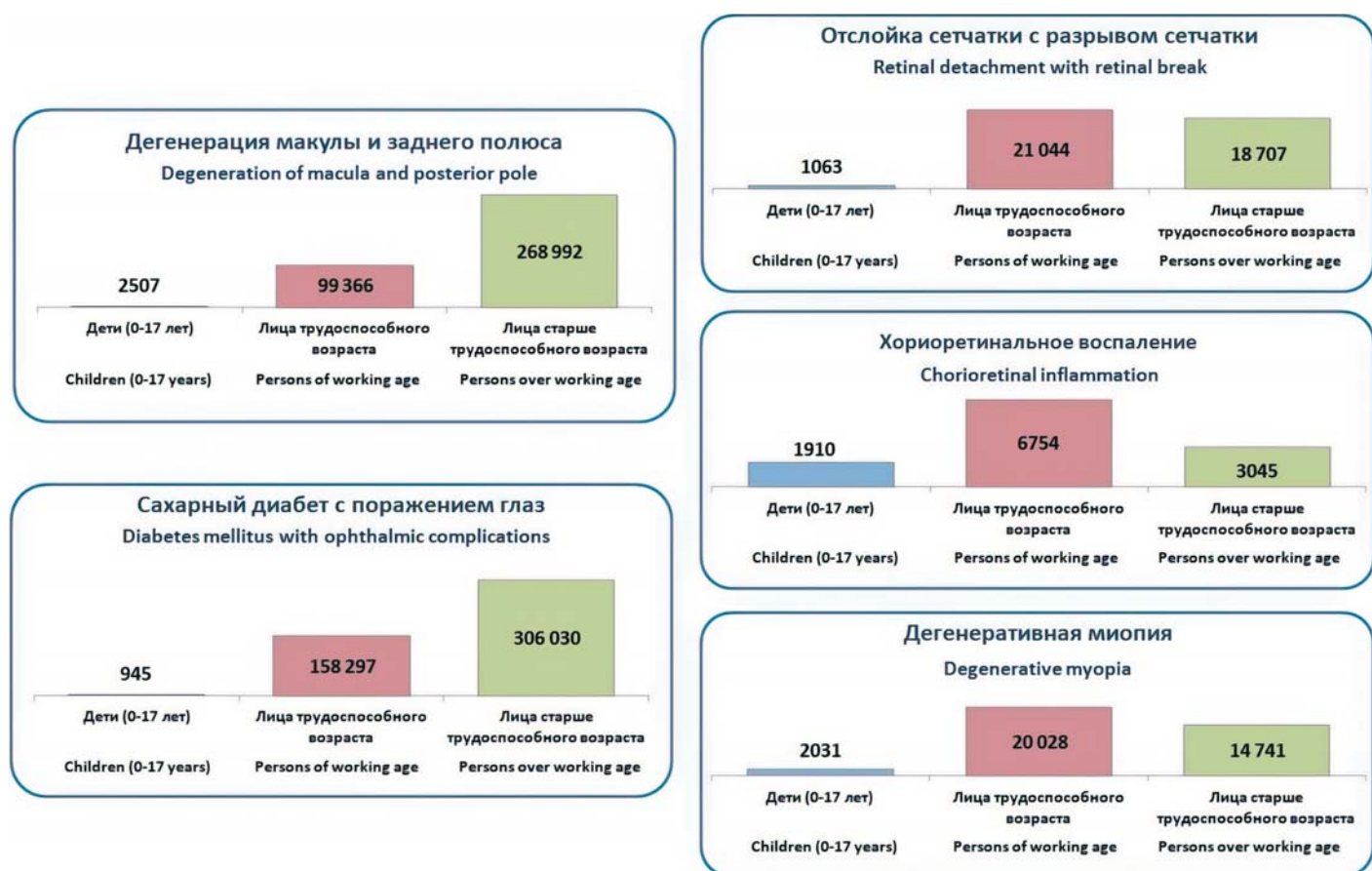


Рис. 4. Абсолютное число заболеваний сетчатки по возрастным категориям по данным на 2024 г.
Fig. 4. Absolute number of retinal diseases by age category according to data for 2024

В данной группе патологий основную долю составляют пациенты с возрастной макулярной дегенерацией (ВМД). Очевидно, что на данный момент федеральная статистика не отражает истинного числа больных с данной патологией в нашей стране. По данным метаанализа, распространенность ВМД составляет 8,69% среди людей старше 40 лет [1–3].

По результатам Beaver Dam Eye Study, частота выявления ВМД увеличивалась от 4,2% для людей в возрасте 43–54 лет до 46,2% среди людей старше 75 лет [3, 4]. Если интерполировать данные метаанализа международных эпидемиологических исследований ВМД на российскую популяцию, то расчетное число больных только с влажной формой ВМД

должно быть около 900 тыс. Однако учтенное число пациентов с дегенерацией макулы меньше этого значения в 2,5 раза. Вероятные причины такой разницы — ошибки кодирования, сниженное качество диагностики заболевания, недостаточный уровень доступности помощи. Выявлены определенные корреляции между сниженным показателем заболеваемости дегенерацией макулы и индикаторами эффективности работы первичного звена в отдельных регионах, в частности сниженным уровнем посещений врачей-офтальмологов и сниженной эффективностью профосмотров.

Дегенеративная миопия. В 2024 г. в РФ зарегистрировано 34 769 взрослых пациентов с дегенеративной миопией — 29,9 на 100 тыс. взрослого населения. Разброс показателя между регионами также высок: от 186,4 в Республике Ингушетия до 1 на 100 тыс. взрослого населения в Республике Калмыкия. С высокой частотой этот диагноз ставят пациентам в Республике Дагестан (130,9 на 100 тыс. взрослого населения), Северной Осетии (94,5 на 100 тыс. взрослого населения) и Рязанской области (94,3 на 100 тыс. взрослого населения). Низкие показатели отмечены в Республике Карелия (3,1 на 100 тыс. взрослого населения), Ленинградской области (2,2 на 100 тыс. взрослого населения), городе Севастополе (1,5 на 100 тыс. взрослого населения) и Чеченской Республике (1,1 на 100 тыс. взрослого населения). Колоссальная разница между территориями страны может быть связана не только с доступностью медицинской помощи, но и с различиями в критериях к отнесению особенностей состояния глаза с высокой миопией к этому диагнозу. Клинические рекомендации по миопической макулярной дегенерации должны помочь в тиражировании единого подхода к отнесению изменений при миопии высокой степени к диагнозу дегенеративной миопии с кодом Н44.2.

По данным литературы, распространенность дегенеративной миопии также отличается высокой региональной вариабельностью: от 20 до 380 на 100 тыс. взрослого населения в зависимости от территории [5–8].

Диабетическая ретинопатия. В 2024 г. зарегистрировано 459 327 взрослых пациентов с ДР, что составило 399,6 на 100 тыс. взрослого населения. Высокий показатель отмечен в Чеченской Республике — 1776,1 на 100 тыс. взрослого населения, Республике Северная Осетия (1666,6 на 100 тыс. взрослого населения), Астраханской (1520,3 на 100 тыс. взрослого населения) и Воронежской (1329,5 на 100 тыс. взрослого населения) областях. Между территориями показатель различается в десятки раз. Самый низкий — 18,9 на 100 тыс. взрослого населения — в Вологодской области. Снижен уровень заболеваемости также в Томской области (39,5 на 100 тыс. взрослого населения), Камчатском крае (35,8 на 100 тыс. взрослого населения), Ивановской области (34,6 на 100 тыс. взрослого населения) и Ненецком автономном округе (28,3 на 100 тыс. взрослого населения).

Таким образом, федеральная статистика не отражает истинного числа пациентов с ДР. Глобальный метаанализ показал, что у каждого третьего (34,6 %) больного сахарным диабетом (СД) наблюдалась какая-либо стадия ДР, у каждого десятого (10,2 %) была угрожающая потерей зрения форма [9]. При СД 1-го типа с длительностью заболевания более 20 лет ДР диагностируется более чем у 88 % пациентов [9]. При СД 2-го типа наибольшая распространенность (65,2 %) ДР отмечается у пациентов с 15–20-летним стажем диабета [9, 10]. Если исходить из данных, что в РФ около 9 млн больных СД, то расчетное число пациентов с поражением глаз может достигать 3 млн. При этом учтенное в федеральной статистике число в 7 раз меньше. В регистре больных СД за 2024 г. содержится информация о более

чем 900 тыс. пациентов с ДР, т. е. цифра превышает данные федеральной статистики почти вдвое.

Одна из возможных причин различия показателей заболеваемости между регионами — это дефекты кодирования на уровне поликлинического звена. Вместо кодов Н36.0 (Диабетическая ретинопатия), E10-E14+ с общим четвертым знаком .3 (Сахарный диабет с поражением глаз) врачи могут выставлять ошибочные коды Н35.0, Н35.2, Н35.3, Н35.1. Кроме того, часть пациентов попадают в рубрику E10-E14+ с общим четвертым знаком .7 (Сахарный диабет с множественными поражениями).

Отслойка сетчатки с разрывом. В 2024 г. в РФ зарегистрировано 39 751 случай РОС — 34,2 на 100 тыс. взрослого населения. Привлекает внимание разброс относительного показателя между регионами страны от 134,2 на 100 тыс. взрослого населения в Республике Алтай, 100,9 на 100 тыс. взрослого населения в Калининградской области до единичных пациентов в Ставропольском крае (13,5 на 100 тыс. взрослого населения), Саратовской области (13,3 на 100 тыс. взрослого населения), Республике Адыгея (11,0 на 100 тыс. взрослого населения), Еврейской автономной области (9,8 на 100 тыс. взрослого населения) и Севастополе (2,6 на 100 тыс. взрослого населения).

Популяционные исследования в Европе показали распространенность РОС на уровне 13,3 на 100 тыс. взрослого населения [11]. Относительный показатель общей заболеваемости отслойкой сетчатки с разрывом в РФ более чем в 2 раза превышает европейские данные. Вероятно, это следствие различия выборок. В европейском метаанализе учтены в основном случаи, потребовавшие экстрасклеральной или эндовитреальной хирургии. При этом в показатели статистики по РФ включали также пациентов с локальной отслойкой и показанием к лазерной коагуляции.

Хориоретинальное воспаление. По данным литературы, распространенность хориоретинального воспаления крайне вариабельна, в зависимости от особенностей территории и этноса: от 3 до 717 случаев на 100 тыс. взрослого населения в различных регионах [12–17]. В РФ в 2024 г. зарегистрировано 9 799 таких пациентов, относительный показатель в сравнении с данными литературы невысок — 8,4 на 100 тыс. взрослого населения. В лидерах — республики Северного Кавказа: Чеченская (66,5 на 100 тыс. взрослого населения), Адыгея (46,1 на 100 тыс. взрослого населения), Дагестан (39,9 на 100 тыс. взрослого населения) по причине генетической предрасположенности к неинфекционным увеитам. Низкие показатели — в Еврейской автономной области (0,9 на 100 тыс. взрослого населения), городе Севастополе (0,7 на 100 тыс. взрослого населения), Запорожской области (0,5 на 100 тыс. взрослого населения), нулевые значения в Ненецком автономном округе, Сахалинской области и Чукотском автономном округе. Среди возможных причин сниженных либо нулевых показателей заболеваемости хориоретинальным воспалением в отдельных регионах — дефекты кодирования, а также сниженное качество диагностики и учета патологии.

Структура госпитальной заболеваемости болезнями сетчатки. Патология глазного дна является нередкой причиной госпитализации пациентов. В 2024 г. в офтальмологических стационарах РФ пролечено 150 550 взрослых пациентов с патологией глазного дна, что составляет 18,2 % от всех случаев госпитализаций. В структуре госпитальной заболеваемости большую часть — 12,6 % — составляют пациенты с дегенерацией макулы. Пациенты с отслойкой сетчатки составляют 2,9 %, с ДР — 2,2 %, дегенеративной миопией — 0,3 %, хориоретинальным воспалением — 0,2 %. Число учтенных

в статистике госпитализированных пациентов с ДР представляется существенно заниженным, вероятно, вследствие дефектов кодирования этого заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ сведений федеральной статистики, формируемой на основании данных субъектов и предоставляемой Минздравом России, показал актуальность проблемы учета показателей заболеваемости сетчатки.

Во многих регионах в настоящее время диагностика и учет большинства нозологий недостаточны, не отражают истинного числа пациентов, мероприятия первичной профилактики недостаточно эффективны в отношении выявления заболеваний сетчатки. Это может быть следствием как дефектов кодирования патологии, так и указывать на проблемы организации офтальмологической помощи, приводящие к снижению качества диагностики и/или доступности медицинских услуг для населения. Значительные различия показателей заболеваемости болезнями сетчатки среди регионов РФ отражают региональные дефекты организации офтальмологической службы и требуют комплексного анализа с целью принятия адресных решений. Без повышения корректности кодирования и статистического учета заболеваний невозможно получить достоверную информацию по заболеваемости, адекватно планировать объемы помощи в рамках программы госгарантий.

Литература/References

1. GBD 2019 Blindness and Vision Impairment Collaborators; Vision Loss Expert Group of the Global Burden of Disease Study. Trends in prevalence of blindness and distance and near vision impairment over 30 years: an analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet Glob Health*. 2021; 9 (2): 130–43. doi: 10.1016/S2214-109X(20)30425-3
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): 106–16. doi: 10.1016/S2214-109X(13)70145-1
3. Klein R, Klein BE, Tomany SC, Meuer SM, Huang GH. Ten-year incidence and progression of age-related maculopathy: The Beaver Dam eye study. *Ophthalmology*. 2002; 109 (10): 1767–79. doi: 10.1016/s0161-6420(02)01146-6
4. Макулярная дегенерация возрастная (КР114_3). Клинические рекомендации (протоколы лечения). Общероссийская общественная организация «Ассоциация врачей-офтальмологов». Доступны на: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/114_3 (Электронный ресурс) (дата обращения: 20.02.2025). [Age-related macular degeneration (CR114_3). Clinical recommendations (treatment protocols). All-Russian public organization “Association of Ophthalmologists” (In Russ.)]. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/114_3 (Electronic resource) (accessed 20.02.2025)
5. Миопическая макулярная дегенерация (КР782_1). Клинические рекомендации (протоколы лечения). Общероссийская общественная организация «Ассоциация врачей-офтальмологов». Доступны на: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/782_1 (Электронный ресурс) (дата обращения: 20.06.2025). [Myopic macular degeneration (CR782_1). Clinical recommendations (treatment protocols). All-Russian public organization “Association of Ophthalmologists” (In Russ.)]. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/782_1 (Electronic resource) (accessed 20.02.2025)
6. Friedman NJ, Kaiser PK. *Essentials of Ophthalmology*. Philadelphia, PA: Elsevier Inc; 2007: 253–4.
7. Ohsugi H, Ikuno Y, Shoujou T, et al. Axial length changes in highly myopic eyes and influence of myopic macular complications in Japanese adults. *PLoS One*. 2017; 12 (7): e0180851. doi: 10.1371/journal.pone.0180851
8. Pan CW, Dirani M, Cheng CY, Wong TY, Saw SM. The age-specific prevalence of myopia in Asia: a meta-analysis. *Optom Vis Sci*. 2015; 92 (3): 258–66. doi: 10.1097/OPX.0000000000000516.
9. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. III. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 or more years. *Arch Ophthalmol*. 1984; 102 (4): 527–32. doi: 10.1001/archoph.1984.01040030405011
10. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., ред. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Клинические рекомендации. 9-й выпуск (дополненный). Москва; 2019. [Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu., eds. Standards of specialized diabetes care. Clinical guidelines. 9th Edition (revised). Moscow; 2019 (In Russ.)]. doi:10.14341/DM221S
11. Li JQ, Welchowski T, Schmid M, et al. Incidence of rhegmatogenous retinal detachment in Europe — a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmologica*. 2019; 242 (2): 81–6. doi: 10.1159/000499489
12. Увеиты неинфекционные (КР787_1). Клинические рекомендации (протоколы лечения). Общероссийская общественная организация «Ассоциация врачей-офтальмологов». Доступны на: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/787_1 (Электронный ресурс) (дата обращения: 20.06.2025). [Non-infectious uveitis (CR787_1). Clinical recommendations (treatment protocols). All-Russian public organization “Association of ophthalmologists” (In Russ.)]. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/787_1 (Electronic resource) (accessed 20.02.2025)
13. Smet MD, Taylor SR, Bodaghi B, et al. Understanding uveitis: the impact of research on visual outcomes. *Prog Retin Eye Res*. 2011; 30 (6): 452–70. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2011.06.005>
14. Acharya NR, Tham VM, Esterberg E, et al. Incidence and prevalence of uveitis: results from the Pacific Ocular Inflammation Study. *JAMA Ophthalmol*. 2013; 131 (11): 1405–12. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2013.4237>
15. Hsu YR, Huang JC, Tao Y, et al. Noninfectious uveitis in the Asia-Pacific region. *Eye (Lond)*. 2019; 33 (1): 66–77. doi: 10.1038/s41433-018-0223-z
16. London NJ, Rathinam SR, Cunningham ET Jr. The epidemiology of uveitis in developing country. *Int Ophthalmol Clin*. 2010; 50 (2): 1–17. <https://doi.org/10.1097/ii.0b013e3181d2cc6b>
17. Miserocchi E, Fogliato G, Modorati G, Bandello F. Review on the world wide epidemiology of uveitis. *Eur J Ophthalmol*. 2013; 23 (5): 705–17. <https://doi.org/10.5301/ejo.5000278>

Вклад авторов в работу: В.В. Нероев — формулировка идеи, цели и задач исследования, окончательное редактирование и утверждение рукописи для публикации; О.В. Зайцева — разработка концепции и дизайна исследования, сбор данных и их интерпретация, подготовка статьи; Н.В. Нероева — разработка концепции и дизайна исследования, сбор данных и их интерпретация; Л.А. Михайлова — участие в разработке концепции и дизайна исследования, сбор данных и их интерпретация; Е.Е. Ваганова — подготовка статьи и финальная подготовка проекта статьи к публикации.

Authors' contribution: V.V. Neroev — formulation of the idea, goals and objectives of the research, final editing and approval of the article for publication; O.V. Zaytseva — development of the concept and design of the study, data collection and their interpretation; N.V. Neroeva — participation in the development of the concept and design of the study, in the collection of data and in their interpretation. L.A. Mikhailova — participation in the development of the concept and design of the study, in data collection and in their interpretation; E.E. Vaganova — article preparation, final preparation of the draft article for publication.

Поступила: 25.09.2025. Переработана: 05.10.2025. Принята к печати: 06.10.2025
Originally received: 25.09.2025. Final revision: 05.10.2025. Accepted: 06.10.2025

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

² ФДПО ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, ул. Десятская, д. 20, стр. 1, Москва, 127473, Россия

Владимир Владимирович Нероев — академик РАН, д-р мед. наук, профессор, директор¹, заведующий кафедрой глазных болезней², ORCID 0000-0002-8480-0894

Ольга Владимировна Зайцева — канд. мед. наук, заместитель директора по организационно-методической работе, ведущий научный сотрудник отдела патологии сетчатки и зрительного нерва¹, доцент кафедры глазных болезней², ORCID 0000-0003-4530-553X

Наталья Владимировна Нероева — д-р мед. наук, начальник отдела патологии сетчатки и зрительного нерва¹, ORCID 0000-0003-1038-2746

Людмила Анатольевна Михайлова — государственный советник Российской Федерации 3-го класса, помощник директора по лечебно-организационной работе¹, ORCID 0000-0003-0523-9734

Елена Евгеньевна Ваганова — канд. мед. наук, научный сотрудник отдела патологии сетчатки и зрительного нерва¹

Для контактов: Елена Евгеньевна Ваганова,
vaganova.e.e@gmail.com

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

² State Russian University of Medicine, 20, Delegatskaya St., building 1, Moscow, 127473, Russia

Vladimir V. Neroev — Academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. of Med. Sci., professor, director¹, head of chair of eye diseases², ORCID 0000-0002-8480-0894

Olga V. Zaytseva — Cand. of Med. Sci., deputy director for organizational and methodological work, leading researcher of the department of retina and optic nerve pathology¹, associate professor of chair of eye diseases², ORCID 0000-0003-4530-553X

Natalya V. Neroeva — Dr. of Med. Sci., head of the department of retina and optic nerve pathology¹, ORCID 0000-0003-1038-2746

Ludmila A. Mikhailova — State Councilor of the Russian Federation third grad, assistant director for medical and organizational work¹, ORCID 0000-0003-0523-9734

Elena E. Vaganova — Cand. of Med. Sci., researcher of the department of retina and optic nerve pathology¹

For contacts: Elena E. Vaganova,
vaganova.e.e@gmail.com



<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2025-18-4-14-18>

Effect of short-term exposure of red light on axial length, anterior chamber depth and visual acuity among young myopes

Qurat ul Ain¹, Mutahir Shah²✉, Saif Ullah¹, Fatima Yousaf¹, Fareeha Ayub¹, Muhammad Asad Saeed¹

¹ Pakistan Institute of Ophthalmology, Al-Shifa Trust Eye Hospital Rawalpindi, 4600, Pakistan

² Avicenna Medical Complex G 9/1 Islamabad, Pakistan

mshah@lincoln.edu.my

Purpose: evaluation of the effects of red-light exposure on vision and ocular measurements after a 3-minute exposure. **Material and methods.** A Quasi experimental study was conducted. The non-random purposive sampling technique was used. The study included 41 patients with myopia. Both genders were included where the female were 90.24% while male were 9.76%. The mean age for females was 23.15 ± 1.58 (range: 19–24 years) and for males was 23 ± 2.16 (range: 20–25 years). Patient's visual acuity (VA) was assessed with ETDRS chart while axial length (AL), anterior chamber depth (ACD), non-cycloplegic spherical equivalent refraction (SER), keratometry readings were recorded using IOL Master before and after exposure. To provide exposure an Android mobile application called "SCREEN FLASH" was used in a dark room. The patient was exposed to the Red Screen utilizing 650 nm red light for 3 minutes. SPSS 26 was used for statistical analysis. **Results.** Significant changes were observed in pre- and post biometric readings. The mean value of VA increased from 0.68 ± 0.33 to 0.58 ± 0.31 log MAR, (p -value < 0.001), AL decreased from 24.54 ± 1.05 to 24.53 ± 1.05 mm (p -value = 0.001), SER decreases from 4.5 ± 0.85 to 4.47 ± 0.97 D (p -value < 0.001) and ACD decreased from 3.64 ± 0.26 to 3.63 ± 0.25 mm (p -value < 0.001) after exposure. For keratometry values, results were insignificant. **Conclusion.** A notable improvement in VA was found on exposure to red light in young myopic patients and significant reduction in AL, SER and ACD was observed.

Keywords: myopia; anterior chamber depth; axial length; ocular refraction; red light exposure

Conflict of interests: there is no conflict of interests.

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

For citation: Ain Q., Shah M., Ullah S., Yousaf F., Ayub F., Saeed M.A. Effect of short-term exposure of red light on axial length, anterior chamber depth and visual acuity among young myopes. Russian ophthalmological journal. 2025; 18 (4): 14-8. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2025-18-4-14-18>

Влияние кратковременного воздействия красного света на аксиальную длину глаза, глубину передней камеры и остроту зрения у лиц молодого возраста с миопией

Курат уль Айн¹, Мутахир Шах²✉, Саиф Уллах¹, Фатима Юсаф¹, Фариха Аюб¹, Мухаммед Асад Саид¹

¹ Пакистанский институт офтальмологии, глазная больница «Аль-Шифа», Равалпинди, 4600, Пакистан

² Медицинский комплекс «Авиценна», район Мауве, G 9/1, Исламабад, Пакистан

Цель работы — оценка 3-минутного воздействия красного света на остроту зрения и биометрические параметры глаза. **Материал и методы.** Проведено квазиэкспериментальное исследование с использованием метода неслучайной целевой выборки.

Обследован 41 пациент с миопией, в том числе 90,24% женщин в возрасте от 19 до 24 лет (в среднем $23,15 \pm 1,58$ года) и 9,76% мужчин от 20 до 25 лет (в среднем $23,0 \pm 2,16$ года). Острота зрения (ОЗ) пациентов оценивалась с помощью таблицы ETDRS, длина переднезадней оси (ПЗО), глубина передней камеры (ГПК), нециклоплегический сферический эквивалент рефракции (СЭР) и показатели кератометрии регистрировались до и после воздействия с помощью IOL Master. Для процедуры воздействия использовалось мобильное приложение для Android SCREEN FLASH в темной комнате. Пациент подвергался воздействию красного экрана с длиной волны 650 нм в течение 3 мин. **Результаты.** Отмечены значительные изменения в показателях биометрии до и после процедуры. После воздействия значение ОЗ увеличилось с $0,68 \pm 0,33$ до $0,58 \pm 0,31 \log \text{MAR}$ ($p < 0,001$), ПЗО уменьшилась с $24,54 \pm 1,05$ до $24,53 \pm 1,05$ мм ($p = 0,001$), СЭР уменьшился с $4,5 \pm 0,85$ до $4,47 \pm 0,97 \text{ D}$ ($p < 0,001$), а ГПК уменьшилась с $3,64 \pm 0,26$ до $3,63 \pm 0,25$ мм ($p < 0,001$). Изменения кератометрических показателей оказались незначимыми. **Заключение.** У молодых пациентов с миопией в результате воздействия красного света заметно улучшается острота зрения, а также снижается величина ПЗО, СЭР и ГПК.

Ключевые слова: миопия; глубина передней камеры; длина переднезадней оси глаза; рефракция; воздействие красного света

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Айн К., Шах М., Уллах С., Юсаф Ф., Аюб Ф., Саид М.А. Влияние кратковременного воздействия красного света на аксиальную длину глаза, глубину передней камеры и остроту зрения у лиц молодого возраста с миопией. Российский офтальмологический журнал. 2025; 18 (4): 14-8. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2025-18-4-14-18>

Myopia is a common progressive ocular condition that can lead to various complications, potentially resulting in blindness [1]. To prevent its progression, it is crucial to explore effective treatment. Although there are many treatment options, they have some drawbacks and a low compliance rate which is the most challenging thing for treating myopia. In early stages of life, alterations occur in the curvature of a cornea, axial length, and refractive power of a lens. Infancy is characterized by decline in lens and corneal power; increase in axial length is believed to be a result of the passive process of emmetropisation. Numerous animal studies and a few human studies indicate that hyperopic defocus facilitates myopic development. Myopia, defined as having a refractive error of 0.50 D or greater, emerged as the pre-dominant cause of distance vision impairment globally in 2010, impacting approximately 1.45 billion [2, 3]. There might exist spectrum of axial lengths within which the cornea can contribute to preventing the myopia progression by promoting emmetropisation. As axial length (AL) progresses beyond a certain point, it is possible that the cornea's ability to flatten further diminishes. Instead, as the AL increases, the cornea might undergo steepening, potentially due to the mechanical stretching of the eyeball causing myopia [3]. There is a growing body of research, encompassing both human and animal studies on refractive error, that suggests that ambient light exposure plays a crucial role in regulating eye growth. Studies indicate that the development of refractive errors in chickens can be influenced by light levels. Chicks raised under high-intensity light (around 10,000 lux) tend to exhibit significantly fewer myopic refractive errors compared to those exposed to daily low light levels (approximately 50 lux). Additionally, exposure to high-intensity light also appears to have a protective effect against the development of form deprivation myopia in both chicks and primates [4]. Many proposals involve delivering light directly to the retina for shorter, repeated durations for myopia control. They used a device emitting red light at a wavelength of 650 nm. The red light (RL) exposure was administered using a desktop light therapy apparatus that emitted red light with a wavelength of 650 nm, providing an illuminance level of around 1600 lux and a power output of 0.3 mW [5, 6].

Myopia has become a major problem with WHO (World Health Organization) projecting an increase from 22% in 2000 to an estimated 52% by 2050 [6, 7]. RL exposure reduces myopia progression by stimulating retinal function, alleviating eye

strain, anti-inflammatory effects, and maintaining a melatonin balance [8]. Melatonin plays a role in regulating eye growth, and disruptions in its levels have been linked to myopia. Experimental myopia has been associated with lower levels of dopamine in the eye, and the administration of dopaminergic compounds can inhibit axial elongation. Red light exposure can enhance dopamine levels, which slows down the process of axial elongation [9].

Previous studies were conducted on pediatric age group, to check the effect of low and reduced red light regime exposure on young adults was major concern of this study. This study aimed to discover a more effective approach for managing myopia progression by using RL which would be an effective and well-tolerated treatment for myopia with minimum rebound effects and high compliance issues.

MATERIAL AND METHODS

It was a Quasi-Experimental Study. The study was conducted on patients who had myopia and were aged from 18 to 25 years. The study was conducted in the General Outdoor Patient Department (OPD) of Tertiary Care Hospital, Rawalpindi after approval from Institutional Review Board (IRB) and institutions ethics subcommittee (letter No: XXX/IRB/2020-23). The study duration was 6 months from June 2023 to November 2023. The sample size calculated for this study was 41 and was calculated by the online software 'OpenEpi Version3' by using the odds ratio 8.5. The confidence interval level was set at 95% while a p-value 0.05 was considered clinically significant. The sampling technique was the Purposive non-random Sampling Technique. The patients who had any ocular pathology, history of ocular surgery, refractive error $> \text{SER } -6.00\text{D}$, astigmatism $> -2.50 \text{ D}$, Anisometropia of $> -1.50\text{D}$ were excluded.

The current study highlighted the effects of RL exposure on several ocular parameters in 41 patients with myopia, encompassing a total of 82 myopic eyes. The sample was largely composed of young adult females (90.24%) with an average age of 21.35 years, while the smaller male group (9.76%) had an average age of 23 years. The mean age for females was 23.15 ± 1.58 (range: 19–24 years) and for males was 23 ± 2.16 (range: 20–25 years).

Patients underwent a comprehensive ophthalmic examination, including assessments of visual acuity (VA) in Log MAR with ETDRS chart at distance of 4 m, slit lamp examination,

anterior and posterior segment examinations, and measurement of intraocular pressure (Goldman Tonometry). The data collection process was conducted clinically, and demographic information, such as age, was gathered using language that was easy for the participants to understand. Uncorrected VA (UCVA) and best corrected VA (BCVA) were assessed using ETDRS charts monocularly. Objective and subjective refraction tests were performed to determine the refractive status of each patient three days before applying therapy for confirmation of refractive status. Patients with normal findings were chosen for further analysis. The selected patients were positioned comfortably, and biometric measurements were taken using the IOL Master to assess AL, anterior chamber depth (ACD), and k readings. Readings were taken three times from IOL Master and then their average value was considered. Subsequently, the room lights were turned off, and the room was completely darkened. The patient was comfortably seated at 40 cm (about 1.31 ft), which was measured using a measuring tape, red light source, generated by a mobile app called "SCREEN FLASH," was used. After 3 minutes of exposure to the red light, UCVA and BCVA were assessed again, and average biometric readings from the IOL Master were recorded. Before exposure, the patient was counselled to view the screen comfortably without focusing forcefully, just to relax their eyes, and to watch the whole screen.

Full informed consent was obtained from all patients, and their privacy was protected following the principles of the Helsinki Declaration.

Refractive error, spherical equivalent, myopia, red light exposure were the independent variables of this study. UCVA and BCVA, biometric parameters such as AL, ACD and K readings were the dependent variables for this study. Data tab software was used for data analysis. Descriptive statistics were generated for age and gender. Percentage and frequency variables were calculated. Mean and standard deviation, and ranges were generated for continuous variables. As per the Shapiro — Wilk test criteria the data was not normally distributed. Wilcoxon Test was applied to calculate the difference between VA, ACD, AL, SER

and K readings base line and after RL exposure and results were interpreted in tabular form.

RESULTS

The demographic profile provides insight into the baseline characteristics of participants, which may help interpret any age or gender-related differences in response to RL exposure. Analysis of ACD revealed a slight but statistically significant reduction after RL exposure. Baseline ACD averaged 3.64 mm (SD ± 0.26) with a median of 3.67 mm, which decreased to a mean of 3.63 mm (SD ± 0.25) and a median of 3.68 mm post-exposure. The Wilcoxon test showed a significant effect of RL on ACD, with a Z-value of -3.57 and a p-value < 0.001 . Similarly, AL showed a statistically significant but subtle change, with both baseline and post-RL means close at 24.54 mm and 24.53 mm, respectively, with identical median values of 24.52 mm. The observed Z-value of -3.07 and p-value of 0.001 indicate a minor, yet significant, effect on AL following RL exposure. In contrast, keratometry readings (K) displayed no significant change, as both baseline (43.85 D, SD ± 1.08) and post-RL exposure (43.86 D, SD ± 1.1) values were nearly identical, with medians of 44.06 and 44.15, respectively, resulting in a non-significant p-value of 0.269 and a Z-value of -1.1 (Table). VA, however, showed a meaningful improvement post-RL exposure. The baseline VA average of 0.68 (SD ± 0.33) improved to 0.58 (SD ± 0.31) post-treatment, with statistical analysis yielding a Z-value of -6.32 and a highly significant p-value < 0.001 . These findings suggest that while RL exposure may induce slight yet significant changes in ACD and AL, its most substantial positive impact is on VA, with no noticeable effect on keratometry readings. The absence of reported side effects further supports RL exposure as a safe therapeutic option for managing certain aspects of myopia (Table).

DISCUSSION

The study highlights significant findings on the impact of RL exposure on myopic eyes. It explored changes in several ocular parameters, including UCVA, AL, ACD, SER and keratometry readings (K). The observed results align with prior studies, further validating the therapeutic potential of RL exposure in managing myopia. However, it is crucial to address these results in a nuanced manner, considering limitations and prior evidence.

The most pronounced effect of RL exposure was observed in UCVA, which showed a statistically significant improvement ($p < 0.001$, $Z = -6.32$). Baseline VA averaged 0.68 ± 0.33 , improving to 0.58 ± 0.31 after RL exposure, suggesting a meaningful therapeutic effect. Most participants demonstrated a two-line improvement in visual acuity, a finding consistent with earlier studies where short-term RL exposure improved UCVA in myopic patients [6, 8, 10, 11]. This improvement may be attributed to a temporary modulation of visual functions and reduced strain in myopic eyes. However, long-term impacts remain unexplored and warrant further investigation.

The study noted a minor but statistically significant reduction in AL post-RL exposure (baseline: 24.54 ± 1.05 mm; post-exposure: 24.53 ± 1.05 mm; $p < 0.001$,

Table. Inferential statistics for anterior chamber depth, axial length, keratometry and visual acuity before and after exposure to red light (n = 82)

Таблица. Глубина передней камеры, ПЗО, показатели кератометрии и остроты зрения до и после воздействия красного света (n = 82)

Variables Показатели	Mean \pm SD	t-value	p-value
Anterior chamber depth baseline Исходная ГПК	3.64 \pm 0.26	3.57	≤ 0.001
Anterior chamber depth after red light exposure ГПК после воздействия красным светом	3.63 \pm 0.25		
Axial length baseline Исходная ПЗО	24.54 \pm 1.05	3.07	≤ 0.001
Axial length after red light exposure ПЗО после воздействия красным светом	24.54 \pm 1.05		
Keratometry readings baseline Исходная кератометрия	43.85 \pm 1.08	1.1	0.269
Keratometry readings after red light exposure Кератометрия после воздействия красным светом	43.86 \pm 1.1		
Visual acuity baseline Исходная острота зрения	0.68 \pm 0.33	6.32	≤ 0.001
Visual acuity after red light exposure Острота зрения после воздействия красным светом	0.58 \pm 0.31		
Spherical equivalent refraction baseline Исходный сферический эквивалент	4.5 \pm 0.85	2.57	≤ 0.001
Spherical equivalent refraction after red light exposure Сферический эквивалент после воздействия красным светом	4.47 \pm 0.97		

Z = -3.07). This subtle change, though small in magnitude, aligns with prior findings demonstrating that RL exposure can decelerate myopic progression by mitigating axial elongation. For example, earlier studies reported weighted mean differences in AL elongation of -0.35 mm over 6 months in the RL intervention group compared to controls [12–14]. Such findings emphasize the potential of RL as a non-invasive strategy to control axial elongation, albeit with variations in efficacy across study designs.

ACD exhibited a slight but significant reduction post-RL exposure (baseline: 3.64 ± 0.26 mm; post-exposure: 3.63 ± 0.25 mm; $p < 0.001$, $Z = -3.57$). These findings contrast with previous studies, which often reported insignificant changes in ACD following RL therapy [14–16]. The observed reduction may reflect localized alterations in anterior segment dynamics. However, given the lack of significant findings in earlier research, the relevance of this change to myopia control remains uncertain. Keratometry readings showed no significant changes, with baseline and post-exposure means remaining virtually identical (baseline: 43.85 ± 1.08 D; post-exposure: 43.86 ± 1.1 D; $p = 0.269$, $Z = -1.1$). These results align with prior studies, which consistently reported no notable impact of RL exposure on corneal curvature [14, 17]. This finding underscores the selective effect of RL therapy, primarily targeting posterior segment parameters like AL while leaving anterior segment parameters like K relatively unaffected.

When compared to other therapeutic interventions for myopia control, such as low-dose atropine (LDA) or peripheral defocus-modifying spectacle lenses, RL therapy demonstrates a relatively modest but significant effect on AL elongation and SER changes. For instance, over 12 months, LDA exhibited a mean AL change of 0.33 mm, significantly higher than the 0.08 mm observed in the RL group. These comparisons highlight RL therapy as a viable, though less aggressive, alternative for managing myopia progression. Controlling AL is crucial in managing myopia progression, as traditional strategies aim to slow AL. Bright light may stimulate retinal dopamine production, inhibiting AL. Myopia progression is linked to inflammation and oxidative stress, with reactive oxygen species (ROS) damaging eye tissues, triggering inflammation, cell death, and structural weakening. Dopamine's antioxidant properties counteract ROS, protecting tissues and potentially slowing myopia. Hypoxic myopia, caused by reduced oxygen supply, exacerbates oxidative stress and scleral weakening, promoting elongation. Hypoxia-inducible factors drive scleral remodeling. RL treatment reduces oxidative stress and inflammation, offering potential myopia control by targeting hypoxia and oxidative damage [18].

Limitations

1. Sample size and gender imbalance: the small sample size and pronounced gender imbalance (90.24% female, 9.76% male) restrict the generalizability of results.

2. Lack of control group: the absence of a healthy control group limits comparative analysis.

3. Short-term effects: the study focused on short-term outcomes, leaving long-term efficacy and safety unexplored.

Future studies should aim to include a larger, more gender-balanced cohort and evaluate long-term effects of RL exposure. Incorporating control groups and comparative analysis with other therapeutic modalities could further elucidate RL therapy's role in myopia management.

CONCLUSION

The study reinforces the therapeutic potential of RL exposure in improving UCVA and slightly mitigating axial elongation, with minimal effects on anterior segment parameters like K readings. While promising, the findings emphasize the need for more robust, long-term studies to establish RL therapy as a cornerstone in myopia control strategies.

References/Jumepamypa

- Khan SA, Shah M, Sharif A, et al. Association of central corneal thickness among myopic and emmetropic patients visiting ophthalmology department of a tertiary care hospital in Islamabad. *Journal of Rawalpindi Medical College*. 2023 Apr 1; 27 (1). <https://doi.org/10.37939/jrmc.v27i1.2033>
- Ekdawi N. Refractive development. *Am Acad Ophthalmol*. 2018. <https://www.aao.org/education/disease-review/refractive-development>
- Shah M, Ullah S, Khan SA, Naroo SA. Myopia progression during COVID-19 pandemic at a tertiary care hospital. *Malaysian Journal of Medical Research (MJMR)*. 2022; 6 (3): 19–29. <https://doi.org/10.31674/mjmr.2022.v6i03.003>
- Holden BA, Wilson DA, Jong M, et al. Myopia: a growing global problem with sight-threatening complications. *Community eye health*. 2015; 28 (90): 35. PMID: 26692649.
- Read SA, Collins MJ, Vincent SJ. Light exposure and eye growth in childhood. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015 Oct; 56 (11): 6779–87. doi: 10.1167/iovs.14-15978
- Dong J, Zhu Z, Xu H, He M. Myopia control effect of repeated low-level red-light therapy in chinese children: A Randomized, double-blind, controlled clinical trial. *Ophthalmology*. 2023 Feb; 130 (2): 198–204. doi: 10.1016/j.ophtha.2022.08.024
- Saif Ullah, Mutahir Shah, Sadaf Qayyum, Sufian Ali Khan, Maryam Firdous. Myopia onset during COVID-19 pandemic: A global public health concern. *Journal of Clinical and Community Ophthalmology*. 2024; 2 (01): 7–12. <https://www.jcco.pico.org.pk/index.php/jcco/article/view/47>
- Ullah Saif, Umer Muhammad F, Chandran Suriyakala P. Violet light transmission through eyeglasses and its effects on myopic children: A systematic review and meta-analysis. *Saudi Journal of Ophthalmology*. Jul–Sep 2024; 38 (3):235–42. doi: 10.4103/sjopt.sjopt_146_24
- Singh H, Singh H, Latief U, et al. Myopia, its prevalence, current therapeutic strategy and recent developments: A review. *Indian J Ophthalmol*. 2022 Aug; 70 (8): 2788–99. doi: 10.4103/ijo.IJO_2415_21
- Jiang Y, Zhu Z, Tan X, et al. Effect of repeated low-level red-light therapy for myopia control in children: A multicenter randomized controlled trial. *Ophthalmology*. 2022 May; 129 (5): 509–19. doi: 10.1016/j.ophtha.2021.11.023
- He X, Wang J, Zhu Z, et al. Effect of repeated low-level red light on myopia prevention among children in China with premyopia: A randomized clinical trial. *JAMA Netw Open*. 2023 Apr 3; 6 (4): e239612. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.9612
- Tian L, Cao K, Ma DL, et al. Investigation of the efficacy and safety of 650 nm low-level red light for myopia control in children: A randomized controlled trial. *Ophthalmol Ther*. 2022 Dec; 11 (6): 2259–70. doi: 10.1007/s40123-022-00585-w
- Tang J, Liao Y, Yan N, et al. Efficacy of Repeated low-level red-light therapy for slowing the progression of childhood myopia: A systematic review and meta-analysis. *Am J Ophthalmol*. 2023 Aug; 252: 153–63. doi: 10.1016/j.ajo.2023.03.036
- Wang W, Jiang Y, Zhu Z, et al. Clinically significant axial shortening in myopic children after repeated low-level red light therapy: A retrospective multicenter analysis. *Ophthalmol Ther*. 2023 Apr; 12 (2): 999–1011. doi: 10.1007/s40123-022-00644-2
- Chen Y, Xiong R, Chen X, et al. Efficacy comparison of repeated low-level red light and low-dose atropine for myopia control: A randomized controlled trial. *Transl Vis Sci Technol*. 2022 Oct 3; 11 (10): 33. doi: 10.1167/tvst.11.10.33
- Liu G, Li B, Rong H, et al. Axial length shortening and choroid thickening in myopic adults treated with repeated low-level red light. *J Clin Med*. 2022 Dec 17; 11 (24): 7498. doi: 10.3390/jcm11247498
- Chen H, Wang W, Liao Y, et al. Low-intensity red-light therapy in slowing myopic progression and the rebound effect after its cessation in Chinese children: a randomized controlled trial. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2023 Feb; 261 (2): 575–84. doi: 10.1007/s00417-022-05794-4
- Ullah S, Umer MF, Chandran SP. Long-term effect of repeated low-level red-light therapy on myopia control: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Ophthalmol*. 2025 Jul; 35 (4): 1432–44. doi: 10.1177/11206721251314541

Authors' contribution: all authors participated equally in the data collection and analysis and in writing of the article.
Вклад авторов в работу: все авторы принимали равное участие в сборе и анализе данных и написании статьи.

Originally received: 15.11.2024. Final revision: 20.02.2025. Accepted: 21.02.2025
Поступила: 15.11.2024. Переработана: 20.02.2025. Принята к печати: 21.02.2025

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS/ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Pakistan Institute of Ophthalmology, Al-Shifa Trust Eye Hospital Rawalpindi, 4600, Pakistan

Qurat ul Ain — B. Optometry, Optometrist, ORCID 0009-0004-1015-4641

Saif Ullah — M. Phil Optometry, Assistant Professor of Optometry

Fatima Yousaf — B. Optometry, Ocular Sonographer

Fareeha Ayub — M. Phil Optometry, Sr. Lecturer

Muhammad Asad Saeed — B. Optometry, Optometrist

Avicenna Medical Complex, Mauve Area, G 9/1, Islamabad, Pakistan

Mutahir Shah — PhD, Scholar Optometry, MPhil Optometry, FIACLE, Senior Optometrist, ORCID 0000-0003-2901-0774

For contacts: Mutahir Shah,
mshah@lincoln.edu.my

Пакистанский институт офтальмологии, глазная больница «Аль-Шифа», Равалпинди, 4600, Пакистан

Курат уль Айн — бакалавр оптометрии, оптометрист, ORCID 0009-0004-1015-4641

Саиф Уллах — магистр оптометрии, доцент кафедры оптометрии

Фатима Юсуф — бакалавр оптометрии, специалист по глазной сонографии

Фариха Аюб — магистр оптометрии, старший преподаватель

Мухаммед Асад Саид — бакалавр оптометрии, оптометрист
Медицинский комплекс «Авиценна», район Мауве, G 9/1, Исламабад, Пакистан

Мутахир Шах — доктор наук, FIACLE, старший оптометрист, ORCID 0000-0003-2901-0774

Для контактов: Мутахир Шах,
mshah@lincoln.edu.my

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2025-18-4-19-24>



Оценка выживаемости пациентов со злокачественными новообразованиями хориоидеи в Оренбургской области

А.Е. Апрелев, Д.Н. Бегун, И.И. Закирова✉, С.А. Шмитькова

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

Цель работы — проанализировать влияние различных факторов на выживаемость пациентов со злокачественными новообразованиями хориоидеи. **Материал и методы.** Проведен ретроспективный анализ баз данных ГАУЗ «ООКБ им. В.И. Войнова» за 2013–2022 гг. Среди случаев обращений по поводу злокачественных новообразований сосудистой оболочки глаза (код МКБ С69.3) отобраны случаи с увеальной меланомой. Рассчитана выживаемость пациентов. **Результаты.** Среди законченных случаев наиболее частой причиной смерти стало злокачественное новообразование сосудистой оболочки глаза. Установлено, что возраст и пол не влияют на показатели выживаемости ($p > 0,05$). Однако среди рассмотренных случаев выживаемость была выше у жителей города, чем у жителей села ($p = 0,019$). Более высокие показатели выживаемости обнаружены также в группе пациентов, прошедших лазерное лечение ($p = 0,017$). Помимо этого, выживаемость оказалась выше у пациентов, пролеченных на I стадии заболевания, чем у пациентов, получавших лечение на IV стадии заболевания ($p = 0,00140$). **Заключение.** На жизненный прогноз пациентов со злокачественными новообразованиями хориоидеи благоприятное влияние оказывают проживание в городской местности, лечение заболевания на ранней стадии с использованием органосохраняющих методик.

Ключевые слова: выживаемость; злокачественное новообразование; хориоидея; место жительства; метод лечения; стадия заболевания

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Апрелев А.Е., Бегун Д.Н., Закирова И.И., Шмитькова С.А. Оценка выживаемости пациентов со злокачественными новообразованиями хориоидеи в Оренбургской области. Российский офтальмологический журнал. 2025; 18 (4): 19-24. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2025-18-4-19-24>

Assessment of the survival rate of patients with malignant neoplasms of the choroid in the Orenburg region

Alexander E. Aprelev, Dmitry N. Begun, Irina I. Zakirova✉, Sofya A. Shmitkova

Orenburg State Medical University, 6, Sovetskaya St., Orenburg, 460000, Russia
zak_ii96@mail.ru

The purpose of the work is to analyze the impact of various factors on the survival of patients with malignant neoplasms of the choroid. **Materials and methods.** A retrospective analysis of the databases of the V.I. Voynov Orenburg State Clinical Eye Hospital for 2013–2022 was carried out. Among the cases of complaints about malignant neoplasms of the vascular membrane (ICD code C69.3), cases with uveal melanoma were selected. The survival rate of the patients was calculated. **Results.** Among the completed cases, the most common cause of death was malignant neoplasm of the vascular membrane. The study showed that age and gender do not affect survival rates ($p > 0,05$).

However, among the examined cases, survival was higher among urban residents compared with rural residents ($p = 0.019$). Also, higher survival rates were demonstrated in the group of patients who underwent laser treatment ($p = 0.017$). In addition, survival is higher among patients treated at stage 1 of the disease than among patients treated at stage 4 of the disease ($p = 0.00140$). **Conclusions.** The life prognosis of patients with malignant neoplasms of the choroid is favorably influenced by living in an urban area, treating the disease at an early stage using organ-preserving techniques.

Keywords: survival rate; malignant neoplasm; choroid; place of residence; method of treatment; stage of the disease

Conflict of interests: there is no conflict of interests.

Financial disclosure: the authors have no financial interest or property interest in any material or method mentioned.

For citation: Aprelev A.E., Begun D.N., Zakirova I.I., Shmitkova S.A. Assessment of the survival rate of patients with malignant neoplasms of the choroid in the Orenburg region. Russian ophthalmological journal. 2025; 18 (4): 19-24 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2025-18-4-19-24>

Опухоли сосудистой оболочки глаза составляют более 2/3 всех внутриглазных новообразований и встречаются в возрасте от 3 до 80 лет, при этом на опухоли хориоидеи приходится около 77,0 % от всех опухолей сосудистой оболочки, а наиболее часто встречаемыми являются пигментные опухоли — меланомы и невусы [1–3]. Заболеваемость меланомой хориоидеи в России в среднем составляет 10–12 человек на 1 млн населения [4]. Учитывая распространенность данной патологии, поражение ею различных возрастных групп, важно знать, от каких факторов зависит жизненный прогноз пациентов со злокачественными новообразованиями хориоидеи, для определения тактики их ведения.

По данным литературы, выживаемость при увеальной меланоме (УМ) зависит от различных клинических, инструментальных и морфологических признаков [5, 6]. Например, показана важность возраста для прогноза: в старшей возрастной группе выживаемость оказалась ниже, чем у пациентов моложе 30 лет [5, 7]. В значительной степени на выживаемость влияет также наибольший базальный диаметр и проминенция опухоли: чем данные показатели меньше, тем лучше прогноз [5–10]. Вероятнее всего, это связано с низким злокачественным потенциалом малых опухолей, что показали в своих исследованиях A. Lane и соавт. [11] и С. Shields и соавт. [8]. Прединдикторами же неблагоприятного прогноза по выживаемости являются такие факторы, как эпителиоидно-клеточный тип опухоли, вовлечение в процесс области диска зрительного нерва (ДЗН), высокая степень пигментации, наличие некрозов в строме новообразования, врастание в эмиссарию склеры, большое количество опухолевых сосудов, а также передняя локализация опухоли, при которой чаще встречаются аномалии 1, 3, 6 и 8-й пар хромосом. Присутствие данных факторов сопровождается наиболее злокачественными вариантами течения заболевания с высокими рисками метастазирования [5–9].

ЦЕЛЬ работы — проанализировать влияние различных факторов на выживаемость пациентов со злокачественными новообразованиями хориоидеи в Оренбургской области.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ баз данных ГАУЗ «ООКБ им. В.И. Войнова» за 2013–2022 гг. Среди случаев обращений по поводу злокачественных новообразований сосудистой оболочки глаза (код МКБ 10 С69.3) отобраны случаи с увеальной меланомой.

Статистическая обработка. Проведен анализ выживаемости пациентов с меланомой сосудистой оболочки глаза в Оренбургской области с использованием ПО «Statistica 10» (StatSoft). Применен метод множительных оценок Каплана — Майера с оценкой критериев Гехана — Вилкоксона,

Кокса — Ментела, логрангового критерия, F-критерия Кокса. Данные представлены в виде абсолютных и относительных величин.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Оценивали выживаемость пациентов с новообразованиями хориоидеи, проходивших лечение в амбулаторных и стационарных условиях ГАУЗ «ООКБ им. В.И. Войнова» с 2013 по 2022 г. Всего за эти годы было пролечено 258 человек, из них 38 % женщин и 62 % мужчин. При этом меланомы были выявлены у 254 (98 %) человек, среди оставшихся 4 случаев у двух (1 %) пациентов были выявлены метастазы первичной опухоли иной локализации и в 2 (1 %) случаях — ретинальные макроаневризмы. Все меланомы были локализованы в хориоидею. Из них лазерному лечению — отграничительной коагуляции (ОК), транспупиллярной термотерапии (ТТТ) — подверглись 108 (43 %) человек, а хирургическому лечению (энуклеация) — 146 (57 %).

Среди всех наблюдений цензурированными оказались 81 %, а законченными — 19 %. Злокачественное новообразование сосудистой оболочки стало наиболее частой причиной смерти пациентов (62 %). Распределение причин смерти представлено на рисунке 1.

Методом Каплана — Майера проведена оценка выживаемости пациентов со злокачественными новообразованиями хориоидеи (рис. 2). Понижение кривой выживаемости начинается уже со второго года наблюдения, а наиболее интенсивное снижение наблюдается на 8-м и 9-м году наблюдения.

При проведении множительных оценок Каплана — Майера получена кумулятивная выживаемость $S(t) = 0,757$. Оценку точности приближения кривой выживаемости дает стандартная ошибка $Ss(t) = 0,035$.



Рис. 1. Причины смерти пациентов с новообразованиями хориоидеи в Оренбургской области в период с 2013 по 2022 г.

Fig. 1. Causes of death of patients with choroidal neoplasms in the Orenburg region in the period from 2013 to 2022

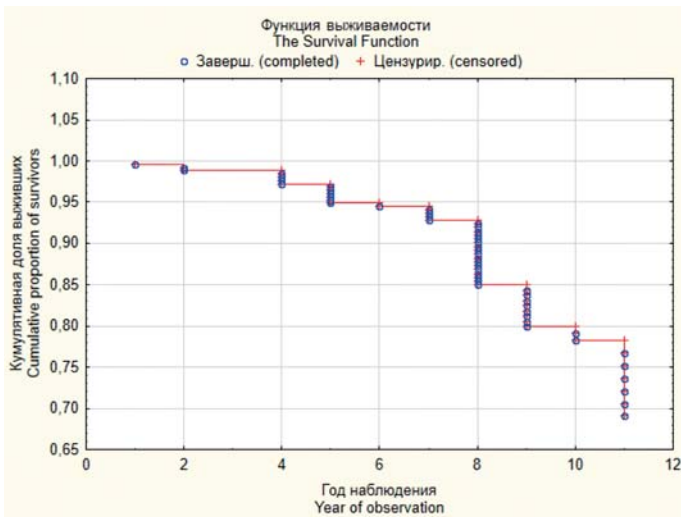


Рис. 2. Выживаемость пациентов со злокачественными новообразованиями хориоидеи в Оренбургской области
Fig. 2. Survival of patients with malignant neoplasms of the choroid in the Orenburg region

Таким образом, установлено, что 5-летняя выживаемость пациентов с новообразованиями хориоидеи составляет 95 %, 10-летняя — 78 % и 11-летняя — 69 %.

Далее была рассчитана выживаемость в зависимости от различных признаков, таких как пол, возраст, место жительства, стадия заболевания, метод лечения, а также определена статистическая достоверность различий выживаемости в выборках с использованием критериев Гехана — Вилкоксона, Кокса — Ментела, логрангового критерия и F-критерия Кокса.

Распределение пациентов по возрасту представлено на рисунке 3.

Анализ различий выживаемости в зависимости от пола не выявил ни одного статистически значимого критерия, значит, различие в выживаемости в группах по этому признаку статистически недостоверно ($p > 0,05$). Это соответствует данным литературы: большинство исследователей не выявили связи выживаемости с полом, однако существует мнение, что женский пол является предиктором лучшего прогноза [5, 12].

Нами не выявлено также статистически достоверной зависимости прогноза от возраста пациентов ($p > 0,05$), хотя в ряде публикаций указано, что с возрастом выживаемость пациентов снижается [5, 7].

В то же время сравнение выживаемости в зависимости от места жительства, метода лечения и стадии показало значимые различия.

Показатели выживаемости в зависимости от места жительства представлены на рисунке 4. В структуре выборки преобладала доля городских жителей — 58 %. Кумулятивные доли выживших на 5, 10 и 11-м годах наблюдения представлены в таблице 1. Критерий Гехана — Вилкоксона при этом составил $-2,33765$ при $p = 0,019$.

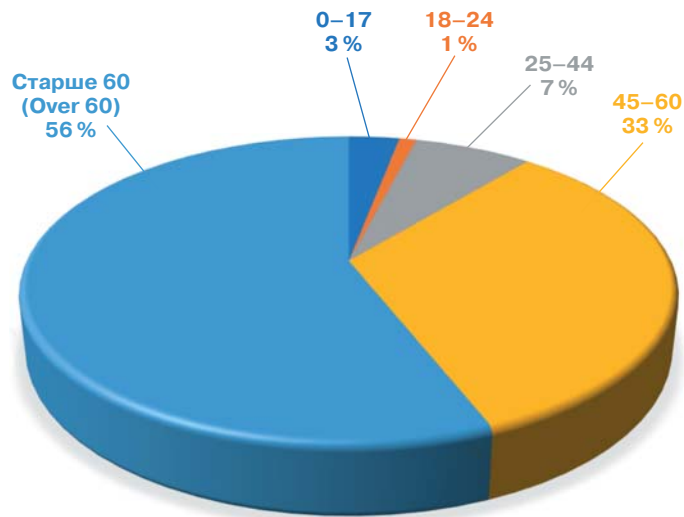


Рис. 3. Распределение пациентов со злокачественными новообразованиями хориоидеи по возрасту
Fig. 3. Age distribution of patients with malignant neoplasms of the choroid

Таблица 1. Кумулятивные доли выживших в зависимости от места жительства
Table 1. Cumulative proportions of survivors depending on place of residence

Место жительства Place of residence	Кумулятивная доля выживших Cumulative proportion of survivors		
	5-й год наблюдения 5 yrs of follow-up	10-й год наблюдения 10 yrs of follow-up	11-й год наблюдения 11 yrs of follow-up
Город City	0,96	0,8	0,67
Село Village	0,94	0,76	0,76

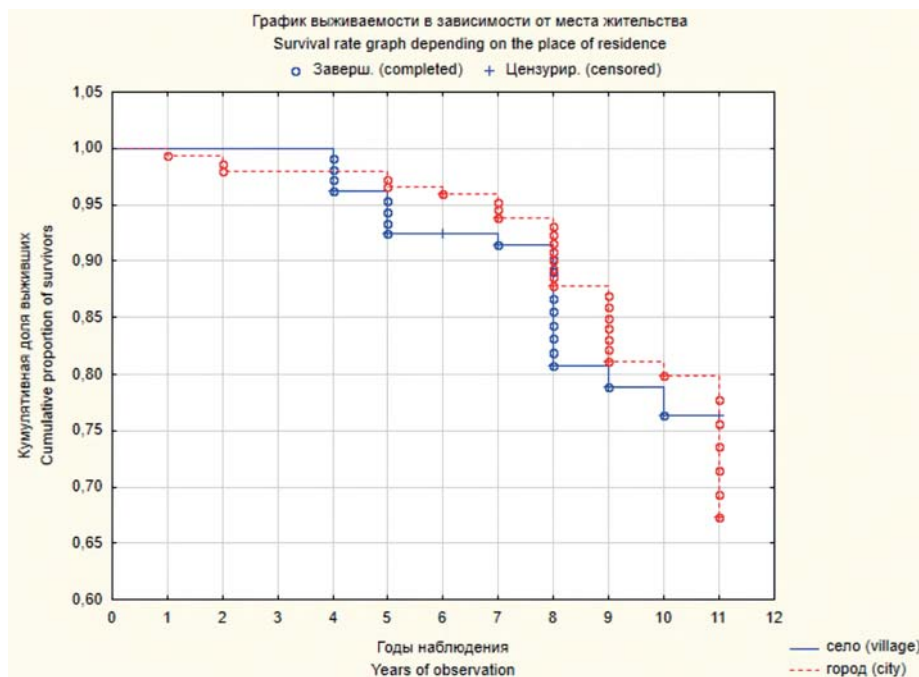


Рис. 4. Сравнение выживаемости в зависимости от места жительства
Fig. 4. Comparison of survival rates depending on place of residence

В зависимости от метода лечения пациенты разделились на две группы. В группе лазерного лечения законченных случаев оказалось 11 (10,19 %), а цензурированных — 97 (89,81 %). В группе же хирургического ликвидационного лечения цензурированных случаев было 111 (76,03 %), а законченных — 35 (23,97 %). Графики выживаемости пациентов, пролеченных разными методами, представлены на рисунке 5.

Как следует из представленных графиков, кривая выживаемости при лазерном лечении находится выше кривой хирургического лечения, а ее снижение происходит медленнее.

Для статистического сравнения выживаемости после разных методов лечения проведен двухвыборочный анализ Гехана — Вилкоксона. Полученное значение критерия (-) 2,38 при $p = 0,017$ ($p < 0,05$) свидетельствует о наличии статистически достоверных различий в выживаемости пациентов после органосохраняющего и ликвидационного лечения. Достоверно лучшая выживаемость отмечена после органосохраняющего лечения.

Установлено, что при лазерном лечении 5-летняя выживаемость пациентов составила 97,1 %, 10-летняя — 87,0 % и 11-летняя — 87,0 %. При использовании же хирургического метода лечения 5-летняя выживаемость составляет 93,10 %, 10-летняя — 72,80 %, а 11-летняя — 67,60 %. При этом наибольшее количество смертей пришлось на 8-й и 9-й года наблюдения. Это соответствует данным Е. Kujala и соавт. [13], согласно которым 80 % смертей произошло в течение 10 лет наблюдения.

К сожалению, оценить выживаемость пациентов после брахитерапии как метода органосохраняющего лечения не удалось ввиду отсутствия возможности проведения данного метода лечения в Оренбурге. По данным отечественных исследователей, выживаемость пациентов при проведении органосохраняющего лечения в виде брахитерапии или его сочетания с лазерным лечением выше, чем выживаемость пациентов в группе ликвидационного хирургического лечения [7]. Однако имеются работы, которые показывают, что при лечении меланом средних размеров выживаемость пациентов не зависит от метода лечения [5, 14].

Сравнение выживаемости в зависимости от стадии заболевания проводили с использованием метода Каплана — Майера, для сравнения нескольких выборок построены графики выживаемости для каждой стадии (рис. 6). Стадирование проводилось в соответствии с классификацией меланомы сосудистой оболочки глаза и цилиарного

График выживаемости в зависимости от метода лечения
Survival rate graph based on treatment method

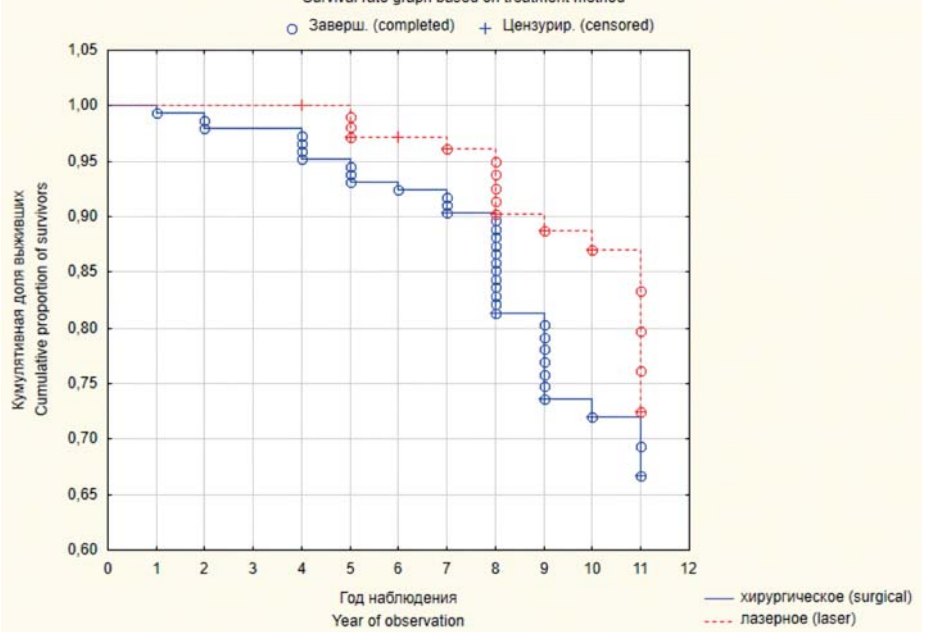


Рис. 5. Кумулятивная доля выживших в зависимости от метода проведенного лечения
Fig. 5. Cumulative proportions of survivors depending on method of treatment

График выживаемости в зависимости от стадии опухоли
Survival rate graph based on tumor stage

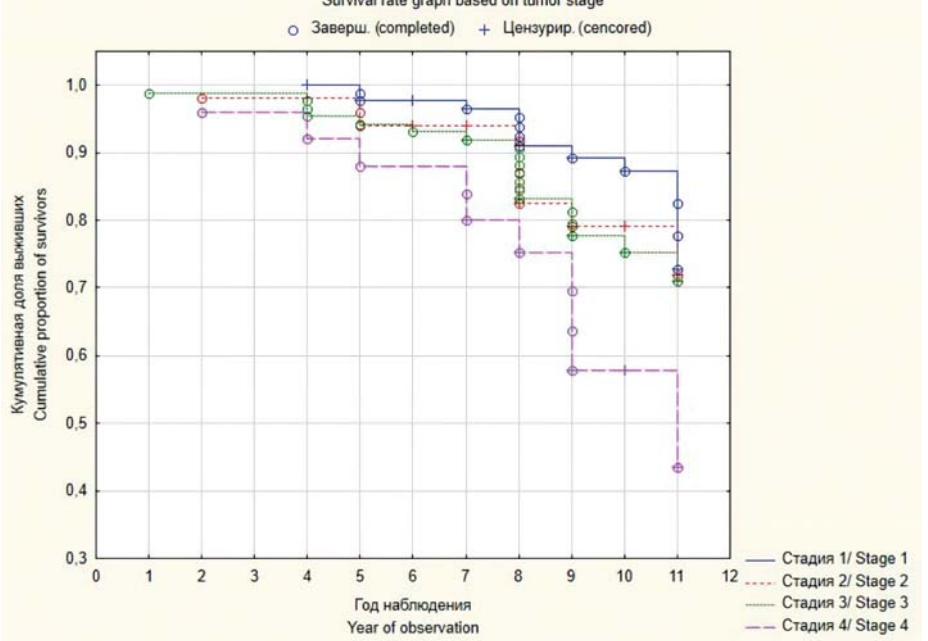


Рис. 6. График кумулятивной доли выживших в зависимости от стадии
Fig. 6. Cumulative proportions of survivors depending on stage of disease

тела в зависимости от толщины и диаметра (категория Т) в соответствии с действующими клиническими рекомендациями.

Статистически достоверные различия получились лишь при сравнении I и IV стадий — критерий Гехана — Вилкоксона при этом составил 3,194149, $p = 0,00140$. Кумулятивные доли выживших на 5, 10 и 11-м годах наблюдения представлены в таблице 2.

Таблица 2. Кумулятивные доли выживших в зависимости от стадии
Table 2. Cumulative proportions of survivors depending on stage of the disease

Стадия Stage	Кумулятивная доля выживших Cumulative proportions of survivors		
	5-й год наблюдения 5 yrs of follow-up	10-й год наблюдения 10 yrs of follow-up	11-й год наблюдения 11 yrs of follow-up
I	0,99	0,87	0,72
IV	0,88	0,58	0,44

Полученные результаты соответствуют данным литературы, в соответствии с которыми увеличение диаметра и проминенции ведет к ухудшению прогноза по выживаемости, что, вероятнее всего, связано с более высокими рисками метастазирования опухоли больших размеров: согласно данным С. Shields и соавт. [8], метастазы возникают при объеме опухоли около 7 мм³, диаметре более 3 мм и проминенции более 1,5 мм.

ВЫВОДЫ

1. Наиболее частой причиной смерти среди проанализированных случаев заболевания меланомой хориоидеи стало злокачественное новообразование сосудистой оболочки (62 %).

2. Выживаемость пациентов статистически достоверно различается по месту жительства: кумулятивная доля выживших на 5-й и 10-й года наблюдения выше у жителей города (0,96 и 0,8 соответственно), чем у жителей села (0,94 и 0,76 соответственно), $p = 0,019$.

3. Выживаемость пациентов, пролеченных органосохраняющим методом, выше на протяжении всех 11 лет наблюдения: при лазерном лечении 11-летняя выживаемость пациентов составила 87,0 %, а при использовании хирургического метода лечения — 67,6 %, ($p = 0,017$).

4. Кумулятивная доля выживших статистически достоверно выше у пациентов с I стадией заболевания (0,99, 0,87 и 0,72 соответственно на 5, 10 и 11-й год), чем среди пациентов с IV стадией (0,88, 0,58 и 0,44 соответственно на 5, 10 и 11-й год), $p = 0,00140$.

5. Учитывая, что на выживаемость влияет размер и проминенция новообразований (а значит, и стадия), а также возраст пациента, лучший прогноз дает использование органосохраняющих методов лечения. Для улучшения выживаемости пациентов с увеальной меланомой необходимо направить усилия медработников на выявление опухолей на ранней стадии их развития. Этого можно достичь, например, внедрив применение углубленной диспансеризации населения старше 45 лет — в возрастной группе, в которой выявляется большая часть новообразований сосудистой оболочки глаза.

Литература/References

1. Мякошина Е.Б., Саакян С.В. Особенности зрительных функций, их корреляция с показателями ОКТ-ангиографии макулы у пациентов с начальной меланомой хориоидеи. *РМЖ. Клиническая офтальмология*. 2022; 22 (4): 216–23. [Myakoshina E.B., Sahakian S.V. Features of visual functions, their correlation with macular OCT angiography in patients with initial choroidal melanoma. *Clinical ophthalmology*. 2022; 22 (4): 216–23 (In Russ.)]. doi: 10.32364/2311-7729-2022-22-4-216-223
2. Гурко Т.С. Клиника и дифференциальная диагностика невуса хориоидеи. *Современные проблемы науки и образования*. 2021; 4: 100. [Gurko T.S. Clinic and differential diagnosis of choroid nevus. *Modern problems of science and education*. 2021; 4: 100 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17513/spno.31018>
3. Ходжаев Н.С., Соболев Н.П., Шкандина Ю.В., Соболева М.А. Современные возможности оптико-реконструктивной хирургии у пациентов после удаления опухоли иридоцилиарной зоны. *Офтальмохирургия*. 2021; 2: 48–51. [Khodjaev N. S., Sobolev N.P., Shkondina Yu.V., Soboleva M.A. Modern possibilities of optical reconstructive surgery in patients after removal of an iridociliary tumor. *Fyodorov journal of ophthalmic surgery*. 2021; 2: 48–51 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.25276/0235-4160-2021-2-48-51>
4. Бровкина А.Ф. Локальное лечение меланом хориоидеи: возможности и ограничения. *Вестник офтальмологии*. 2018; 134 (4): 52–60. [Brovkina A.F. Local treatment of choroid melanomas: possibilities and limitations. *Vestnik of ophthalmology*. 2018; 134 (4): 52–60 (In Russ.)]. doi: 10.17116/oftalma201813404152
5. Амирян А.Г., Саакян С.В. Факторы прогноза увеальной меланомы. *Вестник офтальмологии*. 2015; 1 (1): 90–5. [Amiryan A.G., Sahakyan S.V. Prognostic factors of uveal melanoma. *Vestnik of ophthalmology*. 2015; 1 (1): 90–5 (In Russ.)]. doi: 10.17116/oftalma2015131190-94
6. Саакян С.В., Мякошина Е.Б., Захарова Г.П., Гарри Д.Д. Выживаемость пациентов с увеальной меланомой малых и средних размеров. *Эффективная фармакотерапия*. 2020; 16 (21): 18–22. [Sahakian S.V., Myakoshina E.B., Zakharova G.P., Garry D.D. Survival rate of patients with uveal melanoma of small and medium size. *Effective pharmacotherapy*. 2020; 16 (21): 18–22 (In Russ.)]. doi: 10.33978/2307-3586-2020-16-21-18-22
7. Саакян С.В., Амирян А.Г., Цыганков А.Ю., Хлгатын М.Р. Выживаемость больных увеальной меланомой в отдаленные сроки наблюдения в сопоставлении с клинико-гемодинамическими и морфологическими характеристиками опухоли. *Российский офтальмологический журнал*. 2022; 15 (2): 85–91. [Saakyan S.V., Amiryan A.G., Tsygankov A.Yu., Khlgatyan M.R. Long-term survival of uveal melanoma patients with respect to clinical, hemodynamic and morphological characteristics of the tumor. *Russian ophthalmological journal*. 2022; 15 (2): 85–91 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-2-85-91>
8. Shields CL, Furuta M, Thangappan A, et al. Metastasis of uveal melanoma millimeter-by-millimeter in 8033 consecutive eyes. *Arch Ophthalmol*. 2009; 127 (8): 989–98. doi: 10.1001/archophthol.2009.208
9. Саакян С.В., Захарова Г.П., Мякошина Е.Б. Клеточное микроокружение увеальной меланомы: клинико-морфологические корреляции и предикторы неблагоприятного прогноза. *Молекулярная медицина*. 2020; 18 (3): 27–33. [Saakyan S.V., Zakharova G.P., Myakoshina E.B. Cellular microenvironment of uveal melanoma: clinical and morphological correlations and predictors of bad prognosis. *Molecular medicine*. 2020; 18 (3): 27–33 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.29296/24999490-2020-03-04>
10. Schmittl A, Bechrakis NE, Martus P, et al. Independent prognostic factors for distant metastases and survival in patients with primary uveal melanoma. *Eur J Cancer*. 2004; 40 (16): 2389–95. doi: 10.1016/j.ejca.2004.06.028
11. Lane AM, Egan KM, Kim IK, Gragoudas ES. Mortality after diagnosis of small melanocytic lesions of the choroid. *Arch Ophthalmol*. 2010; 128 (8): 996–1000. doi: 10.1001/archophthol.2010.166
12. Isager P, Ehlers N, Overgaard J. Prognostic factors for survival after enucleation for choroidal and ciliary body melanomas. *Acta Ophthalmol Scand*. 2004; 82 (5): 517–25. doi: 10.1111/j.1600-0420.2004.00330.x
13. Kujala E, Mäkitie T, Kivelä T. Very long-term prognosis of patients with malignant uveal melanoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003; 44: 4651–9. doi: 10.1167/iovs.03-0538
14. Damato B. Does ocular treatment of uveal melanoma influence survival? *Br J Cancer*. 2010; 103: 285–90. doi: 10.1038/sj.bjc.6605765

Вклад авторов в работу: А.Е. Апрельев, Д.Н. Бегун — концепция и дизайн исследования, написание и редактирование статьи; И.И. Закирова — сбор, анализ и обработка данных; С.А. Шмиткова — сбор данных и финальная подготовка статьи к публикации.

Authors' contribution: A.E. Aprelev, D.N. Begun — concept and design of the study, writing and editing the article; I.I. Zakirova — data collection, analysis, writing and editing of the article; S.A. Shmitkova — data collection and final preparation of the article for publication.

Поступила: 17.12.2024. Переработана: 08.02.2025. Принята к печати: 11.02.2025

Originally received: 17.12.2024. Final revision: 08.02.2025. Accepted: 11.02.2025

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

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

Дмитрий Николаевич Бегун — д-р мед. наук, доцент, заведующий кафедрой сестринского дела

Ирина Игоревна Закирова — аспирант кафедры офтальмологии; врач-офтальмолог

Софья Андреевна Шмиткова — студент

Для контактов: Ирина Игоревна Закирова,
zak_ii96@mail.ru

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

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

Dmitry N. Begoun — Dr. of Med. Sci., associate professor, head of chair of nursing

Irina I. Zakirova — PhD student, ophthalmologist, chair of ophthalmology

Sofya A. Shmitkova — student

For contacts: Irina I. Zakirova,
zak_ii96@mail.ru

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2025-18-4-25-33>



Аутологичная пересадка сетчатки в случаях рефрактерных и первичных больших макулярных разрывов: предиктивные биомаркеры интеграции трансплантата, отдаленные результаты и персонификация метода

Я.В. Байбородов

«Клиника глазные болезни», ул. Зоологическая, д. 22, Москва, 109240, Россия

Одним из новых перспективных методов хирургического лечения больших макулярных разрывов (МР) является аутологичная трансплантация сетчатки (АТС). **Цель работы** — персонификация АТС. **Материал и методы.** Первая в России АТС была выполнена мной 2 марта 2021 г. В исследование включены 35 пациентов (35 глаз) с диагностированными рефрактерными (ранее неоднократно оперированными без достижения закрытия разрыва) и большими МР диаметром более 800 мкм. Всем пациентам проведена стандартная трехпортовая 25G-витрэктомия. Затем выкраивался фрагмент нейросетчатки из периферической зоны. Полученный трансплантат переносился в зону разрыва, далее ПФОС заменялся на силикон или фиксировался газовой смесью (СЗФ8). Для определения предиктивных критериев оценки интеграции и жизнеспособности трансплантата после АТС были выбраны контрольные точки (7 дней и 1 мес после АТС) и установлены следующие биомаркеры: реконструкция эллипсоидной зоны, выравнивание нейросенсорных слоев, скорость вертикальной и горизонтальной интеграции трансплантатов. **Результаты.** Через 12 мес после операции у 98% пациентов отмечалось полное анатомическое закрытие МР. Все пациенты наблюдались минимум 6 мес после оперативного лечения. Среднее значение максимальной корригированной остроты зрения (МКОЗ) до операции составляло 0,08, через 6 мес после хирургии — 0,23. Через 2 года после АТС обследовано 20 пациентов, из них 15 (75%) пациентов сохранили высокую МКОЗ — $0,30 \pm 0,08$. **Заключение.** Полученные высокие анатомические и функциональные результаты можно объяснить персонификацией АТС для хирургии МР: метод «внахлест» — для травматических и рефрактерных МР, а метод «край в край» — для больших первичных МР.

Ключевые слова: аутотрансплантация сетчатки; большой макулярный разрыв; витрэктомия; персонификация метода

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Байбородов Я.В. Аутологичная пересадка сетчатки в случаях рефрактерных и первичных больших макулярных разрывов: предиктивные биомаркеры интеграции трансплантата, отдаленные результаты и персонификация метода. Российский офтальмологический журнал. 2025; 18 (4):25-33. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2025-18-4-25-33>

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Первая в РФ АТС была выполнена мной 2 марта 2021 г.

В данное исследование включены 35 пациентов (35 глаз) с диагностированными рефрактерными (ранее неоднократно оперированными без достижения закрытия) и большими МР диаметром более 800 мкм (табл. 1).

Пациенты жаловались на темное пятно в центре и выраженные искажения предметов. В диагностике применялся мультимодальный подход, выполнялись следующие исследования: оценка остроты зрения, цветная фотография глазного дна, ОКТ, интра-ОКТ-контроль в операционной, микропериметрия по возможности. Средний диаметр МР

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование
Table 1. Characteristics of patients included in the study

Номер Number	Пациент Name	Возраст Age	Пол Gender	МКОЗ до операции BCVA before surgery	Диаметр МР, мкм МН diameter, μm	Тип МР Type of МН	Тип операции Type of surgery
1	А. А.	69	Ж W	0,03	1328	Рефрактерный Refractory	Нахлест Overlap
2	Г. Г.	66	Ж W	0,01	1432	Травматический Traumatic	Нахлест Overlap
3	Е. Е.	65	Ж W	0,05	892	Первичный Primary	Край в край Edge to edge
4	И. И.	70	М M	0,1	983	Рефрактерный Refractory	Край в край Edge to edge
5	О. О.	61	Ж W	0,03	1180	Рефрактерный Refractory	Нахлест Overlap
6	П. Р.	59	Ж W	0,03	1086	Рефрактерный Refractory	Нахлест Overlap
7	П. Р.	72	Ж W	0,08	989	Рефрактерный Refractory	Край в край Edge to edge
8	П. Р.	73	Ж W	0,1	2500	Рефрактерный Refractory	Край в край Edge to edge
9	П. Р.	68	М M	0,1	883	Первичный Primary	Край в край Edge to edge
10	Р. R.	56	М M	0,04	956	Рефрактерный Refractory	Нахлест Overlap
11	А. А.	74	Ж W	0,1	976	Рефрактерный Refractory	Нахлест Overlap
12	С. S.	68	Ж W	0,1	899	Первичный Primary	Край в край Edge to edge
13	Т. Т.	62	Ж W	0,1	934	Рефрактерный Refractory	Нахлест Overlap
14	Ф. F.	57	Ж W	0,3	859	Первичный Primary	Край в край Edge to edge
15	Ш. Sh.	69	Ж W	0,15	1150	Рефрактерный Refractory	Нахлест Overlap
16	А. А.	74	Ж W	0,03	1370	Рефрактерный Refractory	Нахлест Overlap
17	Г. G.	4	М M	0,01	1480	Рефрактерный Refractory	Нахлест Overlap
18	Е. Е.	71	Ж W	0,05	1230	Рефрактерный Refractory	Край в край Edge to edge
19	И. И.	64	Ж W	0,1	1130	Рефрактерный Refractory	Край в край Edge to edge
20	О. О.	67	Ж W	0,03	896	Первичный Primary	Край в край Edge to edge
21	П. Р.	48	Ж W	0,03	987	Травматический Traumatic	Нахлест Overlap
22	Д. D.	49	Ж W	0,08	965	Травматический Traumatic	Нахлест Overlap
23	П. Р.	53	Ж W	0,1	1240	Рефрактерный Refractory	Нахлест Overlap
24	С. S.	64	Ж W	0,1	1087	Рефрактерный Refractory	Край в край Edge to edge
25	Р. R.	68	М M	0,1	889	Первичный Primary	Нахлест Overlap
26	С. S.	72	Ж W	0,1	1289	Рефрактерный Refractory	Край в край Edge to edge
27	Т. Т.	65	Ж W	0,1	983	Рефрактерный Refractory	Нахлест Overlap

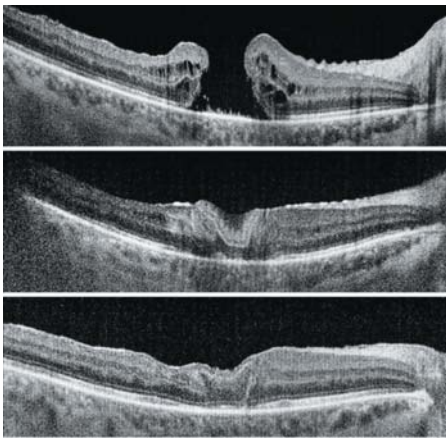


Рис. 3. Методика АТС — край в край. Верхний снимок — до пересадки, МКОЗ = 0,08. Средний снимок — наличие гиперрефлективного фокуса и гипоксия трансплантата, МКОЗ = 0,15. Нижний снимок — через 2 года после хирургии: гипорефлективность пересаженной сетчатки, ВНС, при котором трансплантат и сетчатка интегрируются и появляются наружный ядерный слой, наружная пограничная мембрана и ЭЗ, МКОЗ = 0,4

Fig. 3. ART method — edge to edge. The upper image is before transplantation, BCVA = 0.08. The middle image shows the presence of a hyperreflective focus and transplant hypoxia, BCVA = 0.15. The lower scan is 2 years after surgery: hyporeflexivity of the transplanted retina. Alignment of neurosensible layers, in which the transplant and retina integrate and the outer nuclear layer, external limiting membrane and ellipsoid zone appear, BCVA = 0.4

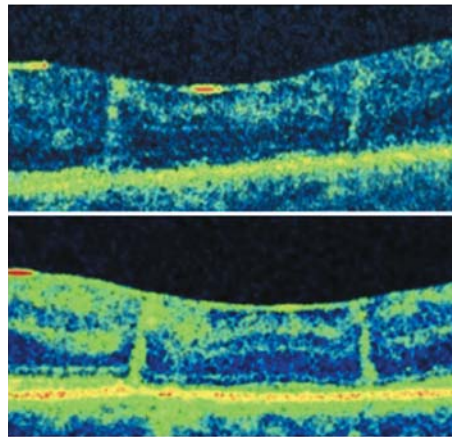


Рис. 4. ОКТ. Техника «край в край». Верхний снимок слева — 7 дней после пересадки: слои сетчатки и трансплантата плохо дифференцируются; нижний слева — достигнута ВИ, где отмечена реконструкция ЭЗ, ВНС, в котором донорский трансплантат и окружающая сетчатка интегрируются, чтобы выстроиться слой за слоем; средний снимок справа — синяя стрелка показывает наличие гиперрефлективного фокуса, указывающего на транзиторную гипоксию трансплантата; нижний правый снимок — ГИ — исчезновение вертикальной линии между донорским трансплантатом и реципиентной сетчаткой, отмечается в первую послеоперационную неделю в большинстве случаев и обычно разрешается к первому послеоперационному месяцу, поскольку трансплантат интегрируется с реципиентной сетчаткой. Отмечается также гипорефлективность пересаженной сетчатки, ВНС и появление ЭЗ

Fig. 4. OCT. Edge-to-edge technique. The upper picture on the left is 7 days after ART: the layers of the retina and transplant are poorly differentiated, the lower on the left is the vertical integration (VI), where the EZ reconstruction, the alignment of the neurosensory layers (ANL) in which the donor transplant and the surrounding retina are integrated to be built up the layer by the layer, in the middle picture the blue arrow shows the presence of a hyperreflective focus indicating transplant hypoxia. The lower right scan — horizontal integration (HI) — the disappearance of the vertical line between the donor transplant and the recipient retina was noted in the first postoperative week in most cases, and it was usually resolved to the first postoperative month, since the transplant was integrated with the recipient retina. The hyporeflexion of the transplanted retina, the ANL and the appearance of EZ are also noted

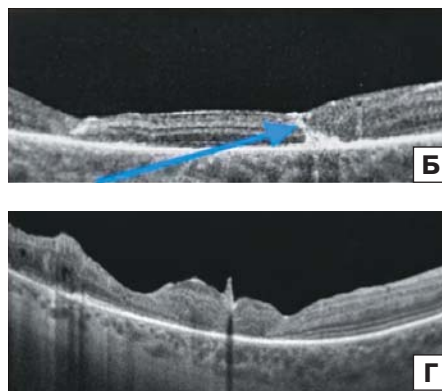
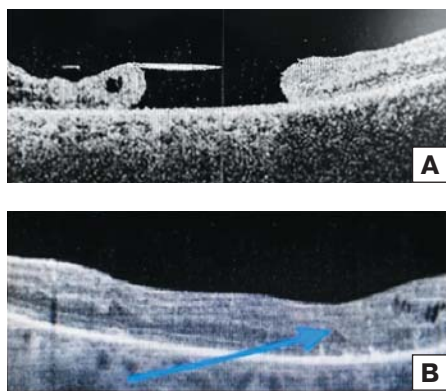
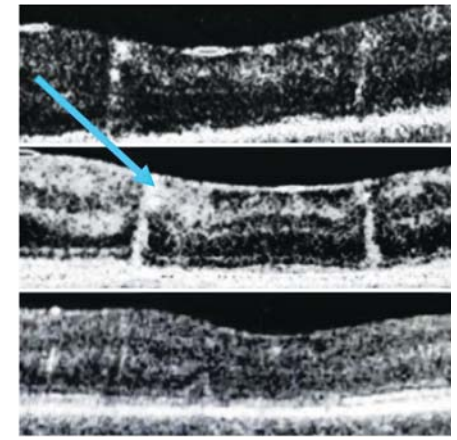


Рис. 5. Метод АТС — край в край — сложен технически, но лучше функционально. А — сквозной разрыв минимальным диаметром 3000 мкм, Б — визуализируется (синяя стрелка) граница разделения «трансплантат и реципиентная сетчатка», В — 7 дней после пересадки, очевидно, что произошла вертикальная интеграция (синяя стрелка). Восстановление ЭЗ и ВНС уже через 1 мес после АТС (МКОЗ = 0,3). Затем нивелируется граница разделения «трансплантат и реципиентная сетчатка» (исчезновение вертикальной линии) — происходит горизонтальная интеграция. Г — ОКТ через 3 года после АТС: очевидно, что трансплантат служит каркасом для центростремительной миграции краев отверстия [16], при этом МКОЗ = 0,25

Fig. 5. The edge-to-edge ART method is technically complex, but functionally superior. A — through-and-through break with a minimum diameter of 3000 μm , Б — visualization (blue arrow) of the separation border between the “graft and recipient retina”, В — 7 days after transplantation, it is obvious that vertical integration has occurred (blue arrow). Restoration of the EZ and ANL already 1 month after ART (BCVA = 0.3). Then the separation border between the “graft and recipient retina” is leveled (disappearance of the vertical line) — horizontal integration occurs. Г — OCT 3 years after ART: it is obvious that the retinal transplant serves as a framework for centripetal migration of the hole edges [16], while BCVA = 0.25



ганглиозными клетками, которая может увеличить рецептивное поле, обуславливая переход положительной скотомы в отрицательную.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анатомические результаты. Через 12 мес после операции у 98 % пациентов отмечалось полное анатомическое закрытие МР (рис. 1–7).

Все пациенты наблюдались минимум 6 мес после оперативного лечения. У 33 (95 %) пациентов зафиксировано значительное улучшение центрального зрения (в среднем на 3 строчки по таблице Сивцева) в ближайший месяц после операции. От года до двух лет были отслежены 20 пациентов (20 разрывов). Через 2 года после пересадки высокую остроту зрения $0,30 \pm 0,08$ сохранили 15 (75 %) пациентов (табл. 2–4).

Полученные данные демонстрируют высокую эффективность и безопасность АТС для лечения рефрактерных и больших МР.

По сравнению с классическими способами закрытия разрыва с помощью БоТП и силикона в хирургии МР от 900 мкм, при которых острота



Рис. 6. Метод «край в край». Верхний скан — дважды рецидивировавший МР, МКОЗ = 0,06. Нижний скан — МКОЗ = 0,5, через 6 мес после АТС

Fig. 6. Edge-to-edge method. Upper scan — twice recurrent MH, BCVA = 0.06. Lower scan – BCVA = 0.5, 6 months after ART

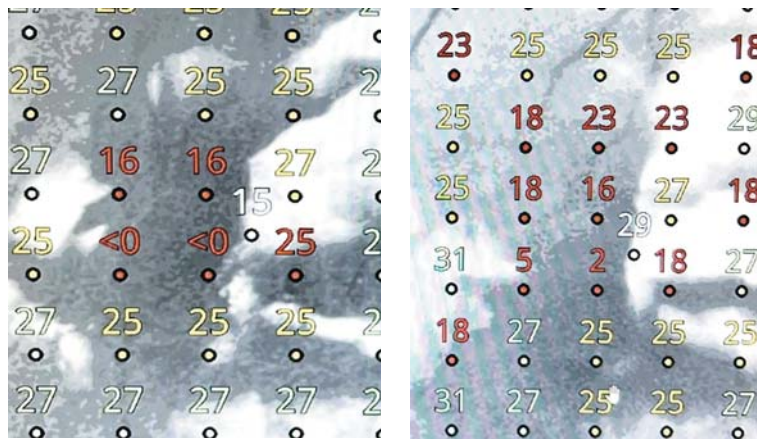


Рис. 7. Микропериметрия. Снимок слева — 7 дней после АТС: чувствительность трансплантата — 0 дБ, чувствительность точки фиксации по краю МР сетчатки — 15 дБ; справа — через 2 мес: чувствительность трансплантата — 7 дБ, чувствительность точки фиксации на краю сетчатки — 29 дБ. Это свидетельствует о слабом функционировании трансплантата, однако повышение остроты зрения с 0,1 до 0,3, по-видимому, обусловлено не трансплантатом, а самой сетчаткой, точнее, ее прилежшим краем

Fig. 7. Microperimetry. The picture on the left is 7 days after the ART: the transplant sensitivity — 0 dB, sensitivity of the fixation point along the edge of the MH — 15 dB; On the right — in 2 months: the transplant sensitivity — 7 dB, sensitivity of the fixation point on the edge of the retina — 29 dB. There is weak functioning of the transplant, however, increasing BCVA from 0.1 to 0.3, apparently, is not due to the transplant, but by the retina itself — more precisely, by its attached edge

Таблица 2. Функциональные результаты через 6 мес после хирургического лечения

Table 2. Functional results at 6 months after surgical treatment

Номер Number	Пациент Name	Возраст Age	Пол Gender	МКОЗ до АТС BCVA before ART	Тип МР MH type	Тип операции Operation type	ВИ VI	ГИ HI	МКОЗ после АТС BCVA after ART
1	А. А.	69	Ж W	0,03	Рефрактерный Refractory	Нахлест Overlap	Нет No	Нет No	0,05
2	Г. Г.	66	Ж W	0,01	Травматический Traumatic	Нахлест Overlap	Да Yes	Нет No	0,4
3	Е. Е.	65	Ж W	0,05	Первичный Primary	Край в край Edge to edge	Нет No	Да Yes	0,1
4	И. И.	70	М M	0,1	Рефрактерный Refractory	Край в край Edge to edge	Да Yes	Да Yes	0,25
5	О. О.	61	Ж W	0,03	Рефрактерный Refractory	Нахлест Overlap	Нет No	Нет No	0,08
6	П. Р.	59	Ж W	0,03	Рефрактерный Refractory	Нахлест Overlap	Нет No	Нет No	0,02
7	П. Р.	72	Ж W	0,08	Рефрактерный Refractory	Край в край Edge to edge	Да Yes	Да Yes	0,5
8	П. Р.	73	Ж W	0,1	Рефрактерный Refractory	Край в край Edge to edge	Да Yes	Да Yes	0,3
9	П. Р.	68	М M	0,1	Первичный Primary	Край в край Edge to edge	Да Yes	Да Yes	0,4
10	Р. R	56	М M	0,04	Рефрактерный Refractory	Нахлест Overlap	Да Yes	Да Yes	0,3
11	А. А.	74	Ж W	0,1	Рефрактерный Refractory	Нахлест Overlap	Да Yes	Нет No	0,2
12	С. С.	68	Ж W	0,1	Первичный Primary	Край в край Edge to edge	Да Yes	Да Yes	0,3
13	Т. Т.	62	Ж W	0,1	Рефрактерный Refractory	Нахлест Overlap	Да Yes	Нет No	0,2
14	Ф. F.	57	Ж W	0,3	Первичный Primary	Край в край Edge to edge	Да Yes	Да Yes	0,35
15	Ш. Sh.	69	Ж W	0,15	Рефрактерный Refractory	Нахлест Overlap	Нет No	Нет No	0,2

Номер Number	Пациент Name	Возраст Age	Пол Gender	МКОЗ до АТС BCVA before ART	Тип МР МН type	Тип операции Operation type	ВИ VI	ГИ HI	МКОЗ после АТС BCVA after ART
16	А. А.	74	Ж W	0,03	Рефрактерный Refractory	Нахлест Overlap	Нет No	Нет No	0,08
17	Г. G.	4	М M	0,01	Рефрактерный Refractory	Нахлест Overlap	Да Yes	Да Yes	0,4
18	Е. E.	71	Ж W	0,05	Рефрактерный Refractory	Край в край Edge to edge	Да Yes	Да Yes	0,1
19	И. I.	64	Ж W	0,1	Рефрактерный Refractory	Край в край Edge to edge	Да Yes	Да Yes	0,25
20	О. O.	67	Ж W	0,03	Первичный Primary	Край в край Edge to edge	Нет No	Нет No	0,04
21	П. P.	48	Ж W	0,03	Травматический Traumatic	Нахлест Overlap	Нет No	Нет No	0,06
22	Д. D.	49	Ж W	0,08	Травматический Traumatic	Нахлест Overlap	Да Yes	Да Yes	0,35
23	П. P.	53	Ж W	0,1	Рефрактерный Refractory	Нахлест Overlap	Да Yes	Да Yes	0,4
24	С. C.	64	Ж W	0,1	Рефрактерный Refractory	Край в край Edge to edge	Да Yes	Да Yes	0,25
25	Р. P.	68	М M	0,1	Первичный Primary	Нахлест Overlap	Да Yes	Нет No	0,3
26	С. C.	72	Ж W	0,1	Рефрактерный Refractory	Край в край Edge to edge	Да Yes	Да Yes	0,15
27	Т. T.	65	Ж W	0,1	Рефрактерный Refractory	Нахлест Overlap	Нет No	Нет No	0,1
28	Ф. F.	66	Ж W	0,2	Первичный Primary	Край в край Edge to edge	Да Yes	Да Yes	0,4
29	Н. H.	71	М M	0,15	Рефрактерный Refractory	Край в край Edge to edge	Нет No	Да Yes	0,2
30	П. P.	57	Ж W	0,04	Первичный Primary	Край в край Edge to edge	Нет No	Нет No	0,04
31	К. K.	67	М M	0,08	Рефрактерный Refractory	Нахлест Overlap	Да Yes	Да Yes	0,4
32	Р. R.	69	Ж W	0,1	Рефрактерный Refractory	Нахлест Overlap	Да Yes	Нет No	0,25
33	П. P.	72	М M	0,1	Первичный Primary	Нахлест Overlap	Нет No	Нет No	0,15
34	Р. R.	74	М M	0,04	Рефрактерный Refractory	Нахлест Overlap	Да Yes	Да Yes	0,3
35	З. Z.	59	Ж W	0,05	Рефрактерный Refractory	Нахлест Overlap	Нет No	Да Yes	0,2
Среднее Average		64		0,08					0,23

зрения крайне редко превышает 0,1, достигается более высокая МКОЗ — до 0,5. Этот факт заслуживает дальнейшего изучения роли и потенциала периферической сетчатки в получении МКОЗ, что может обнадеживать при других макулярных заболеваниях. Есть данные, что у людей нейральные стволовые и прогениторные клетки обнаруживаются в непосредственной близости от периферической сетчатки. Они могут активироваться в ответ на травму и отслоение при пролиферативной витреоретинопатии [16, 17].

Сравнивая результаты, полученные в глобальном консорциуме, такие как острота зрения 0,3, достигнутая в 13% случаев [16], мы можем отметить лучшие функциональные результаты нашей методики: данная МКОЗ достигнута в 37% случаев. Это можно объяснить персонификацией АТС для хирургии МР: метод «внахлест» — для травматических и рефрактерных МР, а метод «край в край» — для больших первичных МР.

ОБСУЖДЕНИЕ

Появление АТС породило новые и интересные клинические вопросы. Что происходит анатомически на границе трансплантата? Как трансплантат интегрируется? Остается открытым вопрос о том, как пересаживать сетчатку: внахлест или край в край? Ряд интересных послеоперационных результатов относительно анатомических особенностей трансплантата после АТС отмечен на ОКТ.

Вертикальная интеграция трансплантата (ВИ): во всех случаях отмечена высокая скорость восстановления ЭЗ и ВНС — уже через 3 мес после АТС. Эти параметры были использованы в качестве контрольных точек интеграции ауто трансплантатов.

В случаях с ВНС слои между донорским трансплантатом и реципиентной сетчаткой, по-видимому, выстраиваются анатомически — внутренний плексиформный к внутреннему плексиформному, а наружный плексиформный к



<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2025-18-4-34-38>

Ранние результаты имплантации микрошунта Preserflo при первичной открытоугольной глаукоме

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

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

Цель работы — оценка эффективности и безопасности имплантации микрошунта Preserflo у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ) в качестве первой и повторной антиглаукомной операции в раннем послеоперационном периоде. **Материал и методы.** Моноцентровое проспективное нерандомизированное исследование имплантации микрошунта Preserflo 12 пациентам (12 глаз) в возрасте $60,4 \pm 17,8$ года с ПОУГ развитой и далеко зашедшей стадий со средним внутриглазным давлением (ВГД) $30,3 \pm 9,1$ мм рт. ст. ВГД определяли в сроки 1, 3, 7-е сутки, 2 нед, 1 и 3 мес после операции. **Результаты.** Уровень ВГД после вмешательства составил $10,2 \pm 5,0$, $9,4 \pm 4,4$, $11,3 \pm 4,5$, $10,8 \pm 4,2$, $12,7 \pm 5,6$ и $13,0 \pm 6,1$ мм рт. ст. соответственно. До операции средняя острота зрения составила $0,5 \pm 0,3$, не изменившись ни на 7-й день, ни к 3 мес. В 4 случаях отмечена гипотония ≤ 6 мм рт. ст., в 2 — уменьшение глубины передней камеры со щелевидной отслойкой сосудистой оболочки на периферии без наружной фильтрации и без необходимости хирургического восстановления передней камеры. У 5 пациентов превышение ВГД рекомендованных значений потребовало проведения нидлинга фильтрационной подушки, 2 — рестарта местной гипотензивной терапии. **Заключение.** Имплантация микрошунта Preserflo у пациентов с ПОУГ показала себя эффективным и безопасным вмешательством в сроки до 3 мес после операции.

Ключевые слова: открытоугольная глаукома; хирургия глаукомы; внутриглазное давление; микрошунт Preserflo

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Журавлева А.Н., Петров С.Ю., Старостина А.В., Калинина О.М., Филиппова О.М., Косакян С.М., Маркелова О.И. Ранние результаты имплантации микрошунта Preserflo при первичной открытоугольной глаукоме. Российский офтальмологический журнал; 2025; 18 (4): 34-8. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2025-18-4-34-38>

Early results of Preserflo MicroShunt implantation in primary open-angle glaucoma

Anastasia N. Zhuravleva, Sergey Yu. Petrov✉, Anna V. Starostina, Olga M. Kalinina,
Olga M. Filippova, Srbui M. Kosakyan, Oksana I. Markelova

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

Purpose: to evaluate the efficacy and safety of Preserflo MicroShunt implantation in patients with primary open-angle glaucoma (POAG) as the first and second glaucoma surgery in the early postoperative period. **Material and methods.** Single-center prospective non-randomized study of Preserflo MicroShunt implantation in 12 patients (12 eyes) aged $60,4 \pm 17,8$ with moderate and advanced POAG with an average IOP of 30.3 ± 9.1 mm Hg. IOP was determined at 1, 3, 7 days, 2 weeks, 1 and 3 months after surgery. **Results.** The IOP level was 10.2 ± 5.0 , 9.4 ± 4.4 , 11.3 ± 4.5 , 10.8 ± 4.2 , 12.7 ± 5.6 and 13.0 ± 6.1 mm Hg, respectively. Baseline average visual acuity was 0.5 ± 0.3 , unchanged either on day 7 or by 3 month. Hypotony ≤ 6 mmHg was in 4 cases, with a flat anterior chamber and choroidal effusion without Seidel positive

leakage in 2 cases, without anterior chamber reformation. In 5 cases, IOP increase required bleb needling filtration, and in 2 cases — the medication therapy restart. **Conclusion.** Preserflo MicroShunt implantation in patients with POAG is an effective and safe procedure for up to 3 months after surgery.

Keywords: open-angle glaucoma; glaucoma surgery; intraocular pressure; Preserflo MicroShunt

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: Zhuravleva A.N., Petrov S.Yu., Starostina A.V., Kalinina O.M., Filippova O.M., Kosakyan S.M., Markelova O.I. Early results of Preserflo MicroShunt implantation in primary open-angle glaucoma. Russian ophthalmological journal; 2025; 18 (4): 34-8 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2025-18-4-34-38>

Глаукома является наиболее распространенной причиной необратимой слепоты во всем мире [1, 2]. Ее распространенность в возрастной группе старше 40 лет составляет в среднем около 3,5% [3]. Прогнозируемое увеличение пациентов с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ) в мире оценивается с 76,0 млн, по данным на 2020 г., до 111,8 млн к 2040 г. [4]. Внутриглазное давление (ВГД) по-прежнему остается единственным доказанным фактором риска прогрессирования глаукомной оптической нейропатии (ГОН) [5]. Согласно клиническим рекомендациям «Глаукома первичная открытоугольная», рекомендуется снижение уровня ВГД всем пациентам с ПОУГ с целью предотвращения прогрессирования ГОН [6]. Местная гипотензивная терапия остается предпочтительным стартовым лечением из-за ее эффективности и благоприятного профиля риска, однако при наличии повышенного уровня ВГД, которое не может быть нормализовано каким-либо другим методом лечения, следует переходить к хирургии [6].

В качестве стартовых методик антиглаукомной хирургии рассматривают модификации трабекулэктомии, непроникающей глубокой склерэктомии и различных вариантов микроинвазивных техник, представленных в России микрошунтом Preserflo (Santen, Inc., Япония). Данный микрошунт представляет собой шунтирующее устройство, имплантируемое *ab externo* длиной 8,5 мм, наружным диаметром 350 мкм и внутренним просветом в 70 мкм. Длина микрошунта позволяет отводить внутриглазную жидкость (ВГЖ) в субтеноново пространство более дистально в сравнении с трабекулэктомией, что позволяет получить более дистальные и разлитые фильтрационные подушки (ФП). Preserflo производится из биосовместимого и биоинертного материала, что снижает локальный тканевой воспалительный ответ, приводя к меньшему риску инкапсуляции и субконъюнктивального фиброза.

Исследования продемонстрировали эффективное и безопасное снижение ВГД со значимым снижением количества антиглаукомных препаратов после имплантации микрошунта Preserflo при различных формах ПОУГ и вторичных глаукомах [7–16]. Имплантацию микрошунта производят в качестве первого вмешательства, при повторной операции или же в комбинации с фактоэмulsionификацией.

ЦЕЛЬЮ данного исследования явилась оценка эффективности и безопасности имплантации микрошунта Preserflo у пациентов ПОУГ в качестве первой и повторной антиглаукомной операции в раннем послеоперационном периоде.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования: моноцентровое проспективное нерандомизированное клиническое наблюдательное исследование гипотензивной эффективности и безопасности имплантации микрошунта Preserflo в качестве первичной и повторной антиглаукомной операции при ПОУГ.

Показания к хирургическому вмешательству определяли согласно клиническим рекомендациям «Глаукома первичная открытоугольная», утвержденным МЗ РФ (ID 96-2, 2024 г.): «Рекомендуется хирургическое лечение пациентам с ПОУГ с целью достижения целевого давления для предотвращения клинически значимого прогрессирования заболевания при наличии повышенного уровня ВГД, которое не может быть нормализовано каким-либо другим методом лечения».

В исследование было включено 12 пациентов (12 глаз) обоих полов с ПОУГ развитой и далеко зашедшей стадий с декомпенсированным офтальмотонусом, которым был имплантирован микрошунт Preserflo. Средний возраст участников исследования составил 60,4 ± 17,8 года. Демографические данные и предоперационные показатели представлены в таблице 1.

Уровень офтальмотонуса определяли бесконтактным пневмотонометром Nidek NT-530 (Япония) с автоматическим перерасчетом уровня Po по показателю центральной толщины роговицы. Визометрию проводили стандартным

Таблица 1. Исходные показатели пациентов с ПОУГ, включенных в исследование

Table 1. Baseline demographics and characteristics of patients included in the study

Предоперационные показатели Preoperative data	Значение Magnitude
Пол: м/ж Gender: m/f	5/7
Неоперированная/оперированная глаукома, n Non-operated/operated glaucoma, n	8/4
Факичный/артифакичный, n Phakic/pseudophakic, n	5/7
Vis: min/max	0,2/0,8
Vis: M ± δ	0,5 ± 0,3
Развитая / далеко зашедшая стадия, n Moderate/advanced, n	1/11
ВГД (Po): min/max IOP: min/max	22,1/50,3
Po: M ± δ IOP: M ± δ	30,3 ± 9,1
Предоперационная гипотензивная терапия Preoperative IOP-lowering medications	
Простагландины, n Prostaglandins, n	7
Бета-блокаторы, n β-blocker, n	9
Альфа-2-агонисты, n Alpha-2-agonists, n	12
Ингибиторы карбоангидразы (ИКА), n CAI, n	10

методом с использованием проектора опто типов и набора корректирующих линз.

Отмену местной гипотензивной терапии, т. н. drop holiday не применяли, инстиллируя гипотензивные препараты вплоть до дня операции. При превышении ВГД 30 мм рт. ст. давали внутрь ацетазоламид 250 мг («Диакارب», рег. № ЛП-№(001873)-(РГ-РУ) от 01.03.2023) вечером и утром перед операцией, а также дополнительно начинали операцию с профилактической задней склерэктомии в нижненаружном сегменте.

Техника операции (рис. 1). Местная субконъюнктивальная/субтеноновая анестезия 2% раствором лидокаина в зоне операции. Маркировка склеры с помощью идущего в комплекте разметчика в 3 мм от сине-белой переходной зоны лимба. В отмеченной точке прилегающим треугольным ножом 1,0 мм (MANI, Inc.) формируют несквозной склеральный карман для дальнейшей фиксации выступающего «плавника» микрошунта. Карман не следует делать излишне глубоким, однако он должен быть достаточен для полного сокрытия «плавника» внутри склеры, что обеспечит корректное положение трубочки микрошунта. Через дно кармана инъекционной иглой 25 G на шприце однократным проколом формируют имплантационный тоннель в переднюю камеру. В процессе вкола следует обращать внимание на более поверхностный ход иглы, что обеспечит корректный вход в угол передней камеры. При контакте кончика иглы с радужкой при вхождении в переднюю камеру, что считается частой ошибкой на первых этапах постановки Preserflo, следует сформировать новый карман рядом и провести новый вкол с акцентом на уже более поверхностный ход иглы, поскольку повторный вкол в этом же кармане не гарантирует введение Preserflo именно в новый поверхностный ход. Далее микрошунт имплантируется через карман и тоннель в переднюю камеру до упора «плавника»

в дно склерального кармана с обязательной визуализацией кончика микрошунта в передней камере. Визуальное отсутствие микрошунта в камере косвенно может свидетельствовать о его контакте с радужкой со смещением последней, что, впрочем, визуализируется при достаточной прозрачности роговицы. Это также будет показанием для формирования нового кармана и тоннеля рядом с первым. На дистальный конец микрошунта надевали канюлю 23 G и промывали его раствором BSS, после чего убеждались в образовании капле из дистального конца Preserflo, что является признаком его функционирования. Отсутствие капле возможно при гипотонии или блокаде внутреннего конца микрошунта воздухом (из шприца при промывании) или кровью (травма радужки, перфорация иглой интрасклерального сосуда). В таком случае кровь желательно отмыть через парацентез, а микрошунт промывать до образования капле на наружном конце. Ряд хирургов фиксируют свободную часть микрошунта узловым швом для его максимального прилегания к склере и профилактики блокады субконъюнктивой, в которую может упираться его дистальный конец. В описанных 12 случаях мы использовали стандартную рекомендованную тактику бесшовной фиксации Preserflo. В конце операции конъюнктиву герметизировали двумя узловыми лимбальными швами (викрил 8/0). В послеоперационном периоде инстиллировали местные антибактериальные препараты, а также стероидные противовоспалительные препараты продолжительностью до 2 мес по убывающей схеме.

Статистическая обработка. Статистический анализ выполнен в программе MS Excel 365. Так как большинство выборочных данных было согласовано с нормальным распределением (по критерию Шапиро — Уилка), то для описания количественных данных выборок использовано среднее и стандартное отклонение.

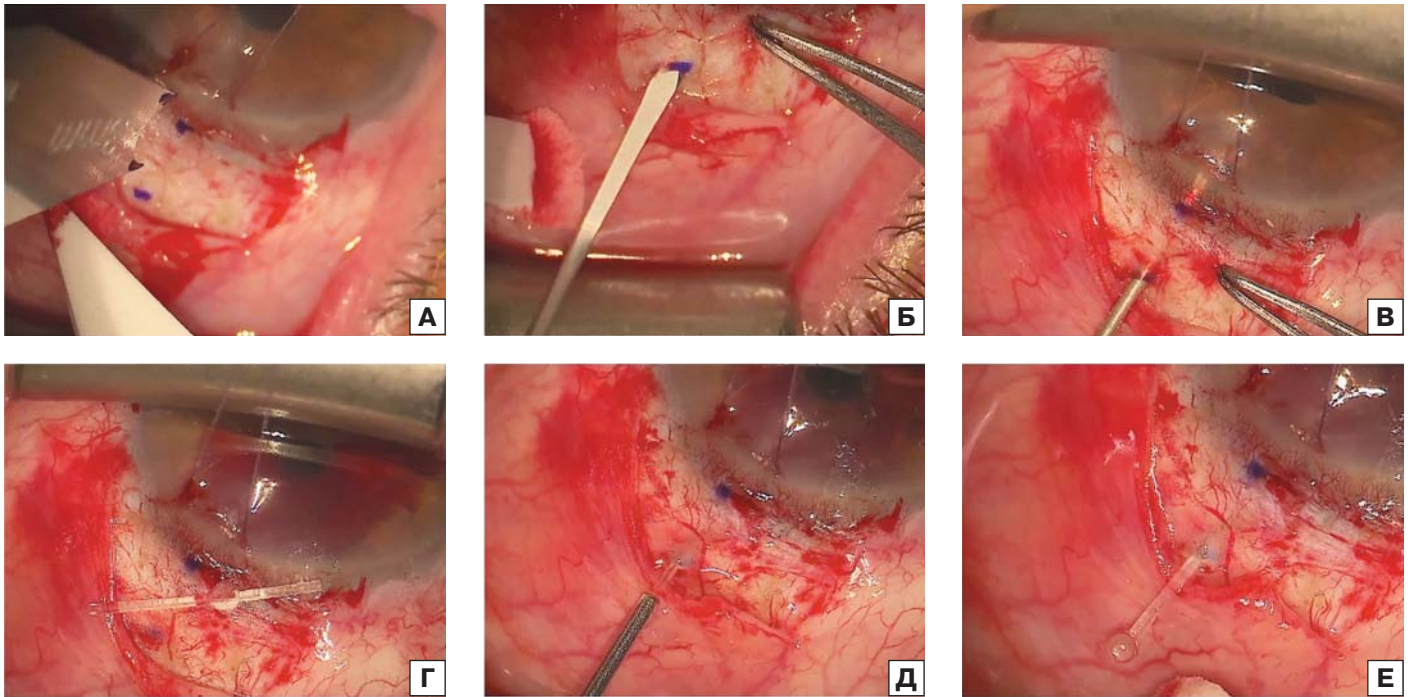


Рис. 1. Этапы выполнения имплантации микрошунта Preserflo. А — маркировка склеры разметчиком, Б — формирование склерального кармана, В — формирование имплантационного тоннеля в переднюю камеру, Г — общий вид микрошунта Preserflo перед имплантацией, Д — промывание микрошунта канюлей 23 G, Е — образование капли внутриглазной жидкости на наружном конце микрошунта
Fig. 1. Stages of Preserflo MicroShunt implantation. А — marking the sclera with a marker, Б — forming a scleral pocket, В — forming an implantation tunnel into the anterior chamber, Г — general view of the Preserflo MicroShunt before implantation, Д — flushing the MicroShunt with a 23 G cannula, Е — drop formation of intraocular fluid at the outer end of the microshunt

Таблица 2. Средние значения ВГД (мм рт. ст.) в разные сроки наблюдения, $M \pm \delta$
Table 2. Average IOP (mm Hg) values at different periods of observation, $M \pm \delta$

До операции Baseline	1 сут 1st day	3 сут 3d day	7 сут 7th day	2 нед 2nd week	1 мес 1st month	3 мес 3d month
30,3 ± 9,1	10,2 ± 5,0	9,4 ± 4,4	11,3 ± 4,5	10,8 ± 4,2	12,7 ± 5,6	13,0 ± 6,1

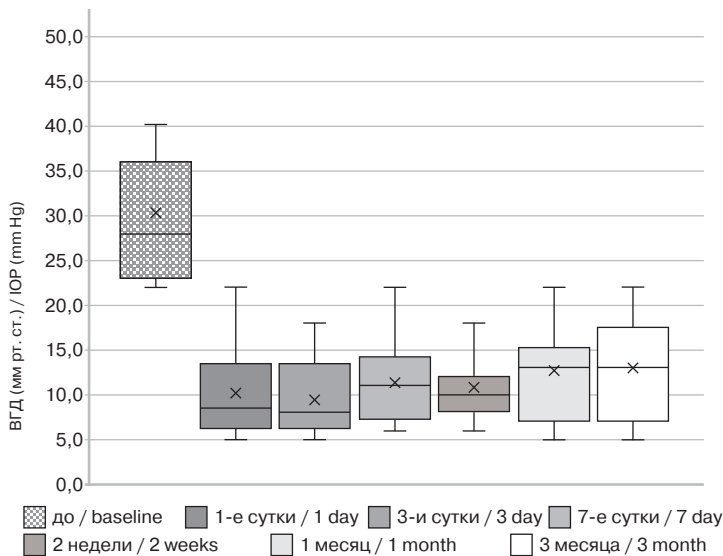


Рис. 2. Динамика снижения ВГД в разные сроки наблюдения
Fig. 2. IOP decrease at different periods of observation

Таблица 3. Осложнения в течение 1 нед после операции
Table 3. Complications within 1 week after surgery

Осложнения Complications	Количество глаз Number of eyes
Гипотония ≤ 6 мм рт. ст. Hypotony ≤ 6 mm Hg	4
Наружная фильтрация Seidel positive leakage	0
Мелкая передняя камера Flat anterior chamber	2
Периферическая хориоидальная отслойка Peripheral choroidal effusion	2
Гипотоническая макулопатия Hypotony maculopathy	0
Восстановление передней камеры Anterior chamber reformation	0

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

ВГД, которое определяли в сроки 1, 3, 7-е сутки, 2 нед, 1 и 3 мес после операции, в среднем составило $10,2 \pm 5,0$, $9,4 \pm 4,4$, $11,3 \pm 4,5$, $10,8 \pm 4,2$, $12,7 \pm 5,6$, $13,0 \pm 6,1$ мм рт. ст. соответственно (табл. 2, рис. 2).

До операции средний показатель остроты зрения составил $0,5 \pm 0,3$, не изменившись ни при выписке на 7-й день, ни к концу наблюдения на 3-й месяц после вмешательства.

В 4 случаях в течение 1 нед была отмечена гипотония ≤ 6 мм рт. ст., из них в 2 случаях отмечали уменьшение глубины передней камеры с сопутствующей щелевидной отслойкой сосудистой оболочки на периферии без наружной фильтрации (табл. 3). Оба случая не потребовали хирургической коррекции, глубина передней камеры и ВГД нормализовались на местной терапии препаратами из группы «мидриатические и циклоплегические средства» (S01F).

Фильтрационные подушки после имплантации микрошунта Preserflo имеют свои особенности. В большинстве случаев они широкие, разлитые, плоские и расположены значительно дистальнее от лимба в сравнении с таковыми при трабекулэктомии, что может объясняться как медленной дозированной фильтрацией ВГЖ, сопоставимой со скоростью ее всасывания в субконъюнктивальную лимфатическую систему, так и удаленной локацией ее отведения через дистальный конец микрошунта.

У 5 пациентов превышение ВГД рекомендованных значений для далеко зашедшей стадии ПОУГ, согласно клиническим рекомендациям «Глаукома первичная открытоугольная», утвержденным МЗ РФ (ID 96-2, 2024 г.), потребовалось проведение индлинга фильтрационной подушки в различные сроки с нормализацией уровня офтальмотонуса. К концу 3 мес наблюдения в 2 случаях уровень ВГД потребовал рестарта местной гипотензивной терапии, что также привело к нормализации ВГД. Таким образом, в результате вмешательства полный гипотензивный эффект был достигнут в 10 случаях из 12, признанный — в 2 случаях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Имплантация микрошунта Preserflo у пациентов с ПОУГ в качестве первичного и повторного антиглаукомного вмешательства позволила нормализовать уровень офтальмотонуса без существенных колебаний и осложнений, связанных с синдромом мелкой передней камеры во всех случаях в течение 3 мес после операции.

Литература/References

- 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
- Tielsch JM, Katz J, Singh K, et al. A population-based evaluation of glaucoma screening: the Baltimore Eye Survey. *Am J Epidemiol.* 1991; 134 (10): 1102–10. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a116013
- Sotimelin AE, Ramulu P.Y. Measuring disability in glaucoma. *J Glaucoma.* 2018; 27 (11): 939–49. doi: 10.1097/IJG.0000000000001068
- 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
- Five-year follow-up of the Fluorouracil Filtering Surgery Study. The Fluorouracil Filtering Surgery Study Group. *Am J Ophthalmol.* 1996 Apr; 121 (4): 349–66. doi: 10.1016/s0002-9394(14)70431-3
- Клинические рекомендации «Глаукома первичная открытоугольная» (утверждены МЗ РФ, 17.08.2024). [Clinical Guidelines “Primary open angle glaucoma” (approved by the Ministry of Health of the Russian Federation, 17.08.2024) (In Russ.)]. http://avo-portal.ru/documents/fkr/Klinicheskie_rekomendacii_POUG_2022.pdf
- Baker ND, Barnebey HS, Moster MR, et al. Ab-externo microshunt versus trabeculectomy in primary open-angle glaucoma: One-year results from a 2-year randomized, multicenter study. *Ophthalmology.* 2021; 128 (12): 1710–21. doi: 10.1016/j.ophtha.2021.05.023
- Battle JF, Corona A, Albuquerque R. Long-term results of the PRESERFLO microshunt in patients with primary open-angle glaucoma from a single-center nonrandomized study. *J Glaucoma.* 2021; 30 (3): 281–6. doi: 10.1097/IJG.0000000000001734
- Beckers HJM, Aptel F, Webers CAB, et al. Safety and effectiveness of the PRESERFLO(R) microshunt in primary open-angle glaucoma: Results from a 2-year multicenter Study. *Ophthalmol Glaucoma.* 2022; 5 (2): 195–209. doi: 10.1016/j.ogla.2021.07.008
- Durr GM, Schlenker MB, Samet S, Ahmed IIK. One-year outcomes of stand-alone ab externo SIBS microshunt implantation in refractory glaucoma. *Br J Ophthalmol.* 2022; 106 (1): 71–9. doi: 10.1136/bjophthalmol-2020-317299
- Fea AM, Laffi GL, Martini E, et al. Effectiveness of microshunt in patients with primary open-angle and pseudoexfoliative glaucoma: A retrospective European multicenter study. *Ophthalmol Glaucoma.* 2022; 5 (2): 210–8. doi: 10.1016/j.ogla.2021.08.005

12. Jamke M, Herber R, Haase MA, et al. PRESERFLO MicroShunt versus trabeculectomy: 1-year results on efficacy and safety. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2023; 261 (10): 2901–15. doi: 10.1007/s00417-023-06075-4
13. Nobl M, Freissinger S, Kassumeh S, Priglinger S, Mackert MJ. One-year outcomes of microshunt implantation in pseudoexfoliation glaucoma. *PLoS One*. 2021; 16 (8): e0256670. doi: 10.1371/journal.pone.0256670
14. Panarelli JF, Moster MR, Garcia-Feijoo J, et al. Ab-externo microshunt versus trabeculectomy in primary open-angle glaucoma: Two-year results from a randomized, multicenter study. *Ophthalmology*. 2024; 131 (3): 266–76. doi: 10.1016/j.ophtha.2023.09.023
15. Pillunat KR, Herber R, Haase MA, et al. PRESERFLO MicroShunt versus trabeculectomy: first results on efficacy and safety. *Acta Ophthalmol*. 2022; 100 (3): e779–e90. doi: 10.1111/aos.14968
16. Triolo G, Wang J, Aguilar-Munoz S, Jayaram H, Barton K. Preserflo microshunt implant for the treatment of refractory uveitic glaucoma: 36-month outcomes. *Eye (Lond)*. 2023; 37 (12): 2535–41. doi: 10.1038/s41433-022-02368-w

Вклад авторов в работу: С.Ю. Петров — разработка концепции и дизайна исследования; А.Н. Журавлева, А.В. Старостина — проведение исследований, анализ данных, написание статьи; О.М. Калинина, О.М. Филиппова, С.М. Косакян, О.И. Маркелова — сбор данных.
Authors' contribution: S.Yu. Petrov — development of the research concept and study design; A.N. Zhuravleva, A.V. Starostina — research, data collection and analysis, writing of the article; O.M. Kalinina, O.M. Filippova, S.M. Kosakyan, O.I. Markelova — data collection.

Поступила: 31.03.2025. Переработана: 04.04.2025. Принята к печати: 05.04.2025
Originally received: 31.03.2025. Final revision: 04.04.2025. Accepted: 05.04.2025

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

Анастасия Николаевна Журавлева — канд. мед. наук, старший научный сотрудник отдела глаукомы, ORCID 0000-0001-8381-2124

Сергей Юрьевич Петров — д-р мед. наук, начальник отдела глаукомы, ORCID 0000-0001-6922-0464

Анна Владимировна Старостина — канд. мед. наук, научный сотрудник отдела глаукомы, ORCID 0000-0002-4496-0703

Ольга Михайловна Калинина — канд. мед. наук, заведующая отделом глаукомы

Ольга Маратовна Филиппова — канд. мед. наук, научный сотрудник отдела глаукомы, ORCID 0000-0001-9082-4537

Србуи Мкртумовна Косакян — канд. мед. наук, врач-офтальмолог отдела глаукомы, ORCID 0000-0002-6180-960X

Оксана Игоревна Маркелова — младший научный сотрудник отдела глаукомы, ORCID 0000-0002-8090-6034

Для контактов: Сергей Юрьевич Петров,
glaucomatosis@gmail.com

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

Anastasia N. Zhuravleva — Cand. of Med. Sci., senior researcher, glaucoma department, ORCID 0000-0001-8381-2124

Sergey Yu. Petrov — Dr. of Med. Sci., head of the glaucoma department, ORCID 0000-0001-6922-0464

Anna V. Starostina — Cand. of Med. Sci., researcher, glaucoma department, ORCID 0000-0002-4496-0703

Olga M. Kalinina — Cand. of Med. Sci., head of glaucoma unit

Olga M. Filippova — Cand. of Med. Sci., researcher, glaucoma department, ORCID 0000-0001-9082-4537

Srbui M. Kosakyan — Cand. of Med. Sci., ophthalmologist, glaucoma department, ORCID 0000-0002-6180-960X

Oksana I. Markelova — junior researcher, ORCID 0000-0002-8090-6034

For contacts: Sergey Yu. Petrov,
glaucomatosis@gmail.com



<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2025-18-4-39-46>

Результаты клинического исследования эффективности азапентацена при начальной старческой катаракте

О.В. Зайцева^{1,2}, Т.Н. Киселева¹, М.С. Зайцев¹✉, Д.С. Беляев¹

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

² ФДПО ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1, Москва, 127473, Россия

Цель работы — оценить эффективность препарата Азапентацен в отношении профилактики прогрессирования начальной стадии старческой катаракты на основании комплексной оценки клинических показателей, а также биомеханических и томографических параметров хрусталика. **Материал и методы.** Обследовано 30 пациентов (58 глаз) с начальной старческой катарактой. Препарат применялся в виде глазных капель (3–5 раз в день, инстилляций в конъюнктивальную полость). В этих глазах изучены параметры слоев хрусталика с использованием оптической биометрии, соноэластографии и показатели акустической плотности. Сравнительный анализ клинических показателей, биомеханических и томографических параметров хрусталика также проводился до начала терапии и спустя 3 мес после ее старта. Функциональное состояние зрительной системы — некорригированная (НКОЗ) и максимальная корригированная (МКОЗ) острота зрения, данные компьютерной периметрии и характеристики хрусталика, основанные на биомикроскопическом исследовании с применением классификации LOCS III, были оценены в 57 глазах. **Результаты.** На фоне инстилляций азапентацена у пациентов наблюдалось статистически значимое увеличение НКОЗ: от $0,39 \pm 0,04$ до $0,44 \pm 0,04$ ($p < 0,001$) — и МКОЗ: от $0,91 \pm 0,02$ до $0,93 \pm 0,02$ ($p < 0,001$) соответственно. Анализ данных компьютерной периметрии выявил достоверное повышение световой чувствительности MS от $23,88 \pm 0,26$ до $24,60 \pm 0,23$ ($p < 0,001$). Оценка помутнений хрусталика с использованием классификации LOCS III показала значимое уменьшение показателя NO (ядерной опалесценции) с $2,62 \pm 0,06$ до $2,41 \pm 0,06$ ($p < 0,001$). Отмечено также достоверное снижение показателя NC (ядерного цвета) с $2,12 \pm 0,06$ до $2,02 \pm 0,06$ ($p < 0,001$). Согласно данным оптической биометрии, зафиксировано значительное уменьшение плотности передних слоев хрусталика: от исходного значения $9817,5 \pm 291,1$ до $8781,62 \pm 273,95$ ($p < 0,001$). Плотность его ядра также достоверно уменьшилась: с $6509,2 \pm 151,3$ до $5639,97 \pm 149,83$ ($p < 0,001$). Аналогичная тенденция наблюдалась и в отношении оптической плотности задних слоев хрусталика. Результаты соноэластографии также показали значительное снижение коэффициента жесткости передних слоев и ядра хрусталика (в среднем по группе) с $0,68 \pm 0,03$ до $0,57 \pm 0,02$ ($p < 0,001$) и с $0,38 \pm 0,01$ до $0,32 \pm 0,01$ ($p < 0,001$) соответственно. Этот показатель снизился и в задних слоях с $0,51 \pm 0,02$ до $0,41 \pm 0,01$ ($p < 0,001$). Выявлено достоверное уменьшение акустической плотности передних слоев, ядра и задних слоев хрусталика: с $23,53 \pm 0,58$ до $21,38 \pm 0,54$, с $4,93 \pm 0,26$ до $3,60 \pm 0,21$ и с $19,97 \pm 0,35$ до $17,91 \pm 0,32$ у. е. соответственно ($p < 0,001$). **Заключение.** Показана эффективность азапентацена при начальных возрастных изменениях хрусталика, что подтверждает обоснованность его применения в клинической практике с целью предупреждения раннего развития и прогрессирования катаракты. Данный подход способствует длительному сохранению зрительной функции и, соответственно, улучшению качества жизни пациентов.

Ключевые слова: хрусталик; возрастная катаракта; азапентацен; LOCS III; оптическая биометрия; соноэластография; акустическая плотность хрусталика

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Зайцева О.В., Киселева Т.Н., Зайцев М.С., Беляев Д.С. Результаты клинического исследования эффективности азапентацена при начальной старческой катаракте. Российский офтальмологический журнал. 2025; 18 (4): 39-46. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2025-18-4-39-46>

Results of a clinical study on the effectiveness of azapentacene in the treatment of early senile cataract

Olga V. Zaytseva^{1,2}, Tatiana N. Kiseleva¹, Maxim S. Zaitsev¹✉, Dmitry S. Belyaev¹

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

² State Russian University of Medicine, 20, Delegatskaya St., building 1, Moscow, 127473, Russia
zaicev1549@yandex.ru

Purpose of the study is to evaluate the effectiveness of azapentacene in preventing the progression of early senile cataract based on a comprehensive assessment of clinical indicators, as well as biomechanical and tomographic parameters of the lens. **Material and methods.** 30 patients (58 eyes) with initial senile cataract were examined. The azapentacene was used in the form of eye drops (3–5 times a day, instillation into the conjunctival cavity). In these eyes the parameters of the lens layers were studied using optical biometry, sonoelastography, and acoustic density. A comparative analysis of clinical indicators, biomechanical and tomographic parameters of the lens was carried out before the start of therapy and three months after its start. The functional state of the visual system - uncorrected (UCVA) and maximally corrected (BCVA) visual acuity, computer perimetry data and the characteristics of the lens, based on a biomicroscopic examination using the LOCS III classification, were evaluated in 57 eyes. **Results.** A significant improvement in visual acuity was noted in the study group. UCVA increased from 0.39 ± 0.04 to 0.44 ± 0.04 ($p < 0.001$), and BCVA from 0.91 ± 0.02 to 0.93 ± 0.02 ($p < 0.001$). Analysis of computer perimetry data showed a significant increase in sensitivity: MS increased from 23.88 ± 0.26 to 24.60 ± 0.23 ($p < 0.001$). Assessment of lens opacities according to LOCS III classification revealed a decrease in NO from 2.62 ± 0.06 to 2.41 ± 0.06 ($p < 0.001$) and NC from 2.12 ± 0.06 to 2.02 ± 0.06 ($p < 0.001$). This indicates a positive trend in the treatment process. Optical biometric data showed a significant decrease in the density of the anterior layers of the lens: from the initial value 9817.5 ± 291.1 to 8781.62 ± 273.95 ($p < 0.001$). This also confirms an improvement in the condition of the lens. The core density also showed a significant decrease: from 6509.2 ± 151.3 to 5639.97 ± 149.83 ($p < 0.001$). A similar trend was found for the optical density of the posterior layers of the lens. The results of sonoelastography revealed a significant decrease in the anterior layers and the lens nucleus: from 0.68 ± 0.03 to 0.57 ± 0.02 ($p < 0.001$) and from 0.38 ± 0.01 to 0.32 ± 0.01 ($p < 0.001$), respectively. The index of the posterior layers also decreased from 0.51 ± 0.02 to 0.41 ± 0.01 ($p < 0.001$). The analysis of the acoustic density of the lens showed its significant decrease in the anterior layers, core and posterior layers: from 23.53 ± 0.58 to 21.38 ± 0.54 , from 4.93 ± 0.26 to 3.60 ± 0.21 and from 19.97 ± 0.35 to 17.91 ± 0.32 cu, respectively ($p < 0.001$). **Conclusion.** The study demonstrated the effectiveness of azapentacene in the initial age-related changes of the lens, which confirms the validity of its use in clinical practice in order to prevent the early development and progression of cataracts. This approach contributes to the long-term preservation of visual function and, accordingly, to the improvement of patients quality of life.

Keywords: lens; age-related cataract; azapentacene; LOCS III; optical biometrics; sonoelastography; acoustic density

Conflict of interests: there is no conflict of interest.

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

For citation: Zaytseva O.V., Kiseleva T.N., Zaitsev M.S., Belyaev D.S. Results of a clinical study on the effectiveness of azapentacene in the treatment of early senile cataract. Russian ophthalmological journal. 2025; 18 (4): 39-46 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2025-18-4-39-46>

В настоящее время катаракта лидирует среди причин обратимого снижения зрения и в силу своей распространенности, необходимости своевременного хирургического лечения рассматривается не только как одна из актуальных задач современной офтальмологии, но и как важная медико-социальная проблема [1]. Заболевание ассоциировано с возрастом. По данным федерального статистического наблюдения, в Российской Федерации в 2023 г. зарегистрировано 1 937 316 случаев заболевания катарактой у лиц старше трудоспособного возраста. В то же время помутнение хрусталика нередко развивается и в более молодом возрасте — в 2023 г. зарегистрированы 436 242 случая у людей трудоспособного возраста.

Хирургическое вмешательство является золотым стандартом лечения катаракты. Несмотря на высокую эффективность оперативного вмешательства в отношении восстановления зрительных функций, существует риск интра- и послеоперационных осложнений, таких как смещение

интраокулярной линзы, инфекционное или асептическое воспаление и др. [2]. Помимо этого, фактоэмульсификация катаракты остается труднодоступной процедурой для многих пациентов в странах с низким уровнем жизни, где, ввиду высокой стоимости операции и недостаточного количества специализированного медицинского оборудования, сохраняются значительные барьеры для получения пациентами необходимой медицинской помощи [3].

Даже начальные помутнения хрусталика могут создавать определенные трудности у людей, особенно в профессиональной сфере, если род трудовой деятельности предъявляет высокие требования к качеству зрения. Ранняя хирургия катаракты может решить данную проблему, однако не всегда желательна в силу психологического настроя пациента либо объективных преград или рисков.

В связи с широким распространением заболевания, тенденцией к старению населения и росту показателей заболеваемости даже у лиц трудоспособного возраста профи-

лактика прогрессирования катаракты является актуальным направлением научной и практической офтальмологии.

В настоящее время фармакотерапия представляет собой перспективное направление профилактики прогрессирования и лечения начальной стадии катаракты [4]. Поиск и разработка патогенетически ориентированных медикаментозных способов коррекции возрастных изменений хрусталика ведется с учетом имеющихся знаний о молекулярных механизмах помутнения хрусталика.

По мнению ряда авторов, катарактогенез связан с изменением состава водянистой влаги передней камеры, образованием аномальных метаболитов, что приводит к деструкции белка хрусталиковых волокон. Установлено также, что при катаракте происходит изменение микроэлементного и аминокислотного состава хрусталика, наблюдается скопление в его тканях натрия, кальция, цинка и воды, уменьшение калия, алюминия, растворимых белков, серосодержащих аминокислот, связанных с-кристаллинов, аскорбиновой кислоты, рибофлавина, цитохрома. Снижается активность АТФ-синтазы, пируватфосфокиназы, карбоангидразы и т. д. Однако вопрос о том, что является пусковым механизмом таких изменений, все еще остается открытым [4–7].

Ни один из современных офтальмологических препаратов не способен полностью излечить возрастную катаракту, а лишь позволяет профилактировать преждевременное развитие и прогрессирование заболевания. До сих пор не существует стандартного консервативного лечения катаракты, а результаты проводимых клинических исследований эффективности различных препаратов в данном направлении противоречивы [5].

В литературе имеется ряд публикаций, демонстрирующих выраженное антикатарактальное влияние азапентацена. Данное вещество является синтетическим производным феноксазона. Основное действие азапентацена заключается в угнетении реакции производных хинона с растворимыми протеинами, что приводит к помутнению хрусталика. Он обладает большим родством к SH-радикалу растворимого протеина, тем самым защищает его от негативного действия хиноидного вещества. Кроме того, установлено, что азапентацен способен повышать активность протеолитического фермента, присутствующего во внутриглазной жидкости передней камеры глаза.

Первые экспериментальные исследования были проведены S. Fukushi и T. Suzuki [6] в 1981 г. Ученые доказали, что азапентацен действительно способен проникать в хрусталик. Распределение лекарственного вещества составляло 0,25 мкМ/г в кортикальных слоях хрусталика и 0,052 мкМ/г в ядре. Показано положительное влияние препарата на профилактику образования катаракты у мышей Nakano.

В экспериментальном исследовании В.М. Панчишной и Л.А. Муковского [7] участвовали 96 кроликов породы шиншилла с массой от 2000 до 2500 г. С целью индукции катаракты глаза этих животных подвергались воздействию ортохлорбензила и денмалонодинитрила (CS), а также хлорацетофенона (CN). В основной группе кроликов использовались глазные капли, содержащие азапентацена полисульфонат. Контролем служили глаза животных, которые не подвергались никакому лечению. Сравнение результатов показало, что в группе азапентацена изменения в хрусталиках кроликов были менее выраженными, что подтверждает антикатарактальное действие данного препарата.

Анализ данных литературы показал положительное воздействие азапентацена на биохимические свойства хрусталика. Экспериментальные исследования подтвердили, что данное лекарственное средство оказывает значительное

замедляющее действие на прогрессирование различных форм катаракты. Этот эффект достигается за счет стимуляции протеолитических ферментов и защиты сульфидрильных групп протеинов хрусталика от окислительных процессов. Однако вопросы, касающиеся фактической пользы применения азапентацена для профилактики возрастных изменений хрусталика у пациентов, все еще остаются предметом обсуждений и научных споров. Несмотря на длительный опыт практического применения азапентацена, до сих пор отсутствовали исследования, комплексно оценивающие его влияние на биомеханические и оптические параметры хрусталика с использованием современных методов визуализации.

ЦЕЛЬ работы — исследование эффективности препарата Азапентацен в отношении профилактики прогрессирования начальной стадии старческой катаракты на основании комплексной оценки клинических показателей, а также биомеханических и томографических параметров хрусталика.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование эффективности азапентацена проведено на клинической базе ФГБУ «НМИЦ ГБ им. Гельмгольца» Минздрава России в соответствии с протоколом, нормативами Надлежащей клинической практики (GCP) Международного совета по гармонизации (ICH) и всеми применимыми нормативными требованиями, включая принципы, первоначально обозначенные в Хельсинкской декларации. Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Обследовано 30 пациентов (58 глаз) с начальной старческой катарактой. Препарат применялся в виде глазных капель (3–5 раз в день, инстилляцией в конъюнктивальную полость). Исследования проводились до и через 3 мес после начала лечения.

Всем пациентам была проведена комплексная диагностика, включающая оценку зрительных функций, биомикроскопической картины состояния хрусталика, измерение биомеханических и оптических свойств хрусталика. Функциональное состояние зрительной системы и характеристики хрусталика, основанные на биомикроскопическом исследовании с применением классификации LOCS III, были оценены в 57 глазах. Изучение параметров слоев хрусталика с использованием оптической биометрии, соноэластографии и измерение акустической плотности были выполнены для 58 глаз.

Проводилось определение некорректированной остроты зрения (НКОЗ), максимальной корригированной остроты зрения (МКОЗ), компьютерная периметрия, биомикроскопия с классификацией состояния хрусталика по системе The Lens Opacities Classification System III (LOCS III). Оценка помутнений хрусталика осуществлялась в сравнении с эталоном по классификации LOCS III с использованием четырех ключевых показателей: NO (ядерная опалесценция) — помутнение ядра, NC (ядерный цвет) — цвет ядра, C (кортикальный) — общая площадь помутнения кортикальных слоев хрусталика и P (постериорный/субкапсулярный) — площадь помутнения задней капсулы хрусталика и прилежащих слоев в центральной области (рис. 1) [8].

Оценка биомеханических свойств хрусталика проводилась с использованием современных ультразвуковых технологий.

Оценка акустической плотности хрусталика осуществлялась на высокотехнологичной multifunctionальной ультразвуковой системе Voluson E10 GE Healthcare экспертного класса. В работе применялся линейный датчик L8-18i-D

с частотным диапазоном от 8 до 18 МГц. Первоначально сканирование глазного яблока осуществлялось транспальпебрально в аксиальной (горизонтальной) и сагитальной проекциях, что позволяло визуализировать акустические срезы роговицы, передней камеры глаза, радужки, передней, задней капсулы и ядра хрусталика, стекловидного тела, оболочек в области заднего полюса глазного яблока и тени зрительного нерва. На втором этапе проводилась количественная оценка акустической плотности хрусталика. Для этого создавались двумерные гистограммы в области ядра, передних и задних кортикальных слоев. В дальнейшем рассчитывалось среднее значение акустической плотности в условных единицах (у. е.) на основе цифрового анализа полученных изображений.

Ультразвуковое обследование в режиме В-сканирования и соноэластографии проводилось для определения показателей упругости и жесткости структур хрусталика. Использовалась многофункциональная ультразвуковая система экспертного класса Volluson E10 (GE Healthcare) с линейным датчиком IL 12–16, работающим на частоте 12–16 МГц.

Акустическая мощность была снижена до безопасного уровня, допустимого в офтальмологии (MI 0,23, TI 1,0) [9]. Исследование выполнялось транспальпебрально, взгляд пациента фиксировался прямо перед собой, сканирование проводилось в аксиальной плоскости. Степень компрессии датчиком контролировалась при помощи шкалы, отображаемой на мониторе прибора. В режиме ELASTO на область роговицы, передней камеры и хрусталика устанавливалась ROI. Далее на полученной эластограмме проводился качественный и количественный анализ жесткости хрусталика. Качественная оценка основывалась на классификации эластотипов (5 эластотипов + BGR), предложенной японскими исследователями А. Itoh и соавт. [10] из университета Tsukuba. Различные цвета использовались для визуализации эластичных и жестких участков хрусталика. Количественная оценка также включала расчет коэффициента жесткости Strain-Ratio (STR). В норме передняя камера и ядро хрусталика отображались на экране монитора в красно-желтой цветовой гамме (рис. 2).

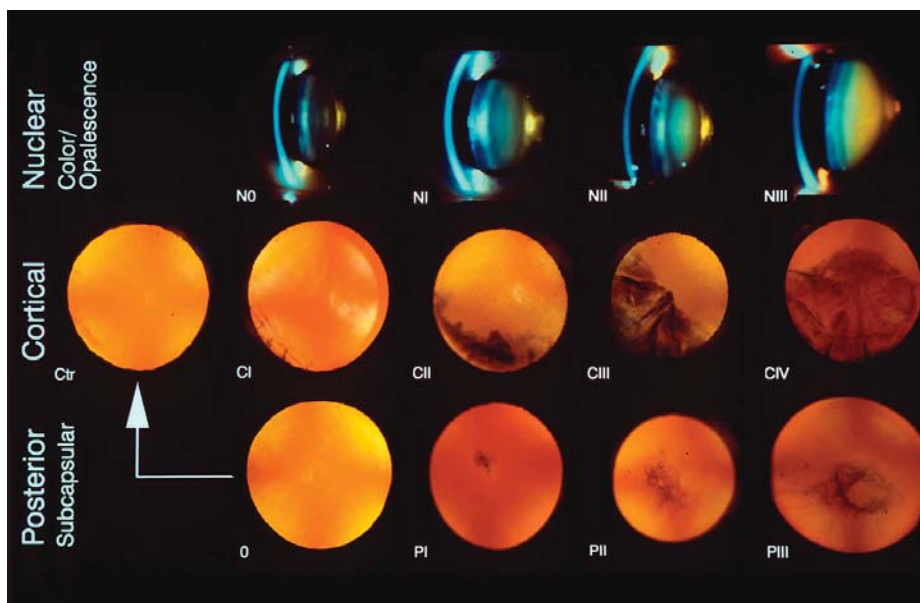


Рис. 1. Эталон оценки помутнения слоев хрусталика по классификации LOCS III
Fig. 1. The standard for assessing the opacity of the lens layers according to the LOCS III classification

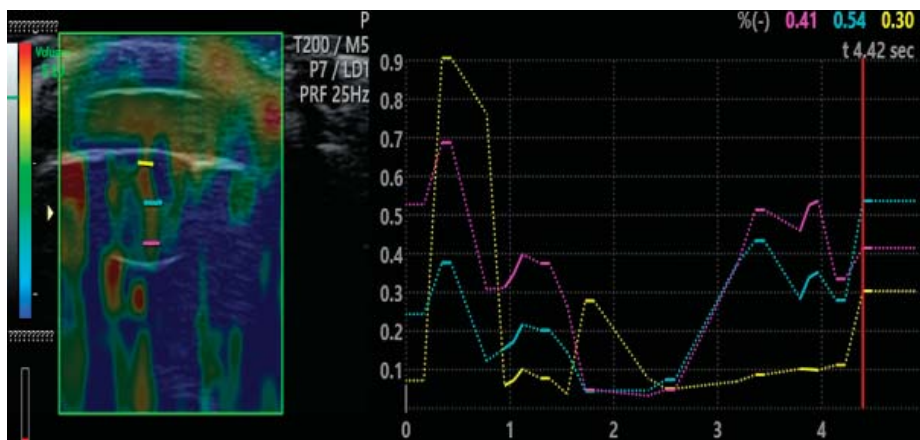


Рис. 2. Соноэластография хрусталика с диффузными помутнениями передней капсулы и ядра
Fig. 2. Sonoelastography of the lens with diffuse opacities of the anterior capsule and nucleus

Оценка оптической плотности различных отделов хрусталика (передней и задней капсулы, субкапсулярных, кортикальных слоев, а также ядра) проводилась на оптическом когерентном томографе переднего отдела глаза ANTERION (Heidelberg Engineering GmbH). На первом этапе выполнялось линейное сканирование переднего сегмента глаза в произвольном меридиане с использованием модуля Metrics. Полученные изображения в дальнейшем анализировались с применением режима мультимодальной оценки (HEYEX Multi-Modality Viewer). Второй этап включал количественное определение оптической плотности хрусталика. Для этого на полученном изображении выделялась область интереса, после чего в автоматическом режиме вычислялось среднее значение оптической плотности, выраженное в единицах μm^2 .

Кроме того, проводилось анкетирование пациентов с целью субъективной оценки результатов применения препарата Азапентацен в течение 3 мес.

Статистический анализ данных проводили с применением программы Jamovi 2.6.26.0. В качестве описательных статистик для переменных использовали медиану с 25%-ным и 75%-ным квартилями (нижний и верхний квартиль); значения среднего \pm стандартная ошибка среднего ($(\bar{x}) \pm [SE]_x$). Условия нормальности для переменных проверяли с помощью критерия Шапиро — Уилка. В случаях, когда переменные не удовлетворяли условию нормальности, использовали непараметрический критерий Уилкоксона (сравнение связанных выборок). Если переменные удовлетворяли условию нормальности, то использовали параметрический t-критерий Стьюдента. Статистические гипотезы проверяли при уровне значимости 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ выявил изменения измеряемых показателей через 3 мес применения препарата Азапентацен в сравнении с исходными данными. В среднем по группе НКОЗ статистически значимо возросла: с $0,39 \pm 0,04$ до $0,44 \pm 0,04$ ($p < 0,001$). Улучшение отмечено в 23 (40%) глазах, некоторое снижение — в 4 (7%), в 30 (53%) глазах показатель не изменился. МКОЗ также статистически значимо увеличилась: с $0,91 \pm 0,02$ до $0,93 \pm 0,02$ ($p < 0,001$). Прирост показателя отмечен в 20 (36%) глазах, некоторое снижение — в 2 (3%), у 35 (61%) пациентов он не изменился.

Динамика показателей компьютерной периметрии представлена в таблице 1. Отмечено статистически значимое увеличение средней световой чувствительности (MS). Прирост показателя отмечен в 41 (72%) глазу, некоторое снижение — в 14 (25%), в 2 (3%) глазах он не изменился. Показатель дефекта чувствительности (MD) достоверно снизился. Снижение MD зафиксировано в 40 (70%) глазах, некоторое повышение — в 14 (25%), отсутствие динамики — в 3 (5%) глазах.

Биомикроскопия с использованием классификации LOCS III выявила статистически значимое уменьшение степени помутнения ядра (NO) и кортикальных слоев (NC) хрусталика (табл. 2). Снижение показателя NO отмечено в 53 (93%) глазах, отсутствие динамики — в 4 (7%) глазах. Показатель NC снизился в 30 (53%) глазах, отсутствие динамики отмечено в 26 (45%) глазах, в одном (2%) случае показатель увеличился. Показатели C и Psc существенно не изменились.

По данным оптической биометрии отмечено достоверное снижение плотности передних слоев хрусталика от исходного значения с $9817,5 \pm 291,1$ до $8781,62 \pm 273,95$ ($p < 0,001$). Оптическая плотность ядра хрусталика достоверно снизилась с $6509,2 \pm 151,3$ до $5639,97 \pm 149,83$ ($p < 0,001$). Оптическая плотность задних слоев хрусталика достоверно снизилась с $8024,5 \pm 176,9$ до $7006,24 \pm 163,77$ ($p < 0,001$). Причем такая динамика показателей зафиксирована во всех 58 (100%) глазах (рис. 3).

По данным соноэластографии зарегистрировано достоверное снижение показателя передних слоев хрусталика в среднем по группе с $0,68 \pm 0,03$ до $0,57 \pm 0,02$ ($p < 0,001$). Снижение показателя зафиксировано в 56 (97%) глазах, отсутствие динамики — в 2 (3%). Показатель ядра хрусталика достоверно снизился от $0,38 \pm 0,01$ до $0,32 \pm 0,01$ ($p < 0,001$). Снижение показателя зафиксировано в 52 (90%) глазах, отсутствие динамики — в 5 (9%), в одном (1%) случае пока-

Таблица 1. Изменение показателей световой чувствительности по данным компьютерной периметрии

Table 1. Changes in visual fields (sensitivity) according to computer perimetry data

Компьютерная периметрия (программа 32, алгоритм TOP) Computer perimetry (program 32, TOR algorithm)	До инстилляций азапентацена Before azapentacene instillations M ± s [ДИ]	После инстилляций азапентацена After instillation of azapentacene M ± s [ДИ]
MS (dB) n = 57	23,88 ± 0,26 [22,90; 24,30]	24,60 ± 0,23* [23,70; 25,00]
MD n = 57	2,12 ± 0,26 [1,80; 2,50]	1,39 ± 0,24* [0,40; 1,70]
sLV n = 57	2,28 ± 0,12 [2,00; 2,40]	2,06 ± 0,13 [1,70; 2,30]

Примечание. Здесь и в таблице 2: n — число глаз; * — $p < 0,001$ — достоверность относительно показателей до лечения.

Note. Here and in the table 2: n — number of eyes; * — $p < 0,001$ — reliability of indices relative to initial level (before treatment).

Таблица 2. Средние значения качественной оценки хрусталика с использованием классификации LOCS III

Table 2. The average values of the qualitative assessment of the lens using the LOCS III classification

Показатели LOCS III LOCS III indicators	До инстилляций азапентацена Before azapentacene instillations M ± s [ДИ]	После инстилляций азапентацена After instillation of azapentacene M ± s [ДИ]
NO n = 57	2,62 ± 0,06 [2,30; 2,70]	2,41 ± 0,06* [2,10; 2,50]
NC n = 57	2,12 ± 0,06 [1,90; 2,20]	2,02 ± 0,06* [1,80; 2,10]
C n = 57	0,75 ± 0,15 [0,55; 0,95]	0,74 ± 0,15 [0,53; 0,90]
Psc n = 57	0,22 ± 0,11 [0,10; 0,35]	0,22 ± 0,11 [0,10; 0,35]

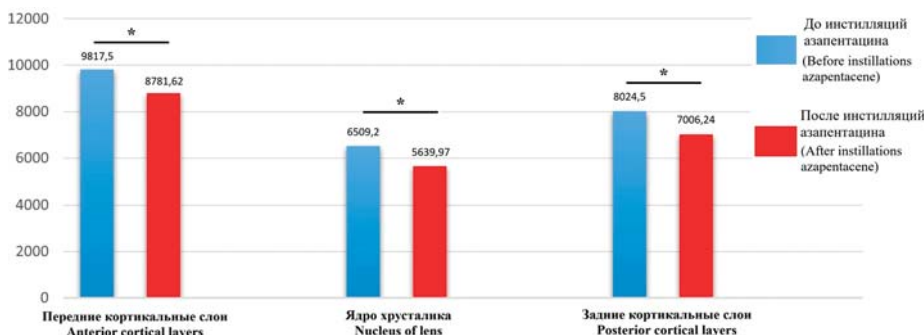


Рис. 3. Средние значения оптической плотности слоев и ядра хрусталика. * — $p < 0,001$ — достоверность относительно показателей между группами

Fig. 3. The average values of the optical density of the layers and the core of the lens. * — $p < 0,001$ — reliability of indices relative between all groups

затель немного вырос. Показатель задних слоев хрусталика достоверно снизился с $0,51 \pm 0,02$ до $0,41 \pm 0,01$ ($p < 0,001$). Снижение показателя зафиксировано в 52 глазах (90%), отсутствие динамики — в 4 (7%), в 2 (3%) глазах показатель немного вырос (рис. 4).

Акустическая плотность передних слоев хрусталика достоверно снизилась с $23,53 \pm 0,58$ до $21,38 \pm 0,54$ ($p < 0,001$). Показатель снизился в 52 (90%) глазах, не изменился —

в 3 (5%), несколько вырос — в 3 (5%) случаях. Показатель акустической плотности ядра хрусталика достоверно снизился с $4,93 \pm 0,26$ до $3,60 \pm 0,21$ ($p < 0,001$). Снижение показателя ядра зафиксировано в 42 (72%) глазах, в 16 (28%) случаях показатель не изменился. Показатель акустической плотности задних слоев хрусталика достоверно снизился с $19,97 \pm 0,35$ до $17,91 \pm 0,32$ ($p < 0,001$). Снижение показателя ядра зафиксировано в 53 (91%) глазах, в 5 (9%) случаях показатель не изменился (рис. 5).

Азапентацен показал высокий профиль безопасности. Препарат в целом хорошо переносился пациентами. Слабовыраженные симптомы аллергического конъюнктивита в виде слабой конъюнктивальной инъекции и небольшого зуда отмечены у одной пациентки в самом конце 3-месячного периода инстилляций препарата, что не повлияло на завершение пациенткой участия в исследовании. Данное нежелательное явление соответствует инструкции к препарату.

По результатам анкетирования с целью субъективной оценки результатов применения препарата Азапентацен в течение 3 мес 60% пациентов отметили субъективное улучшение качества зрения вблизи; 53,3% пациентов указали на улучшение зрения вдаль; 70% отметили повышение комфорта и качества зрения в результате использования азапентацена, причем 26,7% указали на значимое повышение.

ОБСУЖДЕНИЕ

Нехирургические методы профилактики прогрессирования катаракты по-прежнему сохраняют свою актуальность и востребованность [3–5].

Первые клинические испытания азапентацена, проведенные авторским коллективом под руководством А. Stankiewicz, охватили четыре группы больных с катарактой. В результате 5-летнего наблюдения установлено, что регулярное использование данного лекарственного средства предотвращает развитие начальной возрастной катаракты и существенно замедляет развитие болезни у пациентов без сопутствующих факторов риска. Нерегулярное применение азапентацена также продемонстрировало эффект замедления прогрессирования заболевания у больных с начальной стадией. Тем не менее важно отметить, что препарат не оказал положительного воздействия на прогрессирование осложненной катаракты у пациентов с сахарным диабетом [11].

В исследовании, проведенном Е.В. Егоровой [12], рассматривалось влияние ультразвукового воздействия и инстилляций глазных форм аденозин + никотин-амид + итиохром С и азапентацен на скорость развития возрастной катаракты. В рамках работы проводился анализ изменений данных кристаллографии слезной жидкости, показателей остроты зрения и степени прозрачности хрусталика у пациентов, проходивших курс лечения с

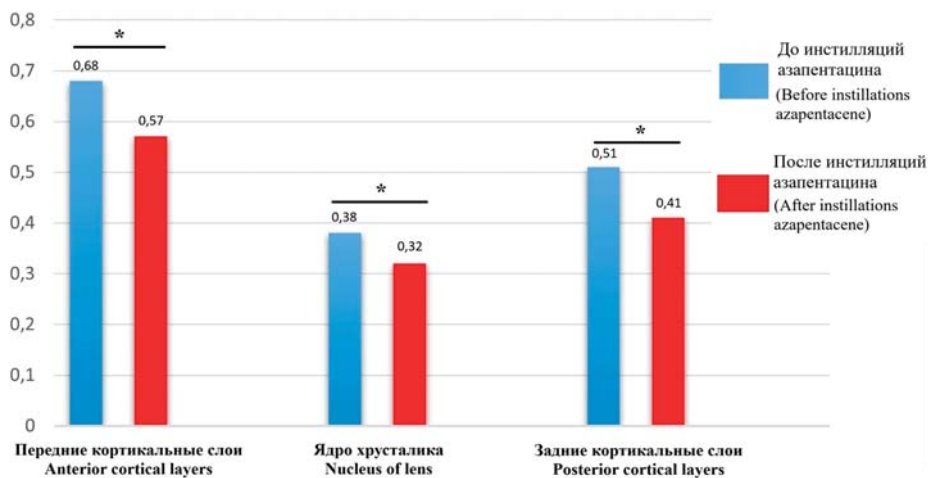


Рис. 4. Средние значения биомеханических свойств хрусталика по данным эластографии. * — $p < 0,001$ — достоверность относительно показателей между группами

Fig. 4. The average values of the biomechanical properties of the lens according to elastography. * — $p < 0,001$ — reliability of indices relative between all groups

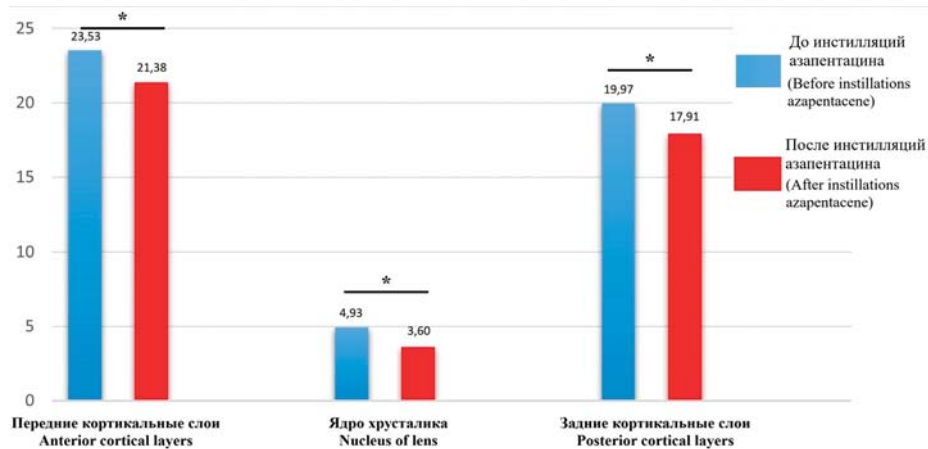


Рис. 5. Средние значения акустической плотности хрусталика. * — $p < 0,001$ — достоверность относительно показателей между группами

Fig. 5. The average values of the acoustic density of the lens. * — $p < 0,001$ — reliability of indices relative between all groups

применением указанных средств в форме инстилляций, а также в комбинации с ультразвуковой терапией. Результаты исследования подтвердили, что использование данных лекарственных средств в сочетании с ультразвуковым воздействием демонстрирует положительный эффект терапии у пациентов, страдающих возрастной катарактой.

В рамках работы, выполненной Г.С. Полуниным [13] в 2001 г., обследовано 158 пациентов с диагностированной начальной стадией катаракты. Возрастной диапазон участников исследования составлял от 18 до 63 лет. Область помутнений хрусталика варьировала с преобладанием локализаций в ядре, задних кортикальных слоях и под задней капсулой. Пациентам с остротой зрения, превышающей 0,5, назначалась консервативная терапия. Она включала в себя инстилляцию глазных капель, разработанных для лечения катаракты. Анализ динамики оптической плотности различных структур хрусталика при лечении пациентов с начальной катарактой препаратом Азапентацен показал стабилизацию или уменьшение оптической плотности кортикальных слоев хрусталика. Зафиксировано также значительное снижение среднего показателя оптической

плотности задней капсулы хрусталика с 52 у. е. до начала терапии до 30 у. е. через 36 мес лечения.

Внедрение инновационных алгоритмов, интегрирующих современные диагностические подходы, такие как оптическая когерентная томография, соноэластография и эходенситометрия, впервые позволило нам выполнить комплексную оценку и количественный анализ возрастных изменений в хрусталике глаза. Результаты таких измерений открывают новые горизонты в диагностике и отслеживании катаракты, давая возможность с большей точностью определять степень прогрессирования помутнений и предвидеть динамику их развития. Так, оптическая когерентная томография обеспечивает визуализацию микроструктуры хрусталика, соноэластография предоставляет информацию о его упругости, а эходенситометрия — плотности. Сопоставление сведений, полученных с использованием этих трех методов, позволяет обнаружить даже минимальные изменения в тканях хрусталика, которые могут остаться незамеченными при использовании стандартных методов обследования, а также количественно проследить динамику таких изменений.

В ходе нашего исследования положительное воздействие азапентацена подтверждено не только улучшением зрительных функций, видимым уменьшением степени помутнений хрусталика при биомикроскопическом исследовании, но и обосновано результатами комплекса количественных инструментальных диагностических методов. На основании уменьшения показателей ультразвуковой и оптической плотности хрусталика, а также снижения коэффициента его жесткости можно сделать вывод об эффективности препарата Азапентацен в отношении замедления прогрессирования катаракты. Данный эффект обусловлен, по-видимому, активацией протеолитических ферментов и защитой сульфгидрильных групп белков хрусталика от окислительных процессов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сохранение метаболических процессов в хрусталике играет ключевую роль в поддержании его прозрачности. Наши исследования продемонстрировали результативность применения азапентацена, что подтверждает обоснованность его использования в клинической практике с целью предупреждения раннего развития и прогрессирования начальной старческой катаракты. Данный подход способствует сохранению зрительных функций и улучшению качества жизни пациентов.

Литература/References

1. Бикбов М.М., Исрафилова Г.З., Гильманшин Т.Р. и др. Катаракта как причина нарушения зрения: эпидемиология и организация хирургической помощи. *Здоровье населения и среда обитания*. 2022; 30 (1): 7–13. [Bikbov M.M., Israfilova G.Z., Gil'manshin T.R., et al. Cataract as a cause of visual impairment: epidemiology and organization of surgical care. *Public health and habitat*. 2022; 30 (1): 7–13 (In Russ.)].
2. Lian R, Afshari N. The quest for homeopathic and nonsurgical cataract treatment. *Curr Opin Ophthalmol*. 2020; 31: 61–6. <https://doi.org/10.1097/ICU.0000000000000631>
3. Jingjie X, Qiuli F, Xiangjun Ch. Advances in pharmacotherapy of cataracts. *Annals of Translational Medicine*. 2020; 8 (22): 1552. <https://doi.org/10.21037/atm-20-1960>
4. Chen H, Zhou J. Effects of sodium selenite on oxidative damage in the liver. Kidney and Brain in a selenite cataract rat model. *Biol Trace Elem Res*. 2020; 197: 533–43. <https://doi.org/10.1007/s12011-019-02000-1>
5. Киселева Т.Н., Зайцев М.С. Современные представления о молекулярных механизмах возрастных изменений хрусталика. *Офтальмология*. 2023; 20 (3): 384–9. [Kiseleva T.N., Zaitsev M.S. Modern concepts of the molecular mechanisms of age-related lens changes. *Ophthalmology*. 2023; 20 (3): 384–9 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2023-3-384-389>
6. Fukushi S, Suzuki T. Studies on azapentacene, anti-cataract agent. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi*. 1981; 85 (1): 37–43.
7. Панчишена В.М., Муковский Л.А. Антиодная эффективность лекарственных средств при ожогах глаз хлорацетофеноном. *Медицина катастроф: опыт и перспектива развития*. 2006; 1 (3): 89–90. [Panchishena V.M., Mukovskii L.A. Antidote efficacy of medicines for eye burns with chloracetophenone. *Disaster medicine: experience and development prospects*. 2006; 1 (3): 89–90. (In Russ.)].
8. Chylack LT Jr, Leske MC, McCarthy D, et al. Lens opacities classification system II (LOCS II). *Arch Ophthalmol*. 1989; 107 (7): 991–7. doi: 10.1001/archophth.1989.01070020053028
9. Guidance for Industry and FDA staff: information for manufacturers seeking marketing clearance of diagnostic ultrasound systems and transducers. USA: Silver Spring, 2008.
10. Itoh A, Ueno E, Tohno E, et al. Breast disease: clinical application of US elastography for diagnosis. *Radiology*. 2006; 239: 341–50. <https://doi.org/10.1148/radiol.2391041676>
11. Stankiewicz A, Poppe E, Stasiewicz B, et al. Ocena skuteczności Quinaxu w zapobieganiu rozwojowi zaćmy starczej [Evaluation of the effectiveness of Quinax in the prevention of the development of senile cataract]. *Klin Oczna*. 1990; 92 (3–4): 52–4 (In Pol.)].
12. Егорова Е.В. Ультразвуковая терапия и инстилляционная антикатарактальных препаратов в комплексном лечении больных с возрастной катарактой. *Вестник Самарского государственного университета*. 2006; 6 (2): 233–9. [Egorova E.V. Ultrasound therapy and instillation of anti-cataract drugs in the complex treatment of patients with age-related cataracts. *Bulletin of Samara State University*. 2006; 6 (2): 233–9 (In Russ.)].
13. Полунин Г.С. Эффективность медикаментозного лечения различных видов катаракт. *Consilium Medicum*. 2001; 12 (1): 9–11. [Polunin G.S. The effectiveness of drug treatment of various types of cataracts. *Consilium Medicum*. 2001; 12 (1): 9–11 (In Russ.)].

Вклад авторов в работу: О.В. Зайцева — разработка концепции и дизайна исследования, интерпретация результатов, редактирование статьи; Т.Н. Киселева — разработка концепции и дизайна исследования, сбор данных и их интерпретация; М.С. Зайцев — сбор данных, их обработка и анализ, написание статьи; Д.С. Беляев — сбор данных.

Authors' contribution: O.V. Zaytseva — development of the concept and design of the study, data interpretation, editing of the article; T.N. Kiseleva — development of the concept and design of the study, data collection and interpretation; M.S. Zaitsev — data collection, analysis and processing, writing of the article; D.S. Belyaev — data collection.

Поступила: 03.09.2025. Переработана: 05.10.2025. Принята к печати: 06.10.2025
Originally received: 03.09.2025. Final revision: 05.10.2025. Accepted: 06.10.2025

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

² ФДПО ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, ул. Дедегатская, д. 20, стр. 1, Москва, 127473, Россия

Ольга Владимировна Зайцева — канд. мед. наук, заместитель директора по организационно-методической работе, ведущий научный сотрудник отдела патологии сетчатки и зрительного нерва¹, доцент кафедры глазных болезней², ORCID 0000-0003-4530-553X

Татьяна Николаевна Киселева — д-р мед. наук, профессор, начальник отдела ультразвуковых исследований¹, ORCID 0000-0002-9185-6407

Максим Сергеевич Зайцев — канд. мед. наук, научный сотрудник отдела ультразвуковых исследований¹, ORCID 0000-0002-4135-1128

Дмитрий Сергеевич Беляев — врач-офтальмолог взрослого консультативного поликлинического отделения¹

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

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

² State Russian University of Medicine, 20, Delegatskaya St., building 1, Moscow, 127473, Russia

Olga V. Zaytseva — Cand. of Med. Sci., deputy director for organizational and methodological work, leading researcher of the department of retina and optic nerve pathology¹, associate professor of chair of eye diseases², ORCID 0000-0003-4530-553X

Tatiana N. Kiseleva — Dr. of Med. Sci., professor, head of ultrasound diagnostic department¹, ORCID 0000-0002-9185-6407

Maxim S. Zaitsev — Cand. of Med. Sci., researcher of ultrasound department¹, ORCID 0000-0002-4135-1128

Dmitry S. Belyaev — ophthalmologist of the adult out-patient department¹

For contacts: Maxim S. Zaitsev,
zaicev1549@yandex.ru

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2025-18-4-47-56>



CRB1-ассоциированные ретинопатии: клинические характеристики и молекулярно-генетические особенности в российской популяции

И.В. Зольникова^{1,2✉}, С.В. Милаш¹, О.А. Шагина², И.В. Егорова¹, Н.В. Пак¹, Н.А. Уракова¹, Е.А. Еремеева¹,
Н.Ф. Фатуллоева¹, Е.Н. Егорова¹, С.И. Толстик¹, М.С. Иванова¹, З.Р. Хатагова¹, Д.С. Беляев¹

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

² ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова», ул. Москворечье, д. 1, Москва, 115522, Россия

Цель работы — выявить спектр фенотипов и генотипов в гене *CRB1* в когорте российских пациентов. **Материал и методы.** Проведено проспективное когортное исследование группы из 7 пациентов в возрасте от 5 до 38 лет из 6 семей с патогенными вариантами в гене *CRB1*. Клиническое обследование включало определение максимально корризируемой остроты зрения, рефракции, поля зрения по Гольдману, биомикроскопию с помощью щелевой лампы, фотографию глазного дна, аутофлуоресценцию глазного дна и оптическую когерентную томографию. У всех пациентов проводили электрофизиологическое, а также молекулярно-генетическое исследование (секвенирование последнего поколения — панель «Наследственные заболевания сетчатки»). **Результаты.** Выявлено 7 различных фенотипов *CRB1*-ассоциированных ретинопатий. У всех пациентов обнаружены компунд-гетерозиготные патогенные варианты в гене *CRB1*. Из 11 обнаруженных патогенных вариантов только три: (с.2843G>A, р. Cys948Tyr), с.2536G>A(р. Gly846Arg21) и (с.2308G>A, р. Gly770Ser) — описаны в других популяциях. Впервые выявленные патогенные варианты в гене *CRB1* включали 8 новых, ранее не описанных: 3 миссенс-замены: с.1042T>C (р. Cys348Arg), с.2480G>T (р. Gly827Val), с.29T>C (р. Leu10Pro) — и 5 нонсенс-мутаций: с.1492delA(р. Ser498Valfs*4), с.2238delT(р. Gln747Asnfs*7), с.624T>G (р. Tyr208*), с.222C>A (р. Cys74*), с.1660del (р. Val554Cysfs*19), что указывает на особенности российской популяции. Миссенс-мутации с.2480G>T (Gly827Glu) и с.2536G>A (р. Gly846Arg), (с.2308G>A, р. (Gly770Ser), а также нонсенс-мутация с.2238delT (р. Gln747Asnfs*7) выявлены в «горячем» 7-м экзоне гена *CRB1*, в котором нами также выявлено больше всего мутаций. Патогенный вариант с.222C>A р. Cys74* встречался у 3 из 7 пациентов, 2 из них сибсы. **Заключение.** Когорта российских пациентов с *CRB1*-ассоциированной ретинопатией продемонстрировала широкий спектр фенотипов дистрофий сетчатки, включающий ВАЛ 8-го типа с гипоплазией фовеа без кистозного макулярного отека (КМО) и с КМО, дистрофию сетчатки с ранним началом, ранний пигментный ретинит (ПР) 12-го типа с друзьями диска зрительного нерва и без, ПР 12-го типа с костными тельцами и атрофией наружных слоев парафовекулярной сетчатки, коатсоподобную экссудативную васкулопатию с КМО, ПР с сохранением параартериолярного пигментного эпителия сетчатки (PPRPE). Выявлены новые молекулярно-генетические характеристики у российских пациентов с *CRB1*-ассоциированными наследственными дистрофиями сетчатки.

Ключевые слова: *CRB1*; врожденный амавроз Лебера; тяжелая дистрофия сетчатки с ранним началом; пигментный ретинит; наследственная дистрофия сетчатки; коатсоподобная васкулопатия; электроретинография; аутофлуоресценция глазного дна; оптическая когерентная томография; генная терапия; фенотип; генотип

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Зольникова И.В., Милаш С.В., Шагина О.А., Егорова И.В., Пак Н.В., Уракова Н.А., Еремеева Е.А., Фатуллоева Н.Ф., Егорова Е.Н., Толстик С.И., Иванова М.С., Хатагова З.Р., Беляев Д.С. *CRB1*-ассоциированные ретинопатии: клинические характеристики и молекулярно-генетические особенности в российской популяции. Российский офтальмологический журнал. 2025; 18 (4): 47-56. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2025-18-4-47-56>

CRB1-associated retinopathy: clinical characteristics and molecular genetic features in the Russian population

Inna V. Zolnikova^{1,2}✉, Sergey V. Milash¹, Olga A. Shagina², Irina V. Egorova¹, Natalia V. Pak¹, Natalia A. Urakova¹, Ekaterina A. Ereemeeva¹, Nargis F. Fatulloeva¹, Elena N. Egorova¹, Svetlana I. Tolstik¹, Margarita S. Ivanova¹, Zalina R. Khatagova¹, Dmitry S. Belyaev¹

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

² Research Center for Medical Genetics, 1, Moskvorechye St., Moscow, 115522, Russia

innzolnikova@hotmail.com

Purpose: to reveal the phenotype and genotype spectrum in cohort of patients with CRB1-associated retinal degeneration from Russian pathogenic variants. **Materials and methods.** A prospective cohort study was conducted on 7 patients aged 5 to 38 years from 6 families with CRB1 gene mutations. Clinical examination included best-corrected visual acuity, refraction, Goldmann visual field, slit-lamp biomicroscopy, fundus photography, fundus autofluorescence, and optical coherence tomography. All patients underwent electrophysiological and molecular genetic testing (last-generation sequencing — “Hereditary Retinal Diseases” panel). **Results.** We revealed 7 different phenotypes of CRB1-associated retinopathies. In all patients compound — heterozygous pathogenic variants in CRB1 genes were found. Among 11 pathogenic variants only three: c.2843G>A, (p. Cys948Tyr), c.2536G>A (p. Gly846Arg21) and c.2308G>A, (p. Gly770Ser) were described on other populations. Pathological sequences in CRB1 gene included 8 previously not described (3 missense: c.1042T>C (p. Cys348Arg), c.2480G>T (p. Gly827Val), c.29T>C (p. Leu10Pro) u 5 nonsense: c.1492delA (p. Ser498Valfs*4), c.2238delT (p. Gln747Asnfs*7), c.624T>G (p. Tyr208*), c.222C>A (p. Cys74*), c.1660del (p. Val554Cysfs*19), which points out the features of Russian population. Missense mutations: c.2308G>A (p. Gly770Ser), c.2480G>T (Gly827Glu) and c.2536G>A (p. Gly846Arg), as well as nonsense mutation c.2238delT (p. Gln747Asnfs*7) are located in “hot” 7 exon of CRB1 gene, in which we also found the biggest number of pathogenic variants. Mutation c.222C>A (p. Cys74*) was found in 3 of 7 patients, 2 of whom were siblings. **Conclusions.** Cohort of Russian patients with CRB1-associated retinopathy demonstrated wide-spectrum phenotypes of inherited retinal dystrophies, including Leber congenital amaurosis type 8, early onset retinal dystrophy, early onset retinitis pigmentosa (RP) type 12 with or without optic nerve drusen, RP of 12 type with bone spicules and atrophy of the outer layers of parafoveal retina, Coats’ like exudative vasculopathy with cystoid macula oedema, RP with paraarteriolar preservation of retinal pigment epithelium (PPRPE). New molecular genetic characteristics in patients from the Russian population with CRB1-associated inherited retinal dystrophies were revealed.

Keywords: CRB1; Leber congenital amaurosis; early onset severe retinal dystrophy; retinitis pigmentosa; inherited retinal dystrophy; Coats-like vasculopathy; electroretinography; fundus autofluorescence; optical coherent tomography; gene therapy; phenotype; genotype

Conflict of interests: there is no conflict of interests.

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

For citation: Zolnikova I.V., Milash S.V., Shagina O.A., Egorova I.V., Pak N.V., Urakova N.A., Ereemeeva E.A., Fatulloeva N.F., Egorova E.N., Tolstik S.I., Ivanova M.S., Khatagova Z.R., Belyaev D.S. CRB1-associated retinopathy: clinical characteristics and molecular genetic features in the Russian population. Russian ophthalmological journal. 2025; 18 (4): 47-56 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2025-18-4-47-56>

Широкий спектр наследственных дистрофий сетчатки (НДС) включает врожденный амавроз Лебера (ВАЛ), тяжелую дистрофию сетчатки с ранним началом (EOSRD — early onset severe retinal dystrophy), пигментный ретинит (ПР) и колбочково-палочковую дистрофию (КПД) [1]. Все перечисленные НДС, а также макулопатия могут быть вызваны вариантами патологических последовательностей гена компонента 1 комплекса полярности клеток crumbs (CRB1) [2–9].

CRB1 (MIM# 604210) является человеческим гомологом гена *Drosophila melanogaster*, кодирующего Crumbs — белок (rb), который экспрессируется только в сетчатке и головном мозге человека [7]. CRB1 представляет собой сложный большой ген, картированный на хромосоме 1q31.3, состоит из 12 экзонов и демонстрирует альтернативный сплайсинг на 3'-конце с образованием двух белков из 1376 и 1406 аминокислот. Оба белка содержат 19 доменов, подобных эпидермальному фактору роста, три глобулярных (AG) домена, подобных ламинину А, и последовательность сигнального

пептида. Кроме того, более длинная изоформа содержит трансмембранный и короткий (35 аминокислот) цитоплазматический домены [7–11]. Цитоплазматический домен включает консервативные мотивы связывания FERM и PDZ, посредством которых CRB1 участвует в формировании адгезионного соединения и связывается с актиновым цитоскелетом [9].

Белок CRB1 в сетчатке млекопитающих локализуется на наружной пограничной мембране, в субапикальной области, над адгезивным контактом, где образуется сайт адгезии, в котором фоторецепторы соединяются друг с другом и с глиальными клетками Мюллера [12]. Хотя функция CRB1 в сетчатке человека полностью не выяснена, предполагается, что он играет ключевую роль в клеточной полярности, межклеточной адгезии, морфогенезе фоторецепторов и созревании сетчатки [12, 13]. Роль CRB1 в развитии сетчатки подтверждается патологическим утолщением и нарушением ламинации внутренних слоев сетчатки, которая описана

в большинстве случаев *CRB1*-ассоциированных НДС, что напоминает незрелую сетчатку [14, 15].

В гене *CRB1* описано более 300 различных мутаций, приводящих к дистрофии сетчатки с различными фенотипами [2–4, 16–19].

Данные о фенотипах и спектре патогенных вариантов в гене *CRB1* в российской популяции отсутствуют.

ЦЕЛЬ работы — выявить спектр фенотипов и генотипов в гене *CRB1* в когорте российских пациентов.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Нами проведено проспективное когортное исследование группы из 7 пациентов в возрасте от 5 до 38 лет с мутациями в гене *CRB1*. Подробное клиническое обследование пациентов включало определение максимальной корригируемой остроты зрения (МКОЗ), рефракции, поля зрения по Гольдману, биомикроскопию с помощью щелевой лампы, фоторегистрацию глазного дна, аутофлюоресценцию глазного дна и оптическую когерентную томографию (ОКТ). Всем пациентам проводилось электрофизиологическое исследование (электроретинограмма, ЭРГ) в НМИЦ ГБ им. Гельмгольца, а также молекулярно-генетическое исследование в МГНЦ (секвенирование последнего поколения — панель «Наследственные заболевания сетчатки»). Клиническую значимость (патогенность) выявленных вариантов оценивали на основании российских рекомендаций для интерпретации данных. Патогенными считались

не описанные ранее варианты по предсказаниям программ-предикторов и критериям ACMG, если вариант оценивался как патогенный или вероятно патогенный.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На основании жалоб, данных анамнеза, клинической картины и результатов клинико-инструментальной диагностики (электрофизиологических исследований, ОКТ, аутофлюоресценции глазного дна, периметрии) в нашей когорте выявлено 7 разных фенотипов *CRB1*-ассоциированных ретинопатий. Фенотип (данные клинических, клинико-инструментальных исследований) и генотип представлены в таблице.

У всех пациентов выявлены компаунд-гетерозиготные патологические последовательности в гене *CRB1*. В нашем пилотном когортном исследовании 7 пациентов из 6 семей из 11 обнаруженных патогенных вариантов только три: (с.2843G>A, р.Cys948Tyr), с.2536G>A(р.Gly846Arg21) и с.2308G>A, р.(Gly770Ser) — были описаны в других популяциях. Мутации в гене *CRB1* включали 8 новых патогенных вариантов (3 миссенс и 5 нонсенс) (см. таблицу).

Миссенс-мутации с.2480G>T (Gly827Glu), с.2536G>A (р.Gly846Arg), с.2308G>A, (р.Gly770Ser), а также нонсенс-мутация с.2238delT (р.Gln747Asnfs*7) выявлены в 7-м, «горячем» экзоне гена *CRB1*. Экзон 7 кодирует второй AG-подобный домен ламинина, являющийся особенно важным для функционирования белка *CRB1*. Эти патогенные ва-

Таблица. Клиническая и молекулярно-генетическая характеристика когорты с *CRB1*-ассоциированной ретинопатией
Table. Clinical and molecular genetic characteristics of the cohort with *CRB1*-associated retinopathy

№ п/п	Пол Sex	Возраст, лет Age, yrs	Фенотип Phenotype	Рефракция Refraction		ОКТ OCT	МКОЗ BCVA		ЭРГ ERG	Аллель 1 Allele 1			Аллель 2 Allele 2		
				OD	OS		OD	OS		Экзон Exon	Замена нуклеотида Nucleotide substitution	Изменения в белке Protein changes	Экзон Exon	Замена нуклеотида Nucleotide substitution	Изменения в белке Protein changes
1	♀	5	ВАЛ 8 LCA 8	Hm Ast	Hm Ast	Утолщение сетчатки и нарушение ламинации Retinal thickening and abnormal lamination	0,1	0,1	Нерегистрируемая Non-recordable	5	с.1042T>C	р.Cys348Arg	6	с.1492delA	р.Ser498Valfs*4
2	♂	8	EORD	Hm	Hm	Утолщение сетчатки и нарушение ламинации Retinal thickening and abnormal lamination	0,05	0,05	Нерегистрируемая Non-recordable	7	с.2238delT	р.Gln747Asnfs*7	9	с.2843G>A	р.Cys948Tyr1
3	♂	15	ПР 12 с астроцитарной гамаргомой ДЗН + PPRPE RP12 with astrocytic hamartoma of the optic nerve head + PPRPE	Hm Ast	Hm Ast	Утолщение внутренних слоев сетчатки, атрофия наружных слоев сетчатки от периферии к центру Thickening of the inner layers of the retina, atrophy of the outer layers of the retina from the periphery to the center	0,06	0,5	Микро-ЭРГ Micro-ERG	2	с.624T>G	р.Tyr208*	7	с.2480G>T	р.Gly827Val

№ п/п	Пол Sex	Возраст, лет Age, yrs	Фенотип Phenotype	Рефракция Refraction		ОКТ OCT	МКОЗ BCVA		ЭРГ ERG	Аллель 1 Allele 1			Аллель 2 Allele 2		
				OD	OS		OD	OS		Эк-зон Exon	Замена нуклеотида Nucleotide substitution	Изменения в белке Protein changes	Эк-зон Exon	Замена нуклеотида Nucleotide substitution	Изменения в белке Protein changes
4	♀	23	ПР 12 с друзами ДЗН RP12 with optic disc drusen	Hm	Hm	Атрофия НЯС, НПМ, EZ от периферии к центру Atrophy of the ONL, ELM, EZ from the periphery to the center	0,01	0,01	Микро-ЭРГ Micro-ERG	2	c.222C>A	p.Cys74*	7	c.2536G>A	p.Gly846Arg2
5	♂	40	ПР 12 RP 12	M Ast	M Ast	Атрофия НЯС, НПМ, EZ от периферии к центру Atrophy of the ONL, ELM, EZ from the periphery to the center	0,9	0,9	Субнормальная Subnormal	1	c.29T>C	p.Leu10Pro	2	c.222C>A	p.Cys74*
6	♀	38	Коатс-подобная васкулопатия Coat's like vasculopathy	Em	Em	КМО с сохранной структурой наружных слоев сетчатки CME with preserved structure of the outer layers of the retina	0,3	1,0	Субнормальная Subnormal	1	c.29T>C	p.Leu10Pro	2	c.222C>A	p.Cys74*
7	♂	12	ВАЛ 8 LCA 8	Hm	Hm	КМО, Утолщение сетчатки и нарушение ламинации CME. Retinal thickening and abnormal lamination	0,1	0,05	Нерегистрируемая Non-recordable	7	c.2308G>A	p.(Gly770Ser)	6	c.1660del	p.(Val554) Cysfs*19

Примечание. ВАЛ — врожденный амавроз Лебера, EORD — early onset retinal dystrophy, ПР — пигментный ретинит, ДЗН — диск зрительного нерва, Em — эметропия, Hm — гиперметропия, HmAst — гиперметропический астигматизм, M — миопия, MAst — миопический астигматизм, НЯС — наружный ядерный слой, НПМ — наружная пограничная мембрана, EZ — эллипсоидная зона, КМО — кистозный макулярный отек, PPRPE — сохранение параартериолярного пигментного эпителия сетчатки. Новые мутации выделены жирным шрифтом. **Note.** LCA — Leber congenital amaurosis, ESORD — early onset severe retinal dystrophy, RP — retinitis pigmentosa, ONH — optic nerve head, Em — emetropia: Hm — hyperopia, HmAst — hyperopic astigmatism, M — Myopia, MAst — myopic astigmatism, ONL — outer nuclear layer, ELM — external limiting membrane, EZ — ellipsoid zone, CME — cystoid macular oedema, PPRPE — preserved para-arteriolar retinal pigment epithelium. First described mutations are marked with bold shrift.

рианты обнаружены при EOSRD и раннем ПР с друзами и без таковых; 3 делеции со сдвигом рамки считывания выявлены в 6-м (p.Ser498Valfs*4 и p.Val554Cysfs*19 и в 7-м — p.Gln747Asnfs*) экзонах. Мутация c.222C>A p.Cys74* встречалась у 3 из 7 пациентов, только 2 из них — сибсы.

Фенотипы *CRB1*-ассоциированной ретинопатии, выявленные у наших пациентов, представлены в таблице. У всех пациентов, помимо указанных ОКТ-признаков, наблюдалось достоверное утолщение сетчатки (в перифовеальной области), больше с назальной стороны.

ОБСУЖДЕНИЕ

Впервые проведено подробное исследование *CRB1*-ассоциированных ретинопатий в российской популяции. *CRB1*-связанные дистрофии сетчатки характеризуются широким спектром разнообразных клинических проявлений, прогрессирующих НДС и целым рядом особенностей, что подтверждает наше исследование [2–4, 14–23]. У детей

патогенные варианты в гене *CRB1* идентифицированы как причина тяжелых дистрофий сетчатки ВАЛ/EOSRD, сопровождающихся характерными патогномичными изменениями ОКТ в виде утолщения сетчатки и нарушения ламинации [6, 7, 14, 21]. Среди ВАЛ/EOSRD мутации в гене *CRB1* вызывают 7–17% случаев этих заболеваний. В нашей когорте выявлено 3 ребенка в возрасте 5, 8 и 12 лет с таким фенотипом (рис. 1, 2), острой зрения от 0,05 до 0,1, гиперметропической рефракцией и нерегистрируемой ЭРГ. В одном случае из 3 характерные изменения сетчатки дополнялись интраретинальными кистами, на глазном дне визуализировалась нуммулярная пигментация, что также описано в литературе как признаки *CRB1*-ассоциированной ретинопатии. Необходимо отметить, что в последних публикациях изменения фовеа трактуют как гипоплазию.

Мутации в гене *CRB1* отвечают за 3–9% всех случаев аутосомно-рецессивного ПР [2, 3, 7, 17], и в нашем исследовании обнаружены у 2 из 7 пациентов, 23 и 40 лет

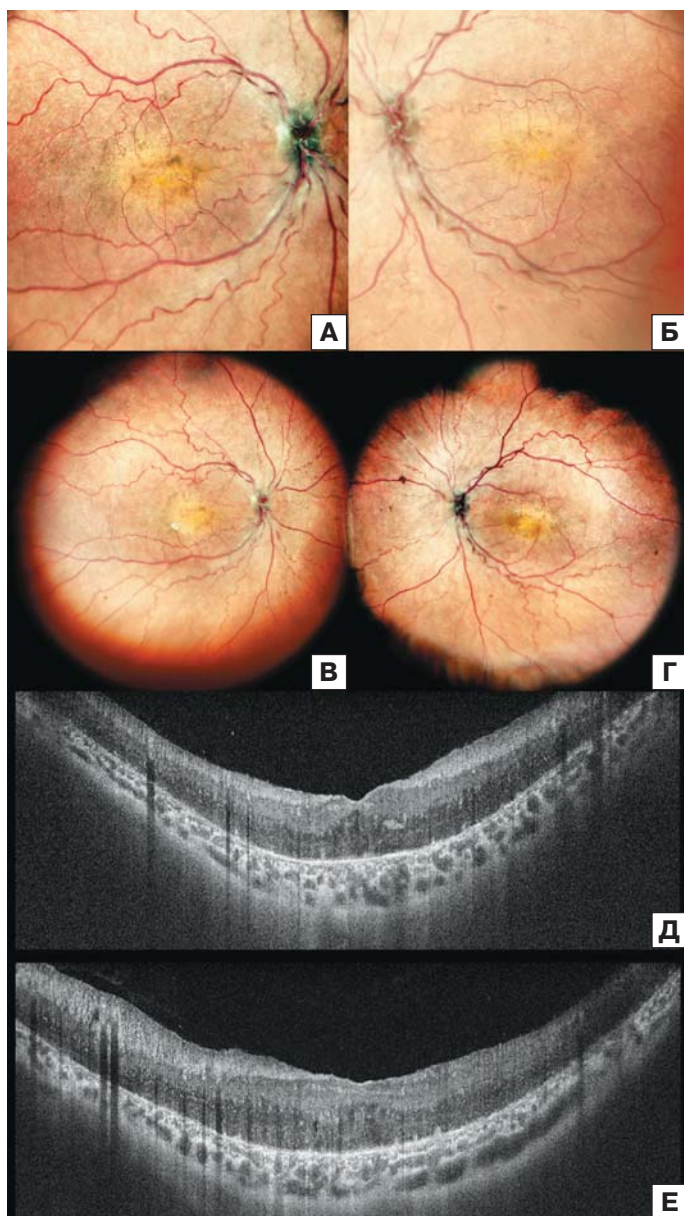


Рис. 1. Картина глазного дна правого (А, В) и левого (Б, Г) глаза пациентки 5 лет с врожденным амаврозом Лебера 8-го типа с не описанными ранее в литературе патогенными вариантами с.1042T>C (p.Cys348Arg) и с.1492delA (p.Ser498Valfs*4) с симметричной штопорообразной извитостью артерий сетчатки и расширенным патологическим макулярным рефлексом. ОКТ заднего полюса обоих глаз той же пациентки (Д, Е). Наблюдается двусторонняя гипоплазия фовеа, нарушение ламинации сетчатки и ее утолщение OD < OS, атрофия наружных слоев сетчатки и ретинального пигментного эпителия

Fig. 1. Fundus photo of the right (A, B) and left (Б, Г) eye of the 5-year old female patient with Leber congenital amaurosis of the 8th type with previously not described pathogenic variants c.1042T>C (p.Cys348Arg) and c.1492delA (p.Ser498Valfs*4) with symmetrical corkscrew-shaped tortuosity of retinal arteries with enlarged pathological macular reflex. Posterior pole OCT of both eyes of the same patient (Д, Е). Bilateral fovea hypoplasia, abnormal lamination of the retina and its thickening OD < OS, atrophy of the outer retinal layers and retinal pigment epithelium

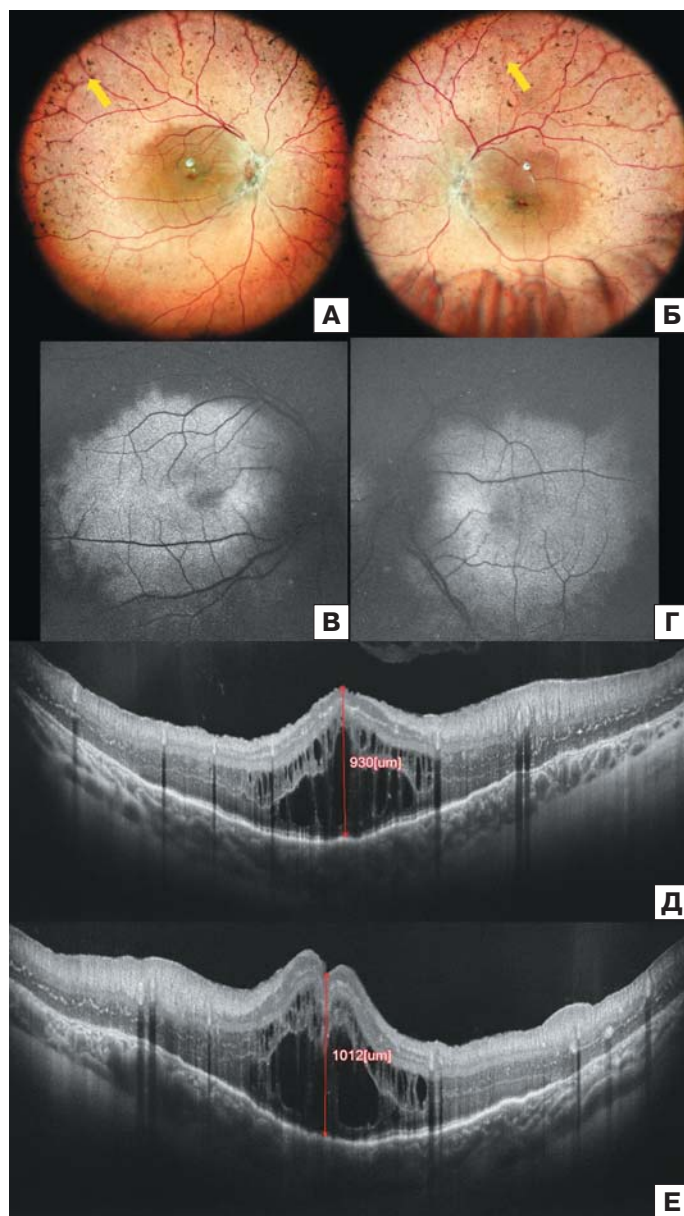


Рис. 2. Картина глазного дна правого (А) и левого (Б) глаза пациента 12 лет с ВАЛ 8 с пигментированными нуммулярными поражениями на периферии сетчатки, с патогенными вариантами: описанной ранее заменой с.2308G>A (p.Gly770Ser) и не описанной ранее в литературе с.1660del (p.Val554Cysfs*19). Аутофлюоресценция глазного дна (В, Г) демонстрирует генерализованный гипоаутофлюоресцентный паттерн на периферии сетчатки (соответствующий области с атрофией ретинального пигментного эпителия) и относительно нормальную аутофлюоресценцию в макуле. ОКТ правого (Д) и левого (Е) глаза демонстрирует двусторонний кистозный макулярный отек OD < OS, нарушение ламинации сетчатки, атрофию наружных слоев сетчатки и пигментного эпителия на периферии скана

Fig. 2. Fundus photo of the right (A) and left (Б) eye of the 12-year old male patient with Leber congenital amaurosis of the 8th type and nummular pigmentation in peripheral retina with mutations: previously described pathogenic variants c.2308G>A (p.Gly770Ser) and not described c.1660del (p.Val554Cysfs*19). Fundus autofluorescence (B, Г) demonstrates generalized hypoautofluorescent pattern in the retinal periphery (corresponding to the area of atrophy of RPE) and relatively normal autofluorescence in macula. OCT of the right (Д) and left (Е) eye reveals bilateral CME OD < OS, abnormal lamination of the retina and its thickening, atrophy of the outer retinal layers and RPE in the periphery of the scan

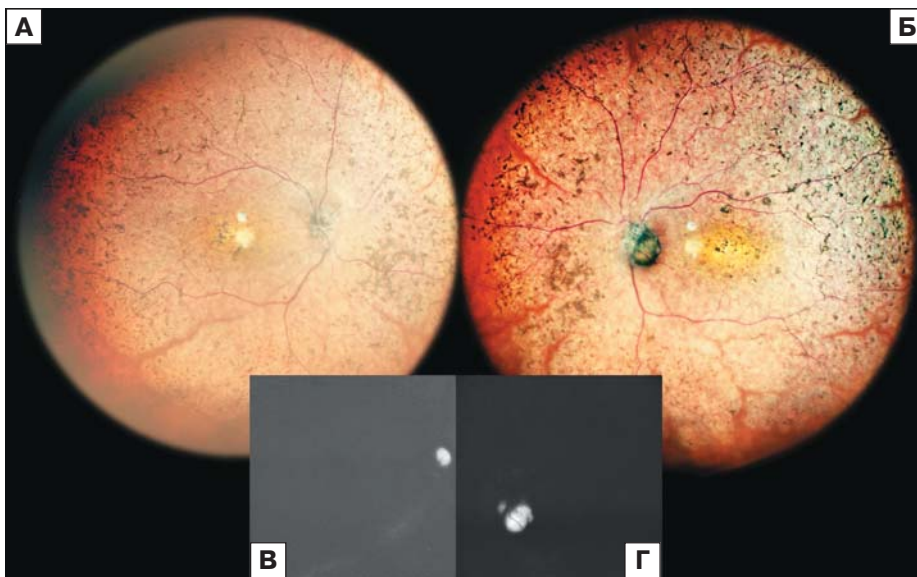


Рис. 3. Картина глазного дна правого (А) и левого (Б) глаза пациентки 23 лет с пигментным ретинитом 12-го типа с не описанным ранее в литературе патогенным вариантом с.222С>А (р.Cys74*) и описанной мутацией с.2536G>А (р.Gly846Arg) с выраженной пигментацией сетчатки в виде «костных телец» на периферии и друзами ДЗН. Аутофлюоресценция глазного дна (В, Г) значительно ослаблена с фокусами усиления аутофлюоресценции в области ДЗН, характерными для друз ДЗН

Fig. 3. Fundus photo of the right (A) and left (B) eye of the 23-year old female patient with retinitis pigmentosa of the 12th type with previously not described pathogenic variants c.222C>A (p.Cys74*) and described c.2536G>A (p.Gly846Arg) with pronounced "bone spicule" pigmentation in peripheral retina and optic disk drusen. Fundus autofluorescence (B, Г) is significantly attenuated with foci of enhanced autofluorescence in the area of optic disk, characteristic for optic disk drusen

(рис. 3, 4). Общим для этих пациентов были классические для ПР изменения ОКТ в виде атрофии наружного ядерного слоя (НЯС), наружного плексиформного слоя (НПС) и эллипсоидной зоны (EZ) от периферии к центру, однако степень изменений функции сетчатки была различной. У пациентки 23 лет с ранним ПР и друзами ДЗН острота зрения была снижена OU до 0,01 и регистрировалась микро-ЭРГ. У пациента 40 лет с ПР с пигментацией в виде «костных телец», субнормальной ЭРГ установлена наиболее благоприятная форма ПР с поздним дебютом заболевания.

Особым фенотипом *CRB1*-ассоциированной ретинопатии является коатсоподобная васкулопатия, которая характеризуется сочетанием дистрофии сетчатки с телеангиэктазиями и экссудацией (рис. 5). Под нашим наблюдением находится еще одна пациентка с таким диагнозом. Телеангиэктазия сетчатки — состояние аномально проницаемых кровеносных сосудов, приводящее к экссудации и отслойке сетчатки [2, 3, 8, 16, 18, 20].

У одного мальчика 15 лет установлен специфический для *CRB1*-ассоциированных ретинопатий паттерн с относительной сохранностью PPRPE на фоне панретинальной дегенерации, описываемый в литературе (рис. 6), в нашем случае сочетавшейся с друзами/гамартомой ДЗН и гиперметропической рефракцией [2, 3, 16–18].

Описано, что аллель с.498_506del p.(Ile167_Gly169del) присутствовала у всех пациентов исключительно с *CRB1*-ассоциированной макулопатией, т. е. тесно связана с локализованной дисфункцией сетчатки. Клиническая картина в этом случае более мягкая, чем те, которые наблюдались при биаллельных вариантах *CRB1* с потерей функции, что позволяет предположить, что эта делеция в рамке считывания действует как гипоморфная аллель [4].

В гетерозиготном состоянии описаны варианты пигментной паравазонозной хориоретинальной атрофии (Pigmented paravenous chorioretinal atrophy, OMIM: 172870) [22]. Помимо этого, дистрофии сетчатки, возникающие в результате мутаций *CRB1*, могут характеризоваться специфическими особенностями строения глаза — нанофтальмом, отмечена предрасположенность пациентов к кератоконусу [23]. Таким образом, анализ данных литературы показывает, что спектр фенотипов *CRB1*-ассоциированной ретинопатии является еще более широким, чем описанный в нашем когортном исследовании.

Характерные особенности *CRB1*-ассоциированной ретинопатии включают нарушение ламинации сетчатки с увеличением ее толщины, нуммулярную интратретинальную пигментацию, сохранение параартериолярного пигментного эпителия сетчатки и наличие макулярных кист. Другие фенотипы включают палочково-колбочковую дистрофию, фовеальный шизис, макулопатию/макулярную дистрофию с ранним началом, а также асимптоматическую фенестрированную щелевую макулопатию (AFSM) [24].

Сравнительный анализ с результатами исследования М. Talib и соавт.

[18] показал, что асимметрия в остроте зрения обнаружена у 2 пациентов из когорты, что соответствует результатам, в которых установлена асимметрия по этому показателю у 31 % пациентов. ЭРГ, анализируемая данной группой авторов, была нерегистрируемой у 50 % пациентов, тогда как в нашем исследовании — у 3 из 7, а у 2 регистрировалась микро-ЭРГ. Только из 2 родственных пациентов в семье с более поздним проявлением *CRB1*-ассоциированной ретинопатии имели субнормальную ЭРГ с преимущественным снижением функции палочковой системы. Палочково-колбочковый паттерн встречался, по данным М. Talib и соавт. [18], у 20 % пациентов. Кистозные полости с жидкостью в макулярной области обнаружены этими авторами в 50 % случаев, тогда как в нашем исследовании только в 2 (28 %) из 7.

Корреляции генотипа с фенотипом при *CRB1*-ассоциированной ретинопатии нами не выявлено, что является общепринятым и согласуется с данными различных исследователей [2, 3, 15–18]. Экспрессия ретинального фенотипа при *CRB1*-ассоциированных ретинопатиях весьма вариабельна, в том числе внутри семей, в связи с чем рассматриваются некоторые модифицирующие факторы, как генетические, так и внешней среды, а не конкретная комбинация аллелей.

Поскольку *CRB1* часто называют одним из наиболее распространенных генов, вызывающих ВАЛ/ЕОСРД, это привело к увеличению усилий по разработке животных моделей и методов лечения [25–29]. Симметрия заболевания и разумное терапевтическое окно для вмешательства делают *CRB1*-ассоциированную дистрофию сетчатки многообещающей мишенью для испытаний новых методов лечения. Анализ самых частых 10 мутаций, осуществленный на предмет возможности редактирования, установил, что мутация

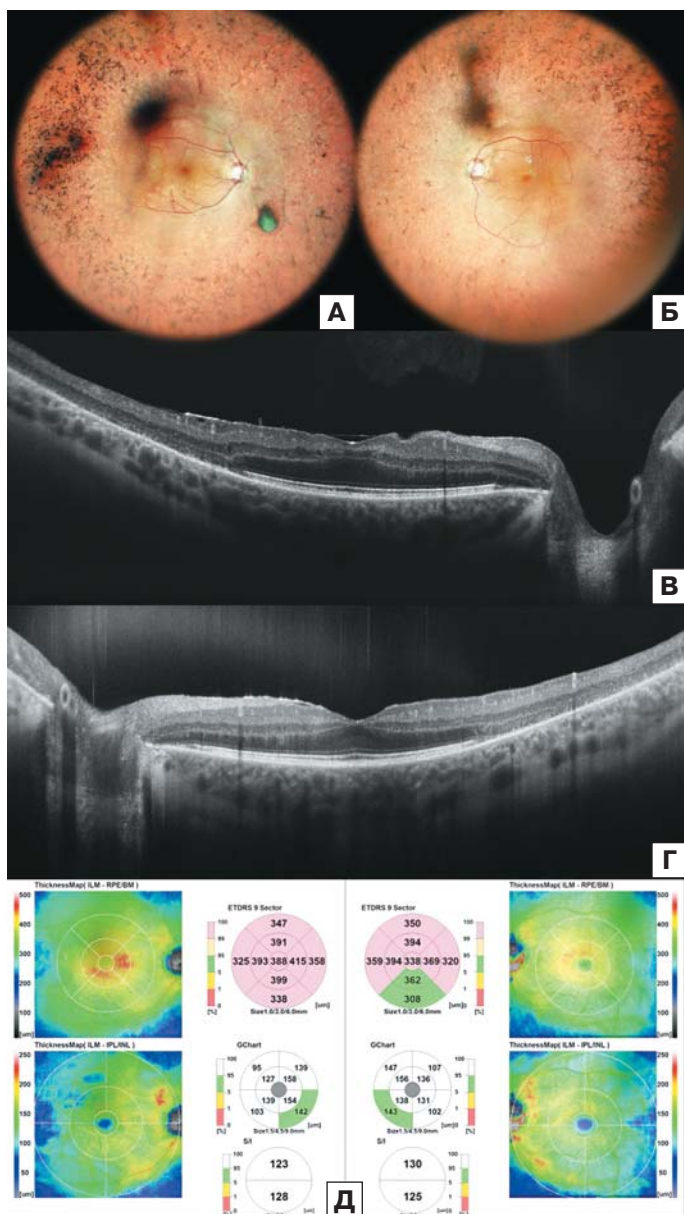


Рис. 4. Картина глазного дна правого (А) и левого (Б) глаза пациента 40 лет с пигментным ретинитом 12-го типа с не описанными ранее в литературе патогенными вариантами с.29T>C (p.Leu10Pro) и с.222C>A (p.Cys74*) с характерной для ПР пигментацией сетчатки в виде «костных телец» на периферии сетчатки. ОКТ правого (В) и левого (Г) глаза того же пациента характеризуется сочетанием типичной для ПР атрофии нейросенсорной сетчатки и пигментного эпителия в периферических отделах с эпиретинальной мембраной. Толщина сетчатки увеличена OD > OS (Д)

Fig. 4. Fundus photo of the right (A) and left (B) eye of the 40-year old male patient with retinitis pigmentosa of the 12th type with previously not described pathogenic variants c.29T>C (p.Leu10Pro), c.222C>A (p.Cys74*) with characteristic “bone spicule” pigmentation in peripheral retina. OCT of the right (B) and left (Г) eyes of the same patient is characterized with typical for RP, combination of typical atrophy of the outer retinal layers and RPE in the periphery of the scan with epiretinal membrane. Retinal thickness is increased OD > OS (D)

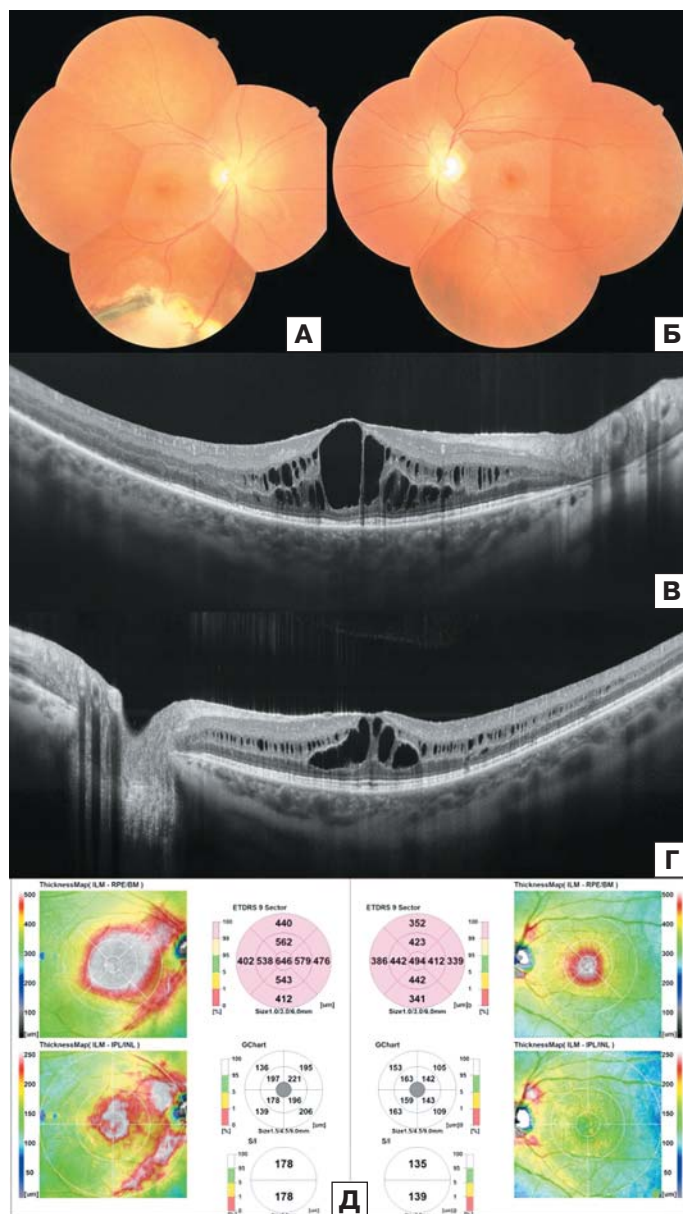


Рис. 5. Картина глазного дна правого (А) и левого (Б) глаза пациентки 38 лет с коатсopodobной CRB1-ассоциированной ретинопатией с кистозным макулярным отеком; родная сестра сибса (см. рис. 4) с не описанными ранее в литературе патогенными вариантами с.29T>C (p.Leu10Pro) и с.222C>A (p.Cys74*) с характерной для этого заболевания осложнившейся экссудативной гемангиомой сетчатки правого глаза на нижней периферии с 17 до 19 ч и двусторонним патологическим фовеальным рефлексом глазного дна. ОКТ правого (В) и левого (Г) глаза демонстрирует билатеральный КМО, хорошо видны множественные гипорефлективные интратретинальные пространства разного размера во внутреннем и наружном ядерном слое, распространяющиеся назально до ДЗН и симметрично темпорально. На карте толщины ОКТ (Д) хорошо видно асимметричное двустороннее утолщение сетчатки OD > OS

Fig. 5. Fundus photo of the right (A) and left (Б) eye of the 38-year-old female patient with Coat’s like vasculopathy — CRB1-associated retinopathy with CME, the sister of the patient 5, fig.4. with previously not described pathogenic variants c.29T>C (p.Leu10Pro), c.222C>A (p.Cys74*) with characteristic of this disease complicated by exudation retinal hemangioma of the right eye in the inferior periphery from 17 to 19 and bilateral pathological foveal reflex. OCT of the right (B) and left (Г) eyes demonstrates bilateral CME with well — defined multiple hyperreflective intraretinal spaces of various caliber in inner and outer nuclear layer, spreading nasally to ONH and symmetrically temporal. On macular map of OCT (D) asymmetrical bilateral retinal thickening OD > OS

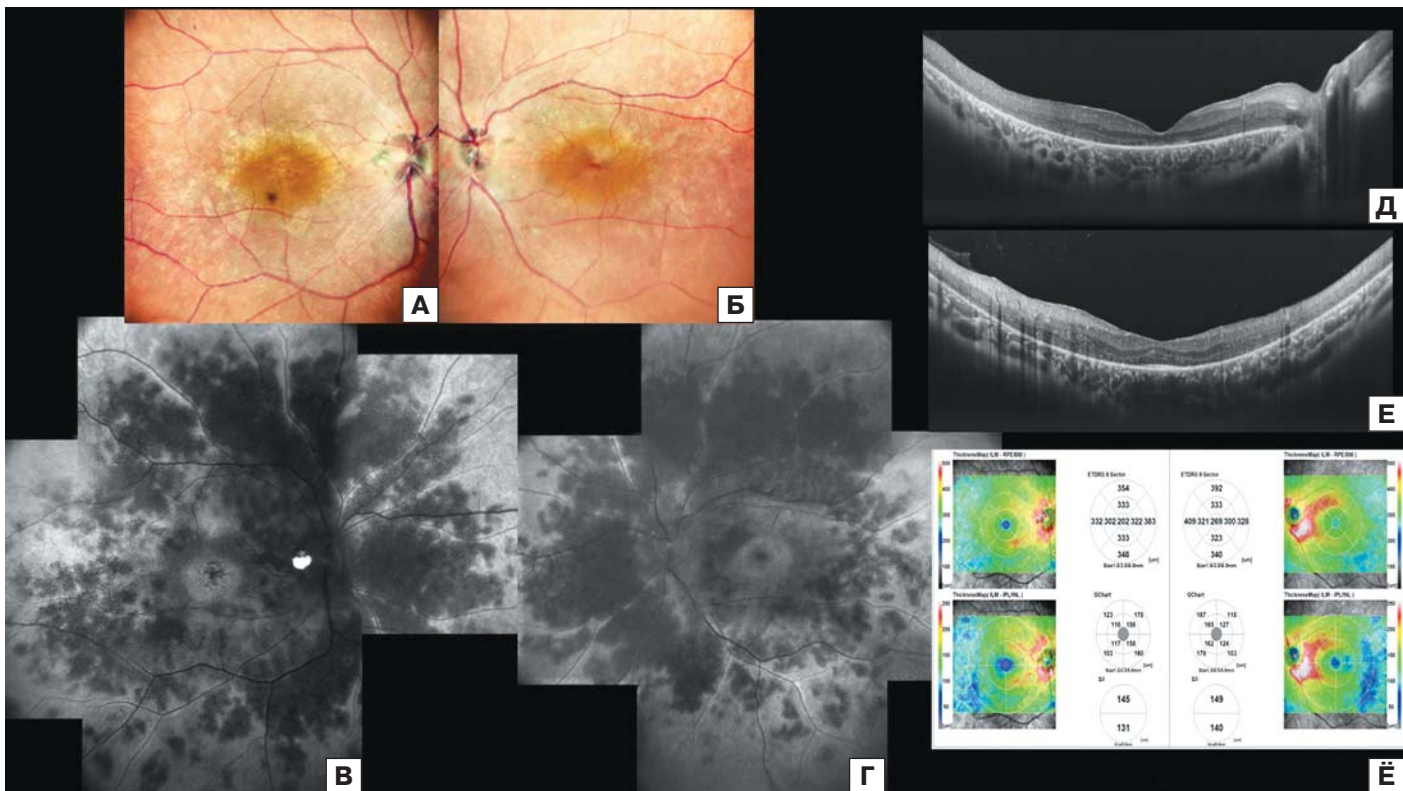


Рис. 6. Картина глазного дна правого (А) и левого (Б) глаза пациента 15 лет с ПР, параартериальной сохранностью РПЭ (PPRPE) и астроцитарной гамартомой ДЗН правого глаза. Обнаружены не описанные ранее патогенные варианты в гене *CRB1* (с.222С>А р.Сys74* и с.624Т>G р.Тyr208*). Аутофлюоресценция глазного дна правого (В) и левого (Г) глаза характеризуется сливающимися фокусами гипоаутофлюоресценции в заднем полюсе, указывающими на атрофию РПЭ. Обращает на себя внимание патогномичный признак этой формы *CRB1*-ассоциированной ретинопатии — сохранность параартериального ретинального пигментного эпителия. На правом глазу у края ДЗН с височной стороны выявляется гипераутофлюоресценция, характерная для астроцитарной гамартомы. ОКТ правого (Д) и левого глаза (Е) демонстрирует утолщение сетчатки за счет увеличения внутренних слоев и нарушения ламинации. Наружная пограничная мембрана и эллипсоидная зона сетчатки визуализируются только в фовеа левого глаза (Е). На карте толщины центральной сетчатки (Ё) визуализируется утолщение сетчатки обоих глаз OD < OS, характерное для *CRB1*-ассоциированной ретинопатии

Fig. 6. Fundus photo of the right (A) and left (B) eye of the 15-year-old male patient with preserved para-arteriolar retinal pigment epithelium (PPRPE) and astrocytic hamartoma of ONH of the right eye. Previously not described pathogenic variants *CRB1* (с.222С>А р.Сys74* и с.624Т>G р.Тyr208*) were found. Fundus autofluorescence of the right (B) and the left (Г) eye is characterized with the confluent foci of hypoautofluorescence in the posterior pole, pointing to the atrophy of the area of atrophy of RPE). The pathognomic sign of this form of *CRB1*-associated retinopathy is the preservation of para-arteriolar retinal pigment epithelium. On the right eye at the temporal edge of ONH hyperfluorescence characteristic of astrocytic hamartoma. OCT of the right (D) and left (E) eyes demonstrates bilateral retinal thickening due to increase of inner retinal layers thickness and abnormal lamination. Outer limiting membrane and ellipsoid zone are visualized only in the fovea of the left eye (E). In the macula thickness map retinal thickness of both eyes OD < OS (Ё), characteristic of *CRB1*-associated retinopathy is visualized

с.2843G>A(р.Сys948Тyr), выявленная в нашей когорте у одного пациента, является самой частой, и разработка основного терапевтического средства редактирования для нее могла бы быть привлекательной [26]. AAV-опосредованная генная терапия с использованием органоидов сетчатки *CRB1*, полученных от пациента, восстанавливает гистологический и транскрипционный фенотип сетчатки [27].

ВЫВОДЫ

1. Когорта российских пациентов с *CRB1*-ассоциированной ретинопатией продемонстрировала широкий спектр фенотипов дистрофий сетчатки, включающий ВАЛ 8-го типа, тяжелую дистрофию сетчатки с ранним началом (EOSRD), ранний ПР 12-го типа с друзьями ДЗН или без, ПР с проявлениями во взрослом возрасте и с коатсоподобной экссудативной васкулопатией с кистозным макулярным отеком и без него, ПР с сохранением PPRPE.

2. У российских пациентов с *CRB1*-ассоциированными наследственными дистрофиями сетчатки выявлены новые

молекулярно-генетические характеристики. Обнаружено 8 новых (3 миссенс и 5 нонсенс) патогенных вариантов, по-видимому характерных для популяции РФ, и 3 варианта, описанных в литературе.

3. Корреляции генотипа с фенотипом при *CRB1*-ассоциированной ретинопатии не выявлено.

4. Данные sibсов свидетельствуют о том, что один и тот же гетонотип может приводить к разным фенотипическим проявлениям *CRB1*-ассоциированной ретинопатии, т. е. о внутрисемейной вариативности клинических проявлений.

Литература/References

1. Нероев В.В., Шамшинова А.М. Наследственные дистрофии сетчатки, пигментного эпителия и хориоидеи. В кн.: Аветисов С.Э., Егоров Е.А., Мошетова Л.К., Нероев В.В., Тахчиди Х.П., ред. Офтальмология: национальное руководство. Москва. ГЭОТАР-Медиа, 2008: 548–65. [Neroev V.V., Shamshinova A.M. Inherited retinal dystrophies pigment epithelium and choroid. In: Avetisov S.E., Egorov E.A., Moshetova L.K.,

- Neroev V.V., Takhchidi Kh.P., eds. Ophthalmology: national guidelines. Moscow: GEOTAR-Media, 2008: 548–65 (In Russ.).
2. Nguyen XT, Talib M, van Schooneveld MJ, et al. CRB1-associated retinal dystrophies: A prospective natural history study in anticipation of future clinical trials. *Am J Ophthalmol.* 2022; 234: 37–48. doi: 10.1016/j.ajo.2021.07.021
 3. Daich Varela M, Georgiou M, Alswaiti Y, et al. CRB1-associated retinal dystrophies: Genetics, clinical characteristics, and natural history. *Am J Ophthalmol.* 2023; 246: 107–21. doi: 10.1016/j.ajo.2022.09.002
 4. Khan KN, Robson A, Mahroo OAR, et al. A clinical and molecular characterisation of CRB1-associated maculopathy. *Eur J Hum Genet.* 2018; 26: 687–94. <https://doi.org/10.1038/s41431-017-0082-2>
 5. Vincent A, Ng J, Gerth-Kahlert C, et al. Biallelic mutations in CRB1 underlie autosomal recessive familial foveal retinoschisis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2016; 57: 2637–46. doi:10.1167/iovs.15-18281
 6. Lotery AJ, Jacobson SG, Fishman GA, et al. Mutations in the CRB1 gene cause Leber congenital amaurosis. *Arch Ophthalmol.* 2001; 119: 415–20. doi: 10.1001/archophth.119.3.415
 7. den Hollander AI, ten Brink JB, de Kok YJ, et al. Mutations in a human homologue of *Drosophila* crumbs cause retinitis pigmentosa (RP12). *Nat Genet.* 1999; 23: 217–21. doi: 10.1038/13848
 8. Den Hollander AI, Heckenlively JR, van den Born LI, et al. Leber congenital amaurosis and retinitis pigmentosa with Coats-like exudative vasculopathy are associated with mutations in the crumbs homologue 1 (CRB1) gene. *Am J Hum Genet.* 2001; 69: 198–203. doi: 10.1086/321263
 9. Gossens I, den Hollander AI, Cremers FP, Roepman R. Composition and function of the Crumbs protein complex in the mammalian retina. *Exp Eye Res.* 2008; 86 (5): 713–26. doi: 10.1016/j.exer.2008.02.005
 10. Mehalow AK, Kameya S, Smith RS, et al. CRB1 is essential for external limiting membrane integrity and photoreceptor morphogenesis in the mammalian retina. *Hum Mol Genet.* 2003; 12: 2179–89. doi: 10.1093/hmg/ddg232
 11. Quinn PM, Pellissier LP, Wijnholds J. The CRB1 complex: following the trail of crumbs to a feasible gene therapy strategy. *Front Neurosci.* 2017; 11: 17512. doi: 10.3389/fnins.2017.00175
 12. van de Pavert, Serge A., et al. Crumbs homologue 1 is required for maintenance of photoreceptor cell polarization and adhesion during light exposure. *J Cell Sci.* 2004; 117(18): 4169–77. <https://doi.org/10.1242/jcs.01301>
 13. Alves CH, Pellissier LP, Wijnholds J. The CRB1 and adherens junction complex proteins in retinal development and maintenance. *Prog Retin Eye Res.* 2014; 40: 35–52. doi: 10.1016/j.preteyeres.2014.01.001
 14. Jacobson SG, Cideciyan AV, Aleman TS, et al. Crumbs homolog 1 (CRB1) mutations result in a thick human retina with abnormal lamination. *Hum Mol Genet.* 2003; 12: 1073–8. doi: 10.1093/hmg/ddg117
 15. Rodriguez-Martinez AC, Higgins BE, Taylor-Hamblin V, et al. Foveal hypoplasia in CRB1-related retinopathies. *Int J Mol Sci.* 2023 Sep 11; 24 (18): 13932. doi: 10.3390/ijms241813932
 16. den Hollander AI, Davis J, van der Velde-Visser SD, et al. CRB1 mutation spectrum in inherited retinal dystrophies. *Hum Mutat.* 2004; 24 (5): 355–69. doi: 10.1002/humu.20093
 17. Bujakowska K, Audo I Mohand-Saïd S, et al. CRB1 mutations in inherited retinal dystrophies. *Hum Mutat.* 2012; 33: 306–15. doi: 10.1002/humu.21653
 18. Talib M, van Schooneveld MJ, van Genderen MM, et al. Genotypic and phenotypic characteristics of CRB1-associated retinal dystrophies. *Ophthalmology.* 2017; 124: 884–95. doi: 10.1016/j.ophtha.2017.01.047
 19. Kumaran N, Moore AT, Weleber RG, et al. Leber congenital amaurosis/early-onset severe retinal dystrophy: clinical features, molecular genetics and therapeutic interventions. *Br J Ophthalmol.* 2017; 101: 1147–54. doi: 10.1136/bjophthalmol-2016-309975
 20. Ehrenberg M, Pierce EA, Cox GF, Fulton AB. CRB1: one gene, many phenotypes. *Semin Ophthalmol.* 2013; 28: 397–405. doi: 10.3109/08820538.2013.825277
 21. Aleman TS, Cideciyan AV, Aguirre GK, et al. Human CRB1-associated retinal degeneration: comparison with the rd8 *Crb1*-mutant mouse model. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011; 52: 6898–910. doi: 10.1167/iovs.11-7701
 22. McKay GJ, Clarke S, Davis JA, Simpson DA, Silvestri G. Pigmented paravenous chorioretinal atrophy is associated with a mutation within the crumbs homolog 1 (CRB1) gene. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005 Jan; 46 (1): 322–8. doi: 10.1167/iovs.04-0734
 23. Zenteno JC, Buentello-Volante B, Ayala-Ramirez R, Villanueva-Mendoza C. Homozygosity mapping identifies the Crumbs homologue 1 (*Crb1*) gene as responsible for a recessive syndrome of retinitis pigmentosa and nanophthalmos. *Am J Med Genet.* 2011; 155A (5): 1001–6. doi: 10.1002/ajmg.a.33862
 24. Oh DJ, Daily MJ, Grassi MA. CRB1 maculopathy presenting as fenestrated sheen macular dystrophy with 15-year follow-up. *Doc Ophthalmol.* 2021; 142 (3): 381–8. doi: 10.1007/s10633-020-09810-y
 25. Quinn PM, Buck TM, Mulder AA, et al. Human iPSC-derived retinas recapitulate the fetal CRB1 CRB2 complex formation and demonstrate that photoreceptors and Müller glia are targets of AAV5. *Stem Cell Reports.* 2019; 12: 906–19. doi: 10.1016/j.stemcr.2019.03.002
 26. Boon N, Wijnholds J, Pellissier LP. Research models and gene augmentation therapy for CRB1 retinal dystrophies. *Front Neurosci.* 2020; 14: 860. doi: 10.3389/fnins.2020.00860
 27. Pellissier LP, Quinn PM, Alves CH, et al. Gene therapy into photoreceptors and Müller glial cells restores retinal structure and function in CRB1 retinitis pigmentosa mouse models. *Hum Mol Genet.* 2015; 24: 3104–18. doi: 10.1093/hmg/ddv062
 28. Lopes da Costa B, Kolesnikova M, Levi SR, et al. Clinical and therapeutic evaluation of the ten most prevalent CRB1 Mutations. *Biomedicine.* 2023; 11 (2): 385. doi: 10.3390/biomedicine11020385
 29. Boon N, Lu X, Andriessen CA, Moustakas I, et al. AAV-mediated gene augmentation therapy of CRB1 patient-derived retinal organoids restores the histological and transcriptional retinal phenotype. *Stem Cell Reports.* 2023; 13; 18 (6): 1388. doi: 10.1016/j.stemcr.2023.05.008

Вклад авторов в работу: И.В. Зольникова — концепция и дизайн исследования, анализ литературы, сбор данных и их интерпретация, написание и редактирование статьи; С.В. Милаш — анализ литературы, сбор данных и их интерпретация, написание и редактирование статьи; О.А. Шагина, И.В. Егорова — сбор данных и их интерпретация; Н.В. Пак — редактирование статьи; Н.А. Уракова, Е.А. Еремеева, Н.Ф. Фатуллоева, Е.Н. Егорова, С.И. Толстик, М.С. Иванова, З.Р. Хатагова, Д.С. Беляев — обследование пациентов, сбор данных.

Authors' contribution: I.V. Zolnikova — concept and design of the study, literature analysis, data collection and interpretation, writing and editing of the article; S.V. Milash — literature analysis, data collection and interpretation, writing and editing of the article; O.A. Shchagina, I.V. Egorova — data collection and interpretation; N.V. Pak — editing of the article, N.A. Urakova, E.A. Eremeeva, N.F. Fatulloeva, E.N. Egorova, S.I. Tolstik, M.S. Ivanova, Z.R. Khatagova, D.S. Belyaev — examination of patients, data collection.

Поступила: 15.05.2024. Переработана: 04.07.2024. Принята к печати: 08.07.2024
Originally received: 15.05.2024. Final revision: 04.07.2024. Accepted: 08.07.2024

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

² ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова», ул. Москворечье, д. 1, Москва, 115522, Россия

Инна Владимировна Зольникова — д-р мед. наук, старший научный сотрудник отдела клинической физиологии зрения им. С.В. Кравкова¹, профессор кафедры офтальмогенетики Института ВиДПО², ORCID 0000-0001-7264-396X

Сергей Викторович Милаш — канд. мед. наук, старший научный сотрудник отдела патологии рефракции, бинокулярного зрения и офтальмоэргномики¹, ORCID 0000-0002-3553-9896

Ольга Анатольевна Шагина — д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник, заведующая лабораторией ДНК-диагностики², ORCID 0000-0003-4905-1303

Ирина Викторовна Егорова — канд. мед. наук, заведующая отделением электрофизиологической и психофизической диагностики зрительной системы¹, ORCID 0000-0002-4676-544X

Наталья Владимировна Пак — канд. мед. наук, заведующая взрослым консультативно-поликлиническим отделением¹

Наталья Александровна Уракова — канд. мед. наук, врач-офтальмолог взрослого консультативно-поликлинического отделения¹

Екатерина Александровна Еремеева — канд. мед. наук, врач-офтальмолог взрослого консультативно-поликлинического отделения¹

Наргис Файзуллоевна Фатуллоева — канд. мед. наук, врач-офтальмолог взрослого консультативно-поликлинического отделения¹

Елена Николаевна Егорова — канд. мед. наук, врач-офтальмолог взрослого консультативно-поликлинического отделения¹

Светлана Ивановна Толстик — канд. мед. наук, врач-офтальмолог взрослого консультативно-поликлинического отделения¹

Мargarita Сергеевна Иванова — врач-офтальмолог детского консультативно-поликлинического отделения¹

Залина Руслановна Хатагова — врач-офтальмолог взрослого консультативно-поликлинического отделения¹

Дмитрий Сергеевич Беляев — врач-офтальмолог взрослого консультативно-поликлинического отделения¹

Для контактов: Инна Владимировна Зольникова,
innzolnikova@hotmail.com,
zolnikovainna@gmail.com

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

² Research Centre for Medical Genetics, Moskvorechye St. 1, Moscow, 115522, Russia

Inna V. Zolnikova — Dr. of Med. Sci., senior researcher of department of the clinical physiology of vision¹, professor of chair of ophthalmogenetics², ORCID 0000-0001-7264-396X

Sergey V. Milash — Cand. of Med. Sci., senior research, department of refraction pathology, binocular vision and ophthalmoeconomics¹, ORCID 0000-0002-3553-9896

Olga A. Shchagina — Dr. of Med. Sci., head of the laboratory of molecular genetic testing², ORCID 0000-0003-4905-1303

Irina V. Egorova — Cand. of Med. Sci., head of the department of electrophysiological and psychophysical diagnostics of visual system¹, ORCID 0000-0002-4676-544X

Natalia V. Pak — Cand. of Med. Sci., head of adult consulting and polyclinic department¹

Natalia A. Urakova — Cand. of Med. Sci., ophthalmologist, adult consulting and polyclinic department¹

Ekaterina A. Eremeeva — Cand. of Med. Sci., ophthalmologist, adult consulting and polyclinic department¹

Nargiz F. Fatulloeva — Cand. of Med. Sci., ophthalmologist, adult consulting and polyclinic department¹

Elena N. Egorova — Cand. of Med. Sci., ophthalmologist, adult consulting and polyclinic department¹

Svetlana I. Tolstik — Cand. of Med. Sci., ophthalmologist, adult consulting and polyclinic department¹

Margarita S. Ivanova — ophthalmologist, children consulting and polyclinic department¹

Zalina R. Hataгова — ophthalmologist, adult consulting and polyclinic department¹

Dmitry S. Belyaev — ophthalmologist, adult consulting and polyclinic department¹

For contacts: Inna V. Zolnikova,
innzolnikova@hotmail.com,
zolnikovainna@gmail.com



<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2025-18-4-57-61>

Assessment of retinal vessels and corneal endothelium alterations in acute and post-COVID-19

Muataz Hasan Jaaz¹, Ammar Adil Fahad²✉

¹ College of Medicine, University of Thi-Qar, Thi-Qar, 64001, Iraq

² College of Health and Medical Technology, Al-Ayen University, Nile Street, Thi-Qar, 64001, Iraq
muatazhasan@itq.edu.iq

*The COVID-19 pandemic, caused by SARS-CoV-2, has shown significant systemic effects beyond the respiratory system, including ophthalmologic complications. The purpose of the study is to assess alterations in retinal vessels and corneal endothelium in patients with acute and post-COVID-19 infection. **Material and methods.** A prospective observational study was conducted at Al-Hussain Teaching Hospital in Iraq at two years 2021–2022, including 50 adult patients (56 % male) aged 61.7 ± 12.5 years with confirmed COVID-19 by PCR testing. Common comorbidities included hypertension (30 %), smoking (26 %), and diabetes mellitus (16 %). Comprehensive ophthalmologic examinations were performed, including retinal imaging and specular microscopy. Clinical and laboratory data were collected and analyzed using SPSS version 26.0. **Results.** Significant laboratory changes were observed between acute and post-acute phases, indicating an inflammatory response during acute infection. Retinal alterations improved significantly post-acute COVID-19, with reductions in retinal hemorrhage, vessels tortuosity, and veins dilatation. Specular microscopy showed improvements in cell density, average cell area, coefficient of variation, and hexagonality. **Conclusion.** COVID-19 has significant impacts on retinal and corneal health, with notable improvements post-infection. These findings highlight the need for on-going ophthalmologic monitoring in COVID-19 patients to manage and mitigate long-term ocular complications.*

Keywords: COVID-19; retinal vessels; corneal endothelium; ophthalmologic complications; SARS-CoV-2

Conflict of interests: there is no conflict of interests.

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

For citation: Jaaz M.H., Fahad A.A. Assessment of retinal vessels and corneal endothelium alterations in acute and post-COVID-19. Russian ophthalmological journal. 2025; 18 (4): 57–61. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2025-18-4-57-61>

Оценка изменений сосудов сетчатки и эндотелия роговицы при остром COVID-19 в постковидном периоде

Муатаз Хасан Джааз¹, Аммар Адил Фахад²✉

¹ Медицинский колледж, Университет Ти-Кар, Ти-Кар, 64001, Ирак

² Колледж здравоохранения и медицинских технологий, Университет Аль-Айен, ул. Нил, Ти-Кар, 64001, Ирак

*Пандемия COVID-19, вызванная SARS-CoV-2, ассоциирована со значительными системными эффектами за пределами дыхательной системы, в том числе с офтальмологическими осложнениями. Цель работы — оценить изменения сосудов сетчатки и эндотелия роговицы у пациентов при остром COVID-19 и в пост-ковидном периоде. **Материал и методы.** Проспективное наблюдательное исследование, проведенное в больнице Аль-Хуссейн в Ираке в течение 2021–2022 гг., включало 50 пациентов (56 % мужчин) в возрасте $61,7 \pm 12,5$ года с подтвержденным с помощью ПЦР-тестирования COVID-19. Сопутствующие заболевания включали гипертонию (30 %), курение (26 %) и сахарный диабет (16 %). Проведено комплексное офтальмологическое обследование, включая ретинальную визуализацию и зеркальную микроскопию. Клинические и лабораторные данные собраны и проанализированы с использованием SPSS версии 26.0. **Результаты.** В период между острой и пост-острой фазами наблюдались значительные лабораторные изменения, указывающие на воспалительную реакцию. В постковидном периоде состояние сетчатки значительно улучшилось, уменьшились ретинальные кровоизлияния, извилистость сосудов и расширение вен. Зеркаль-*

ная микроскопия показала улучшение в плотности и средней площади клеток, коэффициента вариации и гексагональности. **Заключение.** COVID-19 оказывает значительное влияние на состояние сетчатки и роговицы, при этом наблюдается заметное улучшение после инфицирования. Эти данные подчеркивают необходимость постоянного офтальмологического мониторинга пациентов с COVID-19 для диагностики и минимизации долгосрочных офтальмологических осложнений.

Ключевые слова: COVID-19; сосуды сетчатки; эндотелий роговицы; офтальмологические осложнения; SARS-CoV-2

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Джааз М.Х., Фахад А.А. Оценка изменений сосудов сетчатки и эндотелия роговицы при остром COVID-19 в постковидном периоде. Российский офтальмологический журнал. 2025; 18 (4): 57-61. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2025-18-4-57-61>

The COVID-19 pandemic, caused by the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), emerged in late 2019 in Wuhan, China, and rapidly spread worldwide, leading to unprecedented global health and economic challenges [1]. While initial studies primarily focused on the respiratory system, it became evident that the virus affects multiple organ systems, including the eyes. As the pandemic progressed, understanding the full spectrum of COVID-19's effects became crucial for comprehensive patient care.

A growing body of research has highlighted concerns regarding COVID-19-related ophthalmologic health problems [2]. Theories explaining virus transmission to the eyes include conjunctival droplet inoculation, migration of upper respiratory tract infection through the nasolacrimal duct, and hematogenous involvement of the lacrimal gland [3].

The angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) cellular receptor and transmembrane protease serine 2 (TMPRSS2) are expressed in the human cornea, retina, and conjunctival epithelium, facilitating the binding of SARS-CoV-2. This binding explains the emergence of ocular manifestations in COVID-19 infection [4, 5].

Ocular symptoms can develop shortly before the systemic symptoms of COVID-19, such as fever and cough [6]. Noted ophthalmologic symptoms of COVID-19 infection include dry eye, foreign body sensation, itching, blurred vision, conjunctivitis, chemosis, and photophobia [7]. Further ocular symptoms of COVID-19 infection include episcleritis, uveitis, retinal vascular changes, cotton wool spots, optic neuritis, cranial nerve palsy-related ocular motility imbalances, and transient accommodation imbalances [8, 9].

A Canadian study linked conjunctivitis to corneal subepithelial infiltrations, corneal epithelial defects, the development of tender preauricular lymphadenopathy, and conjunctival follicular response in COVID-19 cases [10].

This study aims to assess the alterations in retinal vessels and corneal endothelium in patients with acute and post-COVID-19 infection. By understanding these alterations, we hope to provide better diagnostic and therapeutic approaches for managing ophthalmologic complications associated with COVID-19.

MATERIAL AND METHODS

Study Design. This is a prospective observational study conducted to assess alterations in retinal vessels and corneal endothelium in patients with acute and post-COVID-19 infection. The study was carried out in the COVID-19 isolation unit at Al-Hussain Teaching Hospital in Iraq. The study was conducted from early January 2021 to the end of October 2022.

Population. Adult patients (18 years or older) who were confirmed to have COVID-19 infection.

Inclusion criteria. Adult patients (18 years or older), confirmed COVID-19 infection by PCR testing, underwent a chest

computer tomography (CT) scan, and provided written informed consent to participate in the study.

Exclusion criteria. Patients under the age of 18, patients not confirmed to have COVID-19 infection by PCR testing, patients who did not undergo a chest CT scan, patients with unavailable clinical and laboratory data, patients with a history of ophthalmologic disorders (such as glaucoma, uveitis, amblyopia, strabismus, dry eye, keratoconus, corneal opacity) before COVID-19 infection, and patients using topical ophthalmic drops.

Clinical and laboratory data collection. Full history was taken from all participants, including gender and age, as well as past medical history, which encompassed major illnesses and comorbidities. A detailed clinical examination was performed, and COVID-19 patients' laboratory parameters were collected.

Retinal imaging and analysis. Participants underwent pupil dilation of both eyes using mydriatic drops (Tropicamide 1%) 15 minutes before the acquisition of retinal images. Two pairs of fundus photos were taken for each participant, one for each eye, using the Digital Retinography System (DRS) fundus camera. Each set consisted of four photos with a 45° to 40° field of view and a resolution of 48 pixels/degree, with two centered on the macular area and two on the optic nerve head. The quality of fundus images was evaluated by two specialists. Retinal alterations and abnormalities were assessed using an automated retinal image analyzer.

Ophthalmologic examination. All subjects in the study underwent corrected visual acuity determinations, as well as anterior and posterior segment examinations. The number of corneal endothelial cells, cell area variation coefficient, and hexagonal cell percentage were evaluated and analyzed.

Specular microscopy. A non-contact specular microscope (Topcon SP1-P, Tokyo, Japan) was used to evaluate the central endothelium of the cornea. Measurements were taken by a single examiner. The procedure for specular microscopy involved taking three panoramic images of the central cornea in panoramic mode, which the device then combined to obtain a complete analysis of the central corneal endothelium.

Statistical analysis. For all statistical analyses, SPSS version 26.0 (Chicago, IL, USA) was used. Descriptive statistics for continuous variables included the mean, standard deviation (SD), and ranges, as appropriate. The percentage prevalence of demographic qualitative variables was noted.

RESULTS

The study population consisted of 50 participants with a mean age of 61.7 ± 12.5 years, ranging from 24 to 93 years. Gender distribution showed a slight male predominance, with 56 % males and 44 % females. The prevalence of comorbidities among the participants is summarized in Table 1, highlighting hypertension as the most common (30 %), followed by smoking (26 %), and diabetes mellitus (16 %). Dyslipidemia was present in 12 % of the population, while heart disease and severe

COVID-19 were observed in 6 % and 8 % of participants, respectively. These demographic and clinical characteristics, detailed in Table 1, align with existing literature, underscoring the higher vulnerability of older adults and the significant role of comorbidities in COVID-19 severity.

Laboratory results showed significant changes between acute and post-acute COVID-19 phases. Notably, there were significant differences in WBC, lymphocyte count, neutrophil count, PT, PTT, CRP, serum ferritin, D-dimer, and serum creatinine levels, indicating a marked inflammatory response during acute infection that subsided post-acute phase (Table 2). These findings highlight the increased vulnerability of older adults, the impact of comorbidities, and dynamic changes in laboratory markers throughout the disease.

Table 1. Demographic data and clinical features of the study population

Таблица 1. Демографические данные и клинические характеристики исследуемой популяции

Variables Показатели		Frequency Частота	Percentages Процент
Age, years Возраст, лет Mean \pm SD		61.7 \pm 12.5	
Sex Пол	Male Мужской	28	56.0
	Female Женский	22	44.0
Comorbidities Сопутствующие заболевания	Hypertension Гипертензия	15	30.0
	Diabetes mellitus Сахарный диабет	8	16.0
	Dyslipidemia Дислипидемия	6	12.0
	Heart disease Заболевания сердца	3	6.0
	Smoking Курение	13	26.0
	Severity of COVID-19 Тяжелый COVID-19	4	8.0

Retinal alterations improved significantly from acute to post-acute COVID-19 phases (Table 3). Retinal hemorrhage, vessels tortuosity, and veins dilatation decreased, and cotton wool spots disappeared. Mean artery and vein diameters also significantly decreased, indicating recovery and normalization of retinal features.

Specular microscopy showed significant improvements post-acute COVID-19 (Table 4). Cell density (CD) slightly increased ($p = 0.023$), average cell area (AVG) decreased ($p = 0.01$), coefficient of variation (CV) reduced ($p = 0.034$), and hexagonality improved ($p = 0.039$). Central corneal thickness (CCT) showed no significant change ($p = 0.21$).

Table 2. Laboratory results of the study group in acute and Post-COVID-19

Таблица 2. Лабораторные результаты исследуемой группы в остром периоде и после COVID-19

Variables Показатели	Acute COVID-19 Острый COVID-19	Post-acute COVID-19 Пост-острый COVID-19	p-value
WBC Лейкоциты ($4-11 \times 10^9$ L)	5.51 \pm 1.75	106.10 \pm 603.56	0.022
Lymphocyte count Лимфоциты ($1.5-3.5 \times 10^9$ L)	1.31 \pm 0.66	0.98 \pm 0.43	< 0.001
Neutrophil count Нейтрофилы ($2.5-7.5 \times 10^9$ L)	4.07 \pm 1.19	6.64 \pm 5.10	< 0.001
Platelets Тромбоциты ($150-450 \times 10^9$ L)	246.30 \pm 69.87	243.88 \pm 93.62	0.828
PT Протромбиновое время (9.4–12.5 S)	11.88 \pm 1.39	11.07 \pm 1.71	< 0.001
PTT Частичное тромбопластиновое время (25–37 S)	30.91 \pm 3.83	29.40 \pm 1.17	< 0.001
CRP С-реактивный белок (< 6 mg/L)	52.51 \pm 42.08	16.64 \pm 14.80	< 0.001
Serum ferritin Сывороточный ферритин (20–250 mg/L)	506.94 \pm 190.19	240.23 \pm 152.10	< 0.001
D dimer D димер ($>$)	0.90 \pm 2.01	0.35 \pm 0.14	< 0.001
Serum creatinine Сывороточный креатинин (0.7–1.2 mg/dL)	1.1 \pm 0.50	0.70 \pm 0.30	< 0.001

DISCUSSION

The mean age of our study population was 61.7 \pm 12.5 years. This aligns with a retrospective analysis indicating that middle-aged and older adults with COVID-19 are more vulnerable to the disease and have a higher mortality rate. In older populations, anatomical and physiological changes in the lungs and reduced defense barrier function are contributing factors [11].

Regarding gender distribution, 56 % of our study population were males. This finding is consistent with A. Invernizzi, et al. [12], where 68.7 % of the study population were men. However, B. Modjtahedi, et al. [13] reported opposite results, with 53.6 % of their study population being women, while exploring retinal vascular occlusions after COVID-19 infection.

Epidemiological studies worldwide have shown that males have higher illness and mortality rates than females. Females are generally more resistant to infections than males, possibly due to factors such as sex hormones, higher expression of ACE2 receptors in men, and lifestyle habits like higher smoking and drinking levels in men [14].

Our study results showed that hypertension (30 %), smoking (26 %), and diabetes mellitus (16 %) were the most common comorbidities. This is in agreement with J. Yang, et al. [15] meta-analysis, which

Table 3. Retinal alterations of the study group in acute and post-COVID-19
Таблица 3. Изменения сетчатки в исследуемой группе при остром COVID-19 и в постковидном периоде

Variables Показатели	Acute COVID-19 Острый COVID-19 n = 92	Post-acute COVID-19 Постковидный период n = 92	p-value
Retinal hemorrhage Ретинальные кровоизлияния	19 (20.6 %)	2 (2.17 %)	0.0009
Cotton wool spots Белые ватообразные очаги	3 (3.26 %)	0 (0.0 %)	0.5
Vessel's tortuosity Извитость сосудов	15 (16.3 %)	6 (6.52 %)	0.03
Veins dilatation Расширение вен	19 (20.6 %)	6 (6.52 %)	0.007
Mean artery diameter Средний диаметр артерий	93.43 ± 1.22	89.21 ± 3.34	< 0.001
Mean vein diameter Средний диаметр вен	139.01 ± 4.14	134.86 ± 5.35	< 0.001

Note. n — number of eyes.

Примечание. n — число глаз.

Table 4. Specular microscopic results of the study group in acute and post-COVID-19
Таблица 4. Результаты зеркальной микроскопии исследуемой группы при остром COVID-19 и в постковидном периоде

Variables Показатели	Acute COVID-19 Острый COVID-19	Post-acute COVID-19 Постковидный период	p-value
CD, cells/mm ² Плотность клеток, клеток/мм ²	2424 ± 369	2446 ± 363	0.023
AVG, μm ² Площадь средних клеток, мкм ²	423 ± 132	356 ± 64	0.01
CV, % Коэффициент вариации, %	38.45 ± 18.60	30.55 ± 13.86	0.034
Hexagonality, % Гексагональность, %	70.15 ± 25.32	77.28 ± 104.71	0.039
CCT, μm Центральная толщина роговицы, мкм	531 ± 39	522 ± 39	0.21

Note. CD — mean cell density, AVG — mean cell area, CV — mean coefficient of variation, CCT — central corneal thickness.

found hypertension (21.1 %) and diabetes (9.7 %) to be prevalent comorbidities.

Smoking has long been known to harm lung health and increase susceptibility to infections. N. Çetin Kargin [16] found that 72.03% of COVID-19 patients were current smokers.

According to P. Wu, et al. [17], ocular symptoms are more prevalent among patients with severe systemic disease who have abnormal blood and inflammatory measurements. SARS-CoV-2 viral RNA has been found in the retina [18], and alterations in retinal vessels can reflect systemic vascular changes [12]. P. Marinho, et al. [19] first reported retinal changes associated with COVID-19, specifically hyper-reflective changes in the inner retina. L. Pereira, et al. [20] in Brazil observed peripheral retinal hemorrhages, macular hyperpigmentation, retinal sectoral pallor, peripapillary flame-shaped hemorrhages, hard exudates, and cotton wool spots in 55.6 % of their patients.

Hypercoagulability, a documented effect in COVID-19 patients, may contribute significantly to retinal findings. Coagulopathy in COVID-19 has been linked to direct viral infection and endothelial cell damage, complement-mediated endothelial injury, microangiopathy, and local thrombus formation. In our study, cotton wool spots were recorded in 3 out of 92 eyes. M. Landecho, et al. [21] found similar results, with six out of 27 asymptomatic participants with previous COVID-19 infection having cotton wool spots.

M. Abrishami, et al. [22] observed increased retinal thickness in COVID-19 patients, although their comparison to age-matched controls did not reach statistical significance. They also reported changes in retinal microvasculature in patients who recovered from COVID-19 [23].

At baseline, mean artery diameter (MAD) and mean vein diameter (MVD) were significantly higher in COVID-19 patients compared to unexposed subjects ($p < 0.0001$). Both MAD and MVD significantly decreased in COVID-19 patients at follow-up ($p < 0.0001$) [12]. M. Pirraglia, et al. [24] found no retinal manifestations in COVID-19 patients, except for one patient diagnosed with probable fungal retinitis. A. Invernizzi, et al. [25] compared 54 COVID-19 patients to 133 controls and found higher rates of retinal hemorrhages and cotton wool spots, as well as increased MAD and MVD in COVID-19 patients.

N. Patel, et al. [26] reported retinal hemorrhage in 27.1 % ($n = 13$) of 48 eyes that underwent color fundus photography, optic disc edema in 2.1 % ($n = 1$), and no cotton wool spots. R. Sim, et al. [27] found retinal microvascular signs in 11.6 % of young COVID-19 patients.

Our results align with A. Invernizzi, et al. [12], who found that most retinal changes disappeared six months after the disease resolved, suggesting a possible link with the generalized inflammatory and pro-coagulant status seen in acute COVID-19.

L. Jiang, et al. [28] presented a case of acute bilateral corneal decompensation caused by COVID-19 pneumonia and prolonged ICU ventilation.

SARS-CoV-2 enters via the ACE2 receptor, which is downregulated in COVID-19. Human ocular surface cells, including the cornea, contain ACE2 receptors. Upregulation of inflammatory cascades in ACE2-deficient mouse models results in corneal haze, edema, and ocular surface inflammation.

The higher central corneal thickness (CCT) observed in the COVID-19 group in S. Erdem, et al. [29] could be attributed to impaired endothelial cell function caused by immune dysregulation and the pro-inflammatory effects seen in these patients. Their results agreed with our findings, showing a reduction in the number of endothelial cells and hexagonal cells (polymorphism), as well as an increase in the cell area variation coefficient (polymegatism) and the average cell area.

The cross-sectional design of the research, conducted in a single center on a relatively limited group of participants, is a limitation of this study. These results should be investigated further in future large-scale, multi-center, long-term studies.

CONCLUSION

This study highlights significant alterations in retinal vessels and corneal endothelium in patients with acute and post-COVID-19 infection. The findings indicate an inflammatory response during the acute phase, with marked improvements post-acute phase. Retinal hemorrhage, vessels tortuosity, and veins dilatation decreased significantly,

and improvements in specular microscopic results were observed. These results underscore the importance of continued ophthalmologic monitoring and care for COVID-19 patients to address potential long-term ocular complications. Future research should focus on larger, multi-center studies to further validate these findings and explore the underlying mechanisms.

References/Литература

1. Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020; 579 (7798): 270–3. doi: 10.1038/s41586-020-2951-z
2. Seah I, Agrawal R. Can the Coronavirus disease 2019 (COVID-19) affect the eyes? A review of Coronaviruses and ocular implications in humans and animals. *Ocul Immunol Inflamm*. 2020 Apr 2; 28 (3): 391–5. doi: 10.1080/09273948.2020.1738501
3. Ali MJ. The SARS-CoV-2, tears, and ocular surface debate: What we know and what we need to know. *Indian J Ophthalmol*. 2020 Jul; 68 (7): 1245–6. doi: 10.4103/ijoo.IJO_1881_20
4. Ziegler CGK, Allon SJ, Nyquist SK, et al. SARS-CoV-2 receptor ACE2 is an interferon-stimulated gene in human airway epithelial cells and is detected in specific cell subsets across tissues. *Cell*. 2020 May 28; 181 (5): 1016–35.e19. doi: 10.1016/j.cell.2020.04.035
5. Zhong Y, Wang K, Zhu Y, et al. Ocular manifestations in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis*. 2021 Nov–Dec; 44: 102191. doi: 10.1016/j.tmaid.2021.102191
6. Karimi S, Arabi A, Shahraki T, Safi S. Detection of severe acute respiratory syndrome Coronavirus-2 in the tears of patients with Coronavirus disease 2019. *Eye*. 2020: 1220–3. <https://doi.org/10.1038/s41433-020-0965-2>
7. Ho D, Low R, Tong L, et al. COVID-19 and the ocular surface: a review of transmission and manifestations. *Ocul Immunol Inflamm*. 2020 Jul 3; 28 (5): 726–34. doi: 10.1080/09273948.2020.1772313
8. Aggarwal K, Agarwal A, Jaiswal N, et al. Ocular surface manifestations of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2020 Nov 5; 15 (11): e0241661. doi: 10.1371/journal.pone.0241661
9. Sen S, Kannan NB, Kumar J, et al. Retinal manifestations in patients with SARS-CoV-2 infection and pathogenetic implications: a systematic review. *Int Ophthalmol*. 2021; 1–14.
10. 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 Aug; 55 (4): e125–e129. doi: 10.1016/j.jcjo.2020.03.003
11. Liu K, Chen Y, Lin R, Han K. Clinical features of COVID-19 in elderly patients: a comparison with young and middle-aged patients. *J Infect*. 2020 Jun; 80 (6): e14–e18. doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.005
12. Invernizzi A, Schiuma M, Parrulli S, et al. Retinal vessels modifications in acute and post-COVID-19. *Sci Rep*. 2021; 11 (1): 19373. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-98873-1>
13. Modjtahedi BS, Do D, Luong TQ, et al. Changes in the incidence of retinal vascular occlusions after COVID-19 diagnosis. *JAMA Ophthalmol*. 2022 May 1; 140 (5): 523–7. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2022.0632
14. Bwire GM. Coronavirus: Why men are more vulnerable to Covid-19 than women. *SN Compr Clin Med*. 2020; 2 (7): 874–6. doi: 10.1007/s42399-020-00341-w
15. Yang J, Zheng Y, Gou X, et al. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2020 May; 94: 91–5. doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.017
16. Çetin Kargin N. The effect of smoking on COVID-19-linked biomarkers in hospitalized patients with COVID-19. *J Clin Lab Anal*. 2021 Oct; 35 (10): e23983. doi: 10.1002/jcla.23983
17. 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 May 1; 138 (5): 575–8. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2020.1291
18. Casagrande M, Fitzek A, Puschel K, et al. Detection of SARS-CoV-2 in human retinal biopsies of deceased COVID-19 patients. *Ocul Immunol Inflamm*. 2020 Jul 3; 28 (5): 721–5. doi: 10.1080/09273948.2020.1770301
18. Marinho P, Marcos A, Romano A, et al. Retinal findings in hospitalised patients with severe COVID-19. *Lancet*. 2020 May 23; 395 (10237): 1610. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31014-X
20. Pereira LA, Soares LCM, Nascimento PA, et al. Retinal findings in hospitalised patients with severe COVID-19. *Br J Ophthalmol*. 2022 Jan; 106 (1): 102–5. doi: 10.1136/bjophthalmol-2020-317576
21. Landecho MF, Yuste JR, Gándara E. COVID-19 retinal microangiopathy as an in vivo biomarker of systemic vascular disease? *J Intern Med*. 2021 Jan; 289 (1): 116–20. doi: 10.1111/joim.13156
22. Abrishami M, Emamverdian Z, Shoebi 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 Feb; 56 (1): 24–30. doi: 10.1016/j.jcjo.2020.11.006
23. Abrishami M, Tohidinezhad F, Emamverdian Z, et al. Macular thickness and volume assessed by spectral-domain optical coherence tomography in patients with coronavirus disease 2019: a case-control study. *Int Ophthalmol*. 2021; 41 (5): 1703–10. doi: 10.21203/rs.3.rs-133611/v1
24. Pirraglia MP, Ceccarelli G, Cerini A, et al. Retinal involvement and ocular findings in COVID-19 pneumonia patients. *Sci Rep*. 2020; 10 (1): 17419. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-74446-6>
25. 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
26. Patel NS, Moon JY, Katz R, et al. Retrospective analysis of retinal imaging in COVID-19 positive patients at a tertiary eye care center. *Clin Ophthalmol*. 2021 Sep 3; 15: 3727–31. doi: 10.2147/OPHTH.S309346
27. Sim R, Cheung G, Ting D, et al. Retinal microvascular signs in COVID-19. *Br J Ophthalmol*. 2022 Sep; 106 (9): 1308–12. doi: 10.1136/bjophthalmol-2020-318236
28. Jiang L, Yang Y, Gandhewar J. Bilateral corneal endothelial failure following COVID-19 pneumonia. *BMJ Case Rep*. 2021 Sep 20; 14 (9): e242702. doi: 10.1136/bcr-2021-242702
29. Erdem S, Karahan M, Ava S, et al. Examination of the effects of COVID-19 on corneal endothelium. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2021 Aug; 259 (8): 2295–300. doi: 10.1007/s00417-021-05259-0

Author's contribution: Muataz Hasan Jaaz — conceptualization, data curation, investigation, methodology, project administration, resources, software, supervision, validation, visualization, writing original draft and review, editing; Ammar Adil Fahad — conceptualization, data curation, methodology, project administration, resources, software, supervision, validation, writing original draft and review, editing.

Вклад авторов в работу: М.Х. Джааз — концептуализация, сбор данных, исследование, методология, администрирование проекта, ресурсы, программное обеспечение, контроль, валидация, визуализация, написание и редактирование статьи; А.А. Фахад — концептуализация, сбор данных, методология, администрирование проекта, ресурсы, программное обеспечение, контроль, валидация, написание и редактирование статьи.

Originally received: 13.09.2024. Final revision: 07.10.2024. Accepted: 08.10.2024

Поступила: 13.09.2024. Переработана: 07.10.2024. Принята к печати: 08.10.2024

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

College of Medicine, University of Thi-Qar, Thi-Qar, 64001, Iraq
Muataz Hasan Jaaz — M.B.Ch.B, F.I.C.M.S., surgeon and lecturer of ophthalmology, department of surgery
College of Health and Medical Technology, Al-Ayen University, Nile Street, Thi-Qar, 64001, Iraq

Ammar Adil Fahad — optometrist, teaching staff, department of optics

For contacts: Ammar Adil Fahad,
muatazhasan@itq.edu.iq

Медицинский колледж, Университет Ти-Кар, Ти-Кар, 64001, Ирак
Муатаз Хасан Джааз — бакалавр медицины и хирургии, хирург и преподаватель офтальмологии, кафедра хирургии

Колледж здравоохранения и медицинских технологий, Университет Аль-Айен, улица Нил, Ти-Кар, 64001, Ирак

Аммар Адиль Фахад — оптометрист, преподаватель кафедры оптики

Для контактов: Аммар Адиль Фахад,
muatazhasan@itq.edu.iq



<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2025-18-4-62-67>

Contrast sensitivity and photostress recovery time in diabetics with and without diabetic retinopathy

Faiza Hussain¹, Maryam Firdous¹✉, Saif Ullah¹, Sadaf Qayyum¹, Mutahir Shah², Faheem Ullah Khan¹

¹ Pakistan Institute of Ophthalmology, Al-Shifa Trust Eye Hospital Rawalpindi, 4600, Pakistan

² KRL Hospital, Muhammad Tufail Niazi Rd, G-9 Mauve Area G 9/1 G-9, Islamabad, 44000, Pakistan

instructor_optometry@pio.edu.pk

*Diabetes mellitus (DM) is a major public health concern and a leading cause of diabetic retinopathy (DR), a condition that can lead to vision impairment and blindness. Early detection of retinal changes is essential in preventing vision loss. **Purpose.** This study investigates the relationship between photo-stress recovery time (PSRT) and contrast sensitivity (CS) in diabetic patients with and without DR compared to healthy controls. **Material and methods.** A hospital-based comparative cross-sectional study was conducted at Al-Shifa Trust Eye Hospital, Rawalpindi, Pakistan. A total of 60 participants (age range: 40–75 years) were included, comprising 40 diabetic individuals (20 with DR and 20 without DR) and 20 healthy controls. Visual acuity, CS (using the Pelli — Robson chart), and PSRT (using a direct ophthalmoscope) were assessed. The correlation between DR and PSRT/CS was analyzed using the Spearman's correlation test, with a significance level set at $p < 0.05$. **Results.** The study found significantly lower CS and prolonged PSRT in diabetic individuals compared to controls ($p < 0.05$). Diabetic individuals with DR showed the most significant delay in PSRT. A weak negative correlation was observed between CS and DR, and a moderate positive correlation was found between PSRT and DR ($p < 0.05$). **Conclusions.** PSRT is significantly prolonged in diabetic patients, particularly those with DR, compared to non-diabetic controls. The results suggest that PSRT could serve as a reliable and simple clinical tool for early detection of DR, potentially aiding in the prevention of vision loss. Further studies with larger sample sizes are needed to explore mechanisms and therapeutic interventions to improve PSRT and CS in diabetic retinopathy patients.*

Keywords: diabetes; diabetic retinopathy; contrast sensitivity; photostress recovery time

Conflict of interests: there is no conflict of interests.

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

For citation: Hussain F., Firdous M., Ullah S., Qayyum S., Shah M., Ullah Khan F. Contrast sensitivity and photostress recovery time in diabetics with and without diabetic retinopathy. Russian ophthalmological journal. 2025; 18 (4): 62-7. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2025-18-4-62-67>

Контрастная чувствительность и время восстановления после фотостресса у больных диабетом с диабетической ретинопатией и без нее

Файза Хуссейн¹, Марьям Фирдоус¹✉, Саиф Уллах¹, Садаф Кайюм¹, Мутахир Шах², Фахим Уллах Хан¹

¹ Пакистанский институт офтальмологии, Глазная больница Al-Shifa Trust, Равалпинди, 4600, Пакистан

² Больница KRL, ул. Мухаммада Туфаила Ниази, район G-9 Mauve, G 9/1 G-9, Исламабад, 44000, Пакистан

*Сахарный диабет (СД) является серьезной проблемой общественного здравоохранения и одной из основных причин диабетической ретинопатии (ДР) — заболевания, которое может привести к ухудшению зрения и слепоте. Раннее выявление изменений сетчатки имеет решающее значение для предотвращения потери зрения. **Цель работы** — изучение взаимосвязи между временем восстановления после фотостресса (ВВПФ) и контрастной чувствительностью (КЧ) у пациентов с СД и ДР и без нее в сравнении со здоровыми лицами группы контроля. **Материал и методы.** Сравнительное поперечное исследование проведено на*

базе глазной больницы *Al-Shifa Trust, Равалпинди, Пакистан*. Всего включено 60 участников в возрасте от 40 до 75 лет, включая 40 лиц с СД (20 с ДР и 20 без ДР) и 20 лиц группы контроля. Оценивались острота зрения, КЧ с использованием таблицы Пелли — Робсона и ВВПФ с использованием прямого офтальмоскопа. Корреляция между ДР и ВВПФ/КЧ анализировалась с использованием корреляционного теста Спирмена с уровнем значимости $p < 0,05$. **Результаты.** У лиц с СД выявлена значительно более низкая КЧ и более продолжительное, чем в контроле, ВВПФ ($p < 0,05$). У лиц с СД и ДР наблюдалась наиболее значительная задержка ВВПФ. Между КЧ и ДР наблюдалась слабая отрицательная корреляция, а между ВВПФ и ДР — умеренная положительная ($p < 0,05$). **Заключение.** У пациентов с СД, особенно с ДР, ВВПФ значительно выше, чем в контроле без СД. ВВПФ может служить надежным и простым клиническим инструментом для раннего выявления ДР, потенциально способствующим предотвращению потери зрения. Необходимы дальнейшие исследования с более обширной выборкой для изучения механизмов и разработки терапевтических вмешательств, направленных на повышение ВВПФ и КЧ у пациентов с ДР.

Ключевые слова: диабет; диабетическая ретинопатия; контрастная чувствительность; время восстановления после фотостресса

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Хуссейн Ф., Фирдоус М., Уллах С., Кайюм С., Шах М., Уллах Хан Ф. Контрастная чувствительность и время восстановления после фотостресса у больных диабетом с диабетической ретинопатией и без нее. Российский офтальмологический журнал. 2025; 18(4): 62-7. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2025-18-4-62-67>

Diabetes mellitus (DM) is a major public health concern associated with impaired metabolism of carbohydrates, proteins, and fats [1, 2]. By 2030, an estimated 9.2 million individuals in Pakistan are likely to have DM [3]. This metabolic disorder primarily involves insulin, a hormone essential for blood glucose regulation. In DM, glucose accumulates in the blood, leading to microvascular complications in major organs, including the retina [4]. Diabetic retinopathy (DR) is a leading cause of avoidable blindness globally, with one in ten type 2 DM patients at risk of vision-threatening retinopathy [5].

Photo-stress recovery time (PSRT) measures how long the macula takes to recover normal function after exposure to bright light. This process, disrupted by the bleaching of retinal pigments, is evaluated in seconds using a stopwatch [6]. Factors such as age, sex, and duration of light exposure influence PSRT, which is prolonged in conditions like DR, central serous chorioretinopathy, and age-related macular degeneration. Normative values for males are 30–40 sec, increasing with age and higher in females by 5–8 sec [6, 7].

Early detection of maculopathy in diabetes through simple outpatient tests is crucial to prevent vision loss. This study explores the relationship between PSRT and DR and its impact on contrast sensitivity (CS) in diabetic and non-diabetic individuals.

MATERIAL AND METHODS

This hospital-based comparative cross-sectional study was conducted in the Retina Department of Al-Shifa Trust Eye Hospital, Rawalpindi, Pakistan.

After obtaining approval from the Institutional Review Board (IRB), the study adhered to ethical guidelines outlined in the Helsinki Declaration. Verbal informed consent was obtained from the participants prior to their inclusion in the study. A comprehensive history was recorded using a pre-designed proforma, capturing details such as demographic information, ocular and medical history, DM duration, and treatment.

Eligible participants included diabetic patients with a disease duration of 5 years or more, aged 40 to 75 years, and a best-corrected visual acuity (BCVA) of at least 6/12 on Snellen chart, as well as those with cataracts classified as grade-1 or less according to the Lens Opacification Classification System (LOCS). Exclusion criteria encompassed individuals with BCVA below 6/12 on

Snellen chart, raised intraocular pressure, glaucoma, maculopathy, age-related macular degeneration, diabetic macular edema, or retinal detachment.

A total of 60 individuals participated in the study. The mean age of the subjects included in the study was found to be 55.40 ± 10.36 years ranging from 40 to 75 years. Moreover both genders were included in the study in which 30% ($n = 18$) were males and 70% ($n = 42$) were females.

Out of 60 individuals who participated in the study, 66.7% ($n = 40$) were having DM whereas 33.3% ($n = 20$) were having no history of DM. Out of 40 diabetics, 20 presented with DR (50%). 40% of the diabetics were having DM for less than 5 years whereas 60% had DM for more than 10 years duration.

Healthy controls aged 40 to 75 years with a BCVA of 6/6 on Snellen chart in both eyes were recruited.

Participants underwent a series of assessments, beginning with visual acuity measurement using a Snellen chart at a distance of 6 m (Fig. 1). Refraction, slit-lamp examination, tonometry, and posterior segment evaluation with a 90-D lens were performed. CS was assessed using the Pelli — Robson chart at a 1-meter distance in a controlled lighting environment. The lowest contrast level at which the participants recognized the optotypes was recorded (Fig. 2).

For PSRT assessment, a fully charged direct ophthalmoscope set at maximum brightness was positioned 5 cm nasally from the eye being tested. The ophthalmoscope's light was projected onto the macula for 30 sec in a dimly lit room. During the procedure, fixation was ensured, and frequent blinking or dermatochalasis was managed. After light removal, participants were instructed to read the Pelli — Robson chart, and the time taken to return to baseline contrast sensitivity was recorded using a stopwatch. The process was repeated for both eyes (Fig. 3, A, B).

Statistics. The data was collected and analyzed to compare the outcomes among the study groups. The mean and standard deviation was reported for continuous variables whereas for the categorical variables, frequencies and percentages were reported. The data was not normally distributed, so to compare the mean CS and PSRT of the groups (diabetics with controls, and non-diabetics with controls) Mann — Whitney U-test was used whereas to find the correlation of DR with CS and PSRT Spearman's correlation was used with p -value ≤ 0.05 considered as significant.



Fig. 1. Measurement of visual acuity with Snellen chart
Рис. 1. Измерение остроты зрения с помощью таблицы Снеллена

RESULTS

The uncorrected visual acuity (UCVA) and BCVA among cases was less as compared to control group in both the eyes. The details are given in Table 1.

The contrast sensitivity among the cases was significantly less as compared to that of controls in both the right and the left eye ($p = 0.000$). On the other hand, PSRT was observed to be significantly higher among cases than in controls ($p = 0.000$). The details are given in Table 2.

A significant weak negative correlation was observed between CS and DR ($p = 0.000$), whereas a significant weak

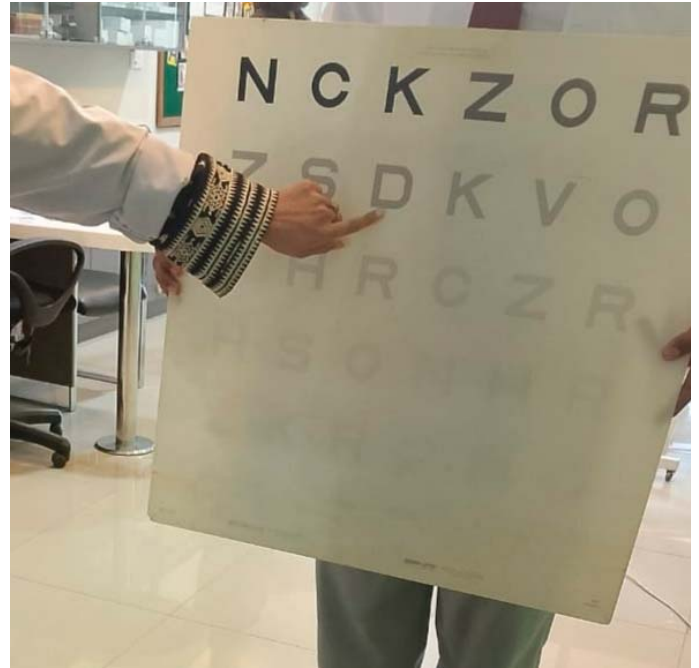


Fig. 2. Contrast sensitivity measurement using Pelli-Robson chart
Рис. 2. Измерение контрастной чувствительности с использованием таблицы Пелли — Робсона



Fig. 3. Photostress recovery time measurement. Explanation in the text

Рис. 3. Определение времени восстановления после фотостресса. А — полностью заряженный прямой офтальмоскоп, установленный на максимальную яркость, располагался на расстоянии 5 см от исследуемого глаза с носовой стороны. Свет офтальмоскопа проецировался на макулу в течение 30 с в слабо освещенном помещении; В — после отключения света участникам предъявляли таблицу Пелли — Робсона, а время, необходимое для возвращения к исходному уровню контрастной чувствительности, фиксировалось с помощью секундомера

Table 1. Descriptive statistics of visual acuity (VA, Snellen equivalent) of non-diabetic and diabetic group**Таблица 1.** Острота зрения (ОЗ) пациентов с сахарным диабетом (СД) и диабетической ретинопатией (ДР) и без нее

VA ОЗ	Controls Контроль				Diabetics without DR СД без ДР				Diabetics with DR СД с ДР				
	OD		OS		OD		OS		OD		OS		
	f	%	f	%	f	%	f	%	f	%	f	%	
Uncorrected Некорригированная													
6/6–6/9	18	90	19	95	11	55	8	40	3	15	3	15	
6/12–6/24	2	10	1	5	9	45	12	60	16	80	16	80	
6/36–6/60	–	–	–	–	–	–	–	–	1	5	1	5	
Best corrected Максимальная корригированная													
6/6–6/9	20	100	20	100	16	80	16	80	6	30	5	25	
6/12–6/24	–	–	–	–	4	20	4	20	14	70	15	75	
6/36–6/60	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	

positive correlation was found between PSRT and DR ($p = 0.000$). The details are given in Table 3.

DISCUSSION

This study was conducted on a total of 60 individuals including 20 non-diabetics and 40 diabetics evenly divided into two groups (with and without DR). The mean age of the individuals included in the study was 55.40 ± 10.36 years (range = 40–75 years). The mean CS and PSRT of the cases was significantly different from that of control group ($p = 0.000$). In the present study, the contrast sensitivity measurements were found to be less in diabetics with and without DR in comparison to controls ($p = 0.000$). The findings of the study were consistent to those reported in the previous studies. S. Safi, et al. [8] reported a uniform loss of CS at all frequencies among diabetics without DR ($p < 0.05$). M. Firdous, et al. [9] also found similar results and reported a reduced CS in early non-proliferative diabetic retinopathy cases in comparison to healthy controls ($p = 0.001$). P. Chande, et al. [10] also observed contrast sensitivity in diabetics to be less than non-diabetics ($p < 0.001$). Similar findings were reported by S. Pramanik, et al. [11] who observed reduced CS among diabetics with and without DR in comparison to healthy non-diabetics ($p < 0.05$). S. Sooryanarayana, M. Hairol [12] also reported similar results. A lower contrast sensitivity function was found in diabetics with DR as compared to those without any evident retinopathy ($p = 0.004$).

In the present study, the PSRT was observed to be delayed in diabetics with and without DR when compared to healthy controls. The results were found to be comparable to those reported in other studies. U. Ubani, et al. [13] reported that the PSRT was longer in diabetics with DR when compared to healthy individuals ($p = 0.000$). The results of our study are in accordance with the results reported in a recent study.

Table 2. Contrast sensitivity and photostress recovery time in diabetics and controls**Таблица 2.** Контрастная чувствительность и время восстановления после фотостресса у пациентов с СД и в группе контроля

Eye Глаз	Diabetics/Control СД/Контроль	Mean \pm SD	Mann – Whitney U-test	p-value
Contrast Sensitivity Контрастная чувствительность				
OD	Controls Контроль	1.64 \pm 0.10		0.000
	Diabetics with no DR СД без ДР	1.33 \pm 0.15	14.000	
	Diabetics with DR СД с ДР	1.22 \pm 0.19	2.500	
OS	Controls Контроль	1.65 \pm 0.08		0.000
	Diabetics with no DR СД без ДР	1.33 \pm 0.12	3.500	
	Diabetics with DR СД с ДР	1.16 \pm 0.16	0.500	
Photostress Recovery Time Время восстановления после фотостресса				
OD	Controls Контроль	36.30 \pm 6.10		0.000
	Diabetics with no DR СД без ДР	58.85 \pm 10.24	389.000	
	Diabetics with DR СД с ДР	77.00 \pm 18.35	400.000	
OS	Controls Контроль	36.75 \pm 5.50		0.000
	Diabetics with no DR СД без ДР	61.70 \pm 10.63	396.500	
	Diabetics with DR СД с ДР	83.25 \pm 20.86	400.000	

The diabetics showed a significantly longer PSRT than in emmetropic controls ($p < 0.05$) [14].

The results of the present study were found to be different from those reported by A. Baptista, et al. [15], J. Loughman, et al. [16]. A. Baptista, et al. [15] reported faster recovery time as compared to controls ($p = 0.012$), while J. Loughman, et al. [16] observed no significant difference in PSRT values between both groups.

PSRT has been reported to be a reliable test for macular function [17]. In 2001, R. Grott, S. Chung [18] demonstrated that using low-contrast charts to measure PSRT could be a useful clinical tool for assessing macular function. The present study

Table 3. Correlation of contrast sensitivity and photostress recovery time with diabetic retinopathy

Таблица 3. Корреляции контрастной чувствительности и времени восстановления после фотостресса с наличием диабетической ретинопатии

Eye Глаз	r	p-value
Contrast Sensitivity Контрастная чувствительность		
OD	-0.534	0.00
OS	-0.654	0.00
Photostress recovery time Время восстановления после фотостресса		
OD	0.647	0.00
OS	0.657	0.00

data showed significant reduction in PSRT in those with diabetic retinopathy as compared to non-diabetics. The standard measure for PSRT through direct ophthalmoscopy in individuals aged 50 years or younger is established at 35 sec [18]. Our findings in the control group align with this norm, while our study indicates a prolonged PSRT in diabetic group. The data reveals a noteworthy delay of 31.63 sec in right eye and 36.04 sec in left eye in macular recovery time among individuals with diabetes in comparison to the control group with the same age. The present study shows positive moderate significant correlation ($p = 0.00$, $p < 0.05$) between PSRT and DR with correlation coefficient 0.647 for right eye and 0.657 for left eye. It is postulated that if a diabetic individual responds to the PSRT less than 47 sec, that person behaves similarly to a normal individual and is consequently at minimal risk of developing retinopathy. Conversely, if the response time exceeds 47 sec, the individual is considered at a high risk of developing retinopathy [6].

This study aimed to identify whether PSRT can serve as a useful clinical marker for evaluating retinal health in diabetic individuals with and without retinopathy. The outcomes of this research could have implications for the early detection and management of DR. The study's findings will contribute to a better understanding of the relationship between PSRT, contrast sensitivity, and retinal health. If a strong correlation is established, PSRT may become a valuable tool for clinicians in monitoring diabetic individuals and potentially aiding in early intervention to prevent or mitigate retinopathy-related vision loss. Additionally, the results may contribute to the development of better diagnostic and therapeutic strategies for managing diabetic eye complications.

The strength of this study is that the tests utilized are easily available in ophthalmic and optometric centers. Future studies could develop deeper into the underlying mechanisms and explore novel interventions to enhance PSRT and CS in DR patients, ultimately improving their quality of life.

This study had certain limitations. The study's sample size may be limited due to constraints such as time and resources, which could impact the generalizability of the findings. The study may not account for environmental factors such as ambient light conditions, which could impact both PSRT and CS function outcomes. The study may focus primarily on DM and retinopathy, potentially overlooking the impact of other ocular conditions that could contribute to variations in PSRT and CS function.

CONCLUSION

The current study concluded that PSRT is prolonged in patients having DR as compared to diabetics without retinopathy and non-diabetic subjects. Moreover, the findings of this study can lead to improved clinical assessments and interventions for individuals at risk of DR, ultimately contributing to better eye health and quality of life for diabetic patients.

References/Литература

1. Yan Y, Wu T, Zhang M, et al. Prevalence, awareness and control of type 2 diabetes mellitus and risk factors in Chinese elderly population. *BMC Public Health*. 2022 Jul 19; 22 (1): 1382. doi: 10.1186/s12889-022-13759-9
2. Vallianou NG, Geladari EV, Kounatidis D, et al. Diabetes mellitus in the era of climate change. *Diabetes Metab*. 2021 Jul; 47 (4): 101205. doi: 10.1016/j.diabet.2020.10.003
3. Aamir AH, Ul-Haq Z, Mahar SA, et al. Diabetes prevalence survey of Pakistan (DPS-PAK): prevalence of type 2 diabetes mellitus and prediabetes using HbA1c: a population-based survey from Pakistan. *BMJ open*. 2019 Feb 1; 9 (2): e025300.
4. Haw JS, Shah M, Turbow S, et al. Diabetes complications in racial and ethnic minority populations in the USA. *Curr Diab Rep*. 2021 Jan 9; 21 (1): 2. doi: 10.1007/s11892-020-01369-x
5. Kropp M, Golubnitschaja O, Mazurakova A, et al. Diabetic retinopathy as the leading cause of blindness and early predictor of cascading complications — risks and mitigation. *Epm Journal*. 2023 Feb 13; 14 (1): 21–42. doi: 10.1007/s13167-023-00314-8
6. Shrestha A, Dahal M. Comparing and evaluating photo stress recovery time in diabetic and normal population. *Acta Scientific Ophthalmology*. 2021; 4 (6): 16–20. <https://actascientific.com/ASOP/pdf/ASOP-04-0321.pdf>
7. Malik SR, Singh G, Sood GC, et al. Macular function tests with special reference to photostress test. *Indian Journal of Ophthalmology*. 1971 Sep; 19 (3): 93–101. PMID: 15744978.
8. Safi S, Rahimi A, Raeesi A, et al. Contrast sensitivity to spatial gratings in moderate and dim light conditions in patients with diabetes in the absence of diabetic retinopathy. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2017 Aug 8; 5 (1): e000408. doi: 10.1136/bmjdr-2017-000408
9. Firdous N, Masud H, Sharif H. Impact of early non-proliferative diabetic retinopathy on contrast sensitivity. *Al-Shifa Journal of Ophthalmology*. 2019; 15 (1): 21–9. <https://alshifaeye.org/assets/downloads/research-centre/Al-Shifa-Annual-Research-Report-2019.pdf>
10. Chande PK, Raman R, John P, et al. Contrast-sensitivity function and photo stress—recovery time in prediabetes. *Clin Optom (Auckl)*. 2020 Sep 18; 12: 151–5. doi: 10.2147/OPTO.S259397
11. Pramanik S, Chowdhury S, Ganguly U, et al. Visual contrast sensitivity could be an early marker of diabetic retinopathy. *Heliyon*. 2020 Oct 26; 6 (10): e05336. doi: 10.1016/j.heliyon.2020.e05336
12. Sooryanarayana SP, Hairol MI. Contrast sensitivity, color discrimination and visual acuity as risk factors for visual dysfunction in non-proliferative diabetic retinopathy. *Med & Health*. Aug 2024; 19 (2): 560–72. <https://doi.org/10.17576/MH.2024.1902.16>
13. Ubani UA, Ihesiolor CG, Okore NE, et al. Photo stress recovery time variations in common posterior segment ocular diseases. *Acta Scientific Ophthalmology*. 2022 Jul; 5 (7): 26–33. <https://actascientific.com/ASOP/pdf/ASOP-05-0535.pdf>
14. Maqsood S. Comparison of photostress recovery time in diabetic patients and emmetrope. *Journal of Health and Rehabilitation Research*. 2024 Jun 4; 4. <https://doi.org/10.61919/jhrr.v4i1C1C1.1063>
15. Baptista AMG, Sousa RARC, Rocha FASQ, et al. The macular photostress test in diabetes, glaucoma, and cataract. *Proc. of the SPIE*. 2013; 8785, id. 8785FW. doi: 10.1117/12.2026235
16. Loughman J, Ratzlaff M, Foerg B, Connell P. Suitability and repeatability of a photostress recovery test device, the macular degeneration detector (MDD-2), for diabetes and diabetic retinopathy assessment. *Retina*. May; 34 (5): 1006–13. doi: 10.1097/IAE.0000000000000021
17. Glaser JS, Savino PJ, Sumers KD, McDonald SA, Knighton RW. The photostress recovery test in the clinical assessment of visual function. *American Journal of Ophthalmology*. 1977 Feb 1; 83 (2): 255–60. doi: 10.1016/0002-9394(77)90624-9
18. Grott R, Chung S. Photostress recovery time as assessed using high-and low-contrast letters. Poster 117. *Optometry and Vision Science*. 2001 Dec 1; 78 (12): 98. doi: 10.1097/00006324-200112001-00145

Authors' contribution: all authors participated equally in the data collection and analysis and in writing of the article.
Вклад авторов в работу: все авторы принимали равное участие в сборе и анализе данных и написании статьи.

Originally received: 12.02.2025. Final revision: 20.03.2025. Accepted: 25.03.2025
Поступила: 12.02.2025. Переработана: 20.03.2025. Принята к печати: 25.03.2025

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS/ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Pakistan Institute of Ophthalmology, Al-Shifa Trust Eye Hospital Rawalpindi, 4600, Pakistan

Faiza Hussain — clinical optometrist

Maryam Firdous — Assistant Professor (Ph.D scholar), ORCID 0000-0001-7352-4313

Saif Ullah — Assistant Professor of Optometry (Ph.D scholar), ORCID 0000-0003-3254-5585

Sadaf Qayyum — assistant professor

Faheem Ullah Khan — consultant ophthalmologist
KRL Hospital, Muhammad Tufail Niazi Rd, G-9 Mauve Area G 9/1 G-9, Islamabad, 44000, Pakistan

Mutahir Shah — consultant optometrist

For contacts: Maryam Firdous,
instructor_optometry@pio.edu.pk

Пакистанский институт офтальмологии, Глазная больница Al-Shifa Trust, Равалпинди, 4600, Пакистан

Файза Хуссейн — клинический оптометрист

Марьям Фирдоус — доцент (аспирант), ORCID 0000-0001-7352-4313

Саиф Уллах — магистр оптометрии, (аспирант), ORCID 0000-0003-3254-5585

Садаф Кайюм — доцент

Фахим Уллах Хан — консультант-офтальмолог
Больница KRL, ул. Мухаммада Туфаила Ниази, район G-9 Mauve, G 9/1 G-9, Исламабад, 44000, Пакистан

Мутахир Шах — консультант-оптометрист

Для контактов: Марьям Фирдоус,
instructor_optometry@pio.edu.pk



<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2025-18-4-68-73>

Effect of cycloplegia on keratometric and biometric parameters in keratoconus and controls

Faiza Kanwal, Iffat Nasim, Raza Ali, Saif Ullah[✉], Sadaf Qayyum, Rabia Faheem

Pakistan Institute of Ophthalmology, Al-Shifa Trust Eye Hospital Rawalpindi, 4600, Pakistan
saifullah@pio.edu.pk

Purpose. This study aimed to evaluate and compare the effect of cycloplegia on keratometric and biometric parameters in keratoconus patients and controls. **Materials and methods.** A pre- and post-interventional study was performed on 48 keratoconus (KC) patients diagnosed per Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus (CLEK's) Classification and 41 age-matched controls. Full ophthalmological evaluations included refractive, keratometric, and biometric measurements with an auto kerato-refractometer (Topcon KR-800) and IOL MASTER 700, using 1% cyclopentolate hydrochloride for cycloplegia. **Results.** The study compared ocular measurements in KC patients and a control group before and after cycloplegia. KC patients exhibited significant changes in flat keratometry K1 (47.52 to 47.34), steep keratometry K2 (52.67 to 52.13), spherical equivalent (SE) (-6.35 to -5.5), lens thickness (LT) (3.49 to 3.44), anterior chamber depth (ACD) (3.75 to 3.84), and central corneal thickness (CCT) (446.78 to 450.72), all significant ($p < 0.01$), while axial length (AL) remained unchanged (23.5). The control group showed no significant differences in K1, K2, or AL, but SE, LT, ACD, and CCT exhibited significant changes. **Conclusion.** KC patients have a greater susceptibility to changes in corneal parameters post-cycloplegia compared to controls. These findings highlight the importance of careful evaluation in KC patients due to their distinct ocular responses to cycloplegia.

Keywords: axial lengths; cycloplegics; eye; keratoconus

Conflict of interests: there is no conflict of interests.

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

Acknowledgements: The authors would like to express their gratitude for the overall support and encouragement they received while preparing this article. While no specific contributions were made from any organization for this study.

For citation: Kanwal F., Nasim I., Ali R., Ullah S., Qayyum S., Faheem R. Effect of cycloplegia on keratometric and biometric parameters in keratoconus and controls. Russian ophthalmological journal. 2025; 18 (4): 68-73. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2025-18-4-68-73>

Влияние циклоплегии на кератометрические и биометрические параметры пациентов с кератоконусом и контрольной группы

Файза Канвал, Иффат Насим, Раза Али, Саиф Уллах[✉], Садаф Каюм, Рабия Фахим

Пакистанский институт офтальмологии, Глазная больница «Аль-Шифа», Равалпинди, 4600, Пакистан

Цель работы — оценка и сравнение влияния циклоплегии на кератометрические и биометрические параметры пациентов с кератоконусом (КК) и контрольной группы. **Материал и методы.** Проведено пред- и постинтервенционное исследование с участием 48 пациентов с КК, диагностированным по классификации CLEK (Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus), и 41 человека контрольной группы соответствующего возраста. Полное офтальмологическое обследование включало рефракционные, кератометрические и биометрические измерения с помощью авторефрактометра (Торсон KR-800) и IOL MASTER 700 с использованием для циклоплегии 1% раствора циклопентолата гидрохлорида. **Результаты.** Сравнение результатов измерений у пациентов с КК и контрольной группы до и после циклоплегии показало, что при КК статистически значимо изменяются данные кератометрии K1 (с 47,52 до 47,34 D) и K2 (с 52,67 до 52,13 D), сферический эквивалент (СЭ) (-6,35 до -5,5 D), толщина

хрусталика (ТХ) (с 3,49 до 3,44 мм), глубина передней камеры (ГПК) (с 3,75 до 3,84 мм) и центральная толщина роговицы (ЦТР) (с 446,78 до 450,72 мк), ($p < 0,01$), в то время как длина переднезадней оси (ПЗО) глаза не изменяется. В контрольной группе не выявлено различий в К1, К2 или ПЗО, но СЭ, ТХ, ГПК и ЦТР показали значительные изменения. **Заключение.** При КК параметры роговицы изменяются после циклоплегии значительней, чем в контрольной группе. Полученные результаты подчеркивают важность тщательной оценки этих параметров у пациентов с КК из-за отличной от нормы реакции их глаз на циклоплегию.

Ключевые слова: диабет; диабетическая ретинопатия; контрастная чувствительность; время восстановления после фотостресса

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Благодарности: Авторы хотели бы выразить свою благодарность за всестороннюю поддержку и содействие, оказанные им при подготовке этой статьи. При этом ни одна организация не внесла никакого конкретного вклада в это исследование.

Для цитирования: Канвал Ф., Насим И., Али Р., Уллах С., Каюм С., Фахим Р. Влияние циклоплегии на кератометрические и биометрические параметры пациентов с кератоконусом и контрольной группы. Российский офтальмологический журнал. 2025; 18 (4): 68-73. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2025-18-4-68-73>

Keratoconus (KC) is complex multifactorial ectatic corneal condition marked by corneal thinning and irregularity, leading to forward bulging of central or paracentral cornea, causing keratometric and aberrometric irregularities and hence decreased visual acuity. It presents commonly during the ages of 20 to 39, it's usually bilateral or asymmetric but can be rarely unilateral [1]. The condition impacts individuals of all ethnicities and both genders. The estimated prevalence and incidence rates of KC range from 1.5 to 25 cases per 100,000 individuals per year, respectively, with the highest rates observed in individuals aged 20 to 30 years, particularly among Middle Eastern and Asian population [2].

Numerous environmental risk factors contribute to KC development, including eye rubbing, atopy, sunlight exposure, environmental toxins, age, family history, ethnic variations, and contact lens use [3]. Genetic factors also play a role, with evidence linking the VXX1 and SOD1 genes (1%) to the disease [4]. KC presents in four main types: round (nipple cone), oval (sagging cone), forme fruste (typically symptomless), and keratoglobus (entire corneal thinning). Symptoms include myopia, astigmatism, and blurred vision, with stages ranging from mild to advanced, which may require treatments like contact lenses or corneal transplants [5]. Staging is based on Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus (CLEK's) criteria, using steepest K-readings from corneal topography: mild (≤ 45.00 D), moderate (45.00–52.00 D), and advanced (≥ 52.00 D) [6, 7]. KC causes biomechanical alterations in the corneal stroma, primarily due to changes in collagen structure, extracellular matrix changes, and keratocyte apoptosis, although its exact cause remains unknown [8]. Early detection is challenging, as corneal topography alone is insufficient for diagnosis. Thus, corneal pachymetry and data on higher order aberrations are often used alongside topography for a more complete assessment. Accommodation refers to the eye's capability to concentrate and focus on near objects by contracting the ciliary muscles, which makes the crystalline lens rounder and increases its optical power. Eyes accommodation is disturbed due to the weakness of the ciliary muscles and zonular fibers and lens is unable to adopt normal round shape. This tonic accommodational weakness plays a part in visual performance of keratoconus patients and that cannot be ignored. The biomechanical weakness of the cornea in KC indicates that it could be affected by the surrounding ciliary muscles. This interaction may result in alterations to the corneal structure, which can subsequently impact the eye's refractive characteristics.

This study investigates the effects of cycloplegics, such as atropine and cyclopentolate hydrochloride, on keratometric and biometric parameters in KC patients. While cycloplegics

are commonly used to assess refractive errors, their impact on corneal responses is less understood. The findings aim to enhance knowledge of ocular biomechanics and inform management strategies, potentially improving treatment approaches and patient quality of life.

MATERIAL AND METHODS

This study employed a pre- and post-interventional design, including patients aged 12 to 35 years with KC, along with a control group of the same age with simple refractive errors, recruited from Al-Shifa Trust Eye Hospital. Conducted in the Cornea Department and general outpatient department (OPD), the research lasted 6 months from March to September 2024.

A sample size of 30 was determined using OpenEpi Version 3 software, maintaining a 95% confidence level, a 5% confidence limit, and an 80% power, based on findings by N. Polat and A. Gunduz [8]. Inclusion criteria specified that participants must be 12–35 years old, of both genders, and either have a diagnosis of KC or be healthy controls with simple refractive errors, with eyes free from other ocular pathologies. The computed sample size's subjects who satisfied the inclusion requirements were chosen using a non-probability convenient technique. Exclusion criteria ruled out individuals with a history of corneal or intraocular surgery, contact lens wear, or eye trauma, corneal scarring, as well as those currently pregnant, nursing, or having diabetes, hypertension, or collagen tissue diseases. This study design allowed a clear comparison between the KC patients and healthy controls, enhancing the study's relevance and accuracy.

Data was collected using various instruments, including a slit lamp, an autokerato-refractometer (Topcon; KR-800), IOL MASTER 700, and by administering 1% cyclopentolate hydrochloride drops. KC diagnoses were made based on biomicroscopic findings and CLEK Study criteria. Initial demographic data, such as age and gender, were gathered, and participants were screened for specific medical histories. Comprehensive ophthalmological assessments included slit lamp and intraocular pressure measurements, with refractive and keratometric data collected using the autokerato-refractometer and IOL MASTER 700. Cycloplegia was induced with 1% cyclopentolate hydrochloride drops administered twice, followed by examinations after 45 minutes.

The institute's research and ethical committee accepted the study's project during an IRB meeting. Approval was also obtained from the head of the Optometry Department. Additionally, the individuals were given assurance that their information would be kept confidential in accordance with

the Helsinki Declaration Data management involved coding and checking the data in SPSS, with secure storage measures in place.

Descriptive statistics were used in the analysis, calculating mean and standard deviation for quantitative variables and frequency distribution for qualitative variables. The Shapiro-Wilk test was employed to assess normality. Dependent variables included K1, K2, ACD, SE, AL, LT and CCT, while independent variables comprised age, gender and the cycloplegic drug. For

comparisons of measurements before and after cycloplegia, paired t-test was used for parametric data, while Wilcoxon and Mann-Whitney tests were applied for non-parametric data.

RESULTS

The study involved 89 patients: 48 with keratoconus (24 unilateral, 24 bilateral) and 41 controls (10 unilateral, 31 bilateral), total 144 eyes. The case group had 28 males and 20 females; the control group had 21 males and 20 females aged between 12 and 35 years for both groups (Table 1).

KC was further divided into stages. In this study staging of KC is done according to CLEK's criteria based upon the steepest K-Readings calculated from corneal topography test. According to which there are three stages of KC with steep K ranging from (≤ 45.00 D) in mild stage, ($45.00-52.00$ D) in moderate stage and (≥ 52.00 D) in advance stage. In this study there were total 72 eyes of 48 subjects with KC (Case) out of which 38 were falling under moderate category on the basis of steepest K reading and 34 were falling under the Advance category as described in Table 2.

Table 3 summarizes the effects of cycloplegia in KC based on descriptive statistics from 72 individuals. Key findings include changes SE, K1 and K2, LT, AL, ACD, and CCT. It also presents post-cycloplegia effects in control subjects, along with 95% confidence intervals, providing a comprehensive overview of how cycloplegia influences these ocular parameters in both groups.

The study employed the Wilcoxon test to analyze non-normally distributed variables, comparing corneal curvatures K1, K2, SE, LT, ACD, AL, and CCT in KC patients before and after cycloplegia.

The results indicate significant structural differences between the cases and controls, with cases showing steeper keratometry values (K1 and K2), greater myopia (negative spherical equivalent), deeper anterior chambers, and thinner corneas compared controls. Cycloplegia significantly influenced the SE, LT and ACD in both groups, suggesting that it induces accommodative changes. However, AL remained unchanged, indicating it is not affected by cycloplegic effects as indicated in

Table 1. Age and gender of patients with keratoconus (cases) and control group (Mean \pm SD)

Таблица 1. Возраст и пол пациентов с кератоконусом (случаи) и контрольной группы

	Cases Случаи		Controls Контроль	
	gender пол			
	male мужчины	female женщины	male мужчины	female женщины
	28 (58.33%)	20 (41.67%)	21 (51.22%)	20 (48.78%)
Age, yrs Возраст, лет	18.89 \pm 5.46	20.9 \pm 7.33	20.57 \pm 5.40	24.05 \pm 5.84
Min–Max	12–33	12–35	13–34	16–35

Table 2. Frequency distribution of stage of keratoconus (KC)

Таблица 2. Распределение частоты стадий кератоконуса (КК)

Frequency, % Частота, %	Stage of KC Стадия КК	
	moderate умеренная	advance развитая
	38 (52.78%)	34 (47.22%)
Kmax, D		
Mean \pm SD	51.64 \pm 2.17	57.95 \pm 3.63
Min Мин	48.74	50.76
Max Макс	56.85	66.89

Table 3. Descriptive statistics for effect of cycloplegia (CP) in keratoconus (KC) and in controls

Таблица 3. Описательная статистика эффекта циклоплегии (ЦП) при кератоконусе (КК) и в группе контроля

Parameter Показатель	Mean \pm SD	95% confidence interval of mean 95%-ный доверительный интервал среднего значения	Parameter Показатель	Mean \pm SD	95% confidence interval of mean 95%-ный доверительный интервал среднего значения
KC after CP КК после ЦП			controls контроль		
SE, D СЭ, D	5.5 \pm 3.84	4.62 to 6.39	SE, D СЭ, D	1.91 \pm 1.39	1.59 to 2.23
K1, D	47.34 \pm 3.72	46.48 to 48.2	K1, D	43.45 \pm 2.13	42.95 to 43.94
K2, D	52.13 \pm 4.39	51.12 to 53.15	K2, D	44.41 \pm 2.25	43.89 to 44.93
LT, mm ТХ, мм	3.44 \pm 0.24	3.39 to 3.5	LT, mm ТХ, мм	3.5 \pm 0.26	3.44 to 3.56
ACD, mm ГПК, мм	3.84 \pm 0.28	3.7 to 3.9	ACD, mm ГПК, мм	3.65 \pm 0.34	3.57 to 3.73
AL, mm ПЗО, мм	23.5 \pm 0.88	23.3 to 23.7	AL, mm ПЗО, мм	23.63 \pm 1.25	23.39 to 23.97
CCT, μ m ЦТР, мкм	450.72 \pm 45.22	440.28 to 461.17	CCT, μ m ЦТР, мкм	528.67 \pm 36.86	520.15 to 537.18

Note. Here and in the tables 4, 5: SE — spherical equivalent, K1 — flat meridian of the anterior corneal surface, K2 — steep meridian of anterior corneal surface, LT — lens thickness, ACD — anterior chamber depth, AL — axial length, CCT — central corneal thickness, D — diopter, mm — millimeter, μ m — micrometer, (-) — negative value, SD (\pm) — standard deviation.

Примечание. Здесь и в таблицах 4, 5: СЭ — сферический эквивалент, К1 — слабый меридиан передней поверхности роговицы, К2 — сильный меридиан, ТХ — толщина хрусталика, ГПК — глубина передней камеры, ПЗО — переднезадняя ось, ЦТР — центральная толщина роговицы, D — диоптрии, мм — миллиметр, мкм — микрометр, (-) — отрицательное значение, SD (\pm) — стандартное отклонение.

Table 4 and 5. Overall, these findings highlight corneal curvature, ACD, and CCT as key distinguishing factors between the two groups, with cycloplegia prompting notable adjustments in refractive and structural parameters.

DISCUSSION

To our knowledge, this study is only the second to examine the effect of cycloplegia on ocular biometric and keratometric measurements, along with lens parameters, in KC patients. The first study on this topic was conducted by N. Polat and A. Gunduz in 2016 [8].

Research on how accommodation affects the cornea in individuals with KC is currently limited. Given the biomechanical fragility of the cornea in KC patients, ciliary muscle contraction may have a significant effect. This study found a notable decrease in K1 and K2 values following cycloplegia in the KC group, indicating a flattening of the cornea. It is suggested that the relaxation of ciliary muscles after cycloplegia accounts for the reduction in K1 and K2, while the control group did not exhibit this effect, likely due to the greater biomechanical stability of their corneas.

Research on the impact of accommodation on the cornea has yielded conflicting findings [9, 10]. Some research has indicated that corneal steepening takes place during ciliary contraction and

flattening occurs with cycloplegia [11, 12] while other studies have found no evidence of these effects [13, 14]. Notably, many of these studies involved children and myopic individuals, suggesting that the lower rigidity of ocular tissues in these populations may account for the observed outcomes [15].

The considerable variation in SE values within and among groups suggests effective accommodation in patients. While it is traditionally believed that post-cycloplegia refractive changes result from blocked accommodation and a subsequent reduction in lens power, our findings offer an alternative perspective. It is plausible that changes in corneal power, ACD, and AL during this state contribute to refractive changes observed after cycloplegia [12]. This is supported by the idea that variations in ACD are linked to modifications in the lens, and alterations in corneal power can be calculated from K readings taken before and after cycloplegia. The study shows that cycloplegia does not have a significant effect on AL in either the KC or control group. While there is limited research examining the effects of cycloplegia in KC patients specifically, other studies on diverse cohorts asserts that cycloplegia does not substantially impact AL [16].

KC patients often exhibit an increase in ACD compared to age-matched controls. N. Polat and A. Gunduz [8] observed a notable correlation between the advancement of KC stages and

Table 4. Comparison of pre-cycloplegia (Pre-CP) and post-cycloplegia (Post-CP) parameters in cases
Таблица 4. Сравнение параметров до и после циклоплегии (ЦП) при кератоконусе

Parameter Показатель	Pre-CP До ЦП Mean ± SD	Pre-CP До ЦП Median	Post-CP После ЦП Mean ± SD	Post-CP После ЦП Median	p-value	Normally distributed Нормальное распределение
K1, D	47.52 ± 3.72	46.93	47.34 ± 3.72	46.69	< 0.001*	—
K2, D	52.67 ± 4.64	51.95	52.13 ± 4.39	51.46	< 0.001*	0.26
SE, D СЭ, D	-6.35 ± 3.92	-5.38	-5.5 ± 3.85	-4.5	< 0.001*	—
LT, mm ТХ, мм	3.49 ± 0.24	3.49	3.44 ± 0.24	3.45	< 0.001*	0.03
ACD, mm ГПК, мм	3.75 ± 0.28	3.77	3.84 ± 0.28	3.88	< 0.001*	—
AL, mm ПЗО, мм	23.50 ± 0.88	23.38	23.5 ± 0.88	23.37	0.887	—
CCT, μm ЦТР, мкм	446.78 ± 45.35	454	450.72 ± 45.22	459	< 0.001*	4.34

Note. Here and in the table 5: * — the difference with the initial value is significant.

Примечание. Здесь и в таблице 5: * — различие с исходным значением достоверно.

Table 5. Comparison of pre-cycloplegia (Pre-CP) and post-cycloplegia (Post-CP) parameters in controls
Таблица 5. Сравнение параметров до и после циклоплегии (ЦП) у пациентов группы контроля

Parameter Показатель	Pre-CP До ЦП Mean±SD	Pre-CP До ЦП Median	Post-CP После ЦП Mean±SD	Post-CP После ЦП Median	p-value	Normally distributed Нормальное распределение	Degree of freedom Степень свободы
K1, D	43.44 ± 2.13	43.45	43.45 ± 2.13	43.45	0.717	—	—
K2, D	44.41 ± 2.26	44.73	44.41 ± 2.25	44.73	0.527	0.27	71
SE, D СЭ, D	-1.47 ± 1.78	-1.5	-1.23 ± 2.02	-1.25	0.006*	—	—
LT, mm ТХ, мм	3.56 ± 0.28	3.55	3.5 ± 0.26	3.5	<0.001*	0.03	71
ACD, mm ГПК, мм	3.57 ± 0.35	3.55	3.65 ± 0.34	3.63	<0.001*	—	—
AL, mm ПЗО, мм	23.68 ± 1.25	23.75	23.68 ± 1.25	23.74	0.16	—	—
CCT, μm ЦТР, мкм	526.94 ± 37.3	528.5	528.67 ± 36.86	528.5	0.002*	4.4	71

a significant increase in ACD, suggesting that this rise may be due to the forward bulging of the cornea. The current study similarly found a notable increase in ACD values in KC patients compared to the control group. Notably, when the accommodative effect was eliminated through cycloplegia, higher ACD values were observed in KC patients, with a similar trend seen in the control group. This increase in ACD after cycloplegia is thought to result from the backward movement and flattening of the lens. The lack of changes in AL during cycloplegia further supports the notion that the increase in ACD is due to lens alterations [12, 13].

Numerous studies have illustrated the impact of accommodation on ACD, consistently showing an increase in ACD after accommodating effects are nullified through cycloplegia [16]. This research highlights a similar link between accommodation and ACD in individuals with KC, as illustrated by N. Polat and A. Gunduz [8]. These alterations are significant since ACD is a crucial parameter in biometric formulas like W. Haigis, et al. [17] as well as for the insertion of phakic intraocular lenses (IOLs).

While there are conflicting reports about the backward displacement of the lens's posterior surface in relation to LT [18], this study found no substantial difference in LT between KC patients and control subjects after cycloplegia. Although a few studies reported differences in LT between KC patients and emmetropes [19] such differences may be due to variations in age and measurement devices. However, N. Polat and A. Gunduz [8] obtained similar results, as the inclusion criteria for age were comparable. Both groups showed a decrease in LT following cycloplegia, indicating a similar degree of response to cycloplegia.

The CCT of both KC patients and control subjects was measured and analyzed statistically. Previous studies have shown corneal curvatures decrease in KC patients [12], but CCT had not been measured specifically in KC subjects. Like corneal curvature, CCT is an important factor in calculations and planning for various ophthalmic procedures, including cataract and refractive surgeries, and is particularly crucial for KC patients undergoing collagen cross-linking. This study noted an increase in CCT in KC patients following cycloplegia. While a similar increase was observed in controls, the pre-cycloplegic CCT in KC subjects was 446.78 ± 45.35 , compared to 526.94 ± 37.3 in controls. Following cycloplegia, post-cycloplegic CCT in KC subjects was 450.72 ± 45.22 , and in controls, it was 528.67 ± 45.22 . The statistically significant change ($p < 0.001$) demonstrates a larger rise in CCT after cycloplegia in KC patients compared to the control group, highlighting a positive outcome of this research.

Numerous studies exploring changes in biometric and lens parameters during accommodation have depended on low-resolution measurement instruments or subjective techniques, leading to inconsistent results [20]. Additionally, many of these studies induced accommodation, resulting in varying outcomes [21]. The credibility of results is compromised when measurements are taken from the contralateral eye after inducing accommodation. The present research obtained measurements following natural physiological accommodation and assessed changes in the same eye after cycloplegia. Notably, measurements were conducted using the IOL MASTER 700, a tool recognized for its accuracy and reliability [19].

This study has several limitations. Firstly, it focused solely on the impact of cyclopentolate hydrochloride 1% and did not explore the effects of other cycloplegic agents in both KC and control groups, which diminishes the generalizability of the findings. Secondly, the study did not differentiate effects on posterior and anterior KC subjects; a more nuanced examination

of these subgroups could yield more tailored results. Thirdly, using the IOL Master 700 for both keratometric and biometric data might introduce variability; employing a topographer for measuring K1 and K2 could enhance precision. Incorporating the use of a keratograph in clinical diagnostics could enhance the reliability and accuracy of keratometric and biometric measurements in KC. Finally, the short duration of the study limited the sample size, and a longer timeframe could facilitate the inclusion of a larger and more diverse population, enhancing the accuracy and reliability of the study's outcomes.

CONCLUSIONS

The study found that KC patients showed a flattened corneal curvature, increased SE, and higher ACD and CCT after cycloplegia. While LT decreased significantly, AL remained unchanged. In contrast, controls had similar changes in SE, ACD, and CCT, but no change in corneal curvature. Notably, KC patients experienced a greater increase in corneal thickness, indicating a potential benefit in managing progressive corneal thinning.

References/Литература

1. Santodomingo-Rubido J, Carracedo G, Suzuki A, et al. Keratoconus: An updated review. *Cont Lens Anterior Eye*. 2022 Jun; 45 (3): 101559. <https://doi.org/10.1016/j.clae.2021.101559>
2. Sharif R, Bak-Nielsen S, Hjordtal J, Karamichos D. Pathogenesis of keratoconus: The intriguing therapeutic potential of Prolactin-inducible protein. *Prog Retin Eye Res*. 2018 Nov; 67: 150–67. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2018.05.002>
3. Hashemi H, Heydarian S, Hooshmand E, et al. The prevalence and risk factors for keratoconus: A systematic review and meta-analysis. *Cornea*. 2020 Feb; 39 (2): 263–70. <https://doi.org/10.1097/ico.0000000000002150>
4. Gordon-Shaag A, Millodot M, Shneur E, Liu Y. The genetic and environmental factors for keratoconus. *Biomed Res Int*. 2015; 2015: 795738. <https://doi.org/10.1155/2015/795738>
5. Caporossi A, Baiocchi S, Mazzotta C, Traversi C, Caporossi T. Parasurgical therapy for keratoconus by riboflavin-ultraviolet type A rays induced cross-linking of corneal collagen: preliminary refractive results in an Italian study. *J Cataract Refract Surg*. 2006 May; 32 (5): 837–45. <https://doi.org/10.1016/j.jcrs.2006.01.091>
6. Barr JT, Wilson BS, Gordon MO, et al. Estimation of the incidence and factors predictive of corneal scarring in the Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus (CLEK) Study. *Cornea*. 2006 Jan; 25 (1): 16–25. <https://doi.org/10.1097/01.ico.0000164831.87593.08>
7. Wagner H, Barr JT, Zadnik K. Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus (CLEK) Study: methods and findings to date. *Cont Lens Anterior Eye*. 2007 Sep; 30 (4): 223–32. <https://doi.org/10.1016/j.clae.2007.03.001>
8. Polat N, Gunduz A. Effect of cycloplegia on keratometric and biometric parameters in keratoconus. *Journal of Ophthalmology* [Internet]. 2016 Dec 12 [cited 2024 Nov 13]; 2016: 3437125. <https://doi.org/10.1155/2016/3437125>
9. Read SA, Buehren T, Collins MJ. Influence of accommodation on the anterior and posterior cornea. *J Cataract Refract Surg*. 2007 Nov; 33 (11): 1877–85. <https://doi.org/10.1016/j.jcrs.2007.06.048>
10. Bayramlar H, Sadigov F, Yildirim A. Effect of accommodation on corneal topography. *Cornea*. 2013 Sep; 32 (9): 1251–4. <https://doi.org/10.1097/ico.0b013e31829abdb2>
11. Yasuda A, Yamaguchi T. Steepening of corneal curvature with contraction of the ciliary muscle. *J Cataract Refract Surg*. 2005 Jun; 31 (6): 1177–81. <https://doi.org/10.1016/j.jcrs.2004.10.058>
12. Cheng HC, Hsieh YT. Short-term refractive change and ocular parameter changes after cycloplegia. *Optom Vis Sci*. 2014 Sep; 91 (9): 1113–7. <https://doi.org/10.1097/oxp.0000000000000339>
13. Chang SW, Lo AY, Su PF. Anterior segment biometry changes with cycloplegia in myopic adults. *Optom Vis Sci*. 2016 Jan; 93 (1): 12–8. <https://doi.org/10.1097/oxp.0000000000000748>
14. Saitoh K, Yoshida K, Hamatsu Y, Tazawa Y. Changes in the shape of the anterior and posterior corneal surfaces caused by mydriasis and miosis: detailed analysis. *J Cataract Refract Surg*. 2004 May; 30 (5): 1024–30. <https://doi.org/10.1016/j.jcrs.2003.10.040>
15. Qu G, Wang B, Ding S, et al. Effects of cycloplegic agents on ocular parameters in children with myopia and hyperopia. *J Ophthalmol*. 2023; 2023: 9003942. <https://doi.org/10.1155/2023/9003942>

16. Huang J, McAlinden C, Su B, et al. The effect of cycloplegia on the lenstar and the IOLMaster biometry. *Optom Vis Sci.* 2012 Dec; 89 (12): 1691–6. <https://doi.org/10.1097/OPX.0b013e3182772f4f>
17. Haigis W, Lege B, Miller N, Schneider B. Comparison of immersion ultrasound biometry and partial coherence interferometry for intraocular lens calculation according to Haigis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2000 Sep; 238 (9): 765–73. <https://doi.org/10.1007/s004170000188>
18. Ostrin L, Kasthurirangan S, Win-Hall D, Glasser A. Simultaneous measurements of refraction and A-scan biometry during accommodation in humans. *Optom Vis Sci.* 2006 Sep; 83 (9): 657–65. doi: 10.1097/01.OPX.0000232810.61191.02
19. Carkeet A, Saw SM, Gazzard G, Tang W, Tan DT. Repeatability of IOLMaster biometry in children. *Optom Vis Sci.* 2004 Nov; 81 (11): 829–34. doi: 10.1097/01.OPX.0000145020.33250.c0
20. Du C, Shen M, Li M, et al. Anterior segment biometry during accommodation imaged with ultralong scan depth optical coherence tomography. *Ophthalmology.* 2012 Dec; 119 (12): 2479–85. doi: 10.1016/j.ophtha.2012.06.041.
21. Domínguez-Vicent A, Monsálvez-Romín D, Albarrán-Diego C, Sanchis-Jurado V, Montés-Micó R. Changes in anterior chamber eye during accommodation as assessed using a Dual Scheimpflug system. *Arg Bras Oftalmol.* 2014 Aug; 77 (4): 243–9. <https://doi.org/10.5935/0004-2749.20140062>

Authors' contribution: F. Kanwal, S. Ullah, I. Nasim — conception and design, data acquisition, analysis and interpretation, drafting; R. Ali, R. Faheem — conducting revisions and providing a critical review, analysis, and interpretation; S. Ullah, S. Qayyum — conducting revisions and critical review, granting final approval of the work, and responsible for all aspects of the project.

Вклад авторов в работу: Ф. Канвал, С. Уллах, И. Насим — концепция и дизайн, сбор, анализ и интерпретация данных, Р. Али, Р. Фахим — анализ литературы, редактирование, анализ и интерпретация данных, С. Уллах, С. Каюм — написание и редактирование статьи, окончательное утверждение работы и ответственность за все аспекты проекта.

Publication Ethics: Approval was taken from Ethical Review Committee and Supervisor.

Originally received: 22.12.2024. Final revision: 07.02.2025. Accepted: 11.02.2025
Поступила: 22.12.2024. Переработана: 07.02.2025. Принята к печати: 11.02.2025

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS/ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Pakistan Institute of Ophthalmology, Al-Shifa Trust Eye Hospital Rawalpindi, Punjab 4600, Pakistan

Faiza Kanwal — B.Sc. Honor Optometry and Orthoptics, Optometrist

Iffat Nasim — B.Sc. Honor Optometry and Orthoptics, Optometrist

Raza Ali — FCPS, DOMS, MBBS, ophthalmologist

Saif Ullah — PHD scholar, Mphil Optometry, MPH, B.Sc., Honor Optometry and Orthoptics, Assistant Professor, Head of Department, ORCID 0000-0003-3254-5585

Sadaf Qayyum — PHD scholar, Mphil Optometry, B.Sc. Honor Optometry and Orthoptics, Senior Lecturer

Rabia Faheem — B.Sc. Honor Optometry and Orthoptics, Optometrist

For contacts: Saif Ullah,
saifullah@pio.edu.pk

Пакистанский институт офтальмологии, Глазная больница «Аль-Шифа», Равалпинди, 4600, Пакистан

Фаиза Канвал — бакалавр (с отличием) по оптометрии и ортоптике, оптометрист

Иффат Насим — бакалавр (с отличием) по оптометрии и ортоптике, оптометрист

Раза Али — FCPS, DOMS, MBBS, офтальмолог

Саиф Уллах — магистр оптометрии, магистр общественного здравоохранения, бакалавр (с отличием) по оптометрии и ортоптике, доцент, заведующий кафедрой оптометрии, ORCID 0000-0003-3254-5585

Садаф Каюм — аспирант, магистр оптометрии, бакалавр (с отличием) по оптометрии и ортоптике, старший преподаватель

Рабия Фахим — бакалавр (с отличием) по оптометрии и ортоптике, оптометрист

Для контактов: Саиф Уллах,
saifullah@pio.edu.pk



<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2025-18-4-74-82>

Фрактальная фототерапия в зрительной реабилитации пациентов с болезнью Штаргардта

В.И. Котелин¹, М.В. Зуева^{1,2✉}, Н.В. Нероева¹, И.В. Зольникова^{1,3}, М.В. Прокопьев⁴, Д.Ю. Колесников²

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

² ФГБУН «Государственный научный центр РФ «Институт медико-биологических проблем Российской академии наук»», Хорошевское шоссе, д. 76а, Москва, 123007, Россия

³ ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова», ул. Москворечье, д. 1, Москва, 115522, Россия

⁴ ФГБУ «ВНИИИМТ» Росздравнадзора, Каширское шоссе, д. 24, стр. 16, Москва, 115478, Россия

В настоящее время не существует эффективных медикаментозных методов терапии болезни Штаргардта (БШ). Для повышения качества жизни (КЖ) слабовидящих пациентов большое значение имеет даже незначительное улучшение отдельных зрительных характеристик. Поэтому решающую роль в повышении КЖ могут играть немедикаментозные стратегии зрительной реабилитации, среди которых особое внимание уделяется технологиям, влияющим на пластичность зрительной системы. Целью работы являлась оценка эффективности зрительной реабилитации с помощью основанного на активации нейропластичности метода фрактальной фототерапии (ФФ) в виртуальной реальности у пациентов с БШ по данным электроретинографии. Материал и методы. Обследованы три пациента с БШ с фенотипом STGD1 с патогенными вариантами в гене ABCA4. Результаты. У всех пациентов до терапии документировано снижение по сравнению с возрастной нормой активности центральной сетчатки по данным мультифокальной электроретинограммы (мфЭРГ), а также генерализованное снижение функциональной ретикулярной активности, по данным ЭРГ полного поля — колбочковой и ритмической ЭРГ (РЭРГ). После проведения 2-нед курса фрактальной фотостимуляции в виртуальной реальности наблюдалась тенденция возрастания амплитуды а-волны фотопической ганцфельд-ЭРГ ($p = 0,0728$) и сокращение ее пиковой латентности ($p = 0,0625$), а также повышение амплитуды фотопических низкочастотных РЭРГ на 10 и 12 Гц, в генерацию которых дают доминирующий вклад колбочковые фоторецепторы. Это говорит об активирующем влиянии ФФ на функцию фоторецепторов, что существенно для патогенных вариантов ABCA4, приводящих к нарушению зрительного цикла и функционирования зрительных клеток. Наиболее значительные и статистически высокозначимые изменения документированы для амплитуды мфЭРГ в зоне фовеа ($p = 0,0017$), что особенно важно для субъективных зрительных ощущений пациентов и их повседневной деятельности. Заключение. В будущих исследованиях целесообразно подтвердить полученные закономерности воздействия ФФ на ЭРГ в большей группе пациентов с БШ и уточнить показания к зрительным тренировкам с помощью ФФ при различных фенотипах заболевания.

Ключевые слова: болезнь Штаргардта; STGD1; зрительная реабилитация; фрактальная оптическая стимуляция; виртуальная реальность; нейропластичность; электроретинография

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Котелин В.И., Зуева М.В., Нероева Н.В., Зольникова И.В., Прокопьев М.В., Колесников Д.Ю. Фрактальная фототерапия в зрительной реабилитации пациентов с болезнью Штаргардта. Российский офтальмологический журнал. 2025; 18 (4): 74-82. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2025-18-4-74-82>

Fractal phototherapy in visual rehabilitation of patients with Stargardt disease

Vladislav I. Kotelin¹, Marina V. Zueva^{1,2✉}, Natalia V. Neroeva¹, Inna V. Zolnikova^{1,3}, Maxim V. Prokopenv⁴, Dmitry Yu. Kolesnikov²

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

² Institute for Biomedical Problems of the Russian Academy of Sciences, 76a, Khoroshevskoe highway, Moscow, 123007, Russia

³ Research Centre for Medical Genetics, 1, Moskvorechie St., Moscow, 115522, Russia

⁴ Federal State Budgetary Institution "VNIIMT" of Roszdravnadzor, 24, p. 16, Kashirskoe shosse, Moscow, 115478, Russia
visionlab@yandex.ru

Currently, there are no effective drug therapies for Stargardt disease (SD), although innovative strategies are being sought in several directions. Even minor improvements in individual visual characteristics are of great importance for improving the quality of life (QL) of visually impaired patients. Therefore, non-drug strategies for visual rehabilitation, with special attention paid to technologies that affect the plasticity of the visual system, can play a decisive role in improving QL. **Purpose** of the study was to evaluate the effectiveness of visual rehabilitation using fractal phototherapy (FP), a neuroplasticity-activating method, in virtual reality in patients with SD based on electroretinography data. **Material and methods.** Three patients with SD of STGD1 phenotype were observed. **Results.** In all patients, a decrease in the central retinal activity compared to the age norm was documented before therapy, according to mfERG data, as well as a generalized decrease in functional retinal activity, according to full-field ERG (cone and flicker ERG). After a 2-week course of fractal photostimulation in virtual reality, a tendency towards an increase in the amplitude of the a-wave of the photopic ganzfeld ERG ($p = 0.0728$) and a decrease in its peak latency ($p = 0.0625$), as well as an increase in the amplitude of photopic low-frequency RERG at 10 and 12 Hz, in the generation of which cone photoreceptors make a dominant contribution, was observed. This indicates an activating effect of FP on the function of photoreceptors, which is significant for ABCA4 variants leading to disruption of the visual cycle and functioning of visual cells. The most significant and statistically highly significant changes were documented for the mfERG amplitude in the fovea zone ($p = 0.0017$), which is especially important for the subjective visual sensations of patients and their daily activities. **Conclusion.** In future studies, it is advisable to confirm the obtained patterns of the effect of FP on ERG in a larger group of patients with SD and clarify the indications for visual training using FP in various phenotypes of the disease.

Keywords: Stargardt disease; STGD1; visual rehabilitation; fractal optical stimulation; virtual reality; neuroplasticity; electroretinography

Conflict of interests: there is no conflict of interests

Financial disclosure: authors have no a financial or property interest in any material or method mentioned.

For citation: Kotelin V.I., Zueva M.V., Neroeva N.V., Zolnikova I.V., Prokopenv M.V., Kolesnikov D.Yu. Fractal phototherapy in visual rehabilitation of patients with Stargardt disease. Russian ophthalmological journal. 2025; 18 (4): 74-82 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2025-18-4-74-82>

Болезнь Штаргардта (БШ) — распространенная форма наследственной макулярной дегенерации, которая диагностируется у 1 из 10 тыс. человек [1, 2]. Симптомы БШ, включая снижение остроты зрения, обычно проявляются в первом или втором десятилетии жизни. Прогрессирование заболевания часто приводит к потере центрального зрения, значительно снижая качество жизни (КЖ) человека. Фенотипическая гетерогенность затрудняет клиническую диагностику БШ [3]. Более 90 % случаев БШ связаны с мутациями в гене *ABCA4* и наследуются по аутосомно-рецессивному типу. Известно, что фенотипы БШ могут наследоваться также по аутосомно-доминантному типу с мутациями в генах *PROM1* и *ELOVL4* (цит. по [4]).

Белок *ABCA4* — член суперсемейства транспортеров АТФ-связывающей кассеты (АВС) — играет важную роль в зрительном цикле [5]. *ABCA4*-ассоциированные ретинопатии включают группу моногенных аутосомно-рецессивных заболеваний, вызванных различной степенью снижения функции *ABCA4* [6], со множеством клинических проявлений, значительно различающихся по возрасту начала и скорости прогрессирования заболевания. Фототрансдукция (процесс превращения энергии света в электрическую) начинается в дисках наружных сегментов (НС) фоторецепторов с поглощения фотона света хромофорной

группой родопсина 11-цис-ретиноалем, которое запускает реакцию фотоизомеризации ретинола с конформационными перестройками родопсина. 11-цис-изоформа ретинола переходит в его полностью трансформу, которая переносится из НС в ретиновый пигментный эпителий (РПЭ), где этерифицируется до ретинолового эфира, а затем превращается в 11-цис-ретинол. 11-цис-ретинол окисляется до 11-цис-ретинола и поступает в НС фоторецепторов, где происходит регенерация зрительного пигмента [7–10].

Ген *ABCA4* кодирует транспортный белок АТФ-связывающей кассеты (АВС) в фоторецепторах, который необходим для транспорта ретинольдегида через РПЭ и фоторецепторы сетчатки. *ABCA4* транспортирует через мембрану фоторецепторов полностью транс-ретинол и продукт его взаимодействия с фосфатидилэтаноламин — N-ретинолиден-фосфатидилэтаноламин [10]. Таким образом, белок *ABCA4* в здоровой сетчатке отвечает за эффективное удаление полностью транс-ретинола из фоторецепторов [5, 11]. Однако патогенные варианты *ABCA4* не обеспечивают этот процесс, что приводит к накоплению полностью транс-ретинола и его побочного продукта N-ретинолиден-N-ретинолэтаноламина (А2Е) в наружных сегментах палочек. А2Е (димер витамина А) является компонентом липофусцина, который накапливается в клет-

как РПЭ при БШ и является для них токсичным [7, 12, 13]. Таким образом, дефект ABCA4 является причиной массивного накопления в клетках РПЭ липофусциновых гранул. Накопление А2Е и других токсичных отложений в РПЭ приводит к окислительному стрессу, воспалению и гибели клеток РПЭ [14]. Высокие уровни А2Е замедляют фагоцитарную способность клеток РПЭ. Поэтому при прогрессировании БШ прилегающие к РПЭ фоторецепторы также начинают дегенерировать.

Несмотря на значительный прогресс в понимании патогенеза БШ, не существует эффективных медикаментозных методов ее терапии. Слабовидящим пациентам рекомендуется использование вспомогательных средств (например, на ранних стадиях — бифокальных очков) в их повседневной деятельности [15].

Лечение в первую очередь направлено на управление симптомами и замедление прогрессирования заболевания для улучшения КЖ пациентов.

Длительное время единственным подходом к лечению БШ была минимизация воздействия света [16]. Одним из традиционных подходов также является избегание чрезмерного потребления витамина А, как предшественника полностью транс-ретинола, чтобы помочь уменьшить накопление токсичных побочных продуктов в сетчатке, включая А2Е [17]. Отмечается польза антиоксидантов и каротиноидов (лютеин, зеаксантин, ликопин) в снижении окислительного стресса и защите фоторецепторов от повреждения [18, 19]. Изучается полезность для поддержки фоторецепторов диетического питания с добавками омега-3-жирных кислот, таких как докозагексаеновая, эйкозапентаеновая и альфа-линоленовая кислоты [4, 17].

В настоящее время по нескольким направлениям ведется поиск потенциальных терапевтических стратегий, которые могли бы изменить течение заболевания [13, 19, 20]. В частности, проводятся исследования нескольких препаратов, которые направлены на снижение накопления липофусцина и образования токсичных бисретиноидов путем торможения ретиноидного цикла ингибированием ключевых ферментов (эмиксустат и изотретиноин) или путем нарушения транспортеров, таких как ретинол-связывающий белок 4 (RBP4) [21].

Перспективным подходом регенеративной медицины является генная терапия (см., например, обзор [13]). Она направлена на введение функциональной копии гена *ABCA4* в клетки сетчатки, который может производить достаточное количество стандартного активного белка-транспортера в фоторецепторах для восстановления клеточной функции и предотвращения накопления токсинов, ведущего к прогрессированию заболевания. Доклинические исследования показали многообещающие результаты, включая успешную экспрессию мРНК *ABCA4* и полноразмерного белка у нокаутных мышей [22].

Однако эффективность стратегии генной терапии ограничивается прогрессирующей хориоретинальной атрофией и персистирующим внутриглазным воспалением [23, 24]. Ограничения генной терапии БШ, связанной с патогенными вариантами *ABCA4*, объясняются также размером гена *ABCA4*. Аденовирусные векторы не способны вместить этот ген. Поэтому сегодня изучаются другие вирусные векторы (лентивирусные), но развитие этого направления требует проведения объемных доклинических и клинических исследований [19].

Стратегию оптогенетики используют для доставки светочувствительного ионного канала во внутреннюю сетчатку пациентов, которая напрямую не затрагивается при БШ [25]. Предполагается, что при БШ и других наследственных за-

болеваниях, вызывающих атрофию НС фоторецепторов, этот метод позволит создавать вызванный светом потенциал действия ганглиозных клеток сетчатки для передачи зрительного сигнала в мозг.

Исследуется возможность применения стволовых клеток для замены поврежденных нейронов сетчатки. В частности, предполагается, что терапия стволовыми клетками сможет лечить БШ путем регенерации клеток РПЭ [13, 21]. Первые клинические испытания 1/2 фазы человеческих стволовых клеток для БШ в США были завершены в 2015 г. [26, 27]. В других исследованиях субретинальные инъекции клеток РПЭ, полученных из человеческих эмбриональных стволовых клеток, выполняли пациентам с поздней стадией БШ и атрофической возрастной макулярной дегенерацией (ВМД) [28]. Предварительные результаты показали некоторое улучшение остроты зрения без серьезных побочных эффектов, связанных с трансплантированными клетками, но отмечены побочные эффекты вследствие необходимой иммуносупрессивной терапии. В исследовании [29] также не обнаружено неконтролируемой пролиферации или воспалительных реакций, но отсутствовали изменения остроты зрения или КЖ в течение года наблюдения.

С другой стороны, известно, что для повышения КЖ слабовидящих пациентов большое значение может иметь даже незначительное улучшение отдельных зрительных характеристик. Поэтому решающую роль в повышении КЖ могут играть неинвазивные, немедикаментозные стратегии зрительной реабилитации, среди которых в настоящее время особое внимание уделяется технологиям, влияющим на пластичность зрительной системы.

Документировано, что 90 % тех, кого называют «юридически слепыми», имеют остаточное зрение [30]. Реабилитация слабовидящих с помощью методов, основанных на нейропластичности, направлена на усиление остаточных функций путем частичного восстановления нарушенных нейронных сетей с целью улучшения зрительных характеристик, офтальмоэргонимических показателей и КЖ.

В настоящее время накоплены свидетельства того, что ритмы физиологических функций здорового организма, включая активность сетчатки и головного мозга, имеют высококоррелированную фрактальную динамику, а нейродегенеративные заболевания и другая патология способствуют потере дальних корреляций и появлению упорядоченного ритма флуктуаций [31–33]. Фундаментально обосновано, что для повышения эффективности методов офтальмоадресной реабилитации необходимо повысить потенциал нейропластичности, который увеличит готовность сетчатки и зрительной системы к восстановлению нарушенных нейронных связей. Гипотеза состоит в том, что курс зрительных тренировок с применением объемной фрактальной фототерапии (ФФ), активируя нейропластичность сетчатки, улучшит синаптические контакты между сохранными фоторецепторами и биполярными клетками и функционирование нейронной сети, способствуя улучшению активности нейронов сетчатки.

ЦЕЛЬЮ работы являлась оценка эффективности зрительной реабилитации с помощью основанного на активации нейропластичности метода ФФ в VR у пациентов с БШ по данным электроретинографии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Пациенты. В исследование включены три пациента с БШ 1-го типа (STGD1) с патогенными вариантами в гене *ABCA4*. Диагноз верифицирован молекулярно-генетически. При анализе результатов исследований пациенты обозначены буквами В, Г и К.

Пациент В — женщина, 36 лет, диагноз БШ поставлен в 33 года. Сопутствующая офтальмологическая патология включала состояние после лазерной рефракционной операции (лазерный *in situ* кератомилез с фемтолазерным сопровождением, 2021 г.), периферическую витреохориоретинальную дистрофию, состояние после профилактической периферической лазерной коагуляции сетчатки (2021 г.). Соматической анамнез включал пролапс митрального клапана и состояние после аппендэктомии (2000 г.). Пациент предъявляет жалобы на снижение остроты зрения вдаль, ухудшение зрения в условиях пониженной освещенности, «пятно» и искажение изображения в центральном поле зрения левого глаза (OS). Зрение OU снижается со школьного возраста. С 2022 г. пациент отмечает значительное прогрессирующее ухудшение зрения обоих глаз, не поддающееся оптической коррекции.

Острота зрения правого глаза (OD) = 0,6 (не корригируется); OS = 0,3 (не корригируется). Родители и родной брат клинически здоровы.

STRG1 подтвержден, в гетерозиготном состоянии выявлены гаплотип с.1622T>G (p.Ala1038Val) и с.3113C>T (p.Leu541Pro) и третий патогенный вариант с.2452G>A (p.Gly818Arg) в гене *ABCA4*. Проведен сегрегационный анализ в семье, в котором выявлено наследование гаплотипа p.Ala1038Val; p.Leu541Pro от матери.

Пациент Г — женщина, 21 год, заболевание выявлено 11 лет назад. Сопутствующая офтальмологическая патология: OU — миопия слабой степени, сложный миопический астигматизм слабой степени, экзотропия. Жалобы на низкое зрение при чтении и вдаль, «пятно» перед OS в центре. Зрение OU низкое с раннего детства. Родители клинически здоровы, у младшей сестры подтвержденный диагноз OU — БШ. Острота зрения OD = 0,05 sph -1,0 cyl -0,5 ax5 = 0,06; OS = 0,01 sph -1,5 cyl -0,75 ax170 = 0,03.

STRG1 подтвержден, в гетерозиготном состоянии выявлен гаплотип с.1622T>G (p.Ala1038Val) и с.3113C>T (p.Leu541Pro) и третий описанный ранее как патогенный вариант в гене *ABCA4* в 37-м интроне гена *ABCA4*, приводящий к нарушению канонического сайта сплайсинга с.5312+1G>A. Проведен сегрегационный анализ в семье, в котором выявлено наследование гаплотипа p.Ala1038Val; p.Leu541Pro от матери и с.5312+1G>A — от отца.

Пациент К — женщина, 24 года, диагноз БШ верифицирован 11 лет назад. Родители клинически здоровы. Острота зрения: O = 0,1 (не корригируется); OS = 0,2 (не корригируется). STRG1 подтвержден, в гетерозиготном состоянии выявлены патогенные варианты нуклеотидной последовательности гена *ABCA4* с.С4234Т (p.Q1412*) и с.1622Т>G (p.Ala1038Val), а также неописанный вариант с.А296G (p.N99S). Проведен сегрегационный анализ в семье.

Фрактальная фототерапия. Курс фрактальной оптической стимуляции включал десять 20-мин сеансов ФФ в VR, проведенных в первой половине дня в течение 2 нед. В стереоскопическом дисплее предъявлялась объемная сцена — природный ландшафт. Задний фон виртуального изображения заполнялся мелькающей средой, элементы которой изменяли свою яркость согласно нелинейной фрактальной функции Вейерштрасса. Фрактальная размерность флуктуаций яркости мелькающего фона — 1,4. Максимальная освещенность не превышала 12 Лк (см. обоснование параметров воздействия [31–33]).

Электроретинографические исследования выполняли в экранированной от электромагнитных наводок кабине с помощью электрофизиологической системы RETiport/scan21 (Roland Consult, Германия) по стандартам международного общества клинических электрофизиологов зрения (ISCEV).

У всех пациентов до и после курса ФФ в VR регистрировали фотопические ганцфельд-ЭРГ, включая колбочковую ЭРГ и стандартную ритмическую ЭРГ (РЭРГ) на 30 Гц [34], фотопические РЭРГ на мелькания частотой 8,3, 10, 12 и 24 Гц по методу [35], а также мультифокальную ЭРГ (мфЭРГ) [36].

Статистический анализ результатов ЭРГ выполнен с помощью программного обеспечения Prism 8 (GraphPad Software, США). В зависимости от нормальности распределения выборок применяли параметрические и непараметрические методы оценки значимости различий данных, полученных до и после проведения курса ФФ: с использованием парного t-критерия Стьюдента и критерия Вилкоксона. Различия считали достоверными при критических пороговых значениях $p < 0,05$.

Результаты исследований. После завершения курса зрительных тренировок с помощью ФФ в VR существенных изменений остроты зрения у пациентов не отмечено.

Однако пациенты субъективно документировали у себя следующие положительные изменения зрительных характеристик, положительно влияющие на их повседневную деятельность. Участник В зафиксировала «включение в работу» левого глаза и «более четкое зрение вдаль» обоими глазами. Пациентка Г после завершения зрительных тренировок обнаружила, что «текст читать более комфортно» обоими глазами, правый глаз лучше видит текст и «меньше мешает пятно в центре». Пациентка К после курса ФФ субъективно отметила «более ясное зрение вдаль» обоими глазами.

В таблицах 1–3 и рисунке представлены результаты ЭРГ и статистического анализа данных для обоих глаз трех пациентов ($n = 6$), а также для сравнения — нормальные значения, полученные ранее у здоровых лиц соответствующего возраста (22–40 лет).

При обследовании до начала зрительных тренировок обнаружено, что амплитуда а- и b-волн колбочковой ЭРГ у пациентов с БШ существенно ниже возрастной нормы и отличается от нижних границ нормальных значений на 20–40%. Амплитуда и плотность P1-компонента мфЭРГ были в 2,0–2,5 раза ниже нормы в кольцах 2–5 — парамакулярно и на средней периферии сетчатки и в 3,0 раза ниже нормальных значений — в центральном гексагоне (R1) — зоне фовеа.

После курса ФФ амплитуда а-волны колбочковой ЭРГ возросла в среднем с 13,3 до 15 мкВ ($p = 0,0728$) на фоне сокращения пиковой латентности на 1,5 с ($p = 0,0625$). Результаты позволяют говорить о тенденции положительных изменений (см. табл. 1). Укорочение времени кульминации а-волны может быть связано с ускорением кинетики превращения зрительных пигментов. С другой стороны, аналогичная тенденция изменений параметров b-волны ЭРГ (статистически недостоверно) может говорить о некотором ускорении передачи сигнала от фоторецепторов к биполярным клеткам сетчатки.

Амплитуды стандартной 30-Гц РЭРГ и низкочастотных РЭРГ на 10 и 12 Гц также возросли (см. табл. 2), однако, возможно вследствие малого объема выборки и из-за значительной вариабельности данных, различия оказались недостоверными ($p > 0,05$) для всех частот.

В таблице 3 представлены результаты анализа амплитуды P1-компонента мфЭРГ. После курса ФФ обнаружено резкое (более чем в 2 раза от исходного значения) возрастание амплитуды P1 в центральном гексагоне ($p = 0,0017$).

Улучшение топографии мфЭРГ наблюдалось для каждого участника исследований (см. рисунок). Можно предположить, что изменение активности центральной сетчатки в зоне фовеа лежит в основе улучшения субъективных зрительных ощущений, отмечаемых пациентами после курса терапии.

Таблица 1. Колбочковая ЭРГ: амплитуда (А, мкВ) и пиковая латентность (Т, мс) а- и b-волн до и после курса фрактальной фототерапии
Table 1. Cone ERG: amplitude (A, μV) and peak latency (T, mc) of the a- and b-waves before and after a course of fractal phototherapy

n = 6	Колбочковая ЭРГ Cone ERG							
	Аа		Та		Аb		Тb	
	до before	после after	до before	после after	до before	после after	до before	после after
M	13,3	15,0	16,6	15,1	40,1	43,2	34,8	34,0
SD	7,7	5,0	1,5	1,3	28,7	26,7	2,7	1,7
P	0,0728*		0,0625#		0,2188#		0,1276*	
N	20–25		< 25		80–100		< 40	

Примечание. Здесь и в таблице 2: N — границы нормы; * — P значение по t-критерию Стьюдента; # — по критерию Вилкоксона.
Note. Here and in the table 2: N — limits of norm; * — P value according to Student's t-test; # — according to Wilcoxon's test.

Таблица 2. Амплитуда фотопической ритмической ЭРГ (мкВ) до и после курса фрактальной фототерапии
Table 2. Photopic flicker ERG amplitude (μV) before and after a course of fractal phototherapy

n = 6	Частота мельканий, Гц Flicker frequency, Hz									
	8,3		10		12		24		30	
	до before	после after	до before	после after	до before	после after	до before	после after	до before	после after
M	49,0	46,3	48,9	56,6	54,3	63,9	45,2	45,2	32,6	37,5
SD	31,6	25,0	29,4	36,2	28,0	31,6	19,9	20,7	13,6	16,0
P	0,7892#		0,2188#		0,6563#		—		0,4416*	
N	70–100		70–100		60–90		60–80		50–70	

Таблица 3. Амплитуда (мкВ) компонента P1, суммированная по кольцам мфЭРГ (R1–R5) до и после курса фрактальной фототерапии
Table 3. The amplitude (μV) of the P1 component, summed over the mfERG rings (R1–R5) before and after a course of fractal phototherapy

n = 6	Кольца мфЭРГ Rings of mfERG									
	R1		R2		R3		R4		R5	
	до before	после after	до before	после after	до before	после after	до before	после after	до before	после after
M	33,3	59,6	19,3	22,1	9,2	12,1	6,7	6,4	5,9	7,6
SD	9,5	14,0	11,3	10,3	5,3	6,7	4,6	5,0	3,4	2,9
P	0,0017		0,2968		0,3649		0,7002		0,2188	
N	90–120		40–50		20–24		16–20		12–16	

Примечание. N — границы нормы; P — значение по t-критерию Стьюдента.
Note. N — limits of norm; P — value according to Student's paired t-test.

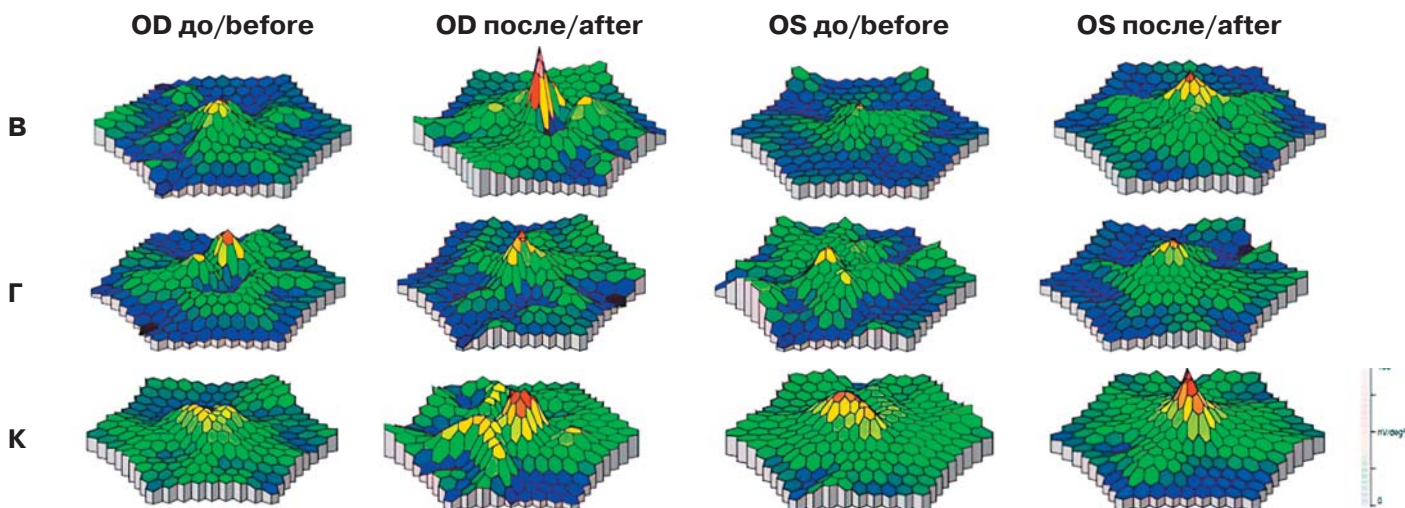


Рисунок. 3D-топография амплитуды P1 мфЭРГ для правых (OD) и левых (OS) глаз пациентов В, Г и К до и после курса фрактальной фототерапии в VR

Figure. 3D topography of the P1 mfERG amplitude for the right (OD) and left (OS) eyes of patients B, G and K before and after a course of fractal phototherapy in VR

ОБСУЖДЕНИЕ

Известно, что эффект реабилитационных мероприятий снижает тот объективный факт, что при заболеваниях сетчатки ослабевает потенциал нейропластичности, без активации которого невозможно улучшить клинический результат [31–33]. Исследования в области фототерапии и других немедикаментозных стратегий офтальмореабилитации ориентированы на поиск технологий, способных максимизировать пластичность зрительной системы для повышения эффективности ее защиты и восстановления при дегенеративной патологии. Кроме того, при патологии нарушается фрактальная динамика физиологических ритмов, восстановление которой необходимо для повышения эффективности любых стратегий реабилитации. Известно, что ритмы физиологических функций здорового организма, включая спонтанную (фоновую) активность сетчатки и головного мозга, имеют высокоррелированную фрактальную динамику, в то время как заболевания способствуют потере фрактального ритма флуктуаций и появлению полностью стохастического или, наоборот, упорядоченного ритма флуктуаций. Фрактальными или детерминированно-хаотическими называют нерегулярные, случайные колебания (любых параметров физиологических функций), паттерн которых повторяется в различных масштабах времени, то есть они являются инвариантными во времени [33]. С учетом этого динамика стимулирующего ритма в методиках зрительной реабилитации должна соответствовать динамике здоровых, фрактальных физиологических ритмов. Основываясь на этом, мы предложили несколько вариантов приборов для ФФ [32, 33, 37].

С другой стороны, хорошо доказано положительное воздействие видеоигр и тренировок с использованием дополненной реальности и VR на нейропластичность и зрительные характеристики у больных амблиопией, миопией, ВМД и др. [38].

Разработки подходов к зрительной реабилитации, основанных на воздействии различных немедикаментозных факторов на пластичность зрительной системы, ведутся в мире в нескольких направлениях.

Известно, что стабильность зрительной фиксации значительно снижается у пациентов с различной макулярной патологией. Поэтому в нескольких исследованиях изучалась эффективность микропериметрических тренировок с биологической обратной связью (М-БОС) у пациентов с болезнью БШ с нестабильной фиксацией [39–42]. В работе [39] впервые выявлено у 12 пациентов с БШ, что еженедельные М-БОС-тренировки (всего 8 сеансов по 10 мин) значительно улучшили зрительные характеристики и привели к повышению стабилизации фиксации, значений максимальной корригированной остроты зрения (МКОЗ), возрастанию средней скорости чтения, контрастной чувствительности и световой чувствительности сетчатки. Разница была статистически значимой для всех параметров, за исключением чувствительности сетчатки. Т. Verdina и соавт. [39] сделали вывод, что зрительная реабилитация с помощью М-БОС-тренировок повышает КЖ у пациентов с БШ с последующим улучшением их способности к чтению. В более позднем одноцентровом контролируемом рандомизированном исследовании [41] изучали влияние М-БОС-тренировок на зрительные функции и активность первичной зрительной коры у пациентов с БШ, связанной с мутацией в гене *ABCA4* (STGD1). Пациенты были рандомизированы в две группы по 12 человек (основная и контрольная группа), 10-мин сеансы М-БОС-тренировок проводили еженедельно в течение 12 нед. До начала терапии

и через 3 мес после нее оценивали МКОЗ, выполняли тест на чтение, микропериметрию и функциональную магнитно-резонансную томографию (фМРТ). По сравнению с исходными данными и результатами тестов в группе контроля пациенты после курса лечения смогли читать более мелкие символы и с большей скоростью чтения. На ф-МРТ обнаружена значительная активация первичной зрительной коры. Отмечено также улучшение МКОЗ, макулярной чувствительности и стабильности фиксации. Результаты исследований подтверждают, что зрительная реабилитация с использованием М-БОС улучшает использование остаточной зрительной функции у пациентов с STGD1.

В недавней работе [43] оценивалась эффективность зрительной реабилитации методом М-БОС у 5 пациентов с БШ (STGD1) и неустойчивой фиксацией, и обнаружено увеличение МКОЗ, характеристик фиксации, улучшение офтальмоэргонOMICеских показателей после тренировок. Участники отмечали, что им стало проще фокусироваться на удаленных предметах и при работе вблизи. Изменение характеристик фиксации после М-БОС-тренировок коррелировало со значительным улучшением зрительной работоспособности, которая оставалась стабильной через 1 мес после завершения курса.

Тренировками, действующими как положительная биологическая обратная связь, которая повышает эффективность зрительной реабилитации и полезна для тренировки фиксации, являются также видеоигры на экране монитора или в стереоскопическом дисплее. В исследовании [44] 8 пациентов с БШ до и после 40 ч тренировок с видеоиграми прошли расширенное тестирование с определением остроты зрения по Снеллену, регистрацией паттерн-реверсивных зрительных вызванных потенциалов и ЭРГ, оценкой чувствительности сетчатки в поле зрения, анализом фиксации с помощью микропериметрии, ОКТ и исследования аутофлюоресценции и фотографии глазного дна. В среднем по группе зрительные тренировки с помощью видеоигр приводили к небольшому улучшению остроты зрения, паттерна фиксации и чувствительности сетчатки и улучшению выполнения задач, связанных со зрением. Опросник для слабовидящих также задокументировал субъективное улучшение. Результаты этого исследования подтверждают, что видеоигры можно использовать в качестве простого метода реабилитации больных БШ с потерей центрального зрения. Авторы отмечают, что тренировками с помощью видеоигр в жанре экшен можно воздействовать на механизмы нейропластичности, улучшая зрительные характеристики человека. Такие видеоигры связаны с улучшением зрительно-моторной производительности и со стимулированием предпочтительного ретинального локуса (PRL), поскольку периферическая сетчатка у больных БШ более сохранна. Игра требует принятия решений и действий за доли секунды. Когда цель уровня в игре достигнута, она может работать как положительная обратная связь, побуждая пациента поддерживать фиксацию. Авторы полагают, что видеоигры будут наиболее полезными для маленьких детей с БШ, у которых PRL еще не установлены, а фиксация нестабильна.

Другим немедикаментозным методом, влияющим на нейропластичность сетчатки путем повышения продукции нейротрофических факторов и модуляции кровотока, является электростимуляция [45, 46]. Т. Röck и соавт. [47] изучали эффективность транскорнеальной электростимуляции (ТЭС) у 12 пациентов с БШ в трех группах, разделенных по значениям порога возникновения электрического фосфена. Показана безопасность и эффективность ТЭС

для зрительных функций по данным субъективных зрительных тестов. При этом объективные исследования, такие как ОКТ сетчатки, регистрация ганцфельд-ЭРГ и мфЭРГ, и тестирование поля зрения не обнаружили статистически значимых изменений.

В экспериментах на кроликах ранее нами были доказаны безопасность и эффективность ФФ для функциональной активности сетчатки, повышение продукции BDNF, подтверждающая активацию нейропластичности [48]. Для клинических целей была разработана технология ФФ с использованием стереоскопических очков как метод зрительной реабилитации, основанный на активации пластичности зрительной системы и восстановлении динамики физиологических ритмов [49]. Игровой формат фотостимуляции в VR на фоне объемного природного ландшафта повышает комплаентность пациента и его заинтересованность в повторении зрительных тренировок [38]. В данном исследовании у больных с фенотипом БШ, связанным с вариантами ABCA4 (STGD1), зрительные тренировки с помощью ФФ в VR приводили к улучшению функциональной активности сетчатки.

Многочисленные публикации свидетельствуют, что БШ характеризуется не только патологией макулярной области, но и генерализованной дисфункцией сетчатки, что подтверждается результатами электрофизиологических исследований [4]. ЭРГ-признаки БШ у пациентов с STGD1 сильно зависят от фенотипа заболевания и включают снижение амплитуды b-волны палочкового ответа на слабый стимул, a-волны максимальной скотопической ЭРГ на стандартный стимул, а также S-колбочковой ЭРГ [50]. Варианты ABCA4 характеризуются различной степенью угнетения паттерн-ЭРГ и фотопических ЭРГ [51]. С помощью мфЭРГ у пациентов с БШ обнаружена фовальная дисфункция, причем показано, что область дисфункции может быть больше, чем область морфологических изменений [52].

У всех трех пациентов с фенотипом STGD1, включенных в нашу работу, при их обследовании до начала зрительных тренировок также обнаружено снижение активности центральной сетчатки по всем кольцам мфЭРГ, а не только в зоне фовеа, а также генерализованная дисфункция сетчатки, выявленная при регистрации ЭРГ и РЭРГ полного поля. Отмеченная после окончания курса ФФ тенденция возрастания амплитуды a-волны фотопической ганцфельд-ЭРГ и сокращение ее пиковой латентности, а также повышение амплитуды фотопических низкочастотных РЭРГ на 10 и 12 Гц, в генерацию которых дают доминирующий вклад колбочки [35], говорят об активирующем влиянии ФФ на функцию фоторецепторов. Это наблюдение существенно для вариантов ABCA4, нарушающих зрительный цикл и функционирование зрительных клеток. Для зрительных характеристик и зависящего от них КЖ также важным фактом является то, что наиболее значительные и статистически высокозначимые изменения документированы для фовальной зоны сетчатки, которые выражались в возрастании амплитуды мфЭРГ в первом гексагоне.

В будущих исследованиях необходимо подтвердить полученные в данной небольшой группе пациентов закономерности воздействия фрактальной оптической стимуляции и уточнить алгоритм назначения курсов ФФ при различных фенотипах заболевания. Можно предположить, что сочетанное применение методов ФФ с другими методами зрительной реабилитации будет иметь аддитивный эффект в повышении зрительных характеристик больных БШ и их КЖ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У трех пациентов с фенотипом БШ STGD1 документировано снижение по сравнению с возрастной нормой активности центральной сетчатки по данным мфЭРГ, а также генерализованное снижение функциональной активности сетчатки, выявленное при регистрации ЭРГ полного поля (колбочковая и ритмическая ЭРГ). После проведения 2-нед курса объемной ФФ в VR наблюдалась тенденция возрастания амплитуды a-волны фотопической ганцфельд-ЭРГ и сокращение ее пиковой латентности, а также повышение амплитуды фотопических низкочастотных РЭРГ на 10 и 12 Гц, в генерацию которых дают доминирующий вклад колбочковые фоторецепторы ($p > 0,05$). Это говорит об активирующем влиянии ФФ на функцию фоторецепторов, что существенно для вариантов ABCA4, приводящих к нарушению зрительного цикла и функционирования зрительных клеток. Наиболее значительные и статистически высокозначимые изменения документированы для амплитуды мфЭРГ в зоне фовеа ($p = 0,0017$), что особенно важно для субъективных зрительных ощущений пациентов и зависящего от них КЖ. В будущих исследованиях целесообразно подтвердить полученные закономерности воздействия ФФ на ЭРГ в большей группе пациентов и, возможно, уточнить показания зрительных тренировок с помощью ФФ при различных фенотипах заболевания.

Литература/References

1. Walia S, Fishman GA. Natural history of phenotypic changes in Stargardt macular dystrophy. *Ophthalmic Genet.* 2009; 30 (2): 63–8. doi:10.1080/13816810802695550
2. Stone EM, Andorf JL, Whitmore SS, et al. Clinically focused molecular investigation of 1000 consecutive families with inherited retinal disease. *Ophthalmology.* 2017; 124 (9): 1314–31. doi: 10.1016/j.ophtha.2017.04.008
3. Зольникова И.В., Кадышев В.В., Марахонов А.В. и др. Клинико-генетические корреляции при наследственных заболеваниях сетчатки с мутациями в гене ABCA4 у пациентов российской популяции. *Офтальмология.* 2021; 18 (4): 897–907. [Zolnikova I.V., Kadyshchev V.V., Marakhonov A.V., et al. Clinical and genetic correlations of inherited retinal disease with mutations in the ABCA4 gene by patients of the Russian population. *Ophthalmology in Russia.* 2021; 18 (4): 897–907 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-4-897-907>
4. Festok M, Klufas MA, Stargardt's: The state of the art in 2024. An in-depth review of the pathophysiology and diagnostic clues, as well as potential therapies on the horizon. *Review of Ophthalmol.* 2024; Published 10 October. Available at <https://www.reviewofophthalmology.com/article/stargardts-the-state-of-the-art-in-2024>
5. Allikmets R. A photoreceptor cell-specific ATP-binding transporter gene (ABCR) is mutated in recessive Stargardt macular dystrophy. *Nat Genet.* 1997; 17 (1): 122. doi:10.1038/ng0997-122a
6. Al-Khuzaei S, Broadgate S, Foster CR, et al. An overview of the genetics of ABCA4 retinopathies, an evolving story. *Genes (Basel).* 2021; 12 (8): 1241. doi: 10.3390/genes12081241
7. Glazer LC, Dryja TP. Understanding the etiology of Stargardt's disease. *Ophthalmol Clin North Am.* 2002; 15 (1): 93–100, viii. doi: 10.1016/s0896-1549(01)00011-6
8. Ostrovsky MA, Feldman TB. Chemistry and molecular physiology of vision: the photosensitive protein rhodopsin. *Russ Chem Rev.* 2012; 81 (11): 1071–90. doi: 10.1070/RC2012v08In11ABEH004309
9. Tsin A, Betts-Obregon B, Grigsby J. Visual cycle proteins: structure, function, and roles in human retinal disease. *J Biol Chem.* 2018; 293 (34): 13016–21. doi: 10.1074/jbc.AW118.003228
10. Островский М.А. Молекулярная физиология зрительного пигмента родопсина: актуальные направления. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова.* 2020; 106 (4): 401–20. [Ostrovsky M.A. Molecular physiology of the visual pigment rhodopsin: Current directions. *Russian physiological journal named after I.M. Sechenov.* 2020; 106 (4): 401–20 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.31857/S0869587324070065>
11. Mauerl A, Klevering BJ, Rohrschneider K, et al. Mutations in the ABCA4 (ABCR) gene are the major cause of autosomal recessive cone-rod dystrophy. *Am J Hum Genet.* 2000; 67 (4): 960–6. doi:10.1086/303079
12. Parmar VM, Parmar T, Arai E, Perusek L, Maeda A. A2E-associated cell death and inflammation in retinal pigmented epithelial cells from human induced pluripotent stem cells. *Stem Cell Res.* 2018; 27: 95–104. doi: 10.1016/j.scr.2018.01.014

13. Giacalone JC, Scruggs BA. The pathology of Stargardt disease and future treatment horizons. *Retinal Physician*. 2024; 21: 8–12. <https://www.retinalphysician.com/issues/2024/novemberdecember/the-pathology-of-stargardt-disease/>
14. Dontsov AE, Sakina NL, Ostrovsky MA. Light-induced release of A2E photooxidation toxic products from lipofuscin granules of human retinal pigment epithelium. *Dokl. Biochem. Biophys.* 2009; 425: 98–101. <https://doi.org/10.1134/s1607672909020112>
15. Shah M, Zaman M, Khan MT, Khan MD. Visual rehabilitation of patients with Stargardt's disease. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2008; 18 (5): 294–8. PMID: 18541085.
16. Haddley K. Stargardt disease: Light at the end of the tunnel. *Drugs of the Future*. 2011; 36 (7): 527. <https://doi.org/10.1358/dof.2011.036.07.1673558>
17. Sofi F, Sodi A, Franco F, et al. Dietary profile of patients with Stargardt's disease and retinitis pigmentosa: is there a role for a nutritional approach? *BMC Ophthalmol*. 2016; 16: 13. doi: 10.1186/s12886-016-0187-3
18. Alserge JB, Agarwal A. Late-onset Stargardt disease. *Am J Ophthalmol Case Rep*. 2022; 26: 101429. doi: 10.1016/j.ajoc.2022.101429
19. Kohli P, Tripathy K, Kaur K. Stargardt Disease. [Updated 2024 Jan 8]. In: *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. Jan.* Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK587351/>
20. Hussain RM, Ciulla TA, Berrocal AM, et al. Stargardt macular dystrophy and evolving therapies. *Expert Opin Biol Ther*. 2018; 18 (10): 1049–59. doi: 10.1080/14712598.2018.1513486
21. Huang D, Heath Jeffery RC, Aung-Htut MT, et al. Stargardt disease and progress in therapeutic strategies. *Ophthalmic Genet*. 2022 Feb; 43 (1): 1–26. doi: 10.1080/13816810.2021.1966053
22. Dyka FM, Molday LL, Chiodo VA, Molday RS, Hauswirth WW. Dual ABCA4-AAV vector treatment reduces pathogenic retinal A2E accumulation in a mouse model of autosomal recessive Stargardt disease. *Hum Gene Ther*. 2019; 30 (11): 1361–70. doi: 10.1089/hum.2019.132
23. Chan YK, Dick AD, Hall SM, et al. Inflammation in viral vector-mediated ocular gene therapy: a review and report from a workshop hosted by the Foundation Fighting Blindness, 9/2020. *Transl Vis Sci Technol*. 2021; 10 (4): 3. doi: 10.1167/tvst.10.4.3
24. Seitz IP, Wozar F, Ochakovski A, et al. Dose-dependent progression of chorioretinal atrophy at the injection site after subretinal injection of rAAV2/8 in nonhuman primates. *Ophthalmol Sci*. 2024; 4 (5): 100516. doi: 10.1016/j.xops.2024.100516
25. Safety and effects of a single intravitreal injection of vMCO-010 optogenetic therapy in subjects with Stargardt disease (STARLIGHT). *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT05417126*. Updated November 9, 2023. Accessed September 9, 2024. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05417126>
26. Safety and tolerability of sub-retinal transplantation of hESC-derived RPE (MA09-hRPE) cells in patients with advanced dry age-related macular degeneration (Dry AMD). *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01344993*. Updated July 7, 2021. Accessed September 9, 2024. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01344993>
27. Subretinal transplantation of hESC-derived RPE(MA09-hRPE) cells in patients with Stargardt's macular dystrophy. *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01345006*. Updated July 7, 2021. Accessed September 9, 2024. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01345006>
28. Schwartz SD, Regillo CD, Lam BL, et al. Human embryonic stem cell-derived retinal pigment epithelium in patients with age-related macular degeneration and Stargardt's macular dystrophy: follow-up of 2 open-label phase 1/2 studies. *Lancet*. 2015; 385 (9967): 509–16. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61376-3
29. Mehat MS, Sundaram V, Ripamonti C, et al. Transplantation of human embryonic stem cell-derived retinal pigment epithelial cells in macular degeneration. *Ophthalmology*. 2018; 125 (11): 1765–75. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2018.04.037>
30. Colenbrander A. Assessment of functional vision and its rehabilitation. *Acta Ophthalmologica*. 2010; 88 (2): 159–269, e3-356. <https://doi.org/10.1111/j.1755-3768.2009.01670.x>
31. Zueva MV. Fractality of sensations and the brain health: the theory linking neurodegenerative disorder with distortion of spatial and temporal scale-invariance and fractal complexity of the visible world. *Front. Aging Neurosci*. 2015; 7: 135. doi: 10.3389/fnagi.2015.00135
32. Zueva MV, Neroeva NV, Zhuravleva AN, et al. Fractal phototherapy in maximizing retina and brain plasticity. *Adv Neurobiol*. 2024; 36: 585–637. https://doi.org/10.1007/978-3-031-47606-8_31
33. Зуева М.В., ред. Нелинейный глаз: Новые технологии зрительной реабилитации. СПб., Издательство ВММ, 2024. [Zueva M.V., ed. Nonlinear eye: New technologies of visual rehabilitation. St. Petersburg, BMM Publishing House, 2024 (In Russ.).]
34. Robson AG, Frishman LJ, Grigg J, et al. ISCEV Standard for full-field clinical electroretinography (2022 update). *Doc Ophthalmol*. 2022; 144 (3): 165–77. doi: 10.1007/s10633-022-09872-0
35. Зуева М.В., Нероев В.В., Цапенко И.В. и др. Топографическая диагностика нарушений ретикулярной функции при ретрогенной отслойке сетчатки методом ритмической ЭРГ широкого спектра частот. *Российский офтальмологический журнал*. 2009; 1 (2): 18–23. [Zueva M.V., Neroev V.V., Tsapenko I.V., et al. The topographic diagnosis of retinal function in rhegmatogenous retinal detachment by the method of ERG in wide range of frequencies. *Russian ophthalmological journal*. 2009; 2: 18–22 (In Russ.).]
36. Hoffmann MB, Bach M, Kondo M, et al. ISCEV standard for clinical multifocal electroretinography (mfERG) (2021 update). *Doc Ophthalmol*. 2021; 142 (1): 5–16. doi: 10.1007/s10633-020-09812-w
37. Зуева М.В., Котелин В.И., Нероева Н.В., Фадеев В.В., Манько О.М. Проблемы и перспективы новых методов световой стимуляции в зрительной реабилитации. *Сенсорные системы*. 2023; 37 (2): 93–118. [Zueva M.V., Kotelin V.I., Neroeva N.V., Fadeev D.V., Manko O.M. Problems and prospects of new methods of light stimulation in visual rehabilitation. *Sensory systems*. 2023; 37 (2): 93–118 (In Russ.).] <https://sciencejournals.ru/cgi/getPDF.pl?jid=sensis&year=2023&vol=37&iss=2&file=SenSis2302007Zueva.pdf>
38. Зуева М.В., Котелин В.И., Нероева Н.В., Журавлева А.Н., Цапенко И.В. Виртуальная реальность в зрительной реабилитации. *Российский офтальмологический журнал*. 2024; 17 (3): 113–8. [Zueva M.V., Kotelin V.I., Neroeva N.V., Zhuravleva A.N., Tsapenko I.V. Virtual reality in visual rehabilitation. *Russian ophthalmological journal*. 2024; 17 (3): 113–8 (In Russ.).] <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-3-113-118>
39. Verdina T, Giacomelli G, Sodi A, et al. Biofeedback rehabilitation of eccentric fixation in patients with Stargardt disease. *Eur J Ophthalmol*. 2013 Sep-Oct; 23 (5): 723–31. doi: 10.5301/ejo.5000291
40. Scuderì G, Verboschi F, Domanico D, Spadea L. Fixation improvement through biofeedback rehabilitation in Stargardt Disease. *Case Rep Med*. 2016; 2016: 4264829. doi: 10.1155/2016/4264829
41. Melillo P, Prinster A, Di Iorio V, et al. Biofeedback rehabilitation and visual cortex response in Stargardt's Disease: A randomized controlled trial. *Transl Vis Sci Technol*. 2020; 9 (6): 6. doi: 10.1167/tvst.9.6.6
42. Qian T, Xu X, Liu X, et al. Efficacy of MP-3 microperimeter biofeedback fixation training for low vision rehabilitation in patients with maculopathy. *BMC Ophthalmol*. 2022; 22 (1): 197. doi: 10.1186/s12886-022-02419-6
43. Милаш С.В., Тарутта Е.П., Стальмахова Р.Р., Зольникова И.В. Реабилитация пациентов с болезнью Штаргардта с помощью тренировок на основе микропериметрической биографической обратной связи (первый российский опыт). *Российская педиатрическая офтальмология*. 2025; 20 (3): 182–90. [Milash S.V., Tarutta E.P., Stalmakhova R.R., Zolnikova I.V. Microperimetric biofeedback rehabilitation in patients with Stargardt disease: the first Russian experience. *Russian pediatric ophthalmology*. 2025; 20 (3): 182–90 (In Russ.).] doi: 10.17816/rpoj679820
44. Ratra D, Rakshit A, Ratra V. Visual rehabilitation using video game stimulation for Stargardt disease. *Ther Adv Ophthalmol*. 2019; 11: 2515841419831158. doi: 10.1177/2515841419831158
45. Schatz A, Arango-Gonzalez B, Fischer D, et al. Transcorneal electrical stimulation shows neuroprotective effects in retinas of light-exposed rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012; 53 (9): 5552–61. doi: 10.1167/iovs.12-10037
46. Sehic A, Guo S, Cho KS, et al. Electrical stimulation as a means for improving vision. *Am J Pathol*. 2016; 186 (11): 2783–97. doi: 10.1016/j.ajpath.2016.07.017
47. Röck T, Schatz A, Naycheva L, et al. Transcorneale elektrostimulation bei patienten mit morbus Stargardt. [Effects of transcorneal electrical stimulation in patients with Stargardt's disease. *Ophthalmologie*. 2013; 110 (1): 68–73 (In German)]. doi: 10.1007/s00347-012-2749-y
48. Балацкая Н.В., Фадеев В.В., Зуева М.В., Нероева Н.В. Локальная продукция нейротрофических факторов при воздействии фрактальной стимуляционной фототерапии на сетчатку кроликов. *Молекулярная медицина*. 2023; 21 (3): 52–8. [Balatskaya N.V., Fadeev V.V., Zueva M.V., Neroeva N.V. Local production of neurotrophic factors under influence of fractal stimulation phototherapy on the rabbit's retina. *Molecular medicine*. 2023; 21 (3): 52–8 (In Russ.).] <https://doi.org/10.29296/24999490-2023-05-08>
49. Нероев В.В., Зуева М.В., Манахов П.А. и др. Способ улучшения функциональной активности зрительной системы с помощью фрактальной фототерапии с использованием стереоскопического дисплея. Патент РФ № 2773684. 2022. [Neroev V.V., Zueva M.V., Manakhov P.A., et al. A method for improving the functional activity of the visual system using fractal phototherapy using a stereoscopic display. Patent RF No. 2773684. 2022 (In Russ.).]
50. Sajovic J, Meglič A, Hawlina M, Fakin A. Electroretinography as a biomarker to monitor the progression of Stargardt disease. *Int J Mol Sci*. 2022; 23: 16161. <https://doi.org/10.3390/ijms232416161>
51. Lois N, Holder GE, Bunce C, Fitzke FW, Bird AC. Phenotypic subtypes of Stargardt macular dystrophy. *Arch Ophthalmol*. 2001; 119 (3): 359–69. doi: 10.1001/archophth.119.3.359
52. Kretschmann U, Seeliger MW, Ruether K, et al. Multifocal electroretinography in patients with Stargardt's macular dystrophy. *Br J Ophthalmol*. 1998; 82 (3): 267–75. doi: 10.1136/bjo.82.3.267

Вклад авторов в работу: В.И. Котелин — сбор и анализ данных, написание статьи; М.В. Зуева — анализ литературы и данных исследований, написание статьи; Н.В. Нероева — анализ данных, редактирование статьи; И.В. Зольникова — сбор данных, редактирование статьи; М.В. Прокопьев — дизайн исследований, редактирование текста; Д.Ю. Колесников — статистический анализ данных.

Author's contribution: V.I. Kotelin — data collection and analysis, writing of the article; M.V. Zueva — literature and research data analysis, writing of the article; N.V. Neroeva — data analysis, editing of the article; I.V. Zolnikova — data collection, editing of the article; M.V. Prokopyev — research design, editing the text; D.Yu. Kolesnikov — data processing.

Поступила: 30.04.2025. Переработана: 01.06.2025. Принята к печати: 06.06.2025
Originally received: 30.04.2025. Final revision: 01.06.2025. Accepted: 06.06.2025

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

² ФГБУН «Государственный научный центр РФ «Институт медико-биологических проблем Российской академии наук», Хорошевское шоссе, д. 76а, Москва, 123007, Россия

³ ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова», ул. Москворечье, д. 1, Москва, 115522, Россия

Владислав Игоревич Котелин — канд. мед. наук, старший научный сотрудник отдела клинической физиологии зрения им. С.В. Кравкова¹, ORCID 0000-0003-4675-9648

Марина Владимировна Зуева — д-р биол. наук, профессор, начальник отдела клинической физиологии зрения им. С.В. Кравкова¹, ведущий научный сотрудник², ORCID 0000-0002-0161-5010

Наталья Владимировна Нероева — д-р мед. наук, начальник отдела патологии сетчатки и зрительного нерва¹, ORCID 0000-0003-1038-2746

Инна Владимировна Зольникова — д-р мед. наук, старший научный сотрудник отдела клинической физиологии зрения им. С.В. Кравкова¹, профессор кафедры офтальмогенетики³, ORCID 0000-0001-7264-396X

Дмитрий Юрьевич Колесников — ведущий специалист научной лаборатории «Психологические и психофизиологические исследования профессиональной деятельности»², ORCID 0009-0004-6130-9770

ФГБУ «ВНИИИМТ» Росздравнадзора, Каширское шоссе, д. 24, стр. 16, Москва, 115478, Россия

Максим Владимирович Прокопьев — канд. мед. наук, заместитель руководителя Центра обеспечения безопасности обращения медицинских изделий в медицинских организациях

Для контактов: Марина Владимировна Зуева,
visionlab@yandex.ru

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

² Institute for Biomedical Problems of the Russian Academy of Sciences, 76a, Khorooshevskoe highway, Moscow, 123007, Russia

³ Research Centre for Medical Genetics, 1, Moskvorechie St., Moscow, 115522, Russia

Vladislav I. Kotelin — Cand. of Med. Sci., senior researcher, department of clinical physiology of vision named after S.V. Kravkov¹, ORCID 0000-0003-4675-9648

Marina V. Zueva — Dr. of Biol. Sci., professor, head of the department of clinical physiology of vision named after S.V. Kravkov¹, leading researcher², ORCID 0000-0002-0161-5010

Natalia V. Neroeva — Dr. of Med. Sci., head of the department of pathology of the retina and optic nerve¹, ORCID 0000-0003-1038-2746

Inna V. Zolnikova — Dr. of Med. Sci., senior researcher, department of clinical physiology of vision named after S.V. Kravkov¹, professor, chair of ophthalmogenetics³, ORCID 0000-0001-7264-396X

Dmitry Yu. Kolesnikov — leading specialist of the scientific laboratory “Psychological and psychophysiological studies of professional activity”², ORCID 0009-0004-6130-9770

Federal State Budgetary Institution “VNIIMT” of Roszdravnadzor, 24, p. 16, Kashirskoe shosse, Moscow, 115478, Russia

Maxim V. Prokopyev — Cand. of Med. Sci., deputy head of the center for ensuring the safety of circulation of medical products in medical organizations

For contacts: Marina V. Zueva,
visionlab@yandex.ru

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2025-18-4-83-90>



Склероукрепляющее лечение и его влияние на окислительный стресс в оболочках глазного яблока при прогрессирующей миопии

Г.А. Маркосян, Е.П. Тарутта, Е.Н. Иомдина, В.Н. Папян ✉, Т.А. Павленко, О.В. Безнос, С.В. Милаш, Т.Ю. Ларина, Н.Ю. Кушнаревич

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

У пациентов с прогрессирующей миопией наблюдается дисбаланс между процессами перекисного окисления и антиоксидантной защиты, что подтверждается изменением уровня маркеров гипоксии и активности антиоксидантного фермента супероксиддисмутазы (СОД) в слезной жидкости (СЖ). **Цель работы** — изучение активности СОД в СЖ пациентов с прогрессирующей миопией средней и высокой степени на фоне склероукрепляющего лечения. **Материал и методы.** Обследованы 82 пациента (82 глаза) в возрасте от 8 до 17 лет с прогрессирующей миопией средней и высокой степени ($9,1 \pm 0,3$ дптр), разделенных на две основные группы: в 1-й группе (47 пациентов) проведена малоинвазивная склеропластика (МСП) с использованием биологически активного трансплантата, во 2-й группе (35 пациентов) — бандажирующая склеропластика (БСП) по методике Снайдера — Томпсона с использованием аллосклеры. Группу контроля составили 12 неоперированных пациентов в возрасте 7–13 лет с гиперметропией слабой степени (от 0,25 до 1 дптр). В различные сроки после МСП и БСП определяли активность СОД (по торможению автоокисления кверцетина) и концентрацию общего белка по Лоури. **Результаты.** Активность СОД в СЖ до операции у пациентов 1-й группы ($32,0 \pm 5,3$ ЕД/мг белка) и 2-й группы ($24,7 \pm 6,4$ ЕД/мг белка) была в целом статистически значимо выше контроля ($20,0 \pm 3,2$ ЕД/мг белка). При этом у части пациентов с исходно низкими значениями СОД через 1 мес после операции активность фермента значительно увеличивалась ($p < 0,01$), превышая контрольный уровень в 4,3–5,2 раза. В случае изначально повышенного показателя активности СОД, напротив, концентрация фермента значительно снижалась ($p < 0,01$) — в 3,5 раза при БСП и в 1,9 раза при МСП. Через 6 мес у пациентов группы МСП с исходным низким уровнем СОД его активность оставалась в 2 раза выше нормальных значений ($p < 0,01$). У всех остальных пациентов отмечалось снижение значений СОД до уровня контроля, а в некоторых случаях и ниже него. **Заключение.** Склероукрепляющее лечение оказывает нормализующее воздействие на активность СОД в СЖ, что способствует коррекции метаболических нарушений, вызванных прогрессирующей миопией, и подтверждает важность склеропластики как метода, активирующего биорегуляцию и нормализующего окислительно-восстановительные процессы в тканях глаза.

Ключевые слова: миопия; склеропластика; окислительный стресс; супероксиддисмутазы (СОД)

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Маркосян Г.А., Тарутта Е.П., Иомдина Е.Н., Папян В.Н., Павленко Т.А., Безнос О.В., Милаш С.В., Ларина Т.Ю., Кушнаревич Н.Ю. Склероукрепляющее лечение и его влияние на окислительный стресс в оболочках глазного яблока при прогрессирующей миопии. Российский офтальмологический журнал. 2025; 18 (4):83-90. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2025-18-4-83-90>

Scleral strengthening treatment and its effect on the eyeball coats oxidative stress in progressive myopia

Gayane A. Markosyan, Elena P. Tarutta, Elena N. Iomdina, Violetta N. Papyan✉, Tatiana A. Pavlenko, Olga V. Beznos, Sergey V. Milash, Tatiana Yu. Larina, Nina Yu. Kushnarevich

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

*In patients with progressive myopia, there is an imbalance between the processes of lipid peroxidation and antioxidant protection, which is confirmed by changes in the level of hypoxia markers and the activity of the antioxidant enzyme superoxide dismutase (SOD) in the tear fluid (TF). **Purpose:** to study the SOD activity in the TF of patients with moderate and high progressive myopia after sclera-strengthening treatment. **Material and methods.** We examined 82 patients (82 eyes) aged 8 to 17 years with progressive myopia (ave 9.1 ± 0.3 D), divided into two main groups: in the 1st group (47 patients), minimally invasive scleroplasty (MIS) was performed using a biologically active graft, in the 2nd group (35 patients) — bandaging scleroplasty (BSP) according to the Snyder-Thompson technique using homoscleral graft. The control group consisted of 12 unoperated patients aged 7–13 years with low hyperopia (0.25 D to 1 D). At various times after MIS and BSP, SOD activity (by inhibition of quercetin autoxidation) and total protein concentration according to Lowry were determined. **Results.** SOD activity in the TF before surgery in patients of group 1 (32.0 ± 5.3 U/mg protein) and group 2 (24.7 ± 6.4 U/mg protein) was in generally significantly higher than in the control group (20.0 ± 3.2 U/mg protein). At the same time, in some patients with initially low SOD values, enzyme activity significantly increased 1 month after surgery ($p < 0.01$) and exceeded the control level by 4.3–5.2 times. In case of initially elevated SOD activity, on the contrary, the enzyme concentration significantly decreased ($p < 0.01$) — 3.5 times with BSP and 1.9 times with MIS. After 6 months, in patients of the MIS group with the initial level of SOD activity below the norm, the enzyme activity remained 2 times higher than normal values ($p < 0.01$). All other patients showed a decrease in SOD values to the control level, and in some cases below it. **Conclusion.** Sclero-strengthening treatment has a normalizing effect on SOD activity in the TF, which contributes to the correction of metabolic disorders caused by progressive myopia and confirms the importance of scleroplasty as a method activating bioregulation and normalizing oxidation-reduction processes in the eye tissues.*

Keywords: myopia; scleroplasty; oxidative stress; superoxide dismutase (SOD)

Conflict of interests: there is no conflict of interests.

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

For citation: Markosyan G.A., Tarutta E.P., Iomdina E.N., Papyan V.N., Pavlenko T.A., Beznos O.V., Milash S.V., Larina T.Yu., Kushnarevich N.Yu. Scleral strengthening treatment and its effect on the eyeball coats oxidative stress in progressive myopia. Russian ophthalmological journal. 2025; 18 (4): 83-90 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2025-18-4-83-90>

По данным ВОЗ, в 2000 г. миопией в мире страдало около 1,6 млрд человек, и по прогнозу в 2050 г. 49,8 % населения будут иметь близорукость, из них 9,8 % — высокой степени [1]. Доказано, что развитие миопии связано с генетической предрасположенностью, факторами окружающей среды, аккомодационными нарушениями и ослаблением биомеханической устойчивости склеральной оболочки глаза [2–7]. Возможно, одним из существенных патогенетических факторов прогрессирования миопии является окислительный стресс, вызывающий окислительные повреждения и гипоксию тканей глаза [8]. Возникающие регуляторные нарушения приводят к избыточному выделению оксида азота и дофамина, что стимулирует патологический рост глазного яблока [9]. Это предположение подтверждается результатами исследования слезной жидкости (СЖ) у пациентов с прогрессирующей близорукостью высокой степени, которые показывают повышение содержания таких маркеров гипоксии, как малоновый диальдегид, молочная кислота (МК) и пировиноградная кислота (ПВК) в сочетании со снижением уровня антиоксидантного фермента супероксиддисмутазы (СОД), что свидетельствует о дисбалансе процессов перекисного

окисления и антиоксидантной защиты в тканях и средах глаза [7, 10].

Как известно, СОД катализирует процесс превращения супероксид-анион-радикала, запускающего каскад реакций, приводящих к развитию окислительного стресса, в менее реакционноспособные молекулярный кислород и перекись водорода и тем самым способствует защите организма человека от повреждающего действия свободных радикалов [11], поэтому активность СОД является важнейшим показателем состояния антиоксидантной системы.

Многочисленными исследованиями показано, что наиболее эффективным и безопасным методом торможения прогрессирующей миопии и профилактики ее перехода в осложненную форму являются склероукрепляющие вмешательства [12]. В то же время до сих пор не оценивалось возможное влияние этого подхода на концентрацию СОД в СЖ в качестве показателя, отражающего состояние окислительно-восстановительных процессов в глазах с прогрессирующей миопией.

ЦЕЛЬ работы — изучение активности СОД в СЖ пациентов с прогрессирующей миопией средней и высокой степени на фоне склероукрепляющего лечения.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано 82 пациента (82 глаза) в возрасте от 8 до 17 лет с прогрессирующей миопией средней и высокой степени (в среднем $9,1 \pm 0,3$ дптр) до и через 1 и 6 мес после склероукрепляющего лечения (всего получено 219 проб СЖ). Пациенты были разделены на две группы: в 1-й группе 47 пациентам (47 глаз) выполняли малоинвазивное склероукрепляющее вмешательство (МСП), во 2-й — 35 пациентам (35 глаз) бандажирующую склеропластику (БСП) по методике Снайдера — Томпсона с использованием трансплантата из аллосклеры. Контрольную группу составили 12 пациентов (24 глаза) в возрасте от 7 до 13 лет с гиперметропией слабой степени (от 0,25 до 1 дптр).

Для МСП использовали биологически активный трансплантат с депонированным в его полимерном покрытии германийсодержащим препаратом (БАТ ТОФЭКС-С-П, регистрационное удостоверение на медицинское изделие «Полотно офтальмологическое трикотажное полиэфирное с полимерным покрытием с германийсодержащим препаратом» № РЗН 2013/955) по методике, разработанной в НИИЦ ГБ им. Гельмгольца. Под эпibuльбарной анестезией раствором проксиметакаина 0,5 % проводили разрез конъюнктивы и теноновой капсулы длиной 2–3 мм в верхненаружном квадранте в 10 мм от лимба. Шпателем формировали тоннель, на поверхность склеры укладывали БАТ размером 5×12 мм и проводили его за экватор глаза к заднему полюсу. На конъюнктиву накладывали рассасывающийся шов. В конъюнктивальную полость закапывали антибактериальные капли. БСП проводили по видоизмененной методике Снайдера — Томпсона, в качестве трансплантата применяли донорскую аллосклеру [13].

СЖ у пациентов забирали с помощью полоски фильтровальной бумаги, которую помещали за нижнее веко на 5 мин аналогично тесту Ширмера. Часть полоски, пропитавшуюся СЖ, помещали в физиологический раствор (1:10 по объему) на 30 мин для элюирования компонентов слезы. Элюат центрифугировали в течение 5 мин при 5000 об/мин, надосадочную жидкость использовали для анализа в тот же день. В полученном элюате определяли активность СОД по торможению автоокисления кверцетина [14] и концентрацию общего белка по Лоури. Для определения активности СОД в единицах активности использовалась калибровочная кривая для рекомбинантной человеческой Cu-Zn-SOD («Рексод» ООО «НПП «Ферментные технологии»», Россия). Результаты выражали в единицах активности СОД на 1 мг белка (ед/мг белка).

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программных пакетов Excel и Statistica 10.0. Достоверность различий показателей между группами пациентов оценивали с помощью непараметрического U-критерия Манна — Уитни, между различными сроками после операции в одной группе — с помощью непараметрического критерия Уилкоксона для связанных пар. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Прежде всего следует отметить большую вариабельность результатов измерения активности СОД в СЖ, а также выявленную в 20 % случаев тенденцию к снижению этого показателя ниже предела чувствительности метода независимо от срока наблюдения, т. е. как до склеропластики, так и через 1 и 6 мес после нее. В образцах СЖ 9 пациентов 1-й и 2-й группы активность СОД не определялась ни до, ни через 1 мес после операции, при этом демонстрировала тенденцию к повышению через 6 мес после нее в среднем

до 12,2 ЕД/мг белка, однако оставалась ниже контрольных значений. Очевидно, в отдаленные сроки наблюдения на фоне процессов деструкции трансплантатов имело место определенное восстановление антиоксидантного потенциала в тканях глазного яблока [10].

Учитывая особенности методики определения активности СОД, указанную группу из 9 чел исключили из общего анализируемого материала. В связи с этим дальнейшее описание результатов исследования основано на данных 73 пациентов (73 глаза).

Значения активности СОД до склероукрепляющего вмешательства и в различные сроки после него представлены в таблице 1.

Важно отметить, что выбор методики склероукрепляющего лечения зависел от темпов прогрессирования миопии, а также значений рефракции и длины переднезадней оси (ПЗО) глаза. У пациентов группы 1, которым планировали МСП, были более низкие значения годовичного градиента прогрессирования (ГГП) — $0,90 \pm 0,04$ дптр, рефракции — $8,1 \pm 0,2$ дптр и длины ПЗО — $26,3 \pm 0,2$ мм, чем у пациентов, направленных на БСП (группа 2): $1,30 \pm 0,07$ дптр, $10,2 \pm 0,6$ дптр, $27,3 \pm 0,3$ мм соответственно.

В контрольной группе пациентов среднее значение СОД составляло $20,0 \pm 3,2$ ЕД/мг белка, что в 1,5 раза ниже данного показателя у пациентов с прогрессирующей миопией, обследованных в рамках данной работы ($29,1 \pm 4,1$ ЕД/мг белка). Кроме того, в группе контроля колебания показателей в вариационном ряду ферментативной активности СОД были выражены в меньшей степени, чем при прогрессирующей миопии, что нашло отражение в более низких значениях средней ошибки (m).

Необходимо отметить, что определение активности СОД в СЖ у детей в норме было проведено нами впервые, т. к. в доступной литературе мы нашли только единичные работы с указанием данного показателя для взрослых — $36,8 \pm 0,56$ ЕД/мг белка [10].

Сравнение активности СОД в слезе до операции у 44 пациентов 1-й группы (44 образца СЖ), составляющей 32 ЕД/мг белка (превышает данные контрольной группы в 1,65 раза), и 29 пациентов 2-й группы (29 образцов СЖ), у которых среднее значение СОД составляло 24,7 ЕД/мг белка (превышает данные контрольной группы в 1,24 раза), с показателями контрольной группы ($20,0 \pm 3,2$ ЕД/мг белка) не выявило статистически достоверных различий (см. табл. 1). Достоверные различия были выявлены только в случае сравнения исходных значений СОД у пациентов до проведения МСП (группа 1) и БСП (группа 2) ($p < 0,01$).

В каждой группе проведено сравнение показателя активности СОД до операции с его значениями через 1 и 6 мес после склеропластики. В целом дооперационные средние значения СОД в обеих группах несколько превышали норму, что, возможно, связано с активацией в организме пациента с прогрессирующей миопией нейрогуморальных механизмов, контролирующих концентрацию СОД для подавления активности процессов перекисного окисления [11].

В группе 1 (МСП) (44 образца СЖ до операции) через 1 мес после операции (44 образца СЖ) среднее значение СОД в слезе выросло на 1,7 ЕД/мг белка и составило 33,7 ЕД/мг белка, что в 1,7 раза превышает данный показатель в контрольной группе (разница достоверна, $p < 0,01$). Между данными, полученными в разные сроки после МСП, достоверных различий не выявлено, при этом имеется тенденция к снижению активности СОД в 1,2 раза через 6 мес по сравнению с дооперационным уровнем. На этом этапе превышение контрольного показателя составило 8 ЕД/мг

Таблица 1. Динамика активности СОД в различные сроки после БСП и МСП, М ± m

Table 1. Activity of superoxide dismutase (SOD) in various terms after bandaging scleroplasty (BSP) and minimally invasive scleroplasty (MIS), M ± m

Группа Group	Активность СОД, ед/мг белка SOD activity, U/mg protein						СОД ниже предела чувствительности метода, ед/мг белка SOD below the detection limit of the method, U/mg protein					
	до операции before surgery		через 1 мес in 1 month		через 6 мес in 6 months		до операции before surgery		через 1 мес in 1 month		через 6 мес in 6 months	
	n	СОД SOD	n	СОД SOD	n	СОД SOD	n	СОД SOD	n	СОД SOD	n	СОД SOD
1 МСП MIS	44	32,0 ± 5,3*	44	33,7 ± 5,4	31	28,0 ± 6,9	3	0	3	0	2	18,1 ± 15,5
2 БСП BSP	29	24,7 ± 6,4*	29	39,2 ± 8,0	18	15,6 ± 4,4	6	0	5	0	5	9,9 ± 4,9
Всего Total	73	29,1 ± 4,1	73	35,9 ± 4,5	49	23,4 ± 4,7	9	0	8	0	7	12,2 ± 5,0

Примечание. n — количество образцов, * — p < 0,01 при сравнении исходных значений СОД в группе 1 и 2.

Note. n — number of samples, * — p < 0.01 when comparing the initial values of SOD in group 1 and 2.

Таблица 2. Отклонение показателя активности СОД (ЕД/мг белка) от нормы* и от исходного уровня при использовании различных методов склеропластики (СП)

Table 2. Deviation of the SOD activity index (U/mg protein) from the norm* and from the initial level when using various scleroplasty (SP) methods

Метод СП SP method	Срок наблюдения Observation period	Отклонение показателя активности СОД от нормы (контроля) Deviation of the SOD activity indicator from the norm (control)								
		активность СОД до СП ниже нормы SOD activity before SP below normal			активность СОД до СП выше нормы SOD activity before SP higher than normal			группа в целом the group as a whole		
		n	отклонение от deviation from the		n	отклонение от deviation from the		n	отклонение от deviation from the	
			нормы norm	исходного уровня initial level		нормы norm	исходного уровня initial level		нормы norm	исходного уровня initial level
МСП MIS	До Before	18	↓7,9	—	26	↑25,9	—	44	↑12,0	—
	1 мес 1 month	18	↑43,5	↑51,4**	26	↓7,0	↓32,9**	44	↑13,7	↑1,7**
	6 мес 6 months	14	↑20,7	↑28,6	17	↓3,0	↓28,9**	31	↑8,0	↓4,0
БСП BSP	До Before	18	↓8,8	—	11	↑26,6	—	29	↑4,7	—
	1 мес 1 month	18	↑28,6	↑37,4**	11	↑4,0	↓22,6**	29	↑19,2	↑14,5**
	6 мес 6 months	11	↓2,8	↑6,0	7	↓7	↓33,6**	18	↓4,4	↑9,1
Всего Total	До Before							73	↑9,1	—
	1 мес 1 month							73	↑15,9	↑6,8
	6 мес 6 months							49	↑3,4	↓5,7

Примечание. * — значение показателя активности СОД в контрольной группе было принято за норму для данного исследования: 20,0 ± 15,8 ЕД/мг белка, ** — различие с исходным значением достоверно (p < 0,05).

Note. * — the SOD activity value in the control group was taken as the norm for this study: 20.0 ± 15.8 U/mg protein, ** — the difference from the baseline value is significant (p < 0.05).

Таблица 3. Динамика показателей активности СОД после склеропластики с учетом тенденции в изменении активности фермента, $M \pm m$
Table 3. SOD activity indicators after scleroplasty taking into account the trend in changes in enzyme activity, $M \pm m$

Метод СП SP method	Срок наблюдения Observation period	Изменение значений показателей активности СОД после СП Change of SOD activity after SP			
		активность СОД после СП увеличилась SOD activity after SP increased		активность СОД после СП снизилась SOD activity after SP decreased	
		n	значение СОД SOD value	n	значение СОД SOD value
МСП MIS	До Before	18	12,14 ± 4,70	26	45,9 ± 7,4*
	1 мес 1 month	18	63,53 ± 8,60	26	13,0 ± 3,0**
	6 мес 6 months	14	40,71 ± 14,30	17	17,0 ± 3,7
БСП BSP	До Before	18	11,23 ± 6,70	11	46,6 ± 9,9
	1 мес 1 month	18	48,59 ± 11,70	11	24,0 ± 7,3
	6 мес 6 months	11	17,25 ± 7,00	7	13,0 ± 3,8

Примечание. * — разница исходного уровня активности СОД в подгруппах достоверна ($p < 0,01$), ** — разница по сравнению с исходным уровнем достоверна ($p < 0,05$).

Note. * — the difference in the initial level of SOD activity in the subgroups is significant ($p < 0.01$), ** — the difference compared to the initial level is significant ($p < 0.05$).

белка и было статистически недостоверным, т. е. в более поздние сроки после склеропластики наблюдается тенденция к нормализации показателей активности СОД относительно значений нормы (20 ЕД/мг белка) (табл. 1, 2).

В группе 2 (БСП) до операции (29 образцов СЖ) и через 1 мес после нее (29 образцов СЖ) среднее значение СОД в слезе увеличилось на 14,5 ЕД/мг белка, что в 1,24 раза выше, чем в контрольной группе ($p < 0,01$), с последующим снижением этого показателя через 6 мес до значений, приближающихся к принятым в данной работе за норму, которые составили $20,0 \pm 15,8$ ЕД/мг белка (см. табл. 1, 2). Это позволяет предположить, что организм пытается восстановить баланс между окислительными и восстановительными реакциями, нормализуя значения СОД [10, 15]. Изучение показателя активности СОД на всех этапах наблюдения выявило его достоверное превышение только через 1 мес после БСП на 66 % по сравнению с контрольной группой, что соответствует динамике изменения СОД в группе 1.

После общего анализа результатов СОД в каждой группе пациенты были разделены на подгруппы в соответствии с динамикой активности фермента через 1 мес после операции (увеличение или уменьшение) (табл. 3).

Количество пациентов в подгруппе со снижением активности СОД после операции оказалось больше в 1,4 раза, чем в подгруппе, в которой активность СОД увеличилась. Исходный уровень активности СОД в этих подгруппах различался достоверно ($p < 0,01$). У пациентов со значениями СОД до операции значительно выше нормы (в 2,3 раза) после МСП и БСП через 1 мес отмечалось снижение показателя активности СОД в 3,5 и 1,9 раза соответственно, эта разница была достоверной и составила 32,9 ЕД/мг белка ($p < 0,01$) для МСП и 22,6 ЕД/мг белка ($p < 0,05$) для БСП. Тенденция к снижению по отношению к дооперационным значениям в подгруппах сохранялась и в 6-мес срок наблюдения. У пациентов после МСП она имела меньшую выраженность (в 2,7 раза), чем после БСП (в 3,5 раза), разница с дооперационным уровнем составила 28,9 и 33,6 ЕД/мг белка

соответственно и была достоверной ($p < 0,01$) (см. табл. 2). Необходимо отметить, что через 6 мес после МСП значения активности СОД приближались к норме, среднее значение составило 17,0 ЕД/мг белка, а после БСП — были ниже нормы — 13,0 ЕД/мг белка.

Возможно, резкое снижение показателя активности СОД с 45,9 до 13,0 ЕД/мг белка через 1 мес после МСП связано с особенностями материала, а именно интенсивными выделениями биоактивного вещества из синтетической основы трансплантата в первые недели после имплантации и, следовательно, с активной реакцией на него окружающих тканей. Это подтверждается отсутствием активных колебаний через 6 мес после хирургического лечения и восстановлением нормального уровня активности. Следовательно, в отдаленные сроки наблюдения сохраняется достаточная активность БАТ для снижения оксидативного стресса и поддержания антиоксидантного потенциала в оболочках глаза. При проведении БСП используется аллосклера, которая длительно подвергается биодеструкции, что ведет к растянутому во времени, более длительному выделению биоактивных веществ, именно это демонстрирует динамическое снижение активности СОД с 46,6 до 24,0 ЕД/мг белка в первый месяц после операции с последующим понижением через 6 мес до значений, ниже контрольных (13,0 ЕД/мг белка).

Пациенты, у которых активность СОД после операции повышалась, имели исходный уровень ниже нормы, но это отличие от контрольной группы было статистически недостоверным.

У пациентов с показателями СОД до операции значительно ниже нормы через 1 мес после МСП и БСП отмечалось повышение показателя активности СОД в 5,2 и 4,3 раза соответственно, эта разница была статистически достоверной ($p < 0,01$) и составила 51,4 ЕД/мг белка для МСП и 37,4 ЕД/мг белка для БСП. У пациентов после МСП тенденция к повышению в 3,3 раза сохранялась через 6 мес после операции, разница с дооперационным уровнем составила 28,6 ЕД/мг белка. У пациентов после БСП активность СОД

через 6 мес также оставалась выше дооперационной в 1,6 раза (6,0 ЕД/мг белка), но в меньшей степени, чем после МСП (в 4,8 раза). Необходимо отметить, что у пациентов после БСП среднее значение СОД через 6 мес практически соответствовало норме и составило 17,25 ЕД/мг белка, а после МСП было значительно выше нормы — 40,71 ЕД/мг белка. Очевидно, наблюдается выраженное колебание активности фермента СОД после МСП, а именно резкое повышение значений через 1 мес после операции (63,53 ЕД/мг белка по сравнению с дооперационным уровнем — 12,14 ЕД/мг белка), сохраняющееся в значительной мере и через 6 мес (40,71 ЕД/мг белка). Похожая картина динамики показателя активности СОД отмечалась и после БСП. Выявлено увеличение активности фермента с 11,23 до 48,59 ЕД/мг белка через 1 мес после операции, однако через 6 мес значения СОД соответствовали норме, а не превышали ее, как при МСП. Возможно, это связано с ответом организма на окислительный стресс, подтвержденный низкой концентрацией СОД, фермента, входящего в систему антиоксидантной защиты организма человека. Высокие значения этого фермента после операции необходимы для поддержания окислительно-восстановительных процессов [11].

Если в целом оценивать влияние склероукрепляющего лечения на концентрацию СОД у всех 73 пациентов, оперированных различными методиками с применением различных пластических материалов, отличающихся по размеру и свойствам, очевидно, что организм для борьбы с окислительным стрессом включает механизмы, маркером действия которых является изменение концентрации СОД. Это выражается в увеличении активности СОД через 1 мес после операции в 1,2 раза, на 6,8 ЕД/мг белка, с последующей нормализацией (через 6 мес) практически до контрольных значений (23,4 ЕД/мг белка) по сравнению с повышенными до операции (29,1 ЕД/мг белка) и через 1 мес после склероукрепляющего лечения (35,9 ЕД/мг белка) (табл. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

Как известно, в качестве объективного критерия, характеризующего метаболическое действие склероукрепляющего лечения и его эффективность, используют методики, дающие представление о гемодинамике глаза, по которым можно косвенно оценить длительность деградации используемого пластического материала, проводя исследование в динамике [16]. Так, в работе Е.Н. Иомдиной и соавт. [17] показано, что реографический индекс (РИ), измеренный с помощью транспальпебральной реофтальмографии (ТП РОГ), демонстрировал динамические колебания в зависимости от срока обследования пациентов после МСП с использованием биологически активного трансплантата, включающего германийсодержащий препарат, депонированный в полимерном покрытии (БАТ ТОФЭКС-С-П). Так, РИ увеличился по сравнению с исходным значением через 1 мес на 139 %, через 6 мес — на 69,8 %, через 1 год — на 34,6 %, т. е. максимальное улучшение гемодинамики глаза и, следовательно, стимулирующая ее деградация БАТ ТОФЭКС-С-П наблюдаются на ранних сроках после МСП. Изменения свойств БАТ с германийсодержащим препаратом, депонированным в полимерном покрытии, показаны и в эксперименте. Так, на ранних сроках после МСП наблюдалась наибольшая интенсивность формирования новообразованной ткани и ее васкуляризация, что связано со значительным выделением действующего вещества из БАТ. По мере уменьшения концентрации биоактивного компонента в трансплантате, т. е. к концу срока наблюдения (10–11 мес), в ткани начались инволютивные изменения [18].

После БСП нормализация значений СОД к концу срока наблюдения ярко выражена. Можно предположить, что объем проведенного склероукрепляющего лечения методом БСП больше влияет на восстановление метаболизма в оболочках глаза после окислительного стресса. Это согласуется и с результатами, полученными при измерении РИ после склеропластики. Так, по данным разных авторов, улучшение гемодинамики зависит от методики склероукрепляющего лечения, а именно чем больше объем вмешательства, тем значительнее повышение РИ [19].

Окислительный стресс — это резкое усиление окислительных процессов в организме при недостаточном функционировании антиоксидантной системы. Сигналом для запуска данного типа реакции может служить изменение внутриклеточной среды, приводящее к смещению равновесия концентраций прооксидантных и антиоксидантных компонентов (определяемых также как перекисный гомеостаз) с последующей активацией процессов окисления. Соблюдение равновесного баланса между составляющими данной системы служит необходимым условием для поддержания нормального функционирования клетки [15]. Возможно, склероукрепляющее лечение, за счет использования различных трансплантатов, как синтетических с биоактивным покрытием, так и аллосклеральных, которые со временем подвергаются биодеградации, способствует поддержанию процессов биорегуляции у оперированных пациентов, т. е. поддержанию значений показателя СОД в пределах возрастной нормы. Данный вывод следует из полученных результатов измерения СОД до и после различных видов склероукрепляющего лечения в подгруппе со средним значением СОД ниже или выше нормы, в которых увеличение и снижение концентрации фермента СОД зависело от его активности до хирургического лечения. Известно, что при умеренном усилении перекисного окисления происходит повышение активности антиоксидантных ферментов, однако чрезмерная выраженность окислительно-восстановительных реакций приводит к снижению их концентрации из-за нарушения в молекулярных механизмах их синтеза [20]. Этот процесс биорегуляции подразумевает контроль активности СОД с помощью нейрогуморальных реакций, оказывающих влияние на высвобождение нейромедиаторов и выброс гормонов, активно воздействующих на его биосинтез и распад [11].

ВЫВОДЫ

1. Анализ динамики показателя активности СОД в слезе после БСП и МСП показал, что у пациентов с исходно низкими значениями СОД через 1 мес после операции активность фермента значительно увеличивалась ($p < 0,01$) и превышала контрольный уровень в 4,3–5,2 раза. В случае изначально повышенного среднего значения показателя активности СОД, напротив, концентрация фермента значительно снижалась ($p < 0,01$) — в 3,5 раза при БСП и в 1,9 раза при МСП. У пациентов после МСП описанные изменения активности СОД в разных подгруппах были более выражены, чем после БСП.

2. Через 6 мес у пациентов группы МСП с исходным уровнем показателя активности СОД ниже нормы активность фермента оставалась в 2 раза выше нормальных значений ($p < 0,01$). У всех остальных пациентов отмечалось снижение значений СОД до уровня контрольной группы, а в некоторых случаях и ниже нее.

3. Полученные результаты показали, что склероукрепляющее лечение оказывает нормализующее воздействие на показатели активности СОД в СЖ, которые имеют тенденцию к повышению или понижению в зависимости от дооперационного уровня, т. е. стремятся к контрольным

значениям. Следовательно, склеропластика, за счет влияния на концентрацию антиоксидантного фермента СОД, способствует активации биорегуляции, запуская нейрогуморальные механизмы, контролируемые и нормализующие окислительно-восстановительные процессы в тканях глаза, что необходимо для коррекции метаболических нарушений, спровоцированных растяжением оболочек глазного яблока при прогрессировании миопии.

Литература/References

- Holden BA, Fricke TR, Wilson DA, et al. Global prevalence of myopia and high myopia and temporal trends from 2000 through 2050. *Ophthalmology*. 2016 May; 123 (5): 1036–42. doi: 10.1016/j.ophtha.2016.01.006
- Аветисов Э.С. Близорукость. Москва: Медицина, 1999. [Avetisov E.S. Myopia. Moscow: Meditsina; 1999 (In Russ.)].
- Wojciechowski R. Nature and nurture: the complex genetics of myopia and refractive error. *Clin Genet*. 2011 Apr; 79 (4): 301–20. doi: 10.1111/j.1399-0004.2010.01592.x
- Lin HJ, Wan L, Tsai Y, et al. Sclera-related gene polymorphisms in high myopia. *Mol Vis*. 2009 Aug 20; 15: 1655–63. PMID: 19710942.
- Dunphy EB, Stoll MR, King SH. Myopia among American male graduate students. *Am J Ophthalmol*. 1968 Apr; 65 (4): 518–21. doi: 10.1016/0002-9394(68)93865-8
- Mutti DO. Hereditary and environmental contributions to emmetropization and myopia. *Optom Vis Sci*. 2010 Apr; 87 (4): 255–9. doi: 10.1097/OPX.0b013e3181c95a24
- Иомдина Е.Н. Биомеханические и биохимические нарушения склеры при прогрессирующей близорукости и методы их коррекции. В кн.: Аветисов С.Э., Кашченко Т.П., Шамшинова А.М., ред. Зрительные функции и их коррекция у детей. Москва: Медицина; 2005: 163–83. [Iomdina E.N. Biomechanical and biochemical disorders of the sclera in progressive myopia and methods of their correction. In: Avetisov S.E., Kashchenko T.P., Shamshinova A.M., eds. Visual functions and their correction in children. Moscow: Meditsina; 2005: 163–83 (In Russ.)].
- Xiao Q, Zhang X, Chen ZL, Zou YY, Tang CF. An Evidence-based narrative review of scleral hypoxia theory in myopia: From mechanisms to treatments. *Int J Mol Sci*. 2025 Jan 2; 26 (1): 332. doi: 10.3390/ijms26010332
- Morgan IG. The biological basis of myopic refractive error. *Clin Exp Optom*. 2003 Sep; 86 (5): 276–88. doi: 10.1111/j.1444-0938.2003.tb03123.x
- Шкробец Г.В. Биохимические показатели и прогнозирование развития глаукомы у пациентов с прогрессирующей миопией. *Вестник офтальмологии*. 2010; 126 (5): 17–9. [Shkrebets G.V. Biochemical indices and prognosis of glaucoma development in patients with progressive myopia. *Vestnik oftal'mologii*. 2010; 126 (5): 17–9 (In Russ.)]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21328885/>
- Зборовская И.А., Банникова М.В. Антиоксидантная система организма, ее значение в метаболизме. Клинические аспекты. *Вестник РАМН*. 1995; 6: 53–60. [Zborovskaya I.A., Bannikova M.V. Antioxidant system of the body, its importance in metabolism. Clinical aspects. *Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences*. 1995; 6: 53–60 (In Russ.)].
- Иомдина Е.Н., Тарутта Е.П., Маркосян Г.А., Гаврилова Ю.И. Современная оценка эффективности и безопасности склеропластики при прогрессирующей миопии. *Российский офтальмологический журнал*. 2021; 14 (1): 96–103. [Iomdina E.N., Tarutta E.P., Markosian G.A., Gavrilova J.I. Current assessment results of the efficacy and safety of scleroplasty in progressive myopia. *Russian ophthalmological journal*. 2021; 14 (1): 96–103 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-1-96-103>
- Тарутта Е.П., Иомдина Е.Н., Кружкова Г.В., Маркосян Г.А. Отдаленные результаты склерореконструктивного лечения прогрессирующей миопии. *Российский офтальмологический журнал*. 2011; 4 (1): 71–5. [Tarutta E.P., Iomdina E.N., Kruzhkova G.V., Markosyan G.A. Remote results of sclero-reconstructive treatment of progressive myopia. *Russian ophthalmological journal*. 2011; 4 (1): 71–5 (In Russ.)].
- Костюк В.А., Потапович А.И., Ковалева Ж.В. Простой и чувствительный метод определения активности супероксиддисмутазы, основанный на реакции окисления кверцетина. *Вопросы медицинской химии*. 1990; 2: 88–91. [Kostiuk V.A., Potapovich A.I., Kovaleva Zh.V. A simple and sensitive method of determination of superoxide dismutase activity based on the reaction of quercetin oxidation. *Voprosy meditsinskoi khimii*. 1990; 2: 88–91 (In Russ.)].
- Меньшикова Е.Б., Ланкин В.З., Зенков Н.К. и др. Окислительный стресс. Проксиданты и антиоксиданты. Москва: Фирма «Слово», 2006. [Menshchikova E.B., Lankin V.Z., Zenkov N.K., et al. Oxidative stress. Prooxidants and antioxidants. Moscow: Firma Slovo, 2006 (In Russ.)].
- Аветисов Э.С., Стишковская Н.Н. Комбинированный метод улучшения гемодинамики глаза. Метод. рекомендации. Москва; 1980. [Avetisov E.S., Stishkovskaya N.N. Combined method of improving eye hemodynamics. Methodical recommendations. Moscow; 1980 (In Russ.)].
- Иомдина Е.Н., Тарутта Е.П., Маркосян Г.А. и др. Транспальпебральная реоофтальмография как метод оценки эффективности склероукрепляющего и трофического лечения прогрессирующей миопии. *Офтальмология*. 2018; 15 (4): 439–46. [Iomdina E.N., Tarutta E.P., Markosian G.A., et al. Transpalpebral rheoophthalmography as a method for evaluating the effectiveness of sclera-strengthening and trophic treatment of progressive myopia. *Ophthalmology in Russia*. 2018; 15 (4): 439–46 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2018-4-439-446>
- Андреева Л.Д., Иомдина Е.Н., Тарутта Е.П. и др. Экспериментально-морфологическое изучение результатов склеропластики биологически активным трансплантатом. *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. 2005; 2: 33–6. [Andreeva L.D., Iomdina E.N., Tarutta E.P., et al. Experimental and morphological study of the results of scleroplasty with a biologically active transplant. *Bulletin of the Smolensk State Medical Academy*. 2005; 2: 33–6 (In Russ.)]. <https://cyberleninka.ru/article/n/eksperimentalno-morfologicheskoe-izuchenie-rezultatov-skleroplastiki-biologicheskii-aktivnyy-transplantat>
- Тарутта Е.П., Максимова М.В., Шенгелая В.Г. Состояние гемодинамики у больных с близорукостью после различных склероукрепляющих вмешательств. В кн.: Патология глазного дна и зрительного нерва. Москва; 1991: 101–6. [Tarutta E.P., Maksimova M.V., Shengelaya V.G. Hemodynamics in patients with myopia after various scleral strengthening interventions. In: Pathology of the fundus and optic nerve. Moscow; 1991: 101–6 (In Russ.)].
- Wei YH, Lee HC. Oxidative stress, mitochondrial DNA mutation, and impairment of antioxidant enzymes in aging. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2002 Oct; 227 (9): 671–82. doi: 10.1177/153537020222700901

Вклад авторов в работу: Г.А. Маркосян — концепция и дизайн исследования, анализ данных, написание статьи; Е.П. Тарутта — концепция и дизайн исследования, интерпретация данных, редактирование статьи; Е.Н. Иомдина — интерпретация данных, редактирование и финальная подготовка статьи к публикации; В.Н. Папян — сбор и анализ данных, написание статьи; Т.А. Павленко, О.В. Безнос — сбор, анализ и статистическая обработка данных; С.В. Милаш, Т.Ю. Ларина, Н.Ю. Кушнаревич — сбор данных.

Authors' contribution: G.A. Markosyan — study concept and design, data analysis, writing of the article; E.P. Tarutta — study concept and design, data interpretation, editing of the article; E.N. Iomdina — data interpretation, editing and final preparation of the article for publication; V.N. Papyan — data collection and analysis, writing of the article; T.A. Pavlenko, O.V. Beznos — collection, analysis and statistical processing of the data; S.V. Milash, T.Yu. Larina, N.Yu. Kushnarevich — data collection.

Поступила: 09.03.2025. Переработана: 18.03.2025. Принята к печати: 19.03.2025
Originally received: 09.03.2025. Final revision: 18.03.2025. Accepted: 19.03.2025

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

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

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

Елена Наумовна Иомдина — д-р биол. наук, профессор, главный научный сотрудник отдела патологии рефракции, бинокулярного зрения и офтальмоэргономики, ORCID 0000-0001-8143-3606

Виолетта Николаевна Папян — аспирант отдела патологии рефракции, бинокулярного зрения и офтальмоэргономики, ORCID 0009-0008-8646-7141

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

Сергей Викторович Милаш — канд. мед. наук, научный сотрудник отдела патологии рефракции, бинокулярного зрения и офтальмоэргономики, ORCID 0000-0002-3553-9896

Татьяна Юрьевна Ларина — канд. мед. наук, научный сотрудник отдела патологии рефракции, бинокулярного зрения и офтальмоэргономики

Нина Юрьевна Кушнаревич — канд. мед. наук, старший научный сотрудник отдела патологии рефракции, бинокулярного зрения и офтальмоэргономики

Для контактов: Виолетта Николаевна Папян,
violettapapyan@gmail.com

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

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

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

Elena N. Iomdina — Dr. of Biol. Sci., professor, principal researcher of the department of refractive pathology, binocular vision and ophthalmoeconomics, ORCID 0000-0001-8143-3606

Violetta N. Papyan — PhD student of the department of refractive pathology, binocular vision and ophthalmoeconomics

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

Sergey V. Milash — Cand. of Med. Sci., researcher of the department of refractive pathology, binocular vision and ophthalmoeconomics, ORCID 0000-0002-3553-9896

Tatiana Yu. Larina — Cand. of Med. Sci., researcher of the department of refractive pathology, binocular vision and ophthalmoeconomics

Nina Yu. Kushnarevich — Cand. of Med. Sci., senior researcher of the department of refractive pathology, binocular vision and ophthalmoeconomics

For contacts: Violetta N. Papyan,
violettapapyan@gmail.com

Сравнительный анализ эффективности ортокератологических и бифокальных мягких контактных линз с высокой аддидацией

Д.А. Мягков

ФГБНУ «НИИ глазных болезней им. М.М. Краснова», ул. Россолимо, д. 11а-б, Москва, 119021, Россия

Прогрессирующая миопия у детей связана с риском офтальмопатологии во взрослом возрасте. Для оптического контроля миопии широко применяются ортокератологические линзы (ОКЛ) и бифокальные/мультифокальные мягкие контактные линзы (БМКЛ). Сравнительная оценка их эффективности необходима для персонализации выбора метода контроля миопии у детей. Цель работы — сравнить изменение сферэквивалента рефракции (SE) и аксиальной длины (AL) у детей 8–13 лет с прогрессирующей миопией, пользующихся ОКЛ (в том числе с уменьшенной BOZD / фиксированной RZD) и БМКЛ. Материал и методы. Проспективное исследование включало 160 детей 8–13 лет (медианный возраст — 11 лет). SE составлял 1,00–6,00 D, астигматизм $\leq 0,75$ D. С целью контроля миопии детям были предложены на выбор дефокусные очки, БМКЛ и ОКЛ. Участники, выбравшие контактную коррекцию, распределены в группы БМКЛ ($n = 70$) и ОКЛ ($n = 90$). Измерения AL и SE в условиях циклоплегии выполняли исходно и через 12 мес после отмены ношения ОКЛ. Статистический анализ проводили с учетом кластеризации по глазам (GEE); для сравнения использовали тест Бруннера — Мюнцеля/ χ^2 /точный тест Фишера. Результаты. За 12 мес в обеих группах произошло статистически значимое увеличение AL ($p < 0,001$) и сдвиг SE в сторону усиления миопии (БМКЛ: $p = 0,008$; ОКЛ: $p = 0,002$). При стратификации по степени миопии установлено, что при миопии слабой степени SE в обеих группах увеличился (БМКЛ $p < 0,001$; ОКЛ $p = 0,017$); при миопии средней степени изменений SE, достигающих значимости, не выявлено ($p = 0,125$ и $p = 0,099$). При слабой миопии значимых межгрупповых различий уровня AL исходно / через год нет ($p = 0,526/0,933$), однако абсолютное увеличение AL за год больше в группе ОКЛ ($p = 0,011$). При миопии средней степени исходная AL была несколько выше в БМКЛ ($p = 0,067$); через год межгрупповые различия AL оказались статистически незначимыми ($p = 0,141$). Взаимосвязь изменений AL и SE: в целом по когорте корреляция отсутствует ($\rho = 0,07$; $p = 0,299$); в ОКЛ связи нет ($\rho = 0,10$; $p = 0,326$), в БМКЛ — тенденция к положительной ассоциации ($\rho = 0,21$; $p = 0,07$); межгрупповых различий силы / направления связи не выявлено ($p = 0,115$). В группе БМКЛ отмечен дропаут 5,7%, в группе ОКЛ — 0,0% ($p = 0,035$). Заключение. ОКЛ и БМКЛ в течение года продемонстрировали сопоставимую клиническую эффективность в замедлении аксиального удлинения у детей 8–13 лет. При слабой миопии на фоне ОКЛ и БМКЛ значимых различий по AL не обнаружено; при средней миопии межгрупповые различия также не доказаны. Согласно данным литературы, эффективность стандартных ОКЛ (СОКЛ) выше у пациентов с миопией средней степени, тогда как при слабой миопии эффект выражен слабее. Поскольку в нашем исследовании СОКЛ не были отдельной группой наблюдения, сопоставления носят косвенный характер. Для корректной оценки сравнительной эффективности трех подходов к контролю миопии в долгосрочном горизонте требуются проспективные пролонгированные исследования.

Ключевые слова: прогрессирующая миопия; дети; контроль миопии; ортокератологические линзы; бифокальные мягкие контактные линзы; аксиальная длина

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Мягков Д.А. Сравнительный анализ эффективности ортокератологических и бифокальных мягких контактных линз с высокой аддидацией. Российский офтальмологический журнал. 2025; 18 (4): 91–100. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2025-18-4-91-100>

Comparative analysis of the effectiveness of orthokeratology and bifocal soft contact lenses with high add power

Daniil A. Myagkov

M.M. Krasnov Research Institute of Eye Diseases, 11a-b, Rossolimo St., Moscow, 119021, Russia
doc.myagkov@gmail.com

*Progressive myopia in children is associated with a risk of ophthalmic pathology in adulthood. Orthokeratology lenses (OKLs) and bifocal/multifocal soft contact lenses (BSCLs) are widely used for optical control of myopia. Comparative evaluation of their effectiveness is necessary for personalizing the choice of myopia control method in children. **Purpose:** to compare the change in spherical equivalent refraction (SE) and axial length (AL) in children aged 8–13 years with progressive myopia using OKLs (including those with reduced BOZD/fixed RZD) and BMCLs. **Material and methods.** The prospective study included 160 children aged 8–13 years (median age 11 years). SE was 1.00–6.00 D, astigmatism ≤ 0.75 D. To control myopia, children were offered a choice of defocus spectacles, BSCL, and OKL. Participants who chose contact correction were assigned to the BMCL ($n = 70$) or OKL ($n = 90$) groups. AL and SE measurements under cycloplegia were performed at baseline and 12 months after discontinuation of OKL wearing. Statistical analysis was performed taking into account clustering by eyes (GEE); the Brunner — Munzel/ χ^2 /Fisher's exact test was used for comparison. **Results.** Over 12 months, a statistically significant increase in AL ($p < 0.001$) and a shift in SE towards increased myopia occurred in both groups (BSCL: $p = 0.008$; OKL: $p = 0.002$). When stratifying by the degree of myopia, it was found that with mild myopia, SE increased in both groups (BSCL, $p < 0.001$; OKL, $p = 0.017$); with moderate myopia, no significant changes in SE were found ($p = 0.125$ and $p = 0.099$). With mild myopia, there were no significant intergroup differences in AL levels initially/after one year ($p = 0.526/0.933$); however, the absolute increase in AL over one year was greater in the OKL group ($p = 0.011$). With moderate myopia, the initial AL was slightly higher in the BSCL ($p = 0.067$); after one year, intergroup differences in AL were statistically insignificant ($p = 0.141$). The relationship between AL and SE changes: there is no correlation for the cohort as a whole ($\rho = 0.07$; $p = 0.299$); in OKL there was no association ($\rho = 0.10$; $p = 0.326$), in BSCL there was a tendency towards a positive association ($\rho = 0.21$; $p = 0.07$); no intergroup differences in the strength/direction of the association were found ($p = 0.115$). A 5.7% dropout was observed in the BSCL group, while in the OKL group it was 0.0% ($p = 0.035$). **Conclusion.** OKL and BSCL demonstrated comparable clinical efficacy in slowing down axial elongation in children aged 8–13 years over the course of a year. No significant differences in AL were found in the presence of mild myopia with OKL and BSCL; intergroup differences were also not proven with moderate myopia. According to the literature, the efficacy of standard OKL (SOKL) is higher in patients with moderate myopia, while the effect is weaker in patients with mild myopia. Since SOKL was not a separate observation group in our study, the comparisons are indirect. Prospective, long-term studies are required to accurately evaluate the comparative effectiveness of three approaches to myopia control over the long term.*

Keywords: progressive myopia; children; myopia control; orthokeratology lenses; bifocal soft contact lenses; axial length

Conflict of interests: there is no conflict of interests.

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

For citation: Myagkov D.A. Comparative analysis of the effectiveness of orthokeratology and bifocal soft contact lenses with high add power. Russian ophthalmological journal. 2025; 18 (4): 91-100 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2025-18-4-91-100>

Прогрессирующая миопия является зрительной проблемой у детей и школьников в настоящий период их жизни и в будущем вследствие повышенного риска связанных с ней глазных осложнений (миопическая макулопатия, оптическая нейропатия и др) [1, 2]. Россия занимает третье место по распространенности миопии среди детей (46,17%) после Японии и Южной Кореи [3]. В ближайшие пару десятилетий глобальная распространенность миопии достигнет 49,8%, лидерами роста останутся страны Восточной и Юго-Восточной Азии [4]. Миопическая рефракция чаще всего начинает формироваться в младшем школьном возрасте [5], и, следовательно, лечебно-профилактические меры должны приниматься в 7–10 лет. Оптические методы контроля миопии, основанные на формировании наведенного периферического миопического дефокуса (НПМД), являются методом первого выбора у детей и подростков с прогрессирующей близорукостью [6–8]. Наиболее эффективные из них — ортокератологические линзы (ОКЛ) и бифокальные (мультифокальные)

мягкие контактные линзы (БМКЛ), которые также хорошо зарекомендовали себя в России как для коррекции аномалий рефракции, так и для замедления прогрессирования миопии [2, 9–11]. По данным литературы, стабилизирующий эффект на аксиальное удлинение (AL) у детей с миопией колеблется от 43 до 67% при применении ОКЛ в течение одного года [12–18] и от 46 до 87% при использовании БМКЛ после одного года ношения [19–25].

Эффективность контактных линз с НПМД обусловлена его величиной и площадью, которая, в свою очередь, зависит от диаметра зрачка и диаметра оптической зоны линзы. По данным метаанализа, БМКЛ с высокой аддидацией на периферии более эффективны и стабильны в контроле прогрессирования миопии, а высокая аддидация, в свою очередь, не влияет отрицательно на их переносимость и увеличение риска возникновения побочных эффектов [26]. К. Allinjawī и соавт. сравнивали величину НПМД в мультифокальных линзах с периферической аддидацией от 1,50 до 3,50 дптр

и пришли к выводу, что аддидация в 3,00 дптр оказывает более выраженное влияние на периферический профиль сетчатки у близоруких детей, чем более слабые ее значения [27]. Площадь НПМД обусловлена площадью пересечения между зрачком и кольцом расфокусировки, создаваемым линзами. Увеличение площади пересечения за счет увеличения диаметра зрачка или сужения оптической зоны линзы в течение определенного периода времени приводит к большей степени миопической расфокусировки на расстоянии 30–53° от фовеа. Увеличение площади пересечения может привести к более эффективному контролю аксиального удлинения глаза [28, 29].

ОКЛ с меньшим диаметром задней оптической зоны (ВОЗД) оказались более эффективными в борьбе с близорукостью у детей 8–11 лет, чем ортолинзы с ВОЗД большего размера [30]. Такие же результаты получены при использовании БМКЛ «Prima Bio bi-focal» («Окей Вижн Технологии», Россия) с центральной оптической зоной для дали диаметром 2,5 мм. Данные линзы значительно замедляли AL и увеличение рефракции при миопии, чем контрольные сферические контактные линзы в течение 2 лет, и показали стабильный эффект на протяжении 5 лет [19, 25].

Недавние исследования были сосредоточены на оценке воздействия ОКЛ с ВОЗД диаметром 6,2 и 5,0 мм и БМКЛ «DISC» на течение миопии. Так, ОКЛ с ВОЗД диаметром 5,0 мм и DISC эффективно контролировали прогрессирование миопии у детей 8–11 лет независимо от ее степени, в то время как ОКЛ с ВОЗД диаметром 6,2 мм больше подходили детям с близорукостью более –2,50 D [31]. В этом исследовании не было изучено влияние глубины возвратной зоны (RZD) на эффективность контроля миопии.

ЦЕЛЬ работы — сравнить изменение рефракции и AL у детей с миопией, пользующихся стандартными ночными линзами, ОКЛ для контроля миопии и БМКЛ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В проспективное исследование было включено 160 человек, соответствующих следующим критериям: возраст от 8 до 13 лет, циклоплегическая сферическая сила от –1,00 до –6,00 D, астигматизм $\leq -0,75$ D, максимальная корригированная острота зрения — 1,0 и выше. В исследование

не включали пациентов с глазными заболеваниями и бинокулярными нарушениями, а также пользующихся любыми методами контроля миопии. Исследование было одобрено ЛЭК Национального института миопии, все процедуры соответствовали принципам Хельсинкской декларации. Участники и их опекуны полностью ознакомились с исследованием, возможными побочными эффектами и подписали формы информированного согласия.

Всех участников знакомили с возможными оптическими методами контроля миопии, включая очки, МКЛ и ОКЛ. Участники и их родители имели возможность с учетом поведенческих факторов детей выбрать наиболее комфортный для них метод. В данное исследование включили участников, которые предпочли МКЛ и ОКЛ.

Для коррекции были использованы три типа контактных линз. Два типа ОКЛ — MyOrhto-K и линза OKV-OK («Окей Вижн Ритейл», Россия), а также линзы OKV-OK — стандартные ОКЛ (СОКЛ) со средним значением ВОЗД 5,6 мм. Дизайн линз MyOrhto-K характеризуется уменьшенной задней оптической зоной и увеличенной высотой возвратной зоны. Третий тип линз — БМКЛ «Prima Bio bi-focal» (ОВТ, Россия) — включает две зоны: центральную зону 2,5 мм для коррекции миопии и периферическую (дефокусную) с аддидацией +4,00 дптр для формирования НПМД. Информация о технических характеристиках линз приведена в таблице 1.

Таким образом, были сформированы две исследуемые группы: группа участников, корригированных БМКЛ, и группа участников, корригированных ОКЛ. В каждой группе в зависимости от степени миопии была выделена группа со слабой и средней степенью миопии. В группе ОКЛ участникам со слабой миопией были подобраны линзы MyORTHO-k, а с миопией средней степени — ОКЛ стандартного дизайна OKV-OK. Исследование рефракции в условиях циклоплегии, как и измерение AL, проводилось на исходном визите и через 12 мес (после окончания исследования). Топография роговицы проводилась с помощью Keratograph 4 (Oculus, Германия) у всех участников в начале и после окончания исследования, в том числе и БМКЛ для оценки их центрирования в группе ОКЛ кератотопография проводилась на каждом контрольном осмотре для оценки посадки ОКЛ и ее воздействия (рис. 1).

Таблица 1. Технические характеристики используемых в исследовании контактных линз
Table 1. Technical characteristics of the contact lenses (CL) used in the study

КЛ CL	СОКЛ SOKL	MyORTHO-k	Prima Bio bifocal
Design	Base curve, reverse curve, alignment curve and peripheral curve	Base curve, defocus curve, reverse curve, alignment curve and peripheral curve	Bifocal soft contact lens
TD	9.9–12.0 mm	9.9–12.0 mm	14.2 mm
ВОЗД	5.3–5.8 mm	4.4–5.4 mm	8.0 mm
RZD	15–130 μ m (depends on target power and TD)	60–70 μ m (doesn't depend on target power and TD)	Defocus addition 4.0D
RCW	0.55–0.65 mm	0.60–1.35 mm	8.0 mm
ACW	1.30–2.25 mm	1.25–2.00 mm	—
Dk	125×10^{-11} (cm ² /s) [mlO ₂ /ml · mm Hg]	125×10^{-11} (cm ² /s) [mlO ₂ /ml · mm Hg]	$34,5 \times 10^{-9}$ (cm ² /s) [mlO ₂ /ml · mm Hg]
Материал Material	Contamac Optimum Extreme	Contamac Optimum Extreme	Hioxifilcon A

Примечание. TD — общий диаметр линзы; ВОЗД — диаметр задней оптической зоны, RZD — глубина возвратной зоны, RCW — ширина обратной кривой; ACW — ширина кривой выравнивания, Dk — кислородопроницаемость материала.

Note. SOKL — standart OK-lenses, TD — total lens diameter; ВОЗД — back optical zone diameter; RZD — return zone depth; RCW — return curve width; ACW — alignment curve width; Dk — oxygen permeability of the material.

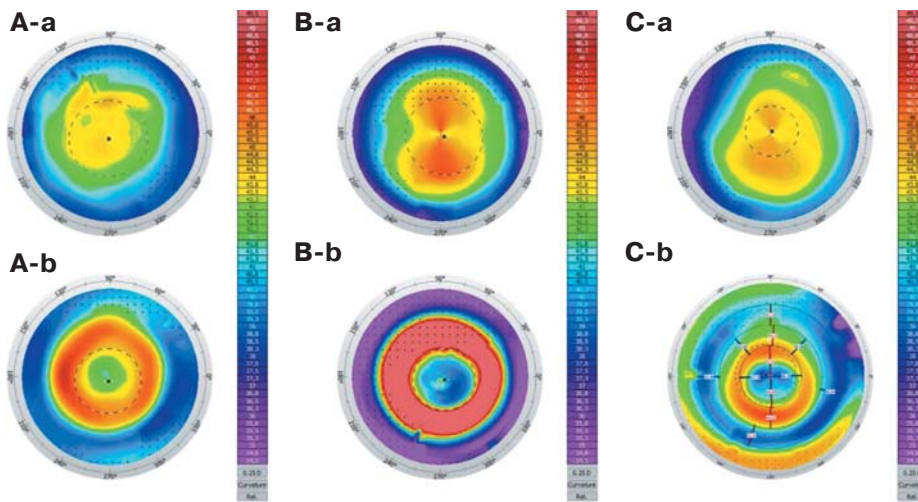


Рис. 1. Исходная топограмма (а) и топограммы (b) на фоне воздействия (А — MyORTHOK, В — СОКЛ и С — в БМКЛ)

Fig. 1. Initial topogram (a) and topograms (b) against the background of exposure (A — MyORTHOK, B — SOCL and C — in BSCL)

Для циклоплегии в каждый глаз закапывали раствор тропикамида в дозе 5 мг/мл трехкратно с интервалом в 5 мин. Через полчаса после последней инстилляцией каплю оценивали полную циклоплегию по отсутствию светового рефлекса. Полученную рефракцию (авторефрактометр Topogref III, Nidek, Япония) выражали через сферический эквивалент (SE). Для измерения AL использовали метод бесконтактной оптической биометрии (ОА-2000, Tomey, Япония). Исследование рефракции и AL через 12 мес в группе БМКЛ проводили на следующий день после прекращения их ношения, в группе с ОКЛ — через 2–3 нед после восстановления профиля роговицы до исходного уровня, подтвержденного данными исходной кератотопографии.

Статистический анализ и визуализация полученных данных проводились с использованием среды для статистических вычислений R 4.5.1 (R Foundation for Statistical Computing, Вена, Австрия). Описательные статистики представлены в виде абсолютной и относительной частот для категориальных переменных, среднего (\pm стандартное отклонение) и медианы (1-й, 3-й квартили) — для количественных переменных с симметричным распределением и медианы

Таблица 2. Демографическая характеристика участников исследования
Table 2. Demographic characteristics of study participants

Характеристика Parameters	Все пациенты All patients	БМКЛ BSCL	ОКЛ OKL	p
	n = 160	n = 70	n = 90	
Возраст, лет Age, yrs	11 (9; 12,2)	10,5 (8; 12)	11 (10; 13)	0,009
Гендер Sex				0,337
Мальчики Boys	72 (45,0 %)	28 (40,0 %)	44 (48,9 %)	
Девочки Girls	88 (55,0 %)	42 (60,0 %)	46 (51,1 %)	
Глаз Eye	n = 257	n = 84	n = 173	0,954
OD	129 (50,2 %)	42 (50,0 %)	87 (50,3 %)	
OS	128 (49,8 %)	42 (50,0 %)	86 (49,7 %)	

(1-й, 3-й квартили) — для количественных переменных с асимметричным распределением.

Для сравнения двух групп независимых наблюдений в отношении количественных показателей использовался тест Брунера — Мюнцеля. Для сравнения независимых групп в отношении категориальных переменных использовались тесты χ^2 Пирсона и точный тест Фишера (при минимальном ожидаемом числе наблюдений в таблице сопряженности менее 5).

Для сравнения количественных и бинарных показателей глаза, а также для анализа динамики количественных переменных и учета кластеризации наблюдений использовались однофакторные обобщенные уравнения оценивания (Generalized Estimating Equations, GEE) с формой соотношения среднего и дисперсии, соответствующей нормальному и биномиальному

распределению и с ковариационной матрицей независимости (independence working covariance structure).

Демографическая характеристика участников исследования представлена в таблице 2. Пациенты, вошедшие в группу ОКЛ, были несколько старше пациентов группы БМКЛ. В группе БМКЛ дропаут был отмечен в 5,7 % случаев (4 пациента), в группе ОКЛ случаев дропаута не выявлено ($p = 0,035$).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В обеих группах через год ношения ОКЛ и БМКЛ отмечено статистически значимое увеличение SE ($p = 0,002$ и $0,008$ соответственно). У пациентов из группы БМКЛ были статистически значимо большие значения SE как исходно ($p = 0,012$), так и через год их ношения ($p = 0,003$), при этом через год различия между группами были более выраженными, что было обусловлено большим увеличением значений SE в группе БМКЛ ($p = 0,025$) (рис. 2, А).

Изменения значений AL через год имели такой же тренд, как изменение SE, в обеих группах через год установлено увеличение значений AL по сравнению с исходными ($p < 0,001$). Стоит отметить, что пациенты из группы БМКЛ

также характеризовались большими исходными значениями AL ($p = 0,016$), и через год в данной группе также были выявлены несколько большие значения AL ($p = 0,057$). Группа ОКЛ характеризовалась более выраженным изменением AL через год их использования ($p = 0,002$) (рис. 2, Б).

Анализ изменения SE и AL в зависимости от степени миопии показал, что при миопии слабой степени в обеих группах было отмечено увеличение SE ($p < 0,001$ и $0,017$ соответственно), при миопии средней степени изменения данного показателя не были статистически значимыми ($p = 0,125$ и $0,099$ соответственно). При миопии слабой степени изменение SE при использовании БМКЛ было более выраженным, чем изменения данного показателя в группе ОКЛ, как по сравнению с ис-

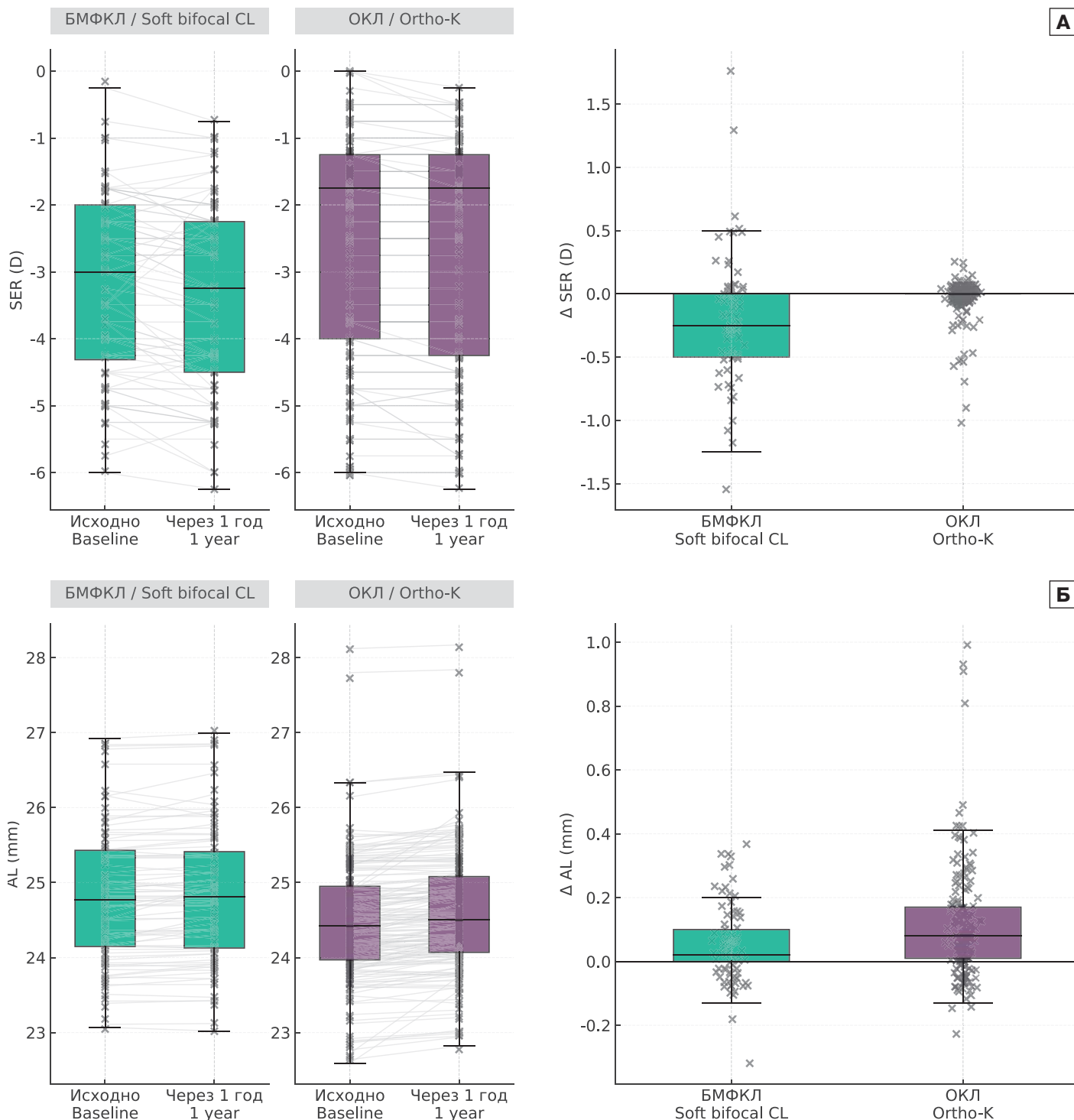


Рис. 2. Данные SE (A) и AL (Б) в исследуемых группах пациентов изначально и через год
Fig. 2. SE (A) and AL (B) data in the study patient groups initially and in 1 year

ходным, так и через год использования ($p < 0,001$) (рис. 3А). При миопии средней степени статистически значимых различий между группами не выявлено как в отношении исходных значений SE ($p = 0,171$), так и значений через год ($p = 0,484$), а также абсолютного изменения данного показателя ($p = 0,383$) (рис. 3, Б). Статистически значимой ассоциации между различиями двух групп в отношении абсолютных изменений SE через год и степенью миопии не выявлено ($p = 0,654$).

При миопии слабой степени как в группе БМФКЛ, так и в группе ОКЛ отмечено статистически значимое увели-

чение AL через год по сравнению с исходными значениями ($p < 0,001$ и $0,017$ соответственно). В страте пациентов с миопией слабой степени статистически значимых отличий значений AL между группами изначально и через год не выявлено, при этом пациенты группы ОКЛ характеризовались большей выраженностью абсолютного изменения данного параметра через год использования ($p = 0,011$) (рис. 4А). При миопии средней степени пациенты из группы БМФКЛ имели несколько большие значения AL изначально ($p = 0,067$), однако через год статистически значимых различий между

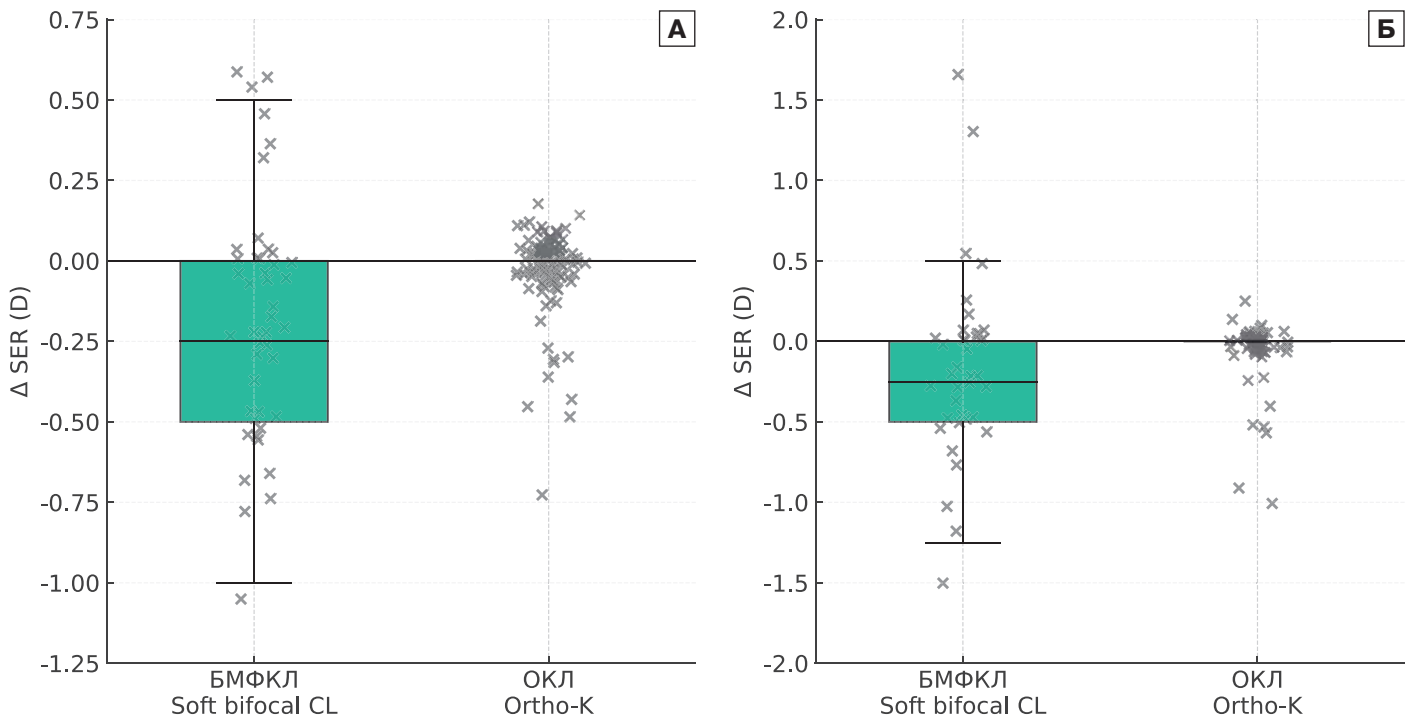


Рис. 3. Динамика SE в исследуемых группах пациентов с миопией слабой (А) и средней (Б) степени
Fig. 3. Dynamics of SE in the studied groups of patients with low (A) and moderate (Б) myopia

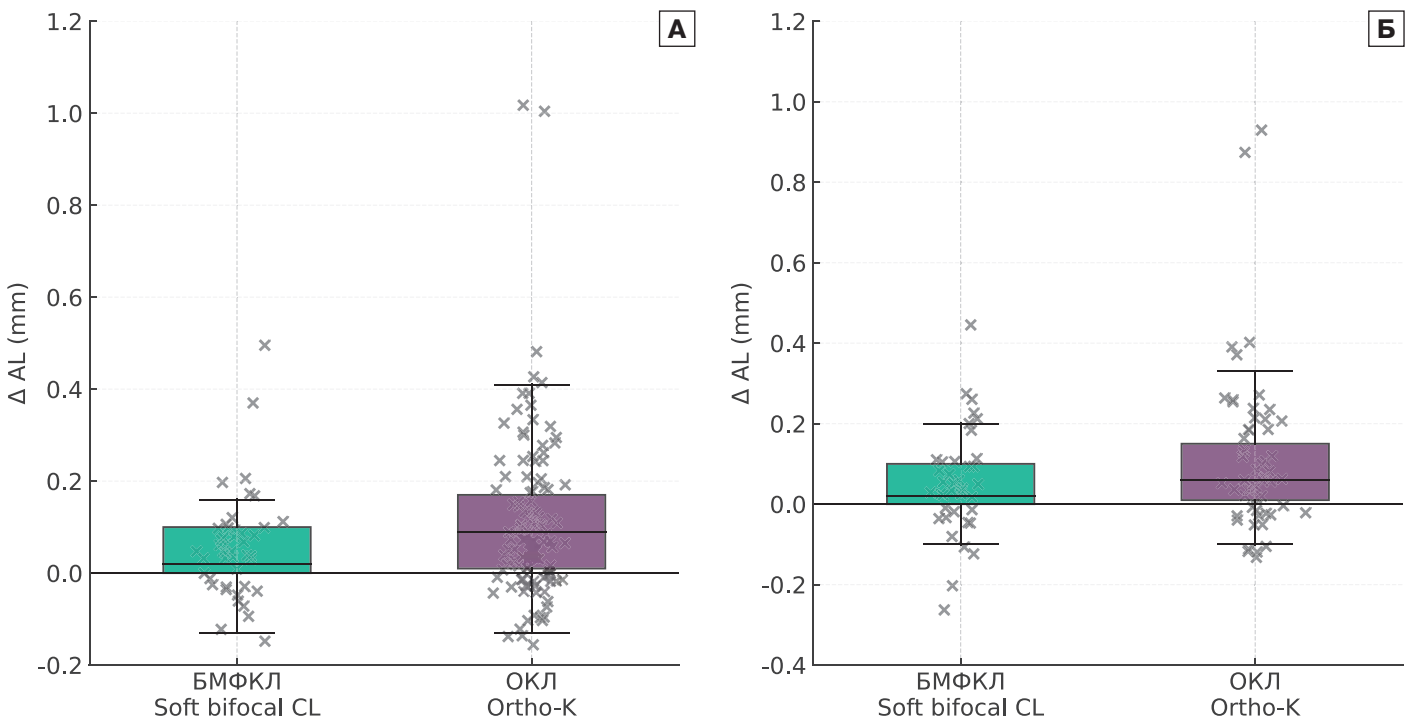


Рис. 4. Динамика AL в исследуемых группах пациентов с миопией слабой (А) и средней (Б) степени
Fig. 4. Dynamics of AL in the studied groups of patients with low (A) and moderate (Б) myopia

группами не установлено ($p = 0,141$), что обусловлено тенденцией к большему абсолютному увеличению значений данного показателя в группе ОКЛ ($p = 0,095$) (рис. 4Б). Статистически значимой ассоциации между степенью миопии и различиями двух групп по абсолютному изменению AL через год не выявлено ($p = 0,997$).

Результаты анализа ассоциации степени миопии с динамикой SE и AL в исследуемых группах пациентов пред-

ставлены в таблицах 3 и 4. Данные SE и AL в группе БМФКЛ у пациентов со слабой и средней миопией близки по динамике их изменения, что может свидетельствовать об одинаковой эффективности применения БМФКЛ как при слабой, так и при средней миопии. Статистически значимой ассоциации степени миопии с выраженностью изменений данного показателя также не установлено через год ношения MyORTHO-k и СОКЛ ($p = 0,856$ и $0,395$ соответственно).

Таблица 3. Динамика SE в исследуемых группах пациентов в зависимости от степени миопии
Table 3. Dynamics of SE in the studied groups of patients depending on the degree of myopia

SE	БМКЛ BSCL			ОКЛ OKL		
	Миопия слабой степени Low Myopia	Миопия средней степени Moderate myopia	p ¹	Миопия слабой степени Low Myopia	Миопия средней степени Moderate myopia	p ¹
Исходно Initially	-2,08 (±0,63)	-4,44 (±0,71)	< 0,001	-1,5 (±0,67)	-4,69 (±0,76)	< 0,001
	-2 (-2,5; -1,75)	-4,5 (-5; -3,88)		-1,5 (-1,75; -1)	-4,5 (-5,25; -4)	
Через год In 1 year	-2,27 (±0,69)	-4,6 (±0,89)	< 0,001	-1,53 (±0,64)	-4,76 (±0,77)	< 0,001
	-2,25 (-2,75; -2)	-4,75 (-5,25; -4,25)		-1,5 (-1,81; -1)	-4,5 (-5,5; -4,25)	
Изменение Change	-0,19 (±0,35)	-0,17 (±0,57)	0,856	-0,03 (±0,12)	-0,07 (±0,22)	0,395
	-0,25 (-0,5; 0)	-0,25 (-0,5; 0)		0 (0; 0)	0 (0; 0)	
p ²	< 0,001	0,125	-	0,017	0,099	-

Примечание. Здесь и в таблице 4: p¹ — значение, полученное при сравнении двух групп; p² — значение, полученное при сравнении показателей на разных этапах наблюдения в каждой из групп.
Note. Here and in the table 4: p¹ — the value obtained by comparing two groups; p² — the value obtained by comparing the indicators at different stages of observation in each of the group.

Таблица 4. Динамика AL в исследуемых группах пациентов в зависимости от степени миопии
Table 4. Dynamics of AL in the studied groups of patients depending on the degree of myopia

AL	БМКЛ BSCL			ОКЛ OKL		
	Миопия слабой степени Low myopia	Миопия средней степени Moderate myopia	p ¹	Миопия слабой степени Low myopia	Миопия средней степени Moderate myopia	p ¹
Исходно Initially	24,28 (±0,62)	25,41 (±0,79)	< 0,001	24,19 (±0,64)	25,04 (±0,85)	< 0,001
	24,17 (24,78; 23,84)	25,43 (25,88; 24,81)		24,17 (24,64; 23,86)	24,95 (25,37; 24,55)	
Через год In 1 year	24,33 (±0,63)	25,46 (±0,79)	< 0,001	24,32 (±0,61)	25,15 (±0,89)	< 0,001
	24,3 (24,79; 23,88)	25,39 (25,94; 24,91)		24,27 (24,79; 24)	25,2 (25,63; 24,58)	
Изменение Change	0,05 (±0,1)	0,05 (±0,13)	0,84	0,12 (±0,18)	0,12 (±0,2)	0,893
	0,02 (0,1; 0)	0,02 (0,1; 0)		0,09 (0,17; 0,01)	0,06 (0,15; 0,01)	
p ²	0,002	0,055	-	< 0,001	< 0,001	-

В обеих группах миопия средней степени была статистически значимым предиктором большей AL как исходно, так и через год (p < 0,001); статистически значимой ассоциации степени миопии с выраженностью изменений AL через год не выявлено (p = 0,84 и 0,893 соответственно).

Диаграмма рассеяния изменений значений SE через год в зависимости от изменения AL в исследуемых группах представлена на рисунке 5. В исследуемой когорте в целом не было выявлено статистически значимой ассоциации изменений двух параметров (p = 0,07 [95%-ный ДИ: -0,06; 0,21], p = 0,299), также не выявлено их нелинейной ассоциации (p = 0,936). В группе ОКЛ не установлено статистически значимой ассоциации изменений AL и SE (p = 0,1 [95%-ный ДИ: -0,1; 0,3], p = 0,326), в данной группе также не выявлено нелинейности ассоциации этих параметров (p = 0,46). В группе БМКЛ отмечена тенденция к положительной ассоциации изменений значений AL и SE (p = 0,21 [95%-ный ДИ: -0,02; 0,43], p = 0,07), при этом статистически значимой нелинейности взаимосвязи не установлено (p = 0,177). Статистически значимых различий между исследуемыми группами в отношении направления или силы взаимосвязи изменений SE и AL также не выявлено (p = 0,115).

ОБСУЖДЕНИЕ

В данном исследовании СОКЛ не были включены как отдельная группа сравнения/отбора. Поэтому любые параллели с результатами ношения СОКЛ рассматриваются как непрямые и основаны на данных литературы [12, 32]. Следует учитывать возможные различия дизайна исследований, исходных характеристик (возраст, SER, AL) и длительности наблюдения, что ограничивает прямую сопоставимость эффектов. Данные настоящего исследования продемонстрировали, что ОКЛ и БМКЛ были одинаково эффективны в замедлении роста AL у детей 8–13 лет с прогрессирующей миопией слабой и средней степени.

ОКЛ с дизайном для контроля миопии MyORTHO-k при слабой миопии незначительно лучше контролировали миопию по сравнению с БМКЛ (SE = 0,03+/-0,12 дптр/год и SE = 0,19+/-0,35 дптр/год соответственно). Сравнение эффективности MyORTHO-k при слабой миопии и СОКЛ при средней миопии показывает, что они одинаково эффективно замедляют рост AL (AL = 0,12+/-0,18 мм/год и AL = 0,12+/-0,2 мм/год соответственно). Эти результаты могут помочь офтальмологам в выборе эффективных стратегий контроля миопии у детей с миопией небольшой степени,

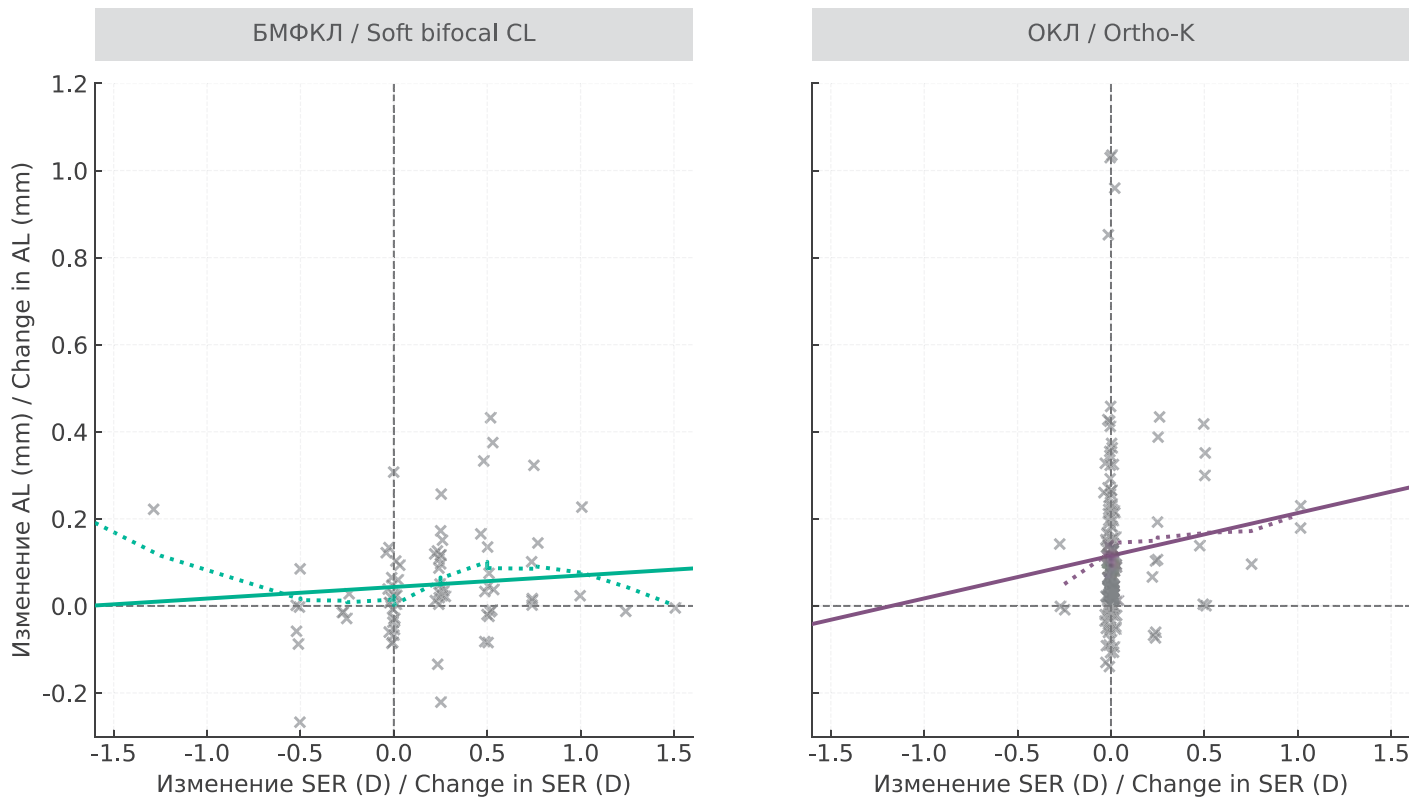


Рис. 5. Изменение SE в зависимости от изменений AL в исследуемых группах
Fig. 5. SE change depending on AL changes in the study groups

однако для более убедительных выводов об эффективности необходимо более длительный период наблюдения.

В последнее десятилетие основным направлением клинических исследований является разработка новых конструкций ОКЛ и МКЛ для контроля миопии и оценка их эффективности в отношении уменьшения аксиальной элонгации глаза.

Для повышения эффективности ОКЛ в основном применяется уменьшение BOZD. Так, J. Raup и соавт. [33] обнаружили, что у европейских детей, скорректированных ОКЛ с BOZD диаметром 4,7–5,0 мм, увеличение AL на 0,06 мм в год ниже, чем у тех, кто носит линзы с BOZD диаметром от 5,6 до 6,6 мм. Эффективность применения ОКЛ также зависит от возраста их назначения и исходной AL. У детей с более старшим исходным возрастом наблюдалось более медленное увеличение AL на фоне ношения ОКЛ, в то время как у детей в возрасте 8–11 лет с исходным значением AL больше 24,5 мм наблюдался относительно более быстрый рост в течение первых 2 лет применения ОКЛ. Эти данные свидетельствуют о том, что для детей младшего возраста с исходной AL меньше 24,5 мм врачи должны вносить соответствующие индивидуальные коррективы в конструкцию ОКЛ, например уменьшение BOZD, что позволяет лучше контролировать AL [11, 31]. Вышеприведенные данные подтверждаются полученными нами результатами, которые показали, что ОКЛ «MyORTHO-k» с BOZD диаметром 4,9 мм эффективны в отношении контроля миопии у детей со слабой миопией как в отношении увеличения SE, так и в уменьшении прироста AL.

Что касается МКЛ, то их эффективность зависит от диаметра оптической зоны и величины аддидации. Например, доказано, что линзы DISC с центральной зоной для дали диаметром 3 мм и периферической расфокусиров-

кой +2,50 D [21] и бифокальные линзы Prima Bio bi-focal с диаметром оптической зоны для дали 2,5 мм и аддидацией +4,0 дптр эффективно замедляют прогрессирование близорукости у детей по сравнению с контрольными группами [19, 25].

N. Li и соавт. сравнили эффективность ОКЛ с BOZD диаметром 5,0 мм, линз с BOZD диаметром 6,2 мм и БМКЛ «DISC» у детей 8–11 лет с прогрессирующей миопией и обнаружили, что эти три линзы эффективно замедляют развитие миопии в течение 12 мес по сравнению с монофокальными МКЛ на 56, 28 и 47 % соответственно [31]. Авторы выявили, что ОКЛ с BOZD 5,0 мм значительно замедляли прогрессирование близорукости у лиц с исходным уровнем миопии до -2,50 по сравнению с контрольной группой, в то время как у детей, которые пользовались ОКЛ с BOZD ОК 6,2 мм, такого эффекта не наблюдалось. С другой стороны, у детей с миопией -2,50 D и выше оба вида ОКЛ обладали сопоставимой эффективностью в замедлении удлинения AL. Эти результаты показали, что детям 8–11 лет с миопией средней степени СОКЛ приносят больше пользы, чем детям с миопией слабой степени.

Исходя из этого, можно предположить, что изменение BOZD не является единственно возможной модификацией ОКЛ, влияющей на их эффективность. Одной из общепринятых теорий относительно того, как ортолинзы замедляют прогрессирование миопии, является наведение миопического дефокуса на периферическую сетчатку [34]. Степень относительной периферической миопии на фоне использования СОКЛ обычно увеличивается по мере увеличения степени миопии, подлежащей коррекции, по крайней мере у пациентов с миопией слабой и средней степени [35, 36]. Неэффективность СОКЛ при слабой миопии можно предположительно объяснить различной глубиной возвратной

зоны (RZD). Известно, что в СОКЛ величина RZD напрямую зависит от целевой рефракции (ТР): чем выше значение ТР, тем больше значение RZD и больше периферическая миопическая расфокусировка. Чем более значима периферическая расфокусировка, тем большей силы формируется НПМД, а следовательно, и более выражен стабилизирующий эффект [37]. Это подтверждают результаты настоящего исследования, которые показали одинаковую эффективность БМКЛ с периферической аддидацией в 4,0 дптр и МуОРТНО-к, имеющими фиксированную величину RZD глубиной 60 мкм независимо от значения ТР.

Исходная рефракция при миопии является одним из ключевых факторов, определяющих эффективность методов контроля прогрессирования близорукости, особенно при использовании СОКЛ [12, 32]. В нашем исследовании впервые проведен сравнительный анализ двух типов ОКЛ (стандартного и оптимизированного дизайна) и бифокальных мягких контактных линз с высокой аддидацией.

Механизм действия указанных дизайнов различается. В СОКЛ периферическая аддидация формируется за счет увеличения глубины RZD, необходимой для достижения ТР при миопии средней и высокой степени, в то время как в конструкции линз МуОРТНО-к и БМКЛ заложена фиксированная величина периферической аддидации около 4,0 дптр.

Результаты настоящего исследования показали, что МуОРТНО-к и БМКЛ демонстрируют сопоставимую эффективность при слабой миопии. Ранее установлено, что у детей с более высокой исходной близорукостью, использующих СОКЛ, отмечался меньший рост глаза в течение одного года наблюдения [38]. Кроме того, вероятность быстрого прогрессирования АЛ у носителей СОКЛ снижалась по мере увеличения исходной степени миопии [39].

Таким образом, при исходно более высокой миопии применение СОКЛ представляется наиболее рациональной тактикой контроля прогрессирования заболевания. В то же время при слабой миопии целесообразным может быть более раннее назначение МуОРТНО-к или БМКЛ с высокой аддидацией.

Ограничением данного исследования является продолжительность наблюдения (один год), которой недостаточно для оценки эффективности обсуждаемых методов контроля в долгосрочной перспективе.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ОКЛ с уменьшенным значением ВОЗД и фиксированной глубиной RZD эффективно контролировали прогрессирование миопии у детей 8–13 лет с миопией слабой степени. Их эффект на уменьшение аксиальной элонгации глаза сопоставим с эффектом применения СОКЛ при миопии средней степени и БМКЛ при слабой миопии. Основываясь на результатах данного исследования, офтальмологи могут индивидуально подходить к выбору подходящих контактных линз для лечения прогрессирующей миопии с целью достижения наилучшего результата. Контроль миопии — это пролонгированный процесс, поэтому требуется более длительное наблюдение.

Литература/References

- Dolgin E. The myopia boom. *Nature*. 2015; 519 (7543): 276–8. doi:10.1038/519276a
- Jonas JB, Ang M, Cho P, et al. IMI prevention of myopia and its progression. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2021 Apr 28; 62 (5): 6. doi: 10.1167/iovs.62.5.6
- Liang J, Pu Y, Chen J, et al. Global prevalence, trend and projection of myopia in children and adolescents from 1990 to 2050: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *British Journal of Ophthalmology*. 2025; 109 (3): 362–71. doi:10.1136/bjo-2024-325427
- 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
- Smith EL. Optical treatment strategies to slow myopia progression: Effects of the visual extent of the optical treatment zone. *Exp Eye Res*. 2013; 114: 77–88. doi:10.1016/j.exer.2012.11.019
- Gifford KL, Gifford P, Hendicott PL, Schmid KL. Stability of peripheral refraction changes in orthokeratology for myopia. *Contact Lens and Anterior Eye*. 2020; 43 (1): 44–53. doi: 10.1016/j.clae.2019.11.008
- Fedtko C, Ehrmann K, Bakaraju RC. Peripheral refraction and spherical aberration profiles with single vision, bifocal and multifocal soft contact lenses. *J Optom*. 2020; 13 (1): 15–28. doi:10.1016/j.optom.2018.11.002
- Мягков А.В., Зенкова Е.С. Патогенез прогрессирующей миопии (обзор литературы). *The EYE ГЛАЗ*. 2023; 25 (4): 312–20. [Myagkov A.V., Zenkova E.S. Pathogenesis of progressive myopia (literature review). *The EYE (GLAZ)*. 2023; 25 (4): 312–20 (In Russ.)]. doi:10.33791/2222-4408-2023-4-312-320
- Тарутта Е.П., Вержанская Т.Ю. Стабилизирующий эффект ортокератологической коррекции миопии (результаты десятилетнего динамического наблюдения). *Вестник офтальмологии*. 2017; 133 (1): 49–54. [Tarutta E.P., Verzhanskaya T.Yu. Stabilizing effect of orthokeratology lenses (ten-year follow-up results). *Vestnik oftalmologii*. 2017; 133 (1): 49–54 (In Russ.)]. doi:10.17116/oftalma2017133149-54
- Нагорский П.Г., Кихтенко Н.А., Милухина В.В. Ортокератологические линзы и контроль прогрессирования миопии. *The EYE ГЛАЗ*. 2019; 126 (2019-2): 13–20. [Nagorsky P.G., Kikhtenko N.A., Milyukhina V.V. Orthokeratology lenses and myopia control. *The EYE (GLAZ)*. 2019; 21 (2): 13–20 (In Russ.)]. doi:10.33791/2222-4408-2019-2-13-20
- Калинина Л.П., Макаровская О.В., Калинин Р.Г., Попов В.В. Эффективность кастомизированных ортокератологических линз в контроле миопии у детей. *The EYE ГЛАЗ*. 2024; 26 (2): 90–5. [Kalinina L.P., Makarovskaya O.V., Kalinin R.G., Popov V.V. Effectiveness of customized ortho-k lenses in controlling myopia in children. *The EYE (GLAZ)*. 2024; 26 (2): 90–5 (In Russ.)]. doi:10.33791/2222-4408-2024-2-90-95
- Hiraoka T, Kakita T, Okamoto F, Takahashi H, Oshika T. Long-term effect of overnight orthokeratology on axial length elongation in childhood myopia: A 5-year follow-up study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012; 53 (7): 3913–9. doi:10.1167/iovs.11-8453
- Pauné J, Morales H, Armengol J, et al. Myopia control with a novel peripheral gradient soft lens and orthokeratology: A 2-year clinical trial. *Biomed Res Int*. 2015; 2015. doi:10.1155/2015/507572
- He M, Du Y, Liu Q, et al. Effects of orthokeratology on the progression of low to moderate myopia in Chinese children. *BMC Ophthalmol*. 2016; 16 (1). doi:10.1186/s12886-016-0302-5
- Cho P, Cheung SW. Retardation of myopia in orthokeratology (ROMIO) study: A 2-year randomized clinical trial. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012; 53 (11): 7077–85. doi:10.1167/iovs.12-10565
- Chen C, Cheung SW, Cho P. Myopia control using toric orthokeratology (TO-SEE study). *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013; 54 (10): 6510–7. doi:10.1167/iovs.13-12527
- Santodomingo-Rubido J, Villa-Collar C, Gilmartin B, Gutiérrez-Ortega R. Myopia control with orthokeratology contact lenses in Spain: refractive and biometric changes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012 Jul 31; 53 (8): 5060–5. doi: 10.1167/iovs.11-8005
- Cho P, Cheung SW, Edwards M. The longitudinal orthokeratology research in children (LORIC) in Hong Kong: A pilot study on refractive changes and myopic control. *Curr Eye Res*. 2005; 30 (1): 71–80. doi:10.1080/02713680590907256
- Мягков А.В., Зенкова Е.С. Эффективность мягких бифокальных контактных линз с высоким значением аддидации в контроле миопии при пятилетнем наблюдении. *The EYE ГЛАЗ*. 2024; 26 (4): 229–38. [Myagkov A.V., Zenkova E.S. Five-year dynamics of axial elongation and refractive errors in wearers of high-add power soft bifocal contact lenses. *The EYE GLAZ*. 2024; 26 (4): 229–38 (In Russ.)]. doi:10.33791/2222-4408-2024-4-229-238
- Weng R, Lan W, Bakaraju R, et al. Efficacy of contact lenses for myopia control: Insights from a randomised, contralateral study design. *Ophthalmic and Physiological Optics*. 2022; 42 (6): 1253–63. doi:10.1111/opo.13042
- Lam CSY, Tang WC, Tse DYY, Tang YY, To CH. Defocus incorporated soft contact (DISC) lens slows myopia progression in Hong Kong Chinese schoolchildren: A 2-year randomised clinical trial. *British Journal of Ophthalmology*. 2014; 98 (1): 40–5. doi:10.1136/bjophthalmol-2013-303914
- Raffa L, Allinjawi K, Sharanjeet-Kaur SK, Akhri S, Mutalib H. Myopia control with soft multifocal contact lenses: 18-month follow-up. *Saudi Journal of Ophthalmology*. 2021; 35 (4): 325–31. doi:10.4103/1319-4534.347305
- Cabanes-Martí E, García-Ayuso D. Myopia control with dual-focus soft contact lenses during the first year of measures to contain the COVID-19 pandemic. *Ophthalmic and Physiological Optics*. 2022; 42 (6): 1227–31. doi:10.1111/opo.13031
- Walline JJ, Gaume Giannoni A, Sinnott LT, et al. A randomized trial of soft multifocal contact lenses for myopia control: Baseline data and methods. *Optometry and Vision Science*. 2017; 94 (9): 856–66. doi:10.1097/OPX.0000000000001106

25. Аветисов С.Э., Мягков А.В., Егорова А.В., Поскребышева Ж.Н., Жабина О.А. Результаты двухлетнего клинического исследования контроля миопии с помощью бифокальных дефокусных мягких контактных линз. *Вестник офтальмологии*. 2021; 137 (3): 5–12. [Avetisov S.E., Myagkov A.V., Egorova A.V., Poskrebysheva Z.N., Zhabina O.A. Results of a two-year clinical study of myopia control with bifocal defocus-inducing soft contact lenses. *Vestnik oftalmologii*. 2021; 137 (3): 5–12 (In Russ.)]. doi:10.17116/oftalma20211370315
26. Тарутта Е.П., Тарасова Н.А., Милаш С.В., Кушнаревич Н.Ю., Ларина Т.Ю. Наведенный бифокальными мягкими контактными линзами с аддидацией 4,0 дптр миопический дефокус в ближней периферии сетчатки и его влияние на прогрессирование миопии. *Российская педиатрическая офтальмология*. 2023; 17 (4): 35–41. [Tarutta E.P., Tarasova N.A., Milash S.V., Kushnarevich N.Yu., Larina T.Yu. Induced bifocal soft contact lenses with the addition of 4.0 D myopic defocus in the near periphery of the retina and its effect on the progression of myopia. *Russian pediatric ophthalmology*. 2022; 17 (4): 35–41 (In Russ.)]. doi:10.17816/rpoj112167
27. Allinjawi K, Kaur S, Akhir S, Mutalib H. Inverting peripheral hyperopic defocus into myopic defocus among myopic schoolchildren using addition power of multifocal contact lens. *Saudi Journal of Ophthalmology*. 2020; 34 (2): 94–100. doi:10.4103/1319-4534.305035
28. Guo Y, Zhang M, Tong Y, et al. Impact of pupil and defocus ring intersection area on retinal defocus. *Ophthalmic and Physiological Optics*. 2024; 44 (2): 472–480. doi:10.1111/opo.13276
29. Sah RP, Meyer D, Jaskulski M, et al. Impact of zone geometry on the introduction of myopic defocus in young adult eyes wearing multi-zone lenses. *Ophthalmic and Physiological Optics*. 2023; 43 (5): 1110–24. doi:10.1111/opo.13182
30. Li N, Lin W, Zhang K, et al. The effect of back optic zone diameter on relative corneal refractive power distribution and corneal higher-order aberrations in orthokeratology. *Cont Lens Anterior Eye*. 2023 Feb; 46 (1): 101755. doi: 10.1016/j.clae.2022.101755
31. Li N, Lin W, Liang R, et al. Comparison of two different orthokeratology lenses and defocus incorporated soft contact (DISC) lens in controlling myopia progression. *Eye Vis (Lond)*. 2023 Oct 7; 10 (1): 43. doi: 10.1186/s40662-023-00358-x
32. Fu AC, Chen XL, Lv Y, et al. Higher spherical equivalent refractive errors is associated with slower axial elongation wearing orthokeratology. *Contact Lens and Anterior Eye*. 2016; 39 (1): 62–6. doi:10.1016/j.clae.2015.07.006
33. Pauné J, Fonts S, Rodríguez L, Queirós A. The role of back optic zone diameter in myopia control with orthokeratology lenses. *J Clin Med*. 2021; 10 (2): 1–14. doi:10.3390/jcm10020336
34. Tomiyama ES, Berntsen DA, Richdale K. Peripheral refraction with toric orthokeratology and soft toric multifocal contact lenses in myopic astigmatic eyes. 2022 Jul 8; 63 (8): 10. doi: 10.1167/iovs.63.8.10
35. Queirós A, González-Méjome JM, Jorge J, Villa-Collar C, Gutiérrez AR. Peripheral refraction in myopic patients after orthokeratology. *Optom Vis Sci*. 2010; 87 (5): 323–9. doi: 10.1097/OPX.0b013e3181d951f7
36. Kang P, Maseedupally V, Gifford P, Swarbrick H. Predicting corneal refractive power changes after orthokeratology. *Sci Rep*. 2021 Aug 17; 11 (1): 16681. doi: 10.1038/s41598-021-96213-x
37. Yu Z, Zhong A, Zhao X, Li D, Duan J. Efficacy and safety of different add power soft contact lenses on myopia progression in children: A systematic review and meta-analysis. *Ophthalmic Res*. 2022; 65 (4): 398–416. doi:10.1159/000523675
38. Lin WP, Li N, Lu KP, et al. The relationship between baseline axial length and axial elongation in myopic children undergoing orthokeratology. *Ophthalmic Physiol Opt*. 2023; 43 (1): 122–31. doi:10.1111/opo.13070
39. Queirós A, Lopes-Ferreira D, Yeoh B, et al. Refractive, biometric and corneal topographic parameter changes during 12 months of orthokeratology. *Clin Exp Optom*. 2020; 103 (4): 454–62. doi:10.1111/cxo.12976

Поступила: 14.09.2025. Переработана: 16.09.2025. Принята к печати: 17.09.2025
Originally received: 14.09.2025. Final revision: 16.09.2025. Accepted: 17.09.2025

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ/INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

ФГБНУ «НИИ глазных болезней им. М.М. Краснова», ул. Россолимо, д. 11а-б, Москва, 119021, Россия
Даниил Александрович Мягков — врач-исследователь, ORCID 0009-0000-1987-5737

Для контактов: Даниил Александрович Мягков,
doc.myagkov@gmail.com

M.M. Krasnov Research Institute of Eye Diseases, 11 A, B, Rossolimo St., Moscow, 119021, Russia

Daniil A. Myagkov — medical researcher, ORCID 0009-0000-1987-5737

For contacts: Daniil A. Myagkov,
doc.myagkov@gmail.com

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2025-18-4-101-106>



Двухэтапная лазер-ассистированная селективная трансплантация стромы

О.Г. Оганесян¹✉, Д.А. Гусак¹, А.В. Иванова¹, С.В. Милаш¹, И.К. Елетин²,
С.Г. Торопыгин³, Э.К. Багаманова¹, П.М. Ашикова⁴

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

² ООО «Фемтомед», ул. Вавилова, д. 69/75, Москва, 117335, Россия

³ ФГБОУ ВО «Тверской ГМУ» Минздрава России, ул. Советская, д. 4, Тверь, 170100, Россия

⁴ АО «Группа Компаний МЕДСИ», Грузинский пер., д. За, Москва, 123056, Россия

Селективная трансплантация стромы (СТС) — новая разновидность кератопластики, предложенная нами для хирургического лечения изолированной патологии стромы. Цель работы — апробировать в рамках пилотного исследования технологию двухэтапной лазер-ассистированной СТС и оценить краткосрочные результаты в ограниченной серии клинических наблюдений. Материал и методы. Операция выполнена у 3 пациентов в возрасте 44–61 года (в среднем 53 ± 6 лет) со стромальной дистрофией роговицы с вовлечением ее передней поверхности. До и в фиксированные сроки после операции проводились рефрактометрия, визометрия, биомикроскопия, фоторегистрация, кератоанализирование, оптическая когерентная томография роговицы. Интервал между первым этапом (СТС) и вторым этапом (фототерапевтической кератэктомией, ФТК) варьировал от 3 до 4 мес (в среднем $3,0 \pm 0,4$ мес). После второго этапа операции оценивались рефракция глаза, острота зрения, толщина роговицы и прозрачность роговицы в оптическом центре. Период наблюдения составил от 6 до 15 мес (в среднем 10 ± 3 мес). Результаты. Интраоперационных либо послеоперационных осложнений не зафиксировано. Роговица сохраняла прозрачность на протяжении всего периода наблюдения. Средняя острота зрения увеличилась со среднего дооперационного уровня $0,16 \pm 0,02$ до $0,60 \pm 0,04$ на момент последнего осмотра после второго этапа. Центральная толщина роговицы составила в среднем 526 ± 6 мкм (от 517 до 530 мкм). Заключение. Отсутствие осложнений в ограниченной серии двухэтапной лазер-ассистированной СТС демонстрирует ее безопасность. Повышение остроты зрения у всех пациентов свидетельствует об эффективности технологии. Двухэтапная модификация сохраняет те же преимущества, что и одноэтапная. Вместе с тем двухэтапная методика имеет расширенные показания к операции и обеспечивает более высокие функционально-рефракционные результаты благодаря наличию только одного интерфейса и гладкой передней поверхности в результате воздействия эксимерного лазера.

Ключевые слова: внутрироговичная трансплантация стромы; межслойная кератопластика; дистрофия стромы; селективная кератопластика; фототерапевтическая кератэктомия; кератопластика

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Оганесян О.Г., Гусак Д.А., Иванова А.В., Милаш С.В., Елетин И.К., Торопыгин С.Г., Багаманова Э.К., Ашикова П.М. Двухэтапная лазер-ассистированная селективная трансплантация стромы. Российский офтальмологический журнал. 2025; 18 (4): 101-6. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2025-18-4-101-106>

Two-steps laser-assisted selective stroma transplantation

Oganes G. Oganesyan¹✉, Darya A. Gusak¹, Anastasia V. Ivanova¹, Sergey V. Milash¹, Ivan K. Eletin², Sergey G. Toropygin³, Elza K. Bagamanova¹, Patimat M. Ashikova⁴

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

² OOO Femtomed, Bldg 69/75, Vavilova St., Moscow, 117335, Russia

³ Tverskoy State Medical University, Bldg. 4, Sovetskaya St., Tver, 170100, Russia

⁴ JSC MEDSI Group of Companies, Gruzinsky Lane, Bldg. 3a, Moscow, 123056, Russia
oftalmolog@mail.ru

Selective stroma transplantation (STS) is a new type of keratoplasty that we have proposed for the surgical treatment of isolated stromal pathology. Due to the closed and intracorneal surgical technique, STS eliminates intraocular complications. This technique is sutureless, allows keeping the corneal surface intact, excludes complications related to corneal epithelialization, and optimizes the use of donor corneal material. At the same time, the indications for the operation are limited due to the low prevalence of isolated stromal pathology. Considering the advantages and prospects of STS, we have developed a two-steps laser-assisted technique of selective stroma transplantation to expand the indications for the operation, the indication for which is a prevalent pathology of stroma with involvement of the anterior corneal surface.

Purpose. To present the technique of two-steps laser-assisted selective stroma transplantation and to evaluate short-term results in a series of clinical studies. **Materials and methods.** The operation was performed in 3 patients aged 44 to 61 (mean age 53 ± 6 years) with corneal stromal dystrophy with involvement of the anterior surface of the cornea. Before and after surgery, refractometry, visometry, biomicroscopy, photoregistration, keratometry, and optical coherence tomography of the cornea were performed. The interval between the first step (STS) and the second step (phototherapeutic keratectomy) ranged from 3 to 4 months and averaged $3,0 \pm 0.4$ months. After the second step of surgery, eye refraction, visual acuity, corneal thickness, and corneal transparency at the optical center were evaluated. The follow-up period was 10 ± 3 months (6 to 15 months). **Results.** No intraoperative or postoperative complications were registered. The cornea remained transparent throughout the entire follow-up period. Mean visual acuity increased from a preoperative mean of 0.16 ± 0.02 to 0.60 ± 0.04 at the time of the last follow-up examination after the second step. The mean central corneal thickness was $526 \pm 6 \mu\text{m}$ (517 to $530 \mu\text{m}$).

Conclusions. The absence of complications in two-steps laser-assisted selective stromal transplantation demonstrates the safety of the technique. The improvement of visual acuity in all patients indicates the effectiveness of the procedure. The two-steps modification retains the same advantages as the one-step modification. At the same time, the two-steps technique has extended indications for surgery and provides higher functional refractive results due to the presence of only one interface and smooth anterior surface as a result of the excimer laser.

Keywords: interlamellar keratoplasty; intracorneal transplantation; stromal dystrophy; selective keratoplasty; phototherapeutic keratectomy; keratoplasty

Conflict of interests: there is no conflict of interests.

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

For citation: Oganesyan O.G., Gusak D.A., Ivanova A.V., Milash S.V., Eletin I.K., Toropygin S.G., Bagamanova E.K., Ashikova P.M. Two-steps laser-assisted selective stroma transplantation. Russian ophthalmological journal. 2025; 18 (4): 101-6 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2025-18-4-101-106>

Увеличение доли послойных технологий трансплантации роговицы и неуклонное снижение доли сквозной кератопластики в глобальной статистике пересадки роговицы свидетельствуют об общепризнанности концепции селективной кератопластики (СК) [1]. Безопасность закрытых технологий СК, удовлетворительные, порой ее блестящие функционально-рефракционные результаты, быстрая реабилитация, возможность хирургии под местной анестезией и некоторые другие аспекты являются неоспоримыми достоинствами современных методик по сравнению со сквозной кератопластикой, которая по-прежнему остается незаменимой в особо тяжелых случаях [2].

Предложенные нами оригинальная методика селективной трансплантации стромы (оСТС) и модифицированная методика селективной трансплантации стромы (мСТС), сутью которых является закрытая внутрироговичная резекция стромы в оптическом центре, ее экстракция и замещение аналогичной стромальной тканью донора, в нашей клинической практике под-

твердили свою эффективность. Вкратце основные этапы мСТС (ссылка на video — https://disk.yandex.ru/i/NvM_G-h4n9XJ1g) следующие. Разрез конъюнктивы по лимбу и коагуляция сосудов эписклеры. Передняя камера заполняется воздухом через парацентез. Через склеро-лимбальный туннель формируется предесцементовый карман роговицы диаметром 8,0–9,0 мм. Последующая суббоуменова фемтодиссекция на глубине 90–120 мкм и диаметром 8,0–9,0 мм осуществляется фемтолазерной установкой (LDV Z8, Ziemer Ophthalmic System, Швейцария). Две контактные линзы высекают диаметром на 0,5–1,0 мм меньше запланированной циркулярной диссекции, разрезают на две половины и поочередно имплантируют в предесцементовый и суббоуменовый карманы. Под контролем оптической когерентной томографии (ОКТ) выполняется циркулярная фемтодиссекция. Пинцетом из роговицы удаляют контактные линзы и патологическую стромальную ткань. Трансплантат стромы донора имплантируют в роговицу, разрезы ушивают, а переднюю камеру заполняют воздухом [3, 4].

мСТС технически проста и менее продолжительна, позволяет точно и полноценно осуществить фемтодиссекцию, сохраняет преимущества оСТС. Однако наличие двух внутрироговичных интерфейсов и ограниченные показания являются весомыми недостатками как мСТС, так и оСТС.

Для нивелирования указанных недостатков нами разработана методика двухэтапной лазер-ассистированной селективной трансплантации стромы, при которой в итоге формируется лишь один интракорнеальный интерфейс, с потенциально более широкими показаниями к применению.

ЦЕЛЮ пилотного проспективного исследования клинической серии явилась апробация технологии двухэтапной лазер-ассистированной селективной трансплантации стромы и оценка ее краткосрочных результатов.

Техника двухэтапной лазер-ассистированной селективной трансплантации стромы и оценка краткосрочных ее результатов (ссылка на видео — <https://disk.yandex.ru/i/y5j6ZWCfEyyug>).

Этап 1. СТС. Операция может выполняться как под местной, так и под общей анестезией. Отмечают анатомический центр роговицы. Разрез конъюнктивы в 3 мм от лимба и коагуляцию сосудов эписклеры осуществляют в меридиане 12 ч. Передняя камера заполняется воздухом через парацентез. Через склеро-лимбальный туннель вручную расщипателем формируется предесцементовый карман роговицы диаметром 8,0–9,0 мм. Последующая суббоуменова фемтодиссекция диаметром 8,0–9,0 мм на глубине 90–120 мкм осуществляется фемтолазерной системой (LDV Z8, Ziemer Ophthalmic System, Швейцария), параметры которой определяет инженер (как правило, вакуум 670 мбар; энергия лазера 110 %, скорость лазера 12 мм/с; энергия лазера для вертикальной диссекции 140 %; скорость 35 мм/с). Из двух контактных линз (–3,0 дптр, 8,5 мм радиус кривизны; 1-day acuvue Tru Eye, Johnson&Johnson, США) высекателем Barron формируют диски диаметром на 0,5–1,0 мм меньше запланированной циркулярной фемтодиссекции роговицы (Katena Products Inc., Денвилл, Нью-Джерси). Обе линзы окрашивают 0,06 % трипановым синим (Vision Blue, DORC International, Zuidland, Нидерланды), разрезают ножницами на две половины и по частям имплантируют в нижний (предесцементовый) и верхний (суббоуменовый) карманы роговицы. Верхнюю линзу центрируют согласно ранее проведенной разметке роговицы, а нижнюю линзу располагают точно под верхней. Под ОКТ-контролем осуществляется циркулярная (вертикальная) фемтодиссекция с пересечением обоих горизонтальных слоев. Контактные линзы удаляют пинцетом. Обратным крючком Синского достигают полной мобильности резецированной стромы, который удаляют через расширенный до 4,5–5,0 мм склеро-лимбальный тоннельный разрез.

Подготовка трансплантата. Корнеосклеральный диск донора (без десцементовой мембраны) фиксируют

в искусственной передней камере Barron (Katena Products Inc., Денвилл, Нью-Джерси), которую заполняют воздухом. На донорский трансплантат по центру роговицы укладывают 2 мягкие контактные линзы диаметром 6,0 мм. С помощью эксимерного лазера (NIDEK NAVEX Quest, Япония) проводят абляцию передней поверхности трансплантата на глубину 120 мкм. Корнеосклеральный диск перемещают из искусственной передней камеры в высекатель Barron (Katena Products Inc., Денвилл, Нью-Джерси) и формируют модифицированный трансплантат стромы диаметром, равным диаметру циркулярной диссекции. Имплантацию трансплантата в роговицу реципиента осуществляют микропинцетом через склеро-лимбальный туннель. Операционный разрез склеры и конъюнктивы ушивают единичными швами, переднюю камеру заполняют воздухом. В завершение операции инстиллируют одну каплю 1,0 % тропикамида (Alcon Eye Care UK Limited) для профилактики зрачкового блока. Перикоулярно вводят раствор глюкокортикоида и антибиотика.

Консервативная терапия после первого этапа включала инстилляцию 0,1 % дексаметазона и антибиотика 4 раза в день. Последний отменяли через 3 нед. Частоту инстилляций кортикостероида снижали в течение 6 мес. Заменители слезы (без консервантов) рекомендовали инстиллировать постоянно.

Этап 2. Фототерапевтическая кератэктомия (ФТК). Эксимерным лазером (NIDEK NAVEX Quest, Япония) и на основании дооперационных данных ОКТ-снимков (ОКТ NIDEK RS-3000, Япония) определяют глубину и диаметр абляции. Настройки эксимерного лазера выстраивает инженер индивидуально для каждого пациента. Операция проводится под местной инстилляционной анестезией. После центрации лазерной установки первые 100 мкм выполняются в режиме транзитной зоны абляции 6,5 мм и зоны абляции 6,0 мм. Далее поверхность оценивается хирургом, и при необходимости выравнивания передней поверхности интраоперационно используют маскирующие агенты в виде раствора BSS (Deltamedica, Германия). Остаточная толщина аблируется при таких же настройках лазерной установки.

Операция заканчивается закапыванием антибактериальных капель и покрытием роговицы контактной линзой (0,0 дптр, 8,5 мм радиус кривизны; силикон-гидрогелевые, Acuvue Oasys, Johnson & Johnson, США). Послеоперационное лечение заключается в инстилляции антибактериального препарата (3 нед) и кортикостероида, инстилляцию которого постепенно снижают в течение 2 мес.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Методом двухэтапной лазер-ассистированной селективной трансплантации стромы прооперированы один мужчина и 2 женщины в возрасте 53 ± 6 лет с наследственной решетчатой дистрофией роговицы и вовлечением передних слоев роговицы (рисунок, А, Б). Клинико-демографические данные пациентов представлены в таблице 1.

Таблица 1. Демографические и клинические данные пациентов с двусторонней решетчатой дистрофией роговицы, прооперированных методом двухэтапной эксимер-лазер-ассистированной селективной трансплантации стромы (мСТС и ФТК)

Table 1. Demographic and clinical data of patients with bilateral lattice corneal dystrophy operated by two-steps excimer laser-assisted selective stromal transplantation: modified selective stroma transplantation (mSST) and phototherapeutic keratectomy (PTK)

Пациент Patient	Пол Gender	Возраст Age	До операции Before surgery				После мСТС After mSST				После ФТК After PTK			
			НКОЗ UCVA	КОЗ BCVA	ЦТР ССТ	прозрачность transparency	НКОЗ UCVA	КОЗ BCVA	ЦТР ССТ	прозрачность transparency	НКОЗ UCVA	КОЗ BCVA	ЦТР CCN	прозрачность transparency
1	м	44	0,1	0,2	606	78	0,15	0,3	662	56	0,4	0,7	530	31
2	ж	56	0,04	0,15	620	64	0,15	0,4	620	40	0,4	0,6	532	27
3	ж	61	0,15	0,15	614	47	0,2	0,5	614	33	0,5	0,7	517	21

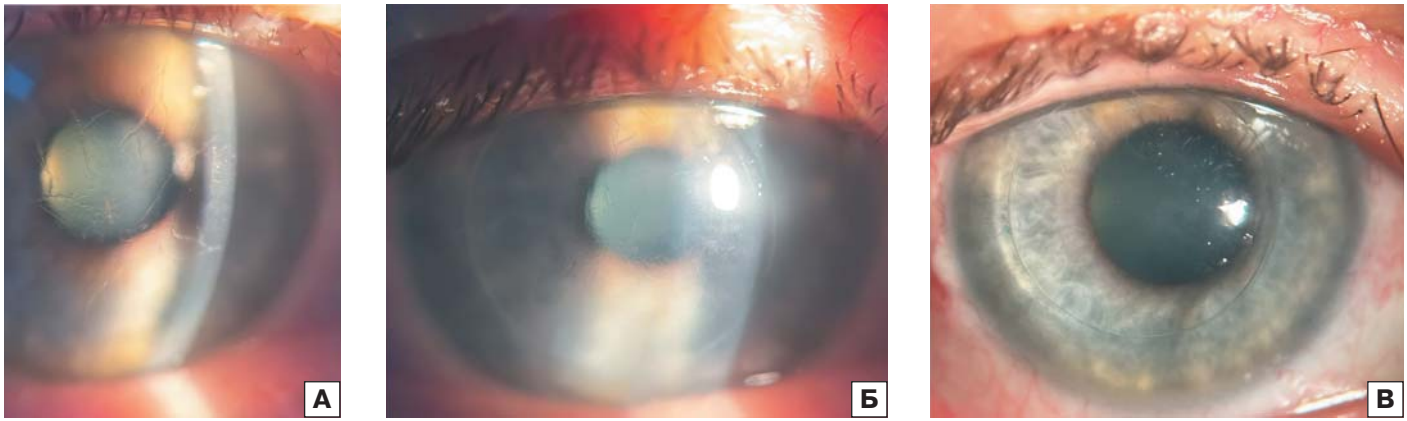


Рисунок. Биомикроскопические изображения до 1-го этапа (А), перед 2-м этапом (Б) и через неделю после 2-го этапа. Биомикроскопическая картина роговицы при щелевом освещении (Б, В) демонстрирует правильное расположение трансплантата внутри роговицы, бесшовные поверхности роговицы и прозрачность оптического центра роговицы (В)

Figure. Biomicroscopic images before stage 1 (A), before stage 2 (B), and 1 week after stage 2. Biomicroscopically, the cornea under slit-light illumination (B, B) demonstrates correct positioning of the graft within the cornea, seamless corneal surfaces, and transparency of the optical center of the cornea (B)

Все операции СТС выполнены одним хирургом (О.Г. Оганесяном). Формирование трансплантата и второй этап хирургического лечения выполнены другим хирургом (А.В. Ивановой). Все этапы операций, связанные с применением лазерных установок, проведены при поддержке медицинского инженера (И.К. Елетина).

Все пациенты обследовались до операции, через неделю, 1 и 3 мес после первого этапа и через неделю, 1, 3, 6, 12 мес после второго этапа операции. Проводились рефрактометрия, визометрия, биомикроскопия, фоторегистрация, кератоанализирование, ОКТ роговицы. Интервал между первым (мСТС) и вторым (ФТК) этапом варьировал от 3 до 4 мес и в среднем составил $3,0 \pm 0,4$ мес. Период наблюдения со-

ставил 10 ± 3 мес (от 6 до 15 мес). После второго этапа определяли остроту зрения, центральную толщину (ОСТ NIDEK RS-3000, Япония) и прозрачность роговицы в оптическом центре (кератотопограф Galilei G6, Ziemer, Швейцария).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Интра- и послеоперационных осложнений не зафиксировано ни в одном случае. Итоговая средняя острота зрения повысилась у всех пациентов с $0,16 \pm 0,02$ до $0,60 \pm 0,04$ через 6 мес после второго этапа. Во всех случаях на протяжении всего периода наблюдения трансплантат внутри роговицы имел правильное расположение, оставался прозрачным без признаков рецидива первичного заболевания (рисунок, В).

Таблица 2. Сравнительная характеристика хирургической техники кератом-ассистированной послойной кератопластики и СТС
Table 2. Comparison of the surgical technique of keratome-assisted layer-by-layer keratoplasty and modified selective stroma transplantation

Критерий Criterion	Двухэтапная лазер-ассистированная послойная кератопластика (СТС) Two-stage excimer laser-assisted selective stromal transplantation (STS)	Двухэтапная кератом-ассистированная послойная кератопластика (передняя) Two-stage keratome — assisted keratoplasty
Вид кератопластики Type of keratoplasty	Послойная интерламеллярная Layer-by-layer keratoplasty	Послойная передняя Anterior layer keratoplasty
Показания Indications	Патология стромы и преимущественная патология стромы с вовлечением передней поверхности роговицы Stromal pathology involving the anterior corneal surface	Дистрофическая патология передней поверхности роговицы и кератоконус Dystrophic pathology of the anterior corneal surface and keratoconus
Используемое оборудование 1-го этапа Equipment used in stage 1	Фемтолазер Femtolasers	Кератом Keratome
Используемое оборудование 2-го этапа Equipment used in stage 2	Эксимер-лазер Excimer laser	Трепан Trepan
Наличие швов на передней поверхности Sutures on the anterior surface	Нет No	Да Yes [13, 14] Нет No [15]
Трансплантация Transplantation	На первом этапе In the first stage	На втором этапе In the second stage
Удаление срединной стромы Removing the medial stroma	Да Yes	Нет No
Трансплантат Graft	Строма без десцеметовой мембраны, модифицированная эксимер-лазером передняя поверхность Stroma without descemet membrane, excimer-laser-modified anterior surface	Передние слои роговицы, выкроенные кератомом Anterior corneal layers cut out by keratome

ОБСУЖДЕНИЕ

Методика СТС относится к межслойной трансплантации, так как трансплантат находится внутри роговицы, между передними и задними ее слоями. Однако принципиальным отличием СТС от ранее известных методик интерламеллярной трансплантации является удаление (экстракция) стромы реципиента перед имплантацией трансплантата, т. е. замещение стромы. Впервые межслойную трансплантацию предложил и осуществил Т. Krwawicz [5], а позже и другие авторы [6], в том числе с рефракционной целью [7–12]. В модификации Т. Krwawicz интерламеллярная кератопластика выполнялась в 2 этапа. Через 6–8 дней после межслойной имплантации в роговицу реципиента послойного диска роговицы донора диаметром 5 мм трепанировался и удалялся диск передних слоев роговицы реципиента диаметром 4 мм над интерламеллярным трансплантатом. Известны также методики двухэтапной кератом-ассистированной послойной кератопластики [13–15].

Множество различий между этими методиками и двухэтапной лазер-ассистированной СТС, представленных в таблице 2, говорит об оригинальности лазер-ассистированной методики СТС, не имеющей аналогов, описанных в литературе.

Лазер-ассистированная мСТС позволила добиться более высоких функционально-рефракционных и оптических результатов, чем одноэтапная мСТС. В текущем исследовании достигнутая средняя острота зрения составила $0,60 \pm 0,04$, в то время как в те же сроки после мСТС — $0,40 \pm 0,06$.

К преимуществам двухэтапной лазер-ассистированной мСТС можно отнести сохранение устойчивой биомеханики роговицы, независимый выбор диаметра трансплантата и абляции, повреждения суббазального и субэпителиального нервного сплетения только в оптическом центре с возможным незначительным риском развития сухости глаза и проблем с эпителизацией [16].

На наш взгляд, двухэтапная мСТС существенно расширяет показания к ней. В отличие от одноэтапной СТС, двухэтапная лазер-ассистированная СТС с модифицированным трансплантатом может быть выполнена при дистрофической патологии стромы роговицы с вовлечением передних слоев и передней поверхности роговицы, но с интактными предесцементовыми слоями стромы, десцементовой мембраной и эндотелием. Такие же показания традиционны для DALK (pdDALK). Однако, в отличие от DALK, любая модификация СТС, включая двухэтапную лазер-ассистированную модификацию, является бесшовной технологией, что потенциально позволяет исключить множество проблем, связанных с наложением, присутствием и снятием швов.

В отличие от одноэтапной СТС, где после операции формируются два интерфейса (предесцементовый и суббуменовый), в двухэтапной модификации в итоге формируется только один интерфейс (предесцементовый), что характерно для любой методики ламеллярной кератопластики, в том числе DALK. Исключение второго интерфейса положительно сказывается на оптических результатах, что подтверждается более высокими показателями остроты зрения после двухэтапной СТС в сравнении с одноэтапной СТС.

Среди недостатков двухэтапной модификации можно выделить собственно двухэтапность, необходимость применения фемтосекундного и эксимерного лазера, умеренную техническую сложность операции, длительность итоговой

реабилитации по причине двухэтапности. Вместе с тем отсутствие швов на поверхностях роговицы, закрытая техника операции, скромные требования к донорской ткани, безопасная катарактальная хирургия в перспективе перевешивают недостатки СТС.

Необходимо продолжение исследований для уточнения эффективности и оценки биологических, рефракционных и функциональных результатов предлагаемой технологии, в том числе в отдаленные сроки, а также на большем клиническом материале.

Литература/References

1. Thanitcul C, Mathews P, Woreta FA, et al. Surgeon preference for keratoplasty techniques and barriers to performing deep anterior lamellar keratoplasty. *Cornea*. 2021 Nov 1; 40 (11): 1406–12. doi: 10.1097/ICO.0000000000002644
2. Gao H, Huang T, Pan Z, et al. Survey report on keratoplasty in China: A 5-year review from 2014 to 2018. *PLoS One*. 2020 Oct 15; 15 (10): e0239939. doi: 10.1371/journal.pone.0239939
3. Оганесян О.Г., Гусак Д.А., Макаров П.В., Ашикова П.М. Внутривитреальной трансплантации стромы. *Вестник офтальмологии*. 2024; 140 (1): 86–92. [Oganesyanyan O.G., Gusak D.A., Makarov P.V., Ashikova P.M. Intracorneal selective stromal transplantation. *Vestnik Oftal'mologii*. 2024; 140 (1): 86–92 (In Russ.)]. doi: 10.17116/oftalma202414001186
4. Оганесян О.Г., Макаров П.В., Ашикова П.Р. Способ хирургического лечения стромальных дистрофий и дегенераций роговицы. Патент РФ № 2783743 от 16.11.2022. [Oganesyanyan O.G., Makarov P.V., Ashikova P.R. Method for surgical treatment of stromal dystrophies and degenerations of the cornea. Patent RU 2783743, 16.11.2022 (In Russ.)].
5. Krwawicz T. Intra-corneal lamellar keratoplasty. *Br J Ophthalmol*. 1960 Oct; 44 (10): 629–33. doi: 10.1136/bjo.44.10.629
6. Душин Н.В., Беляев В.С., Гончар П.А. и др. Отдаленные результаты хирургической коррекции миопии высокой степени методом туннельной кератопластики. *Вестник офтальмологии*. 2000; 116 (6): 7–9. [Dushin N.V., Beliaev V.S., Gonchar P.A., et al. Remote results of high myopia surgical correction by tunnel keratoplasty. *Vestnik oftal'mologii*. 2000 Nov-Dec; 116 (6): 7–9 (In Russ.)].
7. Swinger CA, Barraquer JI. Keratophakia and keratomileusis-clinical results. *Ophthalmology*. 1981; 88: 709–15. PMID: 7033859.
8. Moshirfar M, Stoakes IM, Bruce EG, et al. Allogenic lenticular implantation for correction of refractive error and ectasia: Narrative review. *Ophthalmol Ther*. 2023 Oct; 12 (5): 2361–79. doi: 10.1007/s40123-023-00765-2
9. Moshirfar M, Shah TJ, Masud M, et al. A Modified small incision lenticule intrastromal keratoplasty (sLIKE) for the correction of high hyperopia: A description of a new surgical technique and comparison to lenticule intrastromal keratoplasty (LIKE). *Med Hypothesis Discov Innov Ophthalmol*. 2018 Summer; 7 (2): 48–56. PMID: 30250852.
10. Pradhan KR, Reinstein DZ, Carp GI, et al. Femtosecond laser-assisted keyhole endokeratophakia: correction of hyperopia by implantation of an allogeneic lenticule obtained by SMILE from a myopic donor. *J Refract Surg*. 2013; 29 (11): 777–82. https://doi.org/10.3928/1081597x-20131021-07
11. Ganesh S, Brar S, Rao PA. Cryopreservation of extracted corneal lenticules after small incision lenticule extraction for potential use in human subjects. *Cornea*. 2014; 33: 1355–62. doi: 10.1097/ICO.0000000000000276
12. Jacob S, Kumar DA, Agarwal A, et al. Preliminary evidence of successful near vision enhancement with a new technique: presbyopic allogenic refractive lenticule (PEARL) corneal inlay using a SMILE lenticule. *J Refract Surg*. 2017 Apr 1; 33 (4): 224–9. doi: 10.3928/1081597x-20170111-03
13. Tan DT, Ang LP. Modified automated lamellar therapeutic keratoplasty for keratoconus: a new technique. *Cornea*. 2006 Dec; 25 (10): 1217–9. doi: 10.1097/ico.0000248388.39767.42
14. Hsu HY, Culbertson WW, Alfonso EC. Staged automated lamellar keratoplasty for anterior stromal corneal dystrophies. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2008; 39: 196–202. https://www.ovid.com/journals/osli/abstract/00140183-200805000-00004~staged-automated-lamellar-keratoplasty-for-anterior-stromal
15. Fogla R, Knyazer B. Microkeratome-assisted two-stage technique of superficial anterior lamellar keratoplasty for Reis-Bcklers corneal dystrophy. *Cornea*. 2014 Oct; 33 (10): 1118–22. doi: 10.1097/ICO.0000000000000189
16. Dartt DA. Dysfunctional neural regulation of lacrimal gland secretion and its role in the pathogenesis of dry eye syndromes. *Ocul Surf*. 2004; 2: 76–91. doi: 10.1016/s1542-0124(12)70146-5

Вклад авторов в работу: О.Г. Оганесян — идея, концепция и дизайн исследования, написание и редактирование статьи; А.В. Иванова, С.В. Милаш, И.К. Елетин, Э.К. Багаманова, П.М. Ашикова — сбор, анализ и обработка данных; С.Г. Торопыгин — редактирование статьи; Д.А. Гусак — сбор данных и финальная подготовка статьи к публикации.

Authors' contribution: O.G. Oganessian — idea, concept and design of the study, writing and editing of the article; A.V. Ivanova, S.V. Milash, I.K. Eletin, E.K. Bagamanova, P.M. Ashikova — data collection, analysis and processing; S.G. Toropygin — editing of the article; D.A. Gusak — data collection and final preparation of the article for publication.

Поступила: 17.10.2024. Переработана: 18.10.2024. Принята к печати: 19.10.2024
Originally received: 17.10.2024. Final revision: 18.10.2024. Accepted: 19.10.2024

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

Оганес Георгиевич Оганесян — д-р мед. наук, доцент, ведущий научный сотрудник отдела травматологии и реконструктивной хирургии, ORCID 0000-0002-3081-2101

Дарья Александровна Гусак — аспирант отдела травматологии и реконструктивной хирургии, врач-офтальмолог, ORCID 0000-0002-6917-8259

Анастасия Владимировна Иванова — канд. мед. наук, научный сотрудник отдела патологии рефракции, бинокулярного зрения и офтальмоэргономики, ORCID 0000-0002-2548-5900

Сергей Викторович Милаш — канд. мед. наук, старший научный сотрудник отдела патологии рефракции, бинокулярного зрения и офтальмоэргономики, ORCID 0000-0002-3553-9896

Эльза Камилловна Багаманова — аспирант отдела травматологии и реконструктивной хирургии, ORCID 0000-0003-2165-708X
ООО «Фемтомед», ул. Вавилова, д. 69/75, Москва, 117335, Россия

Иван Константинович Елетин — медицинский инженер сервисного отдела

ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, ул. Советская, д. 4, Тверь, 170100, Россия

Сергей Григорьевич Торопыгин — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой офтальмологии, ORCID 0000-0003-4523-2246
АО «Группа Компаний МЕДСИ», Грузинский пер., д. 3а, Москва, 123056, Россия

Патимат Магомедрасуловна Ашикова — врач-офтальмолог

Для контактов: Оганес Георгиевич Оганесян,
oftalmolog@mail.ru

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

Oganes G. Oganessian — Dr. of Med. Sci., associate professor, leading researcher, department of traumatology and reconstructive surgery, ORCID 0000-0002-3081-2101

Darya A. Gusak — PhD student, department of traumatology and reconstructive surgery, ORCID 0000-0002-6917-8259

Anastasia V. Ivanova — Cand. of Med. Sci., researcher, department of refractive pathology, binocular vision and ophthalmoeconomics, ORCID 0000-0002-2548-5900

Sergey V. Milash — Cand. of Med. Sci., researcher, department of refractive pathology, binocular vision and ophthalmoeconomics, ORCID 0000-0002-3553-9896

Elza K. Bagamanova — PhD student, department of traumatology and reconstructive surgery, ORCID 0000-0003-2165-708X
OOO Femtomed, bldg. 69/75, Vavilova St., Moscow, 117335, Russia

Ivan K. Eletin — medical engineer of the service department
Tverskoy State Medical University, bldg. 4, Sovetskaya St., Tver, 170100, Russia

Sergey G. Toropygin — Dr. of Med. Sci., professor, head of chair of ophthalmology, ORCID 0000-0003-4523-2246

JSC MEDSI Group of Companies, bldg. 3A, Gruzinsky Lane, Moscow, Russia, 123056

Patimat M. Ashikova — ophthalmologist

For contacts: Oganess G. Oganessian,
oftalmolog@mail.ru

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2025-18-4-107-112>



Дифференцированный подход к лечению хронического конъюнктивита при постковидном синдроме на основе данных лазерной доплеровской флоуметрии

Т.Н. Сафонова, Г.В. Зайцева ✉, Н.П. Кинтюхина

ФГБНУ «НИИ глазных болезней им. М.М. Краснова», ул. Россолимо, д. 11а, б, Москва, 119021, Россия

Цель работы — разработать дифференцированный подход к лечению хронического конъюнктивита при постковидном синдроме на основе данных лазерной доплеровской флоуметрии. **Материал и методы.** Обследованы 66 пациентов (132 глаза) с хроническим неинфекционным конъюнктивитом в постковидном периоде, которым через 3 мес после перенесенного SARS-CoV-2 проводили лазерную доплеровскую флоуметрию бульбарной конъюнктивы. По результатам флоуметрии пациенты были разделены на 2 группы: 1-ю — с гиперемическим и 2-ю — с застойным гемодинамическим типом микроциркуляции. В каждой группе были выделены две подгруппы. Пациентам подгруппы 1а (18 пациентов, 36 глаз) назначили местно антиоксидантное средство 3 раза в день 2 мес, увлажняющие препараты, содержащие гиалуронат натрия 3 раза в день, препарат, содержащий гепарин, в течение всего периода наблюдения, системно препарат из группы метаболических средств в течение 3 мес. Пациентам подгруппы 2а (15 пациентов, 30 глаз) рекомендовали инстилляцию препаратов, содержащих гиалуронат натрия 3 раза в день, препарат, содержащий гепарин, в течение всего периода наблюдения и системно прием препарата из группы веноotonиков 3 мес. Пациенты подгрупп 1б и 2б получали лечение препаратом, содержащим гиалуронат натрия, 3 раза в день. Мониторинг эффективности терапии осуществляли через 1, 3, 6 мес. **Результаты.** После терапии гемодинамические показатели микроциркуляции значительно улучшились. Коррекция микроциркуляторных нарушений способствовала нормализации перфузии через 3 мес у пациентов подгруппы 1а ($M = 24,8 \pm 5,5$ п. е.), через 6 мес у пациентов подгруппы 2а ($M = 26,3 \pm 6,1$ п. е.) и механизмов ее регуляции через 6 мес у пациентов подгруппы 2а ($Kv = 15,2 \pm 7,4\%$). У пациентов подгрупп 1б и 2б статистически достоверных изменений микроциркуляторных показателей не зафиксировано. **Заключение.** Гиперемический или застойный тип гемодинамических микроциркуляторных нарушений, установленный при оценке базовых показателей (M, σ, Kv), служит основанием при выборе тактики лечения хронического конъюнктивита при постковидном синдроме.

Ключевые слова: постковидный синдром; конъюнктивит; хронический конъюнктивит; лазерная доплеровская флоуметрия
Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Сафонова Т.Н., Зайцева Г.В., Кинтюхина Н.П. Дифференцированный подход к лечению хронического конъюнктивита при постковидном синдроме на основе данных лазерной доплеровской флоуметрии. Российский офтальмологический журнал. 2025; 18 (4): 107-12. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2025-18-4-107-112>

Differentiated approach to the treatment of chronic conjunctivitis in post-COVID syndrome based on data laser doppler flowmetry

Tatiana N. Safonova, Galina V. Zaitseva✉, Natalia P. Kintyukhina

Krasnov Research Institute of Eye Diseases, 11 A, B, Rossolimo St., Moscow, 119021, Russia
g.zaitseva@niigb.ru

Purpose: to develop a differentiated approach to the treatment of chronic conjunctivitis in post-Covid syndrome based on laser Doppler flowmetry (LDF) data. **Material and methods.** The study included 66 patients (132 eyes) with chronic non-infectious conjunctivitis in the post-Covid period. All patients underwent LDF of the bulbar conjunctiva 3 months after SARS-CoV-2 infection. According to the results of LDF, patients were divided into 2 groups: 1-st with hyperemic and 2-nd with stagnant hemodynamic type of microcirculation. In each group, two subgroups were identified. Patients of subgroup 1-a (18 patients, 36 eyes) were prescribed topical antioxidant agent 3 times a day for 2 months, moisturizing preparations containing sodium hyaluronate 3 times a day, preparation containing heparin during the whole period of observation, systemically a preparation from the group of metabolic agents for 3 months. Patients of subgroup 2-a (15 patients, 30 eyes) were recommended instillations of preparations containing sodium hyaluronate 3 times a day, a preparation containing heparin during the whole period of observation and systemic administration of a preparation from the group of venotonics 3 months. Patients of subgroups 1-b and 2-b were treated with a preparation containing sodium hyaluronate 3 times a day. The effectiveness of therapy was monitored after 1, 3, 6 months. **Results.** After therapy hemodynamic parameters of microcirculation significantly improved. Correction of microcirculatory disorders contributed to normalization of perfusion in 3 months in patients of subgroup 1-a ($M = 24.8 \pm 5.5$ p. u.), in 6 months in patients of subgroup 2-a ($M = 26.3 \pm 6.1$ p. u.) and mechanisms of its regulation in 6 months in patients of subgroup 2-a ($Kv = 15.2 \pm 7.4\%$). No statistically significant changes in microcirculatory parameters were registered in patients of subgroups 1-b and 2-b. **Conclusion.** Hyperemic or stagnant type of hemodynamic microcirculatory disorders, established by the evaluation of baseline indices (M, σ, Kv), serves as a basis for the choice of treatment tactics for chronic conjunctivitis in postconcussive syndrome.

Keywords: post-COVID syndrome; conjunctiva; chronic conjunctivitis; laser Doppler flowmetry

Conflicts of interest: there is no conflict of interests.

Financial disclosure: the authors have no financial or property interest in any material or method mentioned.

For citation: Safonova T.N., Zaitseva G.V., Kintyukhina N.P. Differentiated approach to the treatment of chronic conjunctivitis in post-COVID syndrome based on data laser doppler flowmetry. Russian ophthalmological journal. 2025; 18 (4):107-12 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2025-18-4-107-112>

По статистическим данным, 10–35 % пациентов, перенесших SARS-CoV-2, имеют постоянные симптомы, такие как одышка, боль в груди, когнитивная дисфункция, утомляемость, сердцебиение [1–4]. Данный симптомокомплекс обозначен как пост-COVID-19-синдром, поскольку один или несколько из вышеперечисленных симптомов сохраняются у перенесших заболевание более 2 мес и не могут быть объяснены какими-либо другими причинами [5]. Его развитие наблюдают у лиц любого возраста, перенесших COVID-19 различной степени тяжести [6, 7]. Пост-COVID-19-синдром часто приводит к снижению качества жизни. Установлено, что у этой категории пациентов могут развиваться новые или осложняться уже имеющиеся сопутствующие заболевания, связанные с прогрессированием микроциркуляторных нарушений [8–11]. Патогенез постковидного синдрома изучен недостаточно. Существует мнение, что наличие у человека постковидного синдрома связано как с прямой токсичностью вируса, приводящей к длительному повреждению тканей, дезадаптации пути ангиотензинпревращающего фермента 2, так и с нарушением окислительно-восстановительных процессов в организме и развитием эндотелиальной, митохондриальной, метаболической и иммунной дисфункций [12–14]. Первичный воспалительный процесс с последующей эндотелиальной дисфункцией сопрово-

ждается повышением уровней хемокинового лиганда-10, интерлейкина-6, D-димера и в конечном итоге хронизации воспаления [15]. Эти изменения отражаются на состоянии микроциркуляторного русла, приводя к микрососудистым нарушениям с признаками эндотелиита и высокой проницаемостью сосудистой стенки, что можно наблюдать при биомикроскопии сосудов бульбарной конъюнктивы [12, 16]. Вялотекущее воспаление в конъюнктиве глазного яблока в постковидном периоде объясняет стойкую эндотелиальную дисфункцию и высокую проницаемость капилляров [17, 18].

Динамический анализ состояния сосудов бульбарной конъюнктивы проводили с помощью лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ). ЛДФ является хорошо зарекомендовавшим себя диагностическим инструментом для оценки микроциркуляции конъюнктивы, как легкодоступным для визуализации объекта [19, 20]. Исследование сосудов конъюнктивы с использованием ЛДФ позволяет определить тип микроциркуляторных нарушений [21]. Поскольку у некоторых пациентов в постковидном периоде наблюдаются постоянные рецидивы хронических конъюнктивитов, было выдвинуто предположение, что определение состояния микрососудов с помощью ЛДФ может иметь ключевое значение для понимания патогенеза, прогнозирования течения и разработки эффективных методов лечения постковидного

воспаления конъюнктивы. В этом аспекте представляет определенный интерес локальное и системное применение антиоксидантной терапии, способствующей связыванию активных форм кислорода и нормализующей микроциркуляцию конъюнктивы.

ЦЕЛЬ работы — разработка дифференцированного подхода к лечению хронического конъюнктивита при постковидном синдроме на основе данных ЛДФ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находилось 66 пациентов (132 глаза), 35 женщин и 31 мужчина в возрасте $64,5 \pm 3,1$ года с двусторонним неинфекционным хроническим конъюнктивитом и перенесенной коронавирусной инфекцией, подтвержденной ПЦР-тестом, за 3 мес до начала исследования.

Критерии включения: возрастной диапазон 50–70 лет, отсутствие острых воспалительных заболеваний переднего отрезка глаза, отсутствие ангиопротективной терапии в течение года. Кроме общепринятого офтальмологического обследования всем пациентам проводили ЛДФ бульбарной конъюнктивы по стандартной методике (комплекс лазерный диагностический «ЛАЗМА МЦ», ООО НЛП «ЛАЗМА», Россия) [21].

По результатам ЛДФ пациенты были разделены на 2 группы, сопоставимые по полу и возрасту. В 1-ю группу (34 пациента, 68 глаз) включены пациенты, у которых выявили увеличение средней перфузии на 21,0 %, снижение ее модуляции на 28,6 % и коэффициента вариации (на 25,7 %) умеренной степени, что позволило определить гемодинамический тип микроциркуляции как гиперемический.

Во 2-ю группу (32 пациента, 64 глаза) вошли пациенты с изменениями перфузии микрокровотока умеренной степени: снижение средней перфузии на 21,6 % на фоне увеличения ее модуляции на 22,2 % и коэффициента вариации на 28,9 %. На основе этих результатов тип микроциркуляции трактовали как застойный [22].

Каждая группа пациентов была разделена на 2 подгруппы. Пациентам подгруппы 1а назначали местно антиоксидантное средство (эмоксипин, «Фармстандарт-УфаВИТА» ОАО, Россия) 3 раза в день 2 мес, увлажняющие препараты, содержащие гиалуронат натрия (Хило-Комод, URSAPHARM Arzneimittel, Германия) 3 раза в день, препарат, содержащий гепарин (Парин-Пос, URSAPHARM Arzneimittel, Германия) на ночь в течение всего периода наблюдения, системно препарат из группы метаболитических средств (Берлитион 300,

«БЕРЛИН-ФАРМА», Россия) в течение 3 мес. Пациенты подгруппы 1б патогенетически ориентированного лечения не получали, им были рекомендованы инстилляции гиалуроната натрия (хило-комод, URSAPHARM Arzneimittel, Германия) 3 раза в день. Пациентам подгруппы 2а рекомендовали инстилляцию увлажняющих препаратов, содержащих гиалуронат натрия (Хило-Комод, URSAPHARM Arzneimittel, Германия) 3 раза в день, препарат, содержащий гепарин (Парин-Пос, Урсафарм, Германия) на ночь в течение всего периода наблюдения и системно прием препарата из группы веноotonиков (Вазокет, STRAGEN PHARMA, Швейцария) в течение 3 мес. Пациентам подгруппы 2б назначали инстилляцию гиалуроната натрия (хило-комод, URSAPHARM Arzneimittel, Германия) 3 раза в день.

Интерпретацию данных о микроциркуляции пациентов обследуемых групп осуществляли на основе сравнения данных с контрольной группой здоровых добровольцев в возрасте от 51 года и старше, полученных в предыдущей работе [21]. Мониторинг эффективности лечения проводили через 1, 3 и 6 мес от начала лечения.

Статистическая обработка осуществлялась с помощью программы GraphPad Software (Boston, USA). При нормальном распределении значений выборки (критерий Шапиро — Уилка) определяли среднее значение, стандартное отклонение, различия оценивали с использованием t-критерия Стьюдента, парного t-критерия Стьюдента. Достоверными различия между значениями считали при вероятности ошибки, равной или менее 5 % ($p \leq 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты исследования микроциркуляции сосудов бульбарной конъюнктивы методом ЛДФ пациентов в 4 подгруппах на нулевом визите представлены в таблице.

На фоне проводимой терапии на этапе мониторинга в 3 мес у пациентов подгруппы 1а выявлено снижение средней перфузии кровотока на 10,1 %. Микроциркуляторные изменения характеризовались повышением среднего колебания перфузии на 39,7 % и коэффициента вариации — на 33,3 %. Через 6 мес отмечен рост среднего колебания перфузии на 22,7 % и коэффициента вариации — на 9 %.

У пациентов подгруппы 1б зафиксировано снижение средней модуляции перфузии кровотока на этапах наблюдения 3 ($\sigma = 1,7 \pm 0,3$ п. е.) и 6 мес ($\sigma = 1,1 \pm 0,4$ п. е.) (рис. 1).

Статистически значимых изменений M, Kv у пациентов подгруппы 1б не установлено ($p \geq 0,05$).

Таблица. Результаты лазерной доплеровской флоуметрии в 1-й и 2-й группах (M \pm SD)
Table. Results of laser Doppler flowmetry in groups 1 and 2 (M \pm SD)

Показатель Parameter	Тип нарушения микроциркуляции Type of microcirculation disorder				Контрольная группа Control group n = 60
	Гиперемический 1а подгруппа Hyperemic 1a subgroup n = 36	Гиперемический 1б подгруппа Hyperemic 1b subgroup n = 32	Застойный 2а подгруппа Stagnant 2a subgroup n = 30	Застойный 2б подгруппа Stagnant 2b subgroup n = 34	
M, п. е. p.u.	27,6 \pm 5,1	26,6 \pm 4,2	17,1 \pm 5,6	18,5 \pm 4,3	21,8 \pm 1,2
σ , п. е. p.u.	3,5 \pm 1,4	2,1 \pm 1,2	6,3 \pm 2,4	4,8 \pm 1,1	4,9 \pm 0,3
Kv, %	16,8 \pm 3,2	14,4 \pm 2,7	31,8 \pm 7,3	26,5 \pm 4,9	22,6 \pm 2,6

Примечание. п. е. — перфузионная единица, M — величина средней перфузии крови в границах времени регистрации; σ — среднее колебание перфузии относительно среднего значения потока крови M; Kv — коэффициент вариации, отношение σ и M; n — количество глаз.

Note. p. u. — perfusion unit, M — the value of average blood perfusion within the recording time; σ — average perfusion fluctuation relative to the average blood flow M; Kv — coefficient of variation, ratio of σ and M; n — number of eyes.

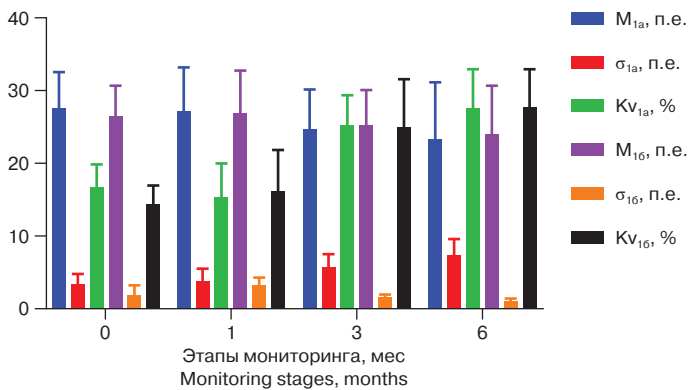


Рис 1. Динамика микроциркуляторных изменений у пациентов подгрупп 1а и 1б в течение 6 мес
Fig. 1. Dynamics of microcirculatory changes in patients of subgroups 1a and 1b during 6 months

Рекомендованный алгоритм лечения также оказал положительное воздействие на состояние микроциркуляции у пациентов подгруппы 2а. Через 3 мес отмечено достоверное увеличение средней перфузии на 35 %, сопровождающееся уменьшением ее среднего колебания на 41,3 % и коэффициента вариации — на 52,2 % на 6-м месяце наблюдения.

У пациентов подгруппы 2б при мониторинге через 3 мес установили увеличение коэффициента вариации ($Kv = 28,8 \pm 6,2\%$) (рис. 2).

Статистически значимых изменений M и Kv у пациентов подгруппы 2б не установлено ($p \geq 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Постковидный синдром способствует развитию микроциркуляторных нарушений, которые отрицательно влияют на гомеостаз глазной поверхности [23]. После перенесенной новой коронавирусной инфекции COVID-19 оценку состояния микроциркуляции проводят в различных анатомических областях, используя при этом современные методы исследования. Е.Н. Калужная с соавт. [16] предложили оценивать состояние микроциркуляции бульбарной конъюнктивы на фоне этиопатогенетической терапии у пациентов с дислипидемией, перенесших COVID-19-ассоциированную пневмонию. Микрососуды бульбарной конъюнктивы исследовали при помощи целевой лампы (Slim Lamp SL-45) с использованием CMOS-видеокамеры (5Mr). Авторами выделены следующие периваскулярные изменения: наличие геморрагий и единичных патологических очагов микрозастоя, распространенность отека; изменения формы сосудов: уменьшение артерио-венозного соотношения более 1/3, патологическая извитость вен, образование аневризм в венулах и капиллярах, зон запустевания, формирование сетчатой структуры; внутрисосудистые изменения: сладж-феномен. Адекватным ответом на терапию авторы считали улучшение данных периваскулярных и сосудистых показателей бульбарной конъюнктивы при визуальном анализе снимков микроциркуляторного русла, что, по нашему мнению, не может служить достаточно объективным показателем оценки микроциркуляторного русла. Гиперемический гемодинамический тип нарушения микроциркуляции сопровождается начальным этапом развития воспалительного процесса, который играет дезадаптивную, а нередко повреждающую роль и сопровождается нарушением кровоснабжения, микрогемоциркуляции, транскапиллярного обмена [24]. Вирусная инфекция инициирует воспаление эндотелиальных клеток (эндотелиит), что запускает каскад

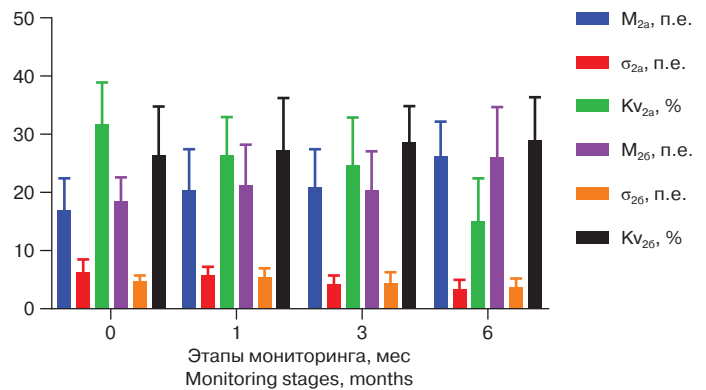


Рис 2. Динамика микроциркуляторных изменений у пациентов подгрупп 2а и 2б в течение 6 мес
Fig. 2. Dynamics of microcirculatory changes in patients of subgroups 2a and 2b during 6 months

иммунных реакций, ответственных за массовое локальное высвобождение провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-1β, IL-10, TNF-α, GM-CSF, IP-10, IFN-induced protein-10, IL-17, MCP-3, IL-1ra и т. д.), усугубляющих развитие эндотелиальной дисфункции [25]. Гомеостаз крови находится в прямой зависимости от качества и количества эндотелиальных клеток, а их дисфункция приводит к сужению просвета сосудов с последующей ишемией органов и тканей. Поэтому при гиперемическом гемодинамическом типе целесообразно системное применение препарата из группы антиоксидантов и из группы препаратов, улучшающих микроциркуляцию. При застойном гемодинамическом типе микроциркуляции ориентировались на системное использование венотонизирующих средств и метаболических препаратов. Применение веноotonиков основано на их доказанной роли в повышении тонуса и сократимости вен, уменьшении воспаления и отека, улучшении микроциркуляции [26–29]. Дифференцированный подход к лечению нашел свое отражение в результатах. Так, у пациентов подгруппы 1а на этапе мониторинга 3 мес умеренная нормализация средней перфузии кровотока сочеталась с умеренным возрастанием напряженности функционирования регуляторных систем микроциркуляции. Данное состояние микроциркуляции сохранялось и умеренно возрастало на этапе наблюдения 6 мес. Таким образом, назначенное лечение позволило сохранить значение средней перфузии кровотока в пределах нормальных показателей, что препятствовало угнетению микроциркуляции. Положительная динамика также отмечена и у пациентов подгруппы 2а через 3 мес: достоверное увеличение средней перфузии на 35 %, сопровождающееся уменьшением ее среднего колебания — на 41,3 %. К 6 мес наблюдения зафиксировано уменьшение на 52,2 % коэффициента вариации и формирование нормоциркуляторного гемодинамического типа микроциркуляции без признаков нарушения периферического кровообращения. У пациентов подгруппы 1б зафиксировано снижение средней модуляции перфузии кровотока на этапах наблюдения 3 и 6 мес, что указывало на снижение функционирования активных механизмов микроциркуляторного контроля. В подгруппе пациентов 2б при проверке через 3 мес установили усиление напряженности функционирования регуляторных систем кровотока. Пациенты этой подгруппы не получали местного и системного лечения, и на этапе мониторинга 6 мес показатели микроциркуляции находились в пределах исходных величин. Это указывает на необходимость назначения терапии лицам с хроническим неинфекционным конъюнктивитом в постковидном периоде.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эффективность лечения хронического конъюнктивита при постковидном синдроме обусловлена дифференцированным подходом с учетом анализа микроциркуляторных нарушений конъюнктивы, который может быть осуществлен с помощью объективного инструментального метода ЛДФ. Лечение хронического конъюнктивита необходимо и должно основываться на определении типа микроциркуляторных нарушений.

Литература /References

- Zayet S, Zahra H, Royer PY, et al. Post-COVID-19 syndrome: Nine months after SARS-CoV-2 infection in a cohort of 354 patients: Data from the first wave of COVID-19 in Nord Franche-Comté Hospital, France. *Microorganisms*. 2021; 9 (8): 1719. doi: 10.3390/microorganisms9081719
- Puntmann VO, Martin S, Shchendrygina A, et al. Long-term cardiac pathology in individuals with mild initial COVID-19 illness. *Nat Med*. 2022; 28 (10): 2117–23. doi: 10.1038/s41591-022-02000-0
- Ballering AV, van Zon SKR, Olde Hartman TC, Rosmalen JGM; Lifelines Corona Research Initiative. Persistence of somatic symptoms after COVID-19 in the Netherlands: an observational cohort study. *Lancet*. 2022; 400 (10350): 452–61. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01214-4
- Исаева А.В., Ветлужская М.В., Коробейникова А.Н., Власова А.В. Клинические фенотипы и особенности течения постковидного синдрома. *Профилактическая медицина*. 2023; 26 (9): 66–73. [Isaeva A.V., Vetluzhskaya M.V., Korobeynikova A.N., Vlasova A.V. Clinical phenotypes and features of the post-COVID syndrome course. *Russian journal of preventive medicine*. 2023; 26 (9): 66–73 (In Russ.)]. doi: 10.17116/profmed20232609166
- Soriano JB, Murthy S, Marshall JC, Relan P, Diaz JV; WHO Clinical Case Definition Working Group on Post-COVID-19 Condition. A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus. *Lancet Infect Dis*. 2022; 22 (4): e102–e107. doi: 10.1016/S1473-3099(21)00703-9
- Yong SJ. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. *Infect Dis (Lond)*. 2021; 53 (10): 737–54. doi: 10.1080/23744235.2021.1924397
- Chen C, Hauptert SR, Zimmermann L, et al. Global prevalence of post-Coronavirus disease 2019 (COVID-19) condition or long COVID: a meta-analysis and systematic review. *J Infect Dis*. 2022; 226 (9): 1593–607. doi: 10.1093/infdis/jiac136
- Liška D, Liptaková E, Babičová A, et al. What is the quality of life in patients with long COVID compared to a healthy control group? *Front Public Health*. 2022; 10: 975992. doi: 10.3389/fpubh.2022.975992
- 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/j.eclinm.2021.101019
- Perlis RH, Lunz Trujillo K, Safarpour A, et al. Association of Post-COVID-19 condition symptoms and employment status. *JAMA Netw Open*. 2023; 6 (2): e2256152. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.56152
- Mazza MG, Palladini M, Poletti S, Benedetti F. Post-COVID-19 depressive symptoms: epidemiology, pathophysiology, and pharmacological treatment. *CNS Drugs*. 2022; 36 (7): 681–702. doi: 10.1007/s40263-022-00931-3
- Mantovani A, Morrone MC, Patrono C, et al. Long Covid: where we stand and challenges ahead. *Cell Death Differ*. 2022; 29 (10): 1891–900. doi: 10.1038/s41418-022-01052-6
- Bahmer T, Borzikowsky C, Lieb W, et al. Severity, predictors and clinical correlates of post-COVID syndrome (PCS) in Germany: A prospective, multicentre, population-based cohort study. *EClinicalMedicine*. 2022; 51: 101549. doi: 10.1016/j.eclinm.2022.101549
- Асфандиярова Н.С. Постковидный синдром. *Клиническая медицина*. 2021; 99 (7–8): 429–35. [Asfandiyarova N.S. Post-COVID syndrome. *Klinicheskaya meditsina*. 2021; 99 (7–8): 429–35 (In Russ.)].
- Phetsouphanh C, Darley DR, Wilson DB, et al. Immunological dysfunction persists for 8 months following initial mild-to-moderate SARS-CoV-2 infection. *Nat Immunol*. 2022; 23 (2): 210–6. doi: 10.1038/s41590-021-01113-x
- Калюжная Е.Н., Пономарева М.Н., Петров И.М. и др. Влияние этиопатогенетической терапии на микроциркуляцию бульбарной конъюнктивы у пациентов с дислипидемией, перенесших COVID-19-ассоциированную пневмонию. *Российский офтальмологический журнал*. 2021; 14 (2): 7–13. [Kalyuzhnaya E.N., Ponomareva M.N., Petrov I.M., et al. Etiopathogenetic therapy effect on the microcirculation of the bulbar conjunctiva in patients with dyslipidemia after COVID-19 associated pneumonia. *Russian ophthalmological journal*. 2021; 14 (2): 7–13 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-2-7-13>
- Chandra A, Seidelmann SB, Claggett BL, et al. The association of retinal vessel calibres with heart failure and long-term alterations in cardiac structure and function: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Eur J Heart Fail*. 2019; 21 (10): 1207–15. doi: 10.1002/ejhf.1564
- Gnthner R, Streese L, Angermann S, et al. Mortality prediction of retinal vessel diameters and function in a long-term follow-up of haemodialysis patients. *Cardiovasc Res*. 2022; 118 (16): 3239–49. doi: 10.1093/cvr/cvac073
- Сафонова Т.Н., Луцевич Е.Э., Кинтюхина Н.П. Изменение микроциркуляции бульбарной конъюнктивы при различных заболеваниях. *Вестник офтальмологии*. 2016; 132 (2): 90–5. [Safonova T.N., Lutsevich E.E., Kintukhina N.P. Microcirculatory changes in bulbar conjunctiva in various diseases. *Vestnik oftal'mologii*. 2016; 132 (2): 90–5 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/oftalma2016132290-95>
- Сафонова Т.Н., Кинтюхина Н.П., Ярцев В.Д. Морфофункциональное обоснование проведения повторных курсов инвазивного лечения хронического блефарита. *Вестник офтальмологии*. 2021; 137 (1): 21–7. [Safonova T.N., Kintyukhina N.P., Yartsev V.D. Morphofunctional substantiation of repeated invasive treatment of chronic blepharitis. *Vestnik oftal'mologii*. 2021; 137 (1): 21–7 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/oftalma202113701121>
- Сафонова Т.Н., Зайцева Г.В., Кинтюхина Н.П. Влияние новой коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, на микроциркуляцию в конъюнктиве. *Медицинский совет*. 2022; 16 (14): 206–11. [Safonova T.N., Zaitseva G.V., Kintyukhina N.P. The effect of a new coronavirus infection caused by the SARS-CoV-2 virus on microcirculation in the conjunctiva. *Meditsinskiy Sovet*. 2022; 16 (14): 206–11 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-14-206-211>
- Сафонова Т.Н., Зайцева Г.В., Кинтюхина Н.П., Медведова Е.С. Способ коррекции микроциркуляторных нарушений при постковидном синдроме. Патент РФ № 2791660 от 13.03.2023. [Safonova T.N., Zajceva G.V., Kintyukhina N.P., Medvedeva E.S. A method for correcting microcirculatory disorders in post-COVID syndrome. Patent RF № 2791660, 13.03.2023 (In Russ.)].
- Safonova TN, Zaitseva GV. Pathogenetic mechanisms of dry eye syndrome in a novel coronavirus infection caused by SARS-CoV-2. *Russian Open Medical Journal*. 2022; 11: e0306. doi: 10.15275/rusomj.2022.0306
- Литвицкий П.Ф. Нарушения регионального кровотока и микроциркуляции. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2020; 19 (1): 82–92. [Litvitskiy P.F. Regional blood flow and microcirculation disorders. *Regional hemodynamics and microcirculation*. 2020; 19 (1): 82–92 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2020-19-1-82-92>
- McGonagle D, O'Donnell JS, Sharif K, Emery P, Bridgewood C. Immune mechanisms of pulmonary intravascular coagulopathy in COVID-19 pneumonia. *Lancet Rheumatol*. 2020; 2 (7): e437–e445. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30121-1
- Путилина М.В. Алгоритм диагностики и терапии хронических форм нарушений венозного кровообращения. *Лечащий врач*. 2015 (6): 66–72. [Putilina M.V. Algorithm of diagnostics and therapy of chronic forms of venous circulation disorders. *Lechashchii vrach*. 2015 (6): 66–72 (In Russ.)].
- Богачев В.Ю., Мансиля А., Болдин Б.В., Родионов С.В., Дженина О.В. Патогенетическое обоснование флеботропной терапии хронических заболеваний вен. *Стационарнозамещающие технологии. Амбулаторная хирургия*. 2019; (3–4): 19–33. [Bogachev V.Yu., Mansilla A., Boldin B.V., Rodionov S.V., Dzhennina O.V. Pathogenetic substantiation of phlebotropic therapy for chronic venous diseases. Hospital-replacing technologies. *Ambulatory surgery*. 2019; (3–4): 19–33 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21518/1995-1477-2019-3-4-19-33>
- Hanssen H, Streese L, Vilser W. Retinal vessel diameters and function in cardiovascular risk and disease. *Prog Retin Eye Res*. 2022; 91: 101095. doi: 10.1016/j.preteyeres.2022.101095
- 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

Вклад авторов в работу: Т.Н. Сафонова — разработка концепции и дизайна исследования; Г.В. Зайцева — разработка концепции и дизайна исследования, написание статьи; Н.П. Кинтюхина — статистическая обработка данных, написание статьи.

Authors' contribution: T.N. Safonova — development of the concept and design of the study; G.V. Zaitseva — development of the concept and design of the study, writing of the article; N.P. Kintyukhina — statistical data processing, writing of the article

Поступила: 09.07.2024. Переработана: 09.08.2024. Принята к печати: 13.08.2024
Originally received: 09.07.2024. Final revision: 09.08.2024. Accepted: 13.08.2024

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

ФГБНУ «НИИ глазных болезней им. М.М. Краснова», ул. Россолимо,
д. 11а, б, Москва, 119021, Россия

Татьяна Николаевна Сафонова — канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения патологии слезного аппарата, ORCID 0000-0002-4601-0904

Галина Валерьевна Зайцева — канд. мед. наук, научный сотрудник отделения патологии слезного аппарата, ORCID 0000-0001-8575-3076

Наталья Павловна Кинтюхина — канд. мед. наук, научный сотрудник отделения патологии слезного аппарата, ORCID 0000-0002-2740-2793

Для контактов: Галина Валерьевна Зайцева,
g.zaytseva@niigb.ru

Krasnov Research Institute of Eye Diseases, 11 A, B, Rossolimo St., Moscow, 119021, Russia

Tatiana N. Safonova — Cand. of Med. Sci., leading researcher of the department of lacrimal system, ORCID 0000-0002-4601-0904

Galina V. Zaitseva — Cand. of Med. Sci., researcher of the department of lacrimal system pathology, ORCID 0000-0001-8575-3076

Natalia P. Kintyukhina — Cand. of Med. Sci., researcher of the department of lacrimal system pathology, ORCID 0000-0002-2740-2793

For contacts: Galina V. Zaitseva,
g.zaytseva@niigb.ru

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2025-18-4-113-119>



Альфа-2-макроглобулин слезной жидкости: шаг в диагностике опухолей слезной железы

А.Г. Амирян^{1,2✉}, С.В. Саакян^{1,2}, М.Ю. Гусакова¹, О.В. Безнос¹, Т.А. Павленко¹

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

² ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1, Москва, 127473, Россия

Цель работы — изучить активность белка острой фазы воспаления альфа-2-макроглобулина (α 2-МГ) в слезной жидкости (СЖ) у больных с различными морфологическими вариантами опухолей слезной железы (ОСЖ). **Материал и методы.** В исследование вошли 33 пациента с морфологически верифицированным диагнозом ОСЖ. Для сравнительной оценки дополнительно набрана группа контроля (здоровые лица). Забор СЖ проводили из обоих глаз до операции с помощью фильтровальной бумаги. Активность α 2-МГ определяли ферментативным методом. **Результаты.** При эпителиальных опухолях СЖ — плеоморфной аденоме и раке СЖ — повышена активность α 2-МГ в СЖ на стороне поражения по сравнению с контролем. При этом в 67% ($n = 4$) случаев рака СЖ отмечена тенденция к увеличению активности α 2-МГ также и на здоровой стороне. При лимфомах СЖ значимых отличий от нормы в активности α 2-МГ в СЖ как на стороне опухоли, так и на здоровой стороне не выявлено. Активность α 2-МГ не зависела от объема опухоли и особенностей клинической картины. У больных раком СЖ с длительностью анамнеза более 10 мес выявлены высокие показатели активности α 2-МГ в СЖ на контралатеральной здоровой стороне. **Заключение.** Впервые проведенная оценка активности белка α 2-МГ в СЖ выявила ее характерные особенности при различных морфологических вариантах ОСЖ. Поиск биохимических маркеров в СЖ открывает новые возможности для изучения патогенеза опухолей данной категории, что может способствовать разработке персонализированной терапии. Полученные данные позволяют улучшить диагностику ОСЖ и могут быть применены в клинической практике в системе комплексной диагностики на этапе предоперационной подготовки.

Ключевые слова: слезная железа; новообразования слезной железы; опухоли слезной железы; α -2-макроглобулин; опухоли орбиты

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Амирян А.Г., Саакян С.В., Гусакова М.Ю., Безнос О.В., Павленко Т.А. Альфа-2-макроглобулин слезной жидкости: шаг в диагностике опухолей слезной железы. Российский офтальмологический журнал. 2025; 18 (4): 113-9. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2025-18-4-113-119>

Alpha-2-macroglobulin in tear fluid: a step in diagnosis of lacrimal gland tumors

Anush G. Amiryanyan^{1,2✉}, Svetlana V. Saakyan^{1,2}, Maria Yu. Gusakova¹, Olga V. Beznos¹, Tatiana A. Pavlenko¹

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

² Russian University of Medicine, 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia
amiryanyan@yandex.ru

The purpose of the work was to study the activity of the acute phase inflammation protein alpha-2-macroglobulin (α 2-MG) in the tear fluid (TF) of patients with different morphological variants of lacrimal gland tumors (LGT). **Material and methods.** The study included 33 patients with morphologically verified diagnosis of LGT. The control group (healthy individuals) was additionally recruited for comparative evaluation. TF was collected from both eyes before surgery using filter paper. The activity of α 2-MG was determined by enzymatic method.

Results. It was revealed that in epithelial tumors of the LG — pleomorphic adenoma and lacrimal gland carcinoma, there was an increase of α 2-MG activity in the TF on the side of the lesion compared to the control group. At the same time, in 67% ($n = 4$) of LG carcinoma cases there was a tendency to increase α 2-MG activity also on the healthy side. In LG lymphomas, no significant differences from the norm in α 2-MG activity in the TF both on the tumor side and on the healthy side could be detected. The α 2-MG activity did not depend on the tumor volume and clinical features. In patients with LG carcinoma with a history of more than 10 months, high values of α 2-MG activity in the TF on the contralateral healthy side were detected. **Conclusion.** For the first time we evaluated the activity of α 2-MG protein in the TF and showed characteristic features in different morphologic variants of LGT. The search for biochemical markers in TF opens new opportunities for studying the pathogenesis of this category tumors, which may contribute to the development of personalized therapy. The obtained data allow to improve diagnostics of LGT and can be applied in clinical practice in the system of complex diagnostics at the stage of preoperative preparation.

Keywords: lacrimal gland; neoplasms of the lacrimal gland; tumors of the lacrimal gland; α -2-macroglobulin; orbital tumors

Conflict of interests: there is no conflict of interests.

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

For citation: Amiryar A.G., Saakyan S.V., Gusakova M.Yu., Beznos O.V., Pavlenko T.A. Alpha-2-macroglobulin in tear fluid: a step in diagnosis of lacrimal gland tumors. Russian ophthalmological journal. 2025; 18 (4): 113-9 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2025-18-4-113-119>

Заболевания слезных желез (СлЖ) являются достаточно редкой патологией и составляют примерно 1,3 случая на 1 млн населения в год. На долю неопластического процесса, который представлен широким спектром опухолей эпителиальной и неэпителиальной природы, приходится до половины случаев [1, 2].

Согласно данным литературы, частота злокачественных и доброкачественных опухолей СлЖ (ОСлЖ) практически сопоставима [1, 2]. Среди доброкачественных ОСлЖ на долю эпителиальных опухолей, в частности плеоморфной аденомы (ПА), приходится более половины случаев (рис. 1). Злокачественные ОСлЖ в основном представлены эпителиальными опухолями, среди которых аденокистозная карцинома является наиболее частым морфологическим вариантом (рис. 2). Реже встречаются неэпителиальные злокачественные опухоли — лимфомы слезной железы (ЛСлЖ), которые представлены преимущественно В-клеточной неходжкинской лимфомой (MALT-лимфома) (рис. 3). Наименьшую часть в структуре злокачественных ОСлЖ составляют вторичные инвазивные опухоли и метастатические поражения [3–5].

ОСлЖ характеризуются достаточно схожим симптомокомплексом, их диагностика основывается на совокупности клинико-инструментальных данных, включая такие визуализирующие методы исследования, как компьютерная томография (КТ) и ультразвуковая диагностика (УЗИ). Однако золотым стандартом выступают морфологические методы исследования биоптата после проведения хирургического лечения. Тем не менее дооперационная диагностика остается весьма актуальной, поскольку это необходимо для формирования тактики ведения пациента, а именно понимания необходимости, сроков и объема хирургического вмешательства.

В настоящее время поиск маркеров для неинвазивной диагностики опухолевых процессов является востре-

бованным направлением в офтальмоонкологии и онкологии в целом, а понимание молекулярных механизмов, лежащих в основе опухолевого роста, может открыть новые горизонты для разработки таргетной терапии и иммунотерапии.

Известно, что воспаление играет важную роль в опухолевом процессе, оказывая влияние на различные стадии канцерогенеза. Согласно данным литературы, оно может как способствовать, так и подавлять опухолевый процесс. С одной стороны, воспалительные клетки могут атаковать опухолевые клетки, обеспечивая антиопухолевый иммунный ответ, с другой — опухолевые клетки способны манипулировать воспалительным ответом, подавляя иммунный ответ, и создавать среду, способствующую их выживанию [6, 7].

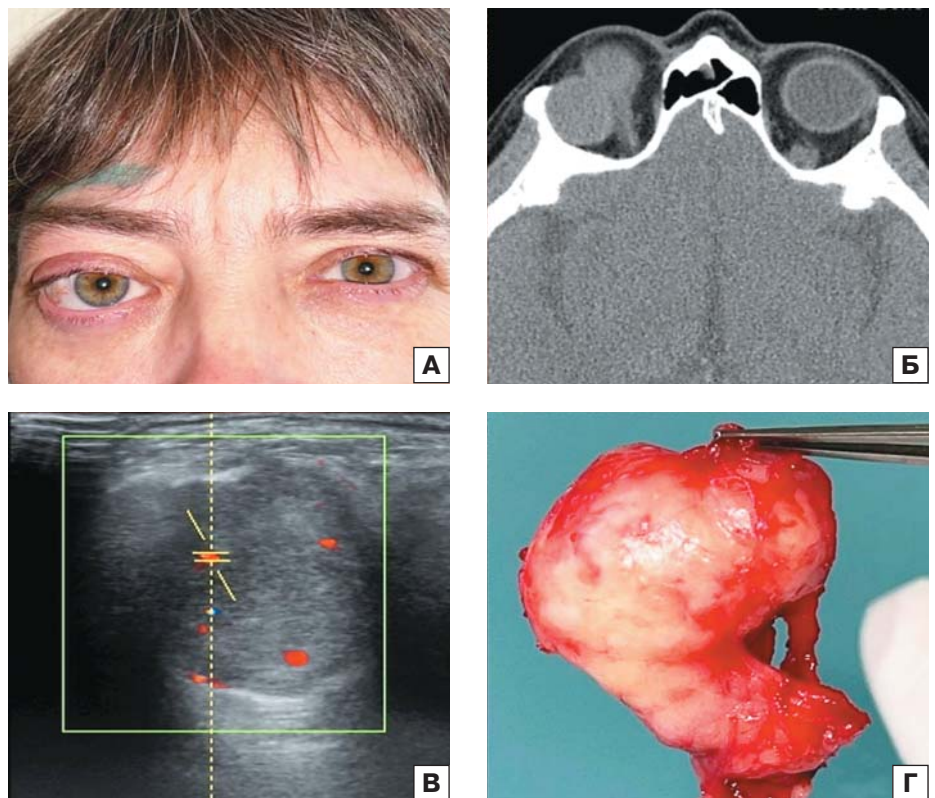


Рис. 1. Плеоморфная аденома слезной железы. А — клиническая картина, Б — КТ, В — УЗИ (цветовое доплеровское кодирование), Г — макропрепарат

Fig. 1. Pleomorphic adenoma of the lacrimal gland. А — clinical picture, Б — CT scanning, В — US (Color Doppler Imaging), Г — macropreparation

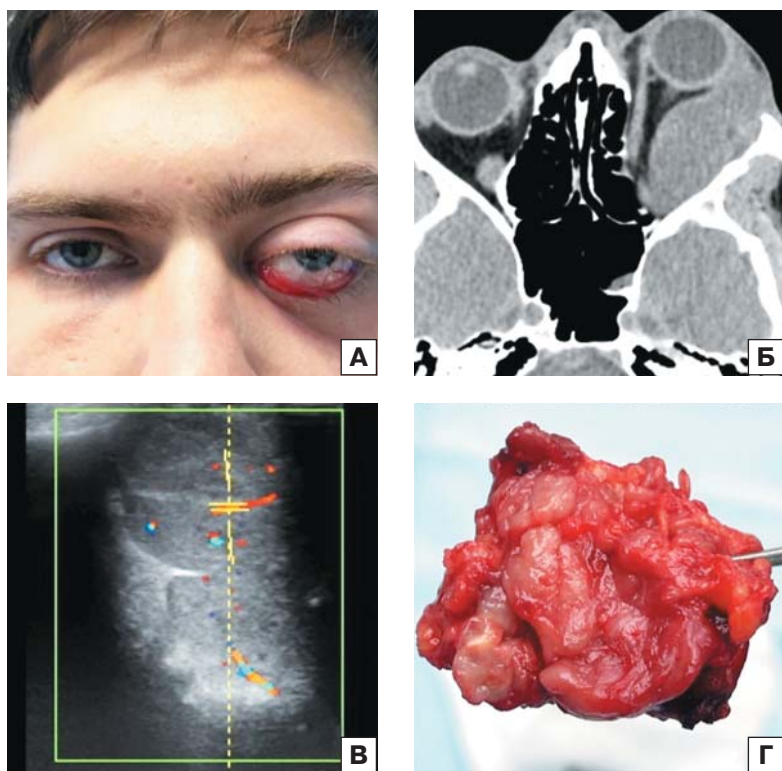


Рис. 2. Аденокистозная карцинома слезной железы. А — клиническая картина, Б — КТ, В — УЗИ (цветовое доплеровское кодирование), Г — макропрепарат

Fig. 2. Adenoid cystic carcinoma of the lacrimal gland. А — clinical picture, Б — CT scanning, В — US (Color Doppler Imaging), Г — macropreparation

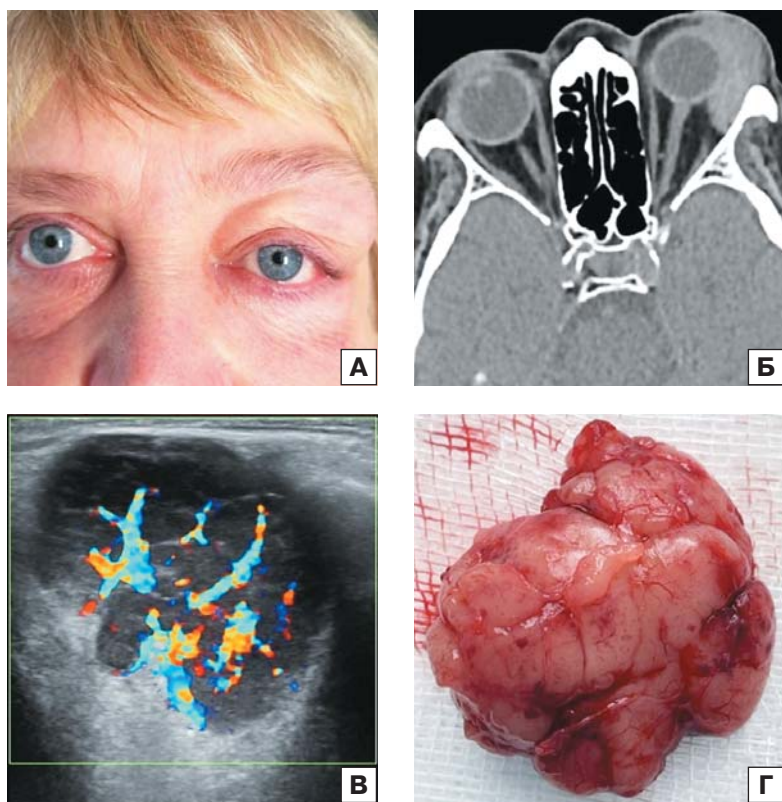


Рис. 3. Лимфома слезной железы. А — клиническая картина, Б — КТ, В — УЗИ (цветовое доплеровское кодирование), Г — макропрепарат

Fig. 3. Lymphoma of the lacrimal gland. А — clinical picture, Б — CT scanning, В — US (Color Doppler Imaging), Г — macropreparation

Определенный интерес вызывает мультифункциональный белок острой фазы воспаления — альфа-2-макроглобулин (α 2-МГ). Благодаря своей способности блокировать активность протеолитических ферментов всех классов и выводить их из организма, он обладает широким спектром действия. α 2-МГ участвует в регуляции практически всех протеолитических каскадов в иммунной системе, системе гемостаза, ренин-ангиотензиновой, калликреин-кининовой системах и других. Кроме того, α 2-МГ связывает, транспортирует или удаляет множество соединений, включая факторы роста, цитокины, ионы и липидные факторы. Обладая шаперонной активностью, α 2-МГ поддерживает правильную конфигурацию белков, предотвращая их агрегацию [8].

Ряд авторов указывают на значимость изменения активности α 2-МГ при различных неопластических процессах на основании исследования сыворотки крови и биоптатов [9–15]. Имеются сведения о том, что α 2-МГ активно участвует в росте опухолей, в том числе инвазивном [9, 16].

В последние десятилетия слезная жидкость (СЖ) привлекает все больший интерес как потенциальный источник биохимических маркеров глазных заболеваний благодаря доступному неинвазивному способу получения. В офтальмологии изучается активность α 2-МГ в СЖ при определении деструктивного процесса в сетчатке при возрастной макулярной дегенерации и пролиферативной диабетической ретинопатии, в патогенезе первичной открытоугольной глаукомы и в прогнозе течения эндогенных увеитов [17–23]. Данные по изучению α 2-МГ в СЖ у больных с ОСЛЖ в литературе отсутствуют.

ЦЕЛЬ работы — изучить активность α 2-МГ в СЖ у больных с различными морфологическими вариантами ОСЛЖ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование вошли 33 пациента с морфологически верифицированным диагнозом ОСЛЖ после хирургического лечения — орбитотомии. Из них лимфома диагностирована в 15 случаях (длительность анамнеза Ме = 13 мес), ПА — в 9 случаях (длительность анамнеза Ме = 24 мес) и рак СЛЖ (РСЛЖ) — у 6 пациентов (длительность анамнеза Ме = 8,5 мес). В 2 случаях выявлена шваннома (длительность анамнеза 5 мес и 15 лет), в одном случае — опухоль Вартина (длительность анамнеза 5 мес). В 15% (n = 5) случаев установлен двусторонний процесс (во всех случаях ЛСЛЖ). Возраст пациентов варьировал от 28 до 78 лет (в среднем 56 ± 14 лет), из них большую часть составили женщины 21 (64%).

Критериями исключения из исследования являлись наличие у пациентов тяжелой соматической патологии, острого или хронического воспалительного процесса, наличие метастатической болезни, сахарного диабета или иных системных заболеваний.

Всем пациентам на этапе предоперационной подготовки проводили комплексное клинко-инструментальное обследование, включающее стандартное офтальмологическое обследование и такие

визуализирующие методы исследования, как КТ (МРТ) и УЗИ орбит. Основываясь на размерах опухоли, полученных после инструментальных методов исследования, определяли объем опухоли ($V, \text{см}^3$). Его рассчитывали по формуле объема эллипсоида $V = 4/3\pi abc$, где V — объем эллипсоида, a , b и c — полуоси эллипсоида, которые можно измерить в различных направлениях. Объем исследуемых опухолей варьировал от 1 до 28,4 см^3 , $Me [25\%; 75\%] = 4,3 \text{ см}^3 [2,5; 10,7]$.

Далее пациентам проводили забор СЖ из обоих глаз с помощью полосок стерильной фильтровальной бумаги шириной 5 мм. Компоненты СЖ элюировали физиологическим раствором в соотношении 1:10 по объему. Элюат центрифугировали 10 мин при 5000 об/мин, надосадочную часть использовали для исследования. Определение активности $\alpha 2$ -МГ проводили ферментативным методом со специфическим субстратом N -бензоил-DL-аргинин- n -нитроанилидом. Активность выражали в нмоль / мин \times мл слезы. Оптическую плотность образцов определяли на многофункциональном фотометре для микропланшетов Synergy MX.

Для сравнительной оценки предварительно собрана СЖ у 10 человек (20 глаз), в возрасте от 25 до 40 лет (6 мужчин и 4 женщины), без окулярной и соматической патологии, в которой определено среднее значение активности $\alpha 2$ -МГ, составившее $4,90 \pm 0,65$ нмоль / мин \times мл. Далее проведена оценка активности $\alpha 2$ -МГ при различных морфологических формах ОСЛЖ в сравнении с контрольной группой, а также сопоставление ее показателей на стороне поражения и в здоровом контралатеральном глазу.

Статистический анализ проведен с применением программ Microsoft Excel и SPSS Statistics 23.0. Проводили расчет минимальных, максимальных и средних значений, медианы (Me), стандартного отклонения от среднего, стандартной ошибки среднего, t -критерия Стьюдента и коэффициента корреляции Пирсона (r). Для определения значимости различий между группами использовали непараметрический критерий Манна — Уитни (U) и критерий Уилкоксона (W) для связанных пар. Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты определения активности $\alpha 2$ -МГ у пациентов с ЛСЛЖ, ПА и РСЛЖ на стороне опухоли и на здоровой стороне представлены в таблице.

Как следует из таблицы, нам не удалось выявить значимых линейных корреляционных связей между показателями активности $\alpha 2$ -МГ на стороне поражения и на здоровой стороне в каждой морфологической группе ОСЛЖ ($p > 0,05$).

Показатели активности $\alpha 2$ -МГ на стороне патологии и контралатеральной здоровой стороне хотя и демонстрировали отличия при всех исследуемых морфологических видах ОСЛЖ (более всего при РСЛЖ), однако различия оказались статистически незначимыми ($p > 0,05$) (см. таблицу). При сравнении активности $\alpha 2$ -МГ при ОСЛЖ с груп-

пой контроля нами установлено, что при эпителиальных ОСЛЖ данный показатель на стороне патологии значимо превышал норму (группу контроля) и составил в среднем $7,4 \pm 1,7$ ($3,2$ – $14,2$) нмоль / мин \times мл при ПА ($p < 0,05$) и $9,8 \pm 1,9$ ($6,7$ – $16,2$) нмоль / мин \times мл при РСЛЖ ($p < 0,05$) соответственно. При ЛСЛЖ также выявлено повышение активности $\alpha 2$ -МГ на стороне опухоли ($5,1 \pm 1,0$ ($2,0$ – $9,0$) нмоль / мин \times мл) по сравнению с контрольной группой, однако результаты оказались статистически незначимыми ($p > 0,05$).

При сравнении активности $\alpha 2$ -МГ в СЖ у пациентов различных нозологических групп выявлены следующие особенности. Наибольшая активность $\alpha 2$ -МГ в СЖ определена у больных с РСЛЖ, а наименьшая — при ЛСЛЖ ($p < 0,05$) (рис. 4). У 67% ($n = 4$) пациентов с РСЛЖ выявили увеличение активности $\alpha 2$ -МГ также на здоровой стороне, значения которой составили в среднем $13,5 \pm 4,8$ ($5,5$ – $29,8$) нмоль / мин \times мл.

Таблица. Усредненные значения активности $\alpha 2$ -МГ в СЖ при различных ОСЛЖ на стороне поражения и на контралатеральной здоровой стороне
Table. Average values of $\alpha 2$ -MG activity in tear fluid in various lacrimal gland tumors on the affected side (AS) and on the contralateral healthy side (HS)

Страна Side	Опухоль слезной железы Lacrimal gland tumor		
	лимфома lymphoma	плеоморфная аденома pleomorphic adenoma	рак cancer
	M \pm σx (min–max)		
BC AS	$5,1 \pm 1,0$ (2,0–9,0)	$7,4 \pm 1,7$ (3,2–14,2)	$9,8 \pm 1,9$ (6,7–16,2)
3C HS	$4,4 \pm 1,2$ (1,2–8,1)	$5,0 \pm 1,3$ (1,7–10,4)	$13,5 \pm 4,8$ (5,5–29,8)
Критерий Уилкоксона Wilcoxon test W, p	$-0,91, p = 0,36$ ($p > 0,05$)	$-1,49, p = 0,14$ ($p > 0,05$)	$-0,68, p = 0,5$ ($p > 0,05$)
Коэффициент корреляции Correlation coefficient r, p	$0,615, p = 0,105$ ($p > 0,05$)	$-0,032, p = 0,94$ ($p > 0,05$)	$0,063, p = 0,92$ ($p > 0,05$)

Примечание. BC — больная сторона, 3C — здоровая сторона; M \pm σx — среднее значение \pm стандартная ошибка среднего; min–max — минимальные и максимальные значения.

Note. AS — affected side, HS — healthy side; M \pm σx — mean value \pm standard error of the mean; min–max — minimum and maximum values.

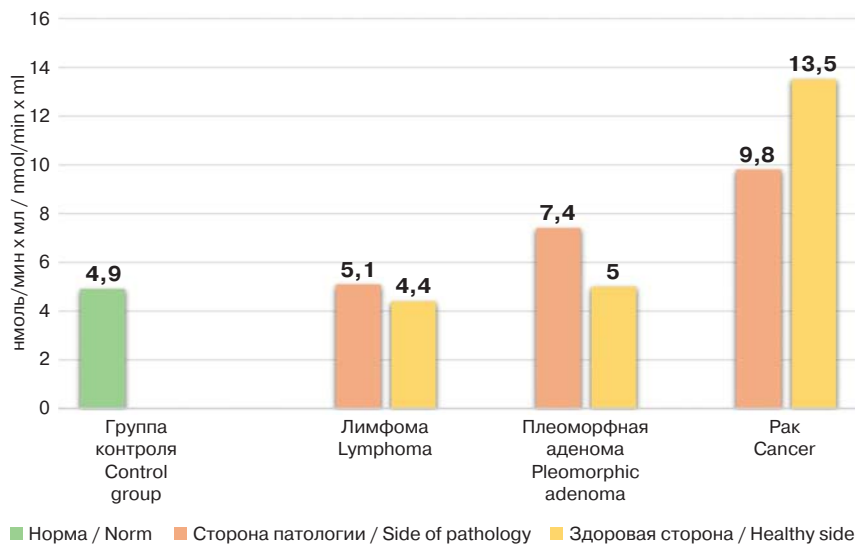


Рис. 4. Активность $\alpha 2$ -МГ в слезе при различных морфологических вариантах ОСЛЖ
Fig. 4. Activity of $\alpha 2$ -MG in tears with different morphological variants of the LGT

Данный показатель превышал таковые на стороне опухоли в 1,4 раза, а также в 2,7 и 3,1 раза показатели на здоровой стороне при ПА и ЛСЛЖ соответственно ($p < 0,05$). Анализ показал, что у пациентов с РСЛЖ с высокими значениями активности $\alpha 2$ -МГ на здоровой стороне (у 67 % больных) длительность анамнеза составила более 10 мес, а у остальных пациентов — всего 3–7 мес.

Уровень активности $\alpha 2$ -МГ в СЖ у пациентов с установленным диагнозом «шваннома» в СЖ ($n = 2$) на стороне опухоли составил 4,6 и 8,1 нмоль / мин \times мл соответственно, а на здоровой стороне — 4,1 и 1,7 нмоль / мин \times мл соответственно. У больного с морфологическим диагнозом «опухоль Вартина» активность $\alpha 2$ -МГ в СЖ на стороне опухоли и здоровой стороне составила 0,46 и 0,74 нмоль / мин \times мл соответственно.

При попытке сопоставить уровень активности $\alpha 2$ -МГ в СЖ с особенностями клинической картины, например с выраженностью хемоза, уровнем экзофтальма и др., при всех ОСЛЖ связи выявить не удалось. Не удалось также выявить значимых корреляционных связей между активностью $\alpha 2$ -МГ и объемом образования в пределах каждой морфологической группы опухоли.

ОБСУЖДЕНИЕ

ОСЛЖ относятся к редким новообразованиям орбиты [1, 2]. По данным нашего отдела за 2014–2023 гг., ОСЛЖ составили 14 % от всех новообразований орбиты.

Традиционно дооперационная диагностика ОСЛЖ является комплексной и основана на совокупности клинико-инструментальных данных. Клинически ОСЛЖ характеризуются схожим симптомокомплексом. У пациентов обычно наблюдаются отеки век и периорбитальных тканей различной степени выраженности, пальпируемое образование в переднем отделе верхненаружного квадранта орбиты, частичный птоз наружной трети верхнего века и др. Клинические особенности зависят от размера опухоли, ее локализации и характера поражения. По мере роста опухоли развивается асимметрия глазных щелей, появляется экзофтальм, птоз, смещение глазного яблока. Опухоли большего размера могут вызывать ограничение движений глаза, чаще сверху и кнаружи, что проявляется диплопией. Из-за деформации глазного яблока плотным опухолевым образованием на глазном дне могут выявляться складки сосудистой оболочки. Рост опухоли в сторону вершины орбиты может привести к дислокации и компрессии зрительного нерва с появлением стойких явлений на глазном дне и снижением зрения [24, 25]. РСЛЖ характеризуется более коротким анамнезом по сравнению с другими опухолями и нередко сопровождается болевым синдромом, что связано с инвазивным ростом, характерным для данного морфологического варианта опухоли [26]. Из инструментальных методов мультиспиральная КТ в трех проекциях является предпочтительным методом исследования для лучшей визуализации образования и оценки наличия костно-деструктивных изменений. Комплексное УЗИ, которое включает В-метод и доплеровские режимы, позволяет оценить размеры образования, структуру и характер васкуляризации опухоли.

Известно, что многие белки играют ключевую роль в опухолевом росте, участвуя в различных молекулярных и клеточных механизмах, способствуют развитию, прогрессии и метастазированию опухолей. Изучение и понимание этих механизмов может открыть как новые возможности для неинвазивной диагностики, так и для разработки таргетной и иммунотерапии.

$\alpha 2$ -МГ является мультифункциональным белком острой фазы воспаления и представляет собой крупную молекулу с массой более 720 кДа, что препятствует его выходу через сосудистую стенку. Однако при воспалительных процессах происходит активация различных медиаторов, приводя к увеличению проницаемости сосудов. Это позволяет белкам, таким как $\alpha 2$ -МГ, выходить из крови в окружающие ткани и жидкости, включая слезу [27, 28]. Кроме того, $\alpha 2$ -МГ находится в тесной функциональной связи с иммунной системой, являясь переносчиком ряда цитокинов, в частности факторов некроза опухолей-а и b, трансформирующего фактора роста-b1, многих интерлейкинов и иммуноглобулинов [29].

В последние годы появились публикации, посвященные изучению активности $\alpha 2$ -МГ в СЖ при различной офтальмопатологии. Выявлено, что при возрастной макулярной дегенерации и пролиферативной диабетической ретинопатии происходит увеличение активности $\alpha 2$ -МГ в СЖ [17, 18]. Авторы полагают, что данные изменения свидетельствуют о вялотекущем системном воспалении и отражают наличие дегенеративного процесса в сетчатке. Установлено, что 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 при эндогенных увеитах у детей, что коррелировало со степенью пролиферативного процесса. Однако авторам не удалось выявить значимой корреляционной связи между тяжестью течения увеита и активностью $\alpha 2$ -МГ в сыворотке крови, но показано уменьшение его активности в сыворотке крови с увеличением возраста детей [19]. Определено увеличение активности $\alpha 2$ -МГ в СЖ у больных с первичной открытоугольной глаукомой без псевдоэкзофтальмического синдрома (ПЭС) и отсутствие изменений его уровня у пациентов при глаукоме с ПЭС, что связывают в различными патомеханизмами глаукомного процесса [20, 21].

Мы полагаем, что более высокие значения активности $\alpha 2$ -МГ при эпителиальных ОСЛЖ обусловлены наличием воспалительного процесса, вероятнее всего, более выраженного при злокачественном варианте — РСЛЖ (в 1,8 раза выше, чем при ПА). Возможно, дополнительный механизм повышения $\alpha 2$ -МГ в СЖ связан со склонностью РСЛЖ к инвазивному росту. Надо отметить, что во всех случаях РСЛЖ по данным КТ определяли костно-деструктивные изменения разной степени выраженности, а интраоперационно — признаки инфильтративного роста. В то же время ЛСЛЖ, будучи также злокачественными опухолями, не демонстрировали явных признаков повышения активности $\alpha 2$ -МГ, что, возможно, связано с менее выраженным воспалительным процессом при данной опухоли. Однако необходимы дальнейшие исследования для лучшего понимания патогенетических механизмов полученных нами результатов. Тем не менее можем утверждать, что увеличение активности $\alpha 2$ -МГ в СЖ отражает метаболические изменения, имеющие место при опухолевых процессах СЛЖ.

Обращает на себя внимания тот факт, что при РСЛЖ активность $\alpha 2$ -МГ повышалась также на здоровой стороне и оказалась в 1,4 раза выше, чем на стороне опухоли. Данный результат пока не дает нам основания делать выводы и требует проведения дальнейших исследований.

Учитывая отсутствие корреляционной связи между степенью активности $\alpha 2$ -МГ в СЖ и объемом опухоли, можно высказать предположение, что уровень активности данного белка не зависит от размеров опухоли и обусловлен ее морфологическим видом. Интересно также, что нами

не выявлены корреляционные связи между активностью $\alpha 2$ -МГ на стороне поражения и здоровой стороне. Шваннома и опухоль Вартина в нашем исследовании представлены в виде единичных наблюдений, что не позволяет делать каких-либо выводов на данном этапе работы.

Роль $\alpha 2$ -МГ и механизм повышения его активности при злокачественных опухолях окончательно не изучены. Предполагают, что $\alpha 2$ -МГ является новой молекулярной мишенью для терапии злокачественных опухолей, в том числе для меланомы кожи [30]. Исследования экспрессии гена $\alpha 2$ -МГ непосредственно в тканях злокачественных опухолей показали, что при некоторых видах опухолей она ниже, чем у здоровых людей, в то время как при других видах она повышена, вероятнее всего, из-за ряда биологических процессов, требующих участия $\alpha 2$ -МГ, например ингибирования почти всех известных протеаз и связывания с важными цитокинами, препятствующими их активности. Очевидно, $\alpha 2$ -МГ может оказывать различное воздействие на опухолевые клетки в зависимости от микроокружения [30].

Повышение $\alpha 2$ -МГ в крови определяли при гепатоцеллюлярном раке, раке бронхов, колоректальном раке, а также в моче при раке мочевого пузыря. Однако нет однозначного ответа, вырабатывается ли он непосредственно клетками опухоли или иными клетками из-за изменений в микроокружении [11–14].

Выявлено, что повышенная экспрессия $\alpha 2$ -МГ (в сравнении со здоровой окружающей тканью) характерна для отдельных молекулярных подтипов рака молочной железы при их прогрессировании [15]. С другой стороны, описано снижение $\alpha 2$ -МГ в сыворотке крови при множественной миеломе и раке простаты, в том числе включая случаи с метастазами. Авторы считают, что падение его уровня может быть индикатором появления метастазов, поскольку $\alpha 2$ -МГ образует комплексы с простатическим специфическим антигеном и кислой фосфатазой простаты [9, 10]. Тем не менее сведения о продукции $\alpha 2$ -МГ непосредственно опухолевыми клетками противоречивы и, вероятнее всего, зависят от вида опухоли. В то же время экспериментальные исследования, проведенные на культурах клеток *in vitro*, показали, что при раке простаты происходит усиление экспрессии $\alpha 2$ -МГ [31], в то время как клетки других злокачественных опухолей, таких как фибро-, рабдо- и лейомиосаркомы, карциномы шейки матки и легких, эпидермоидной карциномы и меланомы $\alpha 2$ -МГ, не экспрессировали [32].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обобщая результаты нашего исследования, можно заключить, что нами впервые установлено повышение активности $\alpha 2$ -МГ в СЖ пациентов с ОслЖ. Полученные данные отражают наличие воспалительного процесса в ОслЖ, что обосновывает целесообразность дальнейших исследований. Определение биохимических маркеров в составе СЖ открывает новые перспективы в изучении патогенеза ОслЖ для последующей разработки персонализированной терапии. Полученные результаты позволяют усовершенствовать диагностику ОслЖ и могут использоваться в клинической практике в системе комплексной диагностики на этапе предоперационной подготовки для уточнения сроков и объема хирургического лечения, прогноза и дальнейшей тактики ведения пациента.

Литература/References

1. Von Holstein SL, Therkildsen MH, Prause JU, et al. Lacrimal lesions in Denmark between 1974 and 2007. *Acta Ophthalmol.* 2013 Jun; 91 (4): 349–54. doi: 10.1111/j.1755-3768.2012.02403.x

2. Woo KI, Yeom A, Esmali B. Management of lacrimal gland carcinoma: Lessons from the literature in the past 40 years. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg.* 2016 Jan-Feb; 32 (1): 1–10. doi: 10.1097/IOP.0000000000000531

3. Holstein SL. Tumours of the lacrimal gland. Epidemiological, clinical and genetic characteristics. *Acta Ophthalmol.* 2013 Nov; 91 Thesis 6: 1–28. doi: 10.1111/aos.12271

4. Бровкина А.Ф., Таджиева З.А. Клинико-эпидемиологическое изучение новообразований слезной железы. *Вестник офтальмологии.* 2009; 125 (3): 3–8. [Brovkina A.F., Tadgieva Z.A. Clinico-epidemiological investigation of lacrimal gland neoplasms. *Vestnik ofal'mologii.* 2009; 3: 3–8 (In Russ.)].

5. Shields CL, Shields JA, Eagle FH. $\alpha 2$ -Macroglobulin: a physiological guardian of lacrimal gland lesions. *Ophthalmology.* 1989 Apr; 96 (4): 431–5. doi: 10.1016/s0161-6420(89)32873-9

6. Greten FR, Grivennikov SI. Inflammation and cancer: Triggers, mechanisms, and consequences. *Immunity.* 2019 Jul 16; 51 (1): 27–41. doi: 10.1016/j.immuni.2019.06.025

7. Wang M, Chen S, He X, et al. Targeting inflammation as cancer therapy. *J Hematol Oncol.* 2024; 17: 13. <https://doi.org/10.1186/s13045-024-01528-7>

8. Rehman AA, Ahsan H, Khan FH. $\alpha 2$ -Macroglobulin: a physiological guardian. *J Cell Physiol.* 2013 Aug; 228 (8): 1665–75. doi: 10.1002/jcp.24266

9. Ohtani H, Saito M, Koshiba K. Alpha-2-macroglobulin deficiency in patients with advanced prostate cancer. *Oncology.* 1985; 42 (6): 341–4. doi: 10.1159/000226060

10. Kanoh Y, Ohtani N, Mashiko T, et al. Levels of alpha 2 macroglobulin can predict bone metastases in prostate cancer. *Anticancer Res.* 2001 Jan-Feb; 21 (1B): 551–6. PMID: 11299802.

11. Poon TC, Chan AT, Zee B, et al. Application of classification tree and neural network algorithms to the identification of serological liver marker profiles for the diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Oncology.* 2001; 61 (4): 275–83. doi: 10.1159/000055334

12. Lee J, Park HS, Han SR, et al. Alpha-2-macroglobulin as a novel diagnostic biomarker for human bladder cancer in urinary extracellular vesicles. *Front Oncol.* 2022 Sep 13; 12: 976407. doi: 10.3389/fonc.2022.976407

13. Briesse V, Willroth PO, Brock J, Straube W. Tumor markers (alpha 2-macroglobulin, secretory immunoglobulin A, pregnancy-associated alpha 2-glycoprotein) in the serum of patients with bronchial carcinoma. *Arch Geschwulstforsch.* 1984; 54 (5): 391–8. German. PMID: 6208875.

14. Battista A, Battista RA, Battista F, Iovane G, Landi RE. BH-index: A predictive system based on serum biomarkers and ensemble learning for early colorectal cancer diagnosis in mass screening. *Comput Methods Programs Biomed.* 2021 Nov; 212: 106494. doi: 10.1016/j.cmpb.2021.106494

15. Suman S, Basak T, Gupta P, et al. Quantitative proteomics revealed novel proteins associated with molecular subtypes of breast cancer. *J Proteomics.* 2016 Oct 4; 148: 183–93. doi: 10.1016/j.jprot.2016.07.033. Epub 2016 Aug 3. *Erratum in: J Proteomics.* 2019 Sep 30; 208: 103507. doi: 10.1016/j.jprot.2019.103507

16. Gopal U, Pizzo SV. Cell surface GRP78 promotes tumor cell histone acetylation through metabolic reprogramming: a mechanism which modulates the Warburg effect. *Oncotarget.* 2017 Nov 14; 8 (64): 107947–63. doi: 10.18632/oncotarget.22431

17. Нероев В.В., Чеснокова Н.Б., Нероева Н.В. и др. Патогенетическая роль полифункционального белка $\alpha 2$ -макроглобулина и его активность в слезе и крови при возрастной макулярной дегенерации и пролиферативной диабетической ретинопатии. *Вестник офтальмологии.* 2023; 139 (6): 26–32. [Neroev V.V., Chesnokova N.B., Neroeva N.V., et al. Pathogenetic role of multifunctional protein alpha-2-macroglobulin and its activity in tears and serum in age-related macular degeneration and proliferative diabetic retinopathy. *Vestnik ofal'mologii.* 2023; 139 (6): 26–32 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/oftalma202313906126>

18. Нероева Н.В., Чеснокова Н.Б., Катаргина Л.А. и др. Способ выявления активного деструктивного процесса в сетчатке в эксперименте. Патент № 2768588 РФ от 22.12.2021. [Neroeva N.V., Chesnokova N.B., Katargina L.A., et al. A method to prove an active destructive process in a network in experiment. Patent RU No. 2768588, 22.12.2021 (In Russ.)].

19. 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. [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>

20. Чеснокова Н.Б., Павленко Т.А., Безнос О.В. и др. Мультифункциональный белок альфа2-макроглобулин в слезной жидкости и сыворотке крови при первичной открытоугольной глаукоме. *Офтальмология.* 2022; 19 (4): 835–40. [Chesnokova N.B., Pavlenko T.A., Beznos O.V., et al. Multifunctional protein alpha2-macroglobulin in tear fluid and blood serum of patients with glaucoma. *Ophthalmology in Russia.* 2022; 19 (4): 835–40 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-4-835-840>

21. Bai Y, Sivori D, Woo SB, et al. During glaucoma, Alpha2-macroglobulin accumulates in aqueous humor and binds to nerve growth factor, neutralizing neuroprotection. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011; 52 (8): 5260–5. <https://doi.org/10.1167/iov.10-6691>
22. Barcelona PF, Luna JD, Chiabrando GA, et al. Immunohistochemical localization of low density Lipoprotein Receptor-related Protein 1 and Alpha (2)-macroglobulin in retinal and choroidal tissue of proliferative retinopathies. *Exp Eye Res.* 2010; 91 (2): 264–72. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2010.05.017>
23. Gray RS, James K, Merriman J, et al. Alpha 2-macroglobulin and proliferative retinopathy in type 1 diabetes. *Horm Metab Res.* 1982 Aug; 14 (8): 389–92. doi: 10.1055/s-2007-1019026
24. Vangveeravong S, Katz SE, Rootman J, White V. Tumors arising in the palpebral lobe of the lacrimal gland. *Ophthalmology.* 1996 Oct; 103 (10): 1606–12. doi: 10.1016/s0161-6420(96)30456-9
25. Lorenzano D, Rose GE. The “wedge sign”: an imaging sign for aggressive lacrimal gland disease. *Ophthalmology.* 2017 Jul; 124 (7): 1081–3. doi: 10.1016/j.ophtha.2017.03.004
26. Wright JE, Rose GE, Garner A. Primary malignant neoplasms of the lacrimal gland. *Br J Ophthalmol.* 1992 Jul; 76 (7): 401–7. doi: 10.1136/bjo.76.7.401
27. Sathe S, Sakata M, Beaton AR, et al. Identification, origins and the diurnal role of the principal serine protease inhibitors in human tear fluid. *Curr Eye Res.* 1998 Apr; 17 (4): 348–62. doi: 10.1080/02713689808951215
28. Vandooren J, Itoh Y. Alpha-2-Macroglobulin in Inflammation, Immunity and Infections. *Front Immunol.* 2021 Dec 14; 12: 803244. doi: 10.3389/fimmu.2021.803244
29. Зорин Н.А., Зорина В.Н., Зорина Р.М., Левченко В.Г. Универсальный регулятор — alpha-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 — alpha-2-macroglobulin (review). *Clinicheskaya laboratornaya diagnostika.* 2004; 11: 18–22 (In Russ.)].
30. Facchiano F, D’Arcangelo D, Facchiano A. Alpha-2-Macroglobulin is a novel anticancer agent. *Oncology.* 2024; 102 (7): 641–5. doi: 10.1159/000536033
31. Bízik J, Vaheri A, Saksela O, et al. Human tumor cells synthesize and secrete alpha-2-macroglobulin in vitro. *Int J Cancer.* 1986; 37 (1): 81–8. doi: 10.1002/ijc.2910370114
32. Saksela O, Vaheri A, Schlenning WD, Mignatti P, Barlati S. Plasminogen activators, activation inhibitors and alpha 2-macroglobulin produced by cultured normal and malignant human cells. *Int J Cancer.* 1984; 33 (5): 609–16. doi: 10.1002/ijc.2910330510

Вклад авторов: А.Г. Амирян — разработка концепции и дизайна исследования, сбор данных и их интерпретация, написание и редактирование статьи; С.В. Саакян — разработка концепции и дизайна исследования, финальная подготовка проекта статьи к публикации; М.Ю. Гусакова — разработка концепции и дизайна исследования, сбор данных и их интерпретация, написание статьи; О.В. Безнос, Т.А. Павленко — разработка концепции и дизайна исследования, биохимические исследования, написание статьи.

Authors’ contributions: A.G. Amiryan — development of the study concept and design, data collection and interpretation, writing and editing of the article; S.V. Saakyan — development of the study concept and design, final preparation of the article draft for publication; M.Yu. Gusakova — development of the study concept and design, data collection and interpretation, writing of the article; O.V. Beznos, T.A. Pavlenko — development of the study concept and design, biochemical studies, writing of the article.

Поступила: 11.01.2025. Переработана: 15.01.2025. Принята к печати: 20.01.2025

Originally received: 11.01.2025. Final revision: 15.01.2025. Accepted: 20.01.2025

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

² ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, ул. Десятская, д. 20, стр. 1, Москва, 127473, Россия

Ануш Гамлетовна Амирян — д-р мед. наук, доцент, главный научный сотрудник отдела офтальмоонкологии и радиологии¹, доцент кафедры непрерывного медицинского образования², ORCID 0000-0002-9284-4838

Светлана Владимировна Саакян — член-корр. РАН, д-р мед. наук, профессор, начальник отдела офтальмоонкологии и радиологии¹, заведующая учебной частью кафедры глазных болезней², ORCID 0000-0001-8591-428X

Мария Юрьевна Гусакова — аспирант отдела офтальмоонкологии и радиологии¹

Ольга Валерьевна Безнос — научный сотрудник отдела патофизиологии и биохимии¹, ORCID 0000-0001-7557-4955

Татьяна Аркадьевна Павленко — канд. мед. наук, начальник отдела патофизиологии и биохимии¹, ORCID 0000-0001-8032-4248

Для контактов: Ануш Гамлетовна Амирян,
amiryan@yandex.ru

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

² Russian University of Medicine, 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia

Anush G. Amiryan — Dr. of Med. Sci., principal researcher of ocular oncology and radiology department¹, assistant professor of chair of eye diseases², ORCID 0000-0002-9284-4838

Svetlana V. Saakyan — corresponding member of the Russian Academy of Sciences, Dr of Med. Sci., professor, head of ocular oncology and radiology department¹, deputy director of education, chair of eye diseases², ORCID 0000-0001-8591-428X

Mariya Yu. Gusakova — PhD Student, ocular oncology and radiology department¹

Olga V. Beznos — researcher, pathophysiology and biochemistry department¹ ORCID 0000-0001-7557-4955

Tatyana A. Pavlenko — Cand. of Med. Sci., head of the pathophysiology and biochemistry department¹, ORCID 0000-0001-8032-4248

For contacts: Anush G. Amiryan,
amiryan@yandex.ru

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2025-18-4-120-127>



Особенности протеома внутриглазной жидкости у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой и его изменение на фоне лечения с применением нейропептидов

А.В. Куроедов^{1,2✉}, Д.В. Григорьев¹, А.В. Петрова¹, В.В. Городничий¹,
С.А. Зубашева³, Ж.Г. Оганезова^{2,4}, А.В. Ершов⁵

¹ ФКУ ЦВКГ им. П.В. Мандрыка Министерства обороны России, ул. Б. Оленья, д. 8а, Москва, 107014, Россия

² ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский университет), ул. Островитянова, д. 1, Москва, 117997, Россия

³ ФГБУ «9-й Лечебно-диагностический центр» Министерства обороны России, ул. Б. Пироговская, д. 15/18, стр. 1, Москва, 119021, Россия

⁴ ФГБНУ «МГНЦ», ул. Москворечье, д. 1, Москва, 115522, Россия

⁵ ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, Рахмановский пер, д. 3, Москва, ГСП-4, 127994, Россия

Цель работы — изучение протеома внутриглазной жидкости (ВГЖ) пациентов с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ) и оценка его изменений на фоне лечения с применением нейропептидов. **Материал и методы.** Пробы ВГЖ забирали во время оперативного вмешательства у 80 пациентов, разделенных на основную ($n = 52$, возраст — 75 (71,5; 78) лет) и контрольную ($n = 28$, возраст — 76 (74; 78) лет) группы. Подгруппу 1 основной группы составили пациенты ($n = 31$) с развитой и далеко зашедшей стадиями простой и псевдоэкссфолиативной ПОУГ. В подгруппу 2 основной группы вошли пациенты ($n = 21$) с простой и псевдоэкссфолиативной формами ПОУГ, получившие до операции 10-дневный курс внутримышечных инъекций комплекса нейропептидов. Контрольную группу составили пациенты с возрастной и осложненной формами катаракты. Помимо рутинного и специализированного офтальмологического обследования выполнялся анализ протеомного профиля ВГЖ с использованием мультиплексной панели Cytokine/Chemokine/Growth Factor Convenience 45-Plex Human Panel 1 (ThermoFisher scientific, USA). **Результаты.** Изучение 45 биомаркеров показало изменения 13 (28,9%) из них у пациентов с ПОУГ по сравнению с контрольной группой. Кроме того, получены статистически достоверные различия в 2 (15,4%) из этих 13 цитокинов после курса нейропротекторного лечения. **Заключение.** Выявленные в результате протеомного картирования ВГЖ сдвиги в системе цитокинов свидетельствуют об их роли в реализации системных механизмов развития и прогрессирования глаукомы в качестве модуляторов хронического воспалительного компонента. Обнаруженные изменения белка Eotaxin (Эотаксин) отражают, по-видимому, инволюционные сдвиги, характерные для пациентов с возрастными изменениями сетчатки. Необходимо продолжить исследования для определения факторов риска развития ПОУГ на стадии доклинических изменений, разработки и внедрения доступной методики ранней неинвазивной диагностики, а также персонализированной терапии.

Ключевые слова: протеомный анализ; внутриглазная жидкость; катаракта; глаукома; пептиды; нейропротекция

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Куроедов А.В., Григорьев Д.В., Петрова А.В., Городничий В.В., Зубашева С.А., Оганезова Ж.Г., Ершов А.В. Особенности протеома внутриглазной жидкости у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой и его изменение на фоне лечения с применением нейропептидов. Российский офтальмологический журнал. 2025; 18 (4): 120-7. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2025-18-4-120-127>

Features of the aqueous humor proteome in patients with primary open-angle glaucoma and its changes during treatment with neuropeptides

Alexandr V. Kuroyedov^{1,2}, Dmitriy V. Grigoryev¹, Alina V. Petrova¹, Vitaliy V. Gorodnichy¹, Svetlana A. Zubasheva³, Janna G. Oganezova^{2,4}, Anton V. Ershov⁵

¹ Mandryka Central Clinical Military Hospital, 8A Bolshaya Olenya St., Moscow, 107014, Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov University), 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

³ Treatment and Diagnostic Center #9, 15/18, Bldg. 1, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119021, Russia

⁴ Institute of Higher and Additional Professional Education, Research Center for Medical Genetics, 1, Moskvorechye St., Moscow, 115522, Russia

⁵ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 3 Rakhmanovsky Lane, Moscow, GSP-4, 127994, Russia
akuroyedov@hotmail.com

Purpose of the work was to study aqueous humor (AH) proteome in patients with primary open-angle glaucoma (POAG) and evaluate its changes during treatment with neuropeptides. **Material and methods.** AH samples were collected during surgery from 80 patients, divided into the main ($n = 52$, aged 75 (71,5; 78) yrs) and control groups ($n = 28$, aged 76 (74; 78) yrs). Subgroup 1 of the main group consisted of patients ($n = 31$) with developed and advanced stages of simple and pseudoexfoliative POAG. Subgroup 2 of the main group included patients ($n = 21$) with simple and pseudoexfoliative forms of POAG, who received a 10-day course of intramuscular injections of a complex of neuropeptides before surgery. The control group consisted of patients with age-related and complicated forms of cataract. In addition to routine and specialized ophthalmological examination, an analysis of the proteomic profile of the AH was performed using the Cytokine/ Chemokine/ Growth Factor Convenience 45-Plex Human Panel 1 multiplex panel (ThermoFisher scientific, USA). **Results.** The study of 45 biomarkers revealed changes in 13 of them (28.9%) in patients with POAG compared with the control group. In addition, statistically significant differences were obtained in 2 of these 13 cytokines (15.4%) after a course of neuroprotective treatment. **Conclusion.** The shifts in the cytokine system revealed as a result of proteomic mapping of the AH indicate their role in the implementation of systemic mechanisms of glaucoma development and progression as modulators of the chronic inflammatory component. The detected changes in the Eotaxin protein apparently reflect involuntional shifts characteristic of patients with age-related changes in the retina. It is necessary to continue research to determine the risk factors for the development of POAG at the stage of preclinical changes, the development and implementation of an accessible method for early non-invasive diagnosis, as well as personalized therapy.

Keywords: proteomic analysis; biomarkers; anterior chamber; aqueous humor; intraocular fluid; cataracts; glaucoma; peptides; neuroprotection

Conflict of interests: there is no conflict of interests.

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

For citation: Kuroyedov A.V., Grigoryev D.V., Petrova A.V., Gorodnichy V.V., Zubasheva S.A., Oganezova J.G., Ershov A.V. Features of the aqueous humor proteome in patients with primary open-angle glaucoma and its changes during treatment with neuropeptides. Russian ophthalmological journal. 2025; 18 (4): 120-7 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2025-18-4-120-127>

Текущая концепция лечебно-диагностического процесса у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ) уже несколько десятилетий не может выйти за рамки нескольких основных негативных составляющих: отсутствие точной (понятной) границы во времени между здоровьем и началом болезни и ее первоначальной причины (этиологии) в целом; условность установленных в результате исследований нормативов; невозможность применения инвазивных методик диагностики при отсутствии клинических изменений и, как следствие, позднее обнаружение заболевания; его детерминированный прогрессивный характер течения, а также врачебная инертность и низкий уровень приверженности к лечению, которому подвержены большинство пациентов, болеющих хроническими заболеваниями [1–4]. Такое положение дел приводит к большому числу пациентов с низким зрением в нашей стране и, как следствие, инвалидов по причине глаукомы и не позволяет надеяться на быстрый положительный исход решения всего этого комплекса проблем [5, 6].

Подавляющее большинство актуальных алгоритмов современной диагностики глаукомы включает клинические методы обследования, которые способны только констатировать само наличие и/или развитие (прогрессирование) патологического процесса, а будущее, конечно же, принадлежит доклиническим методам (группе методов ранней диагностики), позволяющим заподозрить развитие заболевания на более раннем этапе [7].

В этой связи становится очевидным, что практическое звено здравоохранения крайне нуждается в технологиях (и результатах их применения), обеспечивающих возможность обнаружения ПОУГ задолго до клинической манифестации заболевания, а научная школа просто обязана предложить понятные решения этой проблемы, в том числе и в контексте симбиоза ранней диагностики и патогенеза заболевания [8].

Особый интерес среди большинства наиболее адаптированных методик диагностики представляет так называемая клиническая протеомика, которая анализирует белковый со-

став исследуемой жидкости или ткани конкретного пациента и сравнивает его с международными базами данных, выявляя «биологические маркеры» — молекулы белков, играющих значимую роль в ранней и дифференциальной диагностике различных заболеваний и патологических состояний [9]. Так, в клинических и иных исследованиях установлено более 700 белков, характеризующих протеомный профиль пациентов с разными офтальмологическими заболеваниями, и в первую очередь хроническими [10, 11]. В частности, рядом авторов было установлено, что изменение протеома водянистой влаги является патогенетическим звеном в развитии и прогрессировании ПОУГ [12]. В настоящее время одной из задач клинической протеомики является идентификация и количественный анализ совокупности белков исследуемого биологического объекта, обнаружение нового белкового или пептидного маркера, который может быть связан с определенным заболеванием. В случае если такие белки уже определены, то анализ протеома может использоваться как метод ранней диагностики заболевания, а также как способ прогнозирования его течения, например на фоне проводимого лечения [13, 14]. Благодаря исследованиям такого рода стало возможным понимание механизмов иммунной «привилегированности» органа зрения и изучение патогенеза большинства известных глазных заболеваний на молекулярном уровне [15–17].

В связи с этим **ЦЕЛЬ** нашей работы — изучение протеома внутриглазной жидкости (ВГЖ) и его изменения у пациентов с ПОУГ на фоне проводимого лечения с применением нейропептидов.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Предметом изучения выборочного аналитического контролируемого комбинированного клинического исследования, проведенного на базе специализированного офтальмологического стационара федерального учреждения Минобороны России в период с сентября 2023 г. по март 2024 г. стали результаты исследований 80 пациентов (средний возраст — 75 (71,5;78) лет) с развитой и далеко зашедшей стадиями ПОУГ (n = 52), в том числе с ее псевдоэксфолиативной формой, составивших основную группу исследования, и старческой или осложненной формами катаракты (n = 28), которые вошли в группу контроля [18].

В основной группе были выделены 2 подгруппы. Подгруппу 1 (n = 31) составили пациенты с простой и псевдоэксфолиативной ПОУГ (развитая и далеко зашедшая стадии), поступившие на оперативное лечение в связи с отсутствием стабилизации глаукомной оптической нейропатии (ГОН) на фоне проводимого местного медикаментозного гипотензивного лечения. Их средний возраст составил 75 (69;78) лет, а продолжительность глаукомного анамнеза — 8 (3; 14) лет. В подгруппу 2 (n = 21) вошли пациенты также с простой и псевдоэксфолиативной формами ПОУГ, также со II и III стадиями в возрасте 75 (69; 77,5) лет и с продолжительностью анамнеза 6,5 (2; 11,5) года, поступившие на оперативное лечение в связи с отсутствием стабилизации ГОН на фоне проводимого местного медикаментозного гипотензивного лечения и получившие до этого стандартный 10-дневный курс лечения с использованием внутримышечного введения нейропептида (комплекс пептидов, выделенных из сетчатки крупного рогатого скота, дозировка 5 мг) в интервале от 1 до 3 мес назад. Контрольную группу составили 28 пациентов с начальной стадией катаракты (с псевдоэксфолиативным синдромом и без него), поступившие для оперативного лечения (средний возраст — 76 (74; 78) лет).

Участие пациентов в исследовании было подтверждено их письменным согласием. Всем пациентам проведено одномоментное стандартное офтальмологическое обследование. Ретроспективный этап исследования включал дополнительный сбор и анализ анамнеза и изучение медицинской документации. Во всех случаях диагнозы установлены в соответствии с системой дифференциальной диагностики заболеваний и подтверждены специальными методами исследований. Стадия глаукомы на момент включения пациентов в исследование подтверждена данными офтальмоскопии, и/или фундус-фотографирования, и/или оптической когерентной томографии, и/или гейдельбергской томографии и стандартной автоматической периметрии (САП), выполненной на приборах Humphrey 745i/750i (Carl Zeiss Meditec Inc., США), с использованием программы пороговой периметрии SITA Threshold 24-2. При анализе результатов САП определяли среднее различие между нормальными значениями светочувствительности сетчатки с поправкой на возраст и измеренными пороговыми значениями (mean deviation, MD) и паттерн стандартного отклонения (pattern standard deviation, PSD). Определяли остроту зрения, клиническую рефракцию, тонометрический уровень ВГД (тонометрия по Маклакову грузом 10 г) с последующим пересчетом результатов по линейке Нестерова — Егорова для показателей истинного уровня офтальмотонуса. Уровень ВГД был документирован на момент включения в исследование, а все учетные измерения проводили в интервале с 10 до 12 ч утра на фоне применения местной гипотензивной терапии в случае ее использования. Помимо этого, определяли толщину слоя нервных волокон сетчатки (СНВС) в области диска зрительного нерва (ДЗН) и макулярной зоны (МЗ) глаз пациентов с использованием отдельных протоколов оптической когерентной ангиотомографии спектрального томографа Spectralis (Heidelberg Engineering, Германия). Определение биометрических параметров глаза, включающих размер переднезадней оси глаза (ПЗО), глубину передней камеры глаза (ПК), толщину хрусталика и толщину роговицы в ее центральной зоне (ЦТР), проводили на приборе IOL Master-700 (Carl Zeiss, Германия).

Помимо этого, выполнялось исследование протеомного профиля ВГЖ с использованием мультиплексной панели Cytokine/Chemokine/Growth Factor Convenience 45-Plex Human Panel 1 с привлечением сертифицированной лаборатории ДНКМ (Москва). ВГЖ была выбрана для исследования с целью условной оценки системного цитокинового статуса пациентов. Забор достаточного для анализа количества ВГЖ производился интраоперационно, в ходе проведения операций по поводу глаукомы и/или катаракты, как один из их этапов. В ходе оперативных вмешательств выполнялся парацентез роговой оболочки в интервале от 7:00 до 8:00 ч условного циферблата одноразовым инструментарием с шириной режущего края 1 мм (один производитель). Затем с помощью инсулинового шприца U-100 0,3 мл с иглой 30 G (также один производитель) производился забор ВГЖ в объеме от 90 до 150 мкл. Далее биологический материал переносили в герметичные пробирки типа «Эппендорф» и помещали в морозильную камеру с температурой -80°C до проведения лабораторного анализа (определения цитокинов). Исследование цитокинов проводили на флуоресцентном анализаторе Luminex 200 (Luminex Corporation, USA) с использованием набора реагентов ProcartaPlex Human Panel 1 Cytokine/Chemokine/Growth Factor 45 plex (ThermoFisher scientific, USA). Обработку данных осуществляли в программе ProcartaPlex Analysis App (ThermoFisher scientific, USA). Срок хранения материалов

составил от 1 до 7 мес. Перед иммунологическим исследованием однократно замороженный биоматериал размораживался до комнатной температуры. Количественное содержание цитокинов определялось мультиплексным анализом с помощью набора фирмы ThermoFisher Scientific (США). Определяли концентрацию 45 белковых мишеней, включающих интерлейкины IL-1 α , IL-1 β , IL-1 RA, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8 (CXCL8), IL-9, IL-10, IL-12p70, IL-13, IL-15, IL-17A (CTLA-8), IL-18, IL-21, IL-22, IL-23, IL-27, IL-31; хемокины Eotaxin (CCL11), RANTES (CCL5), GRO α (CXCL1), IP-10 (CXCL10), MIP-1 α (CCL3), MIP-1 β (CCL4), MCP-1 (CCL2); факторы некроза опухоли TNF- α , TNF- β ; интерфероны IFN- α , IFN- γ ; факторы роста эндотелия сосудов VEGF-A, VEGF-D; плацентарный фактор роста PIGF-1, тромбоцитарный фактор роста PDGF-BB; фактор стромальных клеток SDF-1 α ; фактор стволовых клеток SCF; фактор роста фибробластов FGF-2; гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор GM-CSF; фактор роста гепатоцитов HGF; эпидермальный фактор роста EGF; фактор ингибирования лейкемии LIF; нейротрофины BDNF, NGF beta. Концентрация цитокинов выражалась в пг/мл.

Критерии включения в исследование: пациенты любого пола с верифицированным диагнозом ПОУГ с развитой или далеко зашедшей стадией заболевания хотя бы на од-

ном глазу, в том числе с ее псевдоэксфолиативной формой, поступавшие на оперативное лечение в связи с отсутствием стабилизации ГОН на фоне проводимого местного медикаментозного гипотензивного лечения; пациенты с возрастной и осложненной (с псевдоэксфолиативным синдромом) формами катаракты; пациенты с миопией < 6,0 дптр или гиперметропией < 5,0 дптр и астигматизмом < 3,0 дптр.

Критерии исключения: иные формы глаукомы, кроме указанных выше; выраженные помутнения оптических сред вследствие послеоперационных состояний, травм или заболеваний органа зрения, препятствующие корректному выполнению тонометрии по Маклакову и осмотру глазного дна; пациенты с тяжелыми формами патологии сетчатки и зрительного нерва неглаукомной природы.

Методы статистического анализа. Данные обследования собраны в единую базу в адаптированном электронном виде на персонализированном облачном сервисе Google Docs с использованием лицензированного сервиса Microsoft Windows (оба — США). Обработка полученных данных проводилась одним исследователем с использованием программы Statistica (версии 10.0 StatSoft Inc., США) и с выборочной проверкой данных двумя другими коллегами. Все исследуемые параметры представлены в формате Me (Q_{25%}; Q_{75%}), где Me — медиана, а Q_{25%} и Q_{75%} — квартили. Для попарного сравнения двух незави-

Таблица 1. Клинико-эпидемиологические характеристики пациентов, n = 80
Table 1. Clinical and epidemiological characteristics of patients, n = 80

Показатель/группа Indicator/group	Основная группа, ПОУГ Main group, POAG		Контрольная группа The control group	Статистическая достоверность, p Statistical reliability, p
	подгруппа 1 subgroup 1	подгруппа 2 subgroup 2		
Возраст, годы Age, years	75 (69; 78)	75 (69; 77,5)	76 (74; 78)	p > 0,05
Анамнез, годы Medical history, yrs	8 (3; 14)	6,5 (2; 11)	Нет	p > 0,05
НКОЗ UCVA	0,4 (0,3; 0,5)	0,25 (0,1; 0,5)	0,3 (0,2; 0,6)	p > 0,05
МКОЗ BCVA	0,5 (0,5; 0,7)	0,5 (0,5; 0,85)	0,5 (0,3; 0,7)	p > 0,05
ПЗО, мм AL, mm	23,7 (22,9; 24,6)	23,9 (23,4; 24,4)	23,8 (22,9; 24,1)	p > 0,05
ГПК, мм ACD, mm	3,04 (2,9; 3,3)	3,5 (2,99; 4,3)	3,1 (2,9; 3,3)	p _{1,2} =0,04
ТХ, мм LT, mm	4,3 (3,9; 4,8)	4,1 (2,4; 4,5)	4,4 (4,1; 4,6)	p _{1,2} =0,01
ЦТР, мкм CCT, mm	521 (495; 550)	540 (523; 565)	556 (519; 570)	p _{1,3} =0,02
MD, дБ MD, dB	-8,04 (6,9; 12,1)	-14,8 (10,9; 19,5)	-2,22 (1,7; 2,7)	p _{1,2} = 0,00001 p _{2,3} = 0,0005 p _{1,3} = 0,00001
Толщина СНВС в области ДЗН, мкм RNFL thickness in ONH area, mm	63 (48; 91)	60,5 (53; 74,5)	91 (85; 103,5)	p _{1,3} = 0,00005 p _{2,3} = 0,001
Толщина СНВС в МЗ, мкм Thickness of RNFL in the macula, mm	273 (249; 296)	278 (265; 292)	272 (261; 295)	p > 0,05
Уровень ВГД (Po), мм рт. ст. IOP level, mm Hg	17 (13; 20)	16,5 (14; 23)	15,5 (14; 18,5)	p > 0,05

Примечание. НКОЗ — некорригированная острота зрения; МКОЗ — максимальная корригированная острота зрения; ПЗО — переднезадняя ось глаза; ГПК — глубина передней камеры, ТХ — толщина хрусталика, ЦТР — толщина роговицы в центральной оптической зоне; MD (mean deviation) — среднее отклонение (показатель стандартной автоматизированной периметрии); СНВС — слой нервных волокон сетчатки; ДЗН — диск зрительного нерва; МЗ — макулярная зона; ВГД — внутриглазное давление.

Note. UCVA — uncorrected visual acuity, BCVA — best corrected visual acuity ACD — anterior camera depth, LT — lens thickness, CCT — central corneal thickness, RNFL — retinal nerve fiber layer, ONH — optic disc, AL — axial length, IOP — intraocular pressure.

Таблица 2. Различия в протеоме ВГЖ пациентов основной и контрольной групп
Table 2. The differences in the proteome of the anterior chamber aqueous humor in patients of the main and control groups

Показатель/группа Indicator/group	Основная группа Main group		Контрольная группа The control group	Статистическая достоверность, p Statistically significant, p
	подгруппа 1 subgroup 1	подгруппа 2 subgroup 2		
EGF, pg/ml	16,7 (11,6; 27,2)	16,7 (16,7; 32,5)	9,04 (6,77; 16,7)	$p_{1,3} = 0,008$ $p_{2,3} = 0,02$
Eotaxin (CCL11), pg/ml	6,36 (3,5; 7,7)	8,04 (5,8; 10,1)	4,29 (2,8; 7,64)	* $p_{1,2} = 0,04$ $p_{2,3} = 0,03$
HGF, pg/ml	1370 (995; 1857)	1716,8 (945; 2616)	966 (709; 1204)	$p_{1,3} = 0,0098$ $p_{2,3} = 0,0065$
IL-7, pg/ml	5,1 (3,8; 6,99)	33 (0; 296)	3 (2,2; 4,1)	* $p_{1,2} = 0,004$ $p_{1,3} = 0,0002$ $p_{2,3} = 0,0001$
IL-8 (CXCL8), pg/ml	0 (0; 17,1)	4,9 (4,2; 6,1)	—	$p_{1,3} = 0,04$ $p_{2,3} = 0,07$
IL-18, pg/ml	3,4 (0; 8,2)	0 (0; 4,2)	0 (0; 3,41)	$p_{1,3} = 0,04$ $p_{2,3} = 0,002$
IP-10 (CXCL10), pg/ml	97,2 (48,6; 130)	108,9 (77; 152)	36,4 (23,8; 63,8)	$p_{1,3} = 0,0002$ $p_{2,3} = 0,001$
LIF, pg/ml	5,6 (3,9; 7,3)	6,5 (4,8; 13,5)	4,1 (2,01; 5,6)	$p_{1,3} = 0,03$ $p_{2,3} = 0,08$
MCP-1 (CCL2), pg/ml	1715 (1269; 2373)	1992 (1338; 2696)	1214 (938; 1723)	$p_{1,3} = 0,01$ $p_{2,3} = 0,02$
MIP-1alpha (CCL3), pg/ml	2,6 (0,8; 4,8)	2,45 (1,38; 3,68)	0,97 (0,5; 1,7)	$p_{1,3} = 0,004$ $p_{2,3} = 0,003$
MIP-1beta (CCL4), pg/ml	59,3 (22,1; 113,6)	65,6 (36,4; 84,2)	25,4 (8,97; 40,1)	$p_{1,3} = 0,002$ $p_{2,3} = 0,0007$
SDF-1 alpha, pg/ml	425,4 (192,7; 613,5)	565 (287,4; 824)	180 (90,6; 409,9)	$p_{1,3} = 0,02$ $p_{2,3} = 0,002$
SCF, pg/ml	2,6 (1,2; 5,2)	2,8 (1,5; 5,6)	1,19 (0,5; 1,9)	$p_{1,3} = 0,0009$ $p_{2,3} = 0,001$

Примечание. * — отмечены статистически значимые различия двух подгрупп (p_1/p_2) основной группы и основной и контрольной групп (p_1/p_3 and p_2/p_3).

Note. * — statistically significant differences between the subgroups 1 and 2 (p_1/p_2) and main and the control groups (p_1/p_3 and p_2/p_3).

симых выборок использовался U-критерий Манна — Уитни, для внутригрупповых сравнений — T-критерий Вилкоксона. Для сравнения долей использовали критерий χ^2 (хи-квадрат). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался $< 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Клинико-эпидемиологические данные пациентов основной и контрольной групп представлены в таблице 1.

Из данных, представленных в таблице 1, следует, что включенные в исследование пациенты были сопоставимого возраста, а анамнез заболевания лиц, болеющих глаукомой, не имел статистически значимых отличий. Вместе с тем установлены отличия в глубине передней камеры (ГПК) глаза обследуемых (у пациентов подгруппы 2 она глубже, $p = 0,04$); толщина хрусталика, наоборот, больше у пациентов подгруппы 1 ($p = 0,01$), а наиболее «толстая» роговица определена у лиц контрольной группы ($p = 0,02$). Морфофункциональные изменения зрительного анализатора лиц основной и контрольной групп характеризовались объяснимыми статистически значимыми различиями, при этом показатели офтальмотонуса были сопоставимыми, что мы связываем с применяемыми схемами медикаментозного топического антиглаукомного лечения у пациентов с ПОУГ. Так, пациенты основной группы получали 3 антиглаукомных препарата: лица подгруппы 1 получали 3 препарата

в 48 % случаев (в подгруппе 2 — в 57 %, $p > 0,05$), 2 препарата — в 29 % (в подгруппе 2 — 14 %, $p < 0,05$) и 1 препарат еще в 23 % случаев (в подгруппе 2 — в 29 %, $p > 0,05$).

Следующим этапом работы стало изучение цитокинового статуса ВГЖ у включенных в исследование пациентов. Достоверные статистические различия получены при сравнении уровня 13 белков (28,9 %) (табл. 2).

Как видно из данных, представленных в таблице 2, основные различия касались характеристик протеомного состава пациентов с ПОУГ и катарактой, т. е. при сравнении данных основной и контрольной групп. Помимо этого, статистически значимые различия также установлены при сравнении данных двух подгрупп основной группы: они были обнаружены в 2 случаях (4,4 % от всех 45 белков, или 15,4 % от тех 13 белков, среди которых в принципе установлены различия внутри основной группы). Установленные различия на фоне применения нейропептидов установлены в белке IL-7, interleukin 7 (интерлейкин-7) — гемопоэтическом факторе роста, пока еще незначительно изученном при офтальмопатологии, и Eotaxin (эотаксин), который характеризует изменения, характерные для пациентов с возрастными изменениями сетчатки (инволюционные изменения и макулодистрофия) [17, 19].

Различия в составе белковых фракций, содержащихся во ВГЖ у пациентов с ПОУГ и катарактой, касались следующих компонентов.

1. Epidermal Growth Factor (эпидермальный фактор роста) — его активация регулирует гены и внутриклеточные процессы, представляющие собой наиболее важные маркеры изменения активности астроцитов головки зрительного нерва, провоцируя этими астроцитами оксид азота (NO), что в свою очередь приводит к повреждению аксонов и способствует разрыву ГОН, а также гены, связанные с ГОН и другими нейродегенеративными нарушениями [20].

2. Hepatocyte Growth Factor (фактор роста гепатоцитов) — кодирует белок, связывающийся с рецептором фактора роста гепатоцитов, регулируя рост клеток, их подвижность и морфогенез во многих типах клеток и тканей, играет роль в ангиогенезе, онкогенезе и регенерации тканей, в частности предполагается, что он участвует в стимуляции пролиферативного процесса путем привлечения некоторых типов эпителиальных клеток, меланоцитов и клеток сосудистого эндотелия. Тем самым он является неотъемлемым участником процесса неоваскуляризации и в целом указывает на его потенциальную роль в прогрессировании глаукомы [21, 22].

3. Интерлейкинов (терминология принята в 1974 г.) — растворимых медиаторов, продуцируемых в основном лимфоцитами и моноцитами и оказывающих регуляторное действие на другие клетки иммунной системы или клетки, участвующие в иммунной реакции организма, ответственные за хронический воспалительный компонент при ПОУГ [15, 23]. И, в частности, установлено различие в содержании IL-8 (интерлейкин-8), являющемся провоспалительным цитокином, который напрямую отвечает за ангиогенные процессы. Он активно привлекает клетки, участвующие в воспалении, оказывая сопутствующее влияние на защитный механизм через регуляцию активности нейтрофилов в очаге воспаления — ишемии [24]. Кроме того, уровни IL-8 в ВГЖ коррелируют со стадией ПОУГ и прогнозом течения заболевания, например, усиливая рубцевание тканей в послеоперационном периоде за счет взаимодействия клеток микроглии и Мюллера. В свою очередь, ингибирование IL-8 или его рецепторов может быть предметом обсуждения для выработки потенциальной терапевтической стратегии для защиты ганглиозных клеток сетчатки у пациентов с глаукомой. В целом его длительное участие в воспалительном процессе способно повреждать и разрушать некоторые глазные ткани, а также IL-18 (интерлейкин-18), являющийся важным регулятором врожденных и приобретенных иммунных реакций и играющий важную роль при воспалительных аутоиммунных заболеваниях. Его количество прямо коррелирует с уровнем внутриглазного давления (ВГД) (и это увеличение предшествует появлению клинических признаков пигментной формы глаукомы), что указывает на патогенетическую роль воспаления/иммунитета при этом заболевании, и, в свою очередь, может подчеркивать некоторую однородность всех форм глаукомы, объединенных в ПОУГ [25].

4. Interferon gamma-induced protein 10 или C-X-C motif chemokine ligand 10 (индуцируемый гамма-интерфероном белок) — его экспрессия наблюдается при многих воспалительных заболеваниях Th1-типа, где, как полагают, он играет важную роль в привлечении активированных Т-клеток в очаги воспаления тканей. Изменения в экспрессии мРНК и белка CXCL10 связаны с патогенезом различных инфекционных, хронических воспалительных и аутоиммунных заболеваний, а также рака. Молекулярные характеристики CXCL10 делают его потенциальным кандидатом для лечения патологических последствий этих заболеваний [26].

5. Leukemia Inhibitory Factor (фактор, подавляющий лейкомию) — относится к семейству цитокинов IL-6, и его

сигнальный путь считается одним из основных эндогенных факторов, обеспечивающих нейропротекцию сетчатки. В подавляющем большинстве случаев работы, посвященные этому фактору, носят экспериментальный характер, их клиническое применение на данном этапе ограничено [27].

6. Monocyte Chemoattractant Protein 1 или C-C motif ligand 2 — это белок-хемоаттрактант моноцитов, вовлекает моноциты и макрофаги в острую и хроническую фазы воспаления (характерен для пациентов с дистрофией сетчатки) [28].

7. Macrophage Inflammatory Proteins-1 alpha или C-C motif ligand 3 и Macrophage Inflammatory Proteins-1 beta или C-C motif ligand 4 — это воспалительные белки макрофагов, провоспалительные хемокины, экспрессируемые Т-клетками, а также моноцитами [29].

8. Stromal cell-Derived Factor-1 alpha — фактора стромальных клеток, способного секретировать трофические факторы и модулировать воспалительные реакции [30].

9 Stem Cell Factor — фактора стволовых клеток, обладающего потенциалом для лечения дегенеративных заболеваний [31].

Результаты протеомного картирования ВГЖ на фоне проведенного курса нейропротекторного лечения показали изменения уровня IL-7 (интерлейкин-7), гемопоэтического фактора роста (малоизученного при офтальмопатологии), и эотаксина, связанного с возрастными изменениями сетчатки (инволюционные изменения и макулодистрофия). Выявленные сдвиги этих биомаркеров (на фоне проведенного нейропротекторного курса лечения) могут быть использованы для ранней диагностики и прогнозирования течения глаукомы, а также для оценки эффективности терапии, назначенной на ранних стадиях.

Выраженные цитокиновые «сдвиги», свидетельствующие об их роли в реализации системных механизмов развития и прогрессирования глаукомы (Epidermal Growth Factor, Hepatocyte Growth Factor, IL-8, IL-18, Interferon gamma-induced protein 10, Leukemia Inhibitory Factor, Monocyte Chemoattractant Protein 1, Macrophage Inflammatory Proteins-1 alpha, Stromal cell-Derived Factor-1 alpha, Stem Cell Factor), могут быть использованы в качестве модуляторов хронического воспалительного компонента («вялотекущее воспаление») и последующей дифференциальной оценки состояния с применением инструментальных специализированных методов диагностики с учетом комбинированного характера поражения органа зрения у таких пациентов (например, ПОУГ и макулодистрофия, ПОУГ и выраженные инволюционные изменения).

В рамках текущего подхода к стратегии лечения протеомный анализ ВГЖ, учитывающий индивидуальный белковый профиль пациента, уже может определять наиболее значимые биомаркеры, информативные для доклинической диагностики и оценки прогрессирования заболевания у данного конкретного пациента. Этот подход также может быть применен для определения наиболее эффективного персонализированного лечения, что, конечно же, требует продолжения исследования с включением дополнительных компонентов диагностического поиска.

Ограничения исследования. Во-первых, в исследование не были включены пациенты с начальной стадией глаукомы, что несколько ограничивает значимость полученных результатов в плане возможности дифференциальной диагностики между нормой и патологией. Во-вторых, дизайн не подразумевал проведение анализа соматического статуса пациентов, в связи с чем не оценивались подходы к назначению дополнительной терапии (включая назначение

препаратов для лечения системной патологии) на предшествующем хирургии этапе лечения. В-третьих, нами не проводился детальный анализ составляющих топического гипотензивного лечения, и, как следствие, мы не оценивали возможные корреляционные взаимоотношения между белковым составом ВГЖ и избранными схемами лечения. Наконец, объем проведенного исследования был ограничен рамками финансирования с целью сохранения его независимости.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Продолжается поиск различных биохимических маркеров ранней доклинической диагностики глаукомы с определением наиболее значимых молекул, участвующих в запуске апоптоза, для последующей выработки на их основе фармакологической местной и общей нейропротекции. Изучение уровня 45 биомаркеров выявило статистически достоверные различия с контрольной группой в 13 из них (28,9%), и из этих 13 еще в 2 (15,4%) установлены различия на фоне проведенного курса нейропротекторного лечения. В частности, установленные выраженные сдвиги в системе цитокинов свидетельствуют об их роли в реализации системных механизмов развития и прогрессирования глаукомы в качестве модуляторов хронического воспалительного компонента у данной категории пациентов, а обнаружение изменений состава белка Eotaxin (эотаксин) отражает характерные для пациентов с возрастными изменениями сетчатки инволюционные сдвиги.

Полученные результаты служат основанием целесообразности дальнейшего продолжения исследований, которые, как мы считаем, позволят определить предпосылки развития ПОУГ на стадии доклинических изменений. Очевидно, что мы опаздываем с диагностикой глаукомы, а лечение лиц с впервые диагностированной развитой и далеко зашедшей стадиями глаукомы не так эффективно, как лечение пациентов с начальной стадией заболевания. Кроме того, даже начальная стадия болезни верифицируется, уже когда она не совсем начальная, а находится на пути к развитой. К сожалению, такова действительность и, главное, состояние диагностической системы в целом. Поэтому продолжается поиск направлений, позволяющих дифференцированно подходить к разным группам риска. Если финансовые возможности системы (а возможно, и удешевление самих технологий) позволят нам рутинно получать влагу передней камеры глаза у пациентов с катарактой и определять в ней специфические биомаркеры (в стране производится не менее 600 тыс. антикатарактальных операций), то мы получим еще одну работающую методику определения факторов риска. При этом необходимо разработать и внедрить простую методику диагностики с учетом возможностей современной диагностической базы.

Литература/References

1. Баевский Р.М. Прогнозирование состояний на грани нормы и патологии Москва: Медицина. 1979. [Baevskij R.M. Forecasting conditions on the verge of normality and pathology Moscow: Medicine. 1979 (In Russ.).]
2. Нестеров А.П. Первичная глаукома. Москва: Медицина. 1973. [Nesterov A.P. Primary glaucoma. Moscow: Medicine. 1973 (In Russ.).]
3. Weinreb RN, Friedman DS, Fichtner RD, et al. Risk assessment in the management of patients with ocular hypertension. *Am J Ophthalmol*. 2004; 138 (3): 458–67. doi: 10.1016/j.ajo.2004.04.054
4. Онищенко А.Л., Колбаско А.В., Исаков И.Н., Ширина М.А. Изучение причин врачебной инертности при лечении больных глаукомой. *Вестник офтальмологии*. 2013; 129 (6): 58–61. [Onishchenko A.L., Kolbasko A.V., Isakov I.N., Shirina M.A. Study on causes of ophthalmologists' inertia in glaucoma treatment. *Russian Annals of Ophthalmology*. 2013; 129 (6): 58–61 (In Russ.).]

5. Мовсисян А.Б., Куроедов А.В., Архаров М.А. и др. Эпидемиологический анализ заболеваемости и распространенности первичной открытоугольной глаукомы в Российской Федерации. *Клиническая офтальмология*. 2022; 22 (1): 3–10. [Movsisyan A.B., Kuroedov A.V., Arkharov M.A., et al. Epidemiological analysis primary open-angle glaucoma incidence and prevalence in Russia. *Russian journal of clinical ophthalmology*. 2022; 22 (1): 3–10 (In Russ.).] doi: 10.32364/2311-7729-2022-22-1-3-10
6. Егоров Е.А., Куроедов А.В., ред. Глаукома. Национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа. 2023. [Egorov E.A., Kuroedov A.V., eds. *Glaucoma. National Guidelines Moscow: GEOTAR-Media*. 2023 (In Russ.).]
7. Нероев В.В., Михайлова Л.А., Малишевская Т.Н. и др. Эпидемиология глаукомы в Российской Федерации. *Российский офтальмологический журнал*. 2024; 17 (3): 7–12. [Neroev V.V., Mikhaylova L.A., Malishevskaya T.N., et al. *Glaucoma epidemiology in the Russian Federation. Russian ophthalmological journal*. 2024; 17 (3): 7–12 (In Russ.).] doi: 10.21516/2072-0076-2024-17-3-7-12
8. Фомин Н.Е., Куроедов А.В. Диагностика глаукомы на этапе доклинической манифестации. *Клиническая офтальмология*. 2020; 20 (3): 152–8. [Fomin N.E., Kuroedov A.V. *Diagnostics of glaucoma before clinical manifestations. Clinical ophthalmology*. 2020; 20 (3): 152–8 (In Russ.).] doi: 10.32364/2311-7729-2020-20-3-152-158
9. Крылова А.А., Захарчук А.В., Кривошеина О.И. и др. Перспективы применения протеомного анализа в офтальмологии. *Клиническая офтальмология*. 2023; 23 (4): 213–8. [Krylova A.A., Zakharchuk A.V., Krivosheina O.I., et al. *Perspectives of proteomic analysis in ophthalmology. Russian journal of clinical ophthalmology*. 2023; 23 (4): 213–8 (In Russ.).] doi: 10.32364/2311-7729-2023-23-4-7
10. Fernández-Vega Cueto A, Álvarez L, García M, et al. Candidate glaucoma biomarkers: from proteins to metabolites, and the pitfalls to clinical applications. *Biology (Basel)*. 2021; 10 (8): 763. doi: 10.3390/biology10080763
11. Iomdina EN, Tikhomirova NK, Bessmertny AM et al. Alterations in proteome of human sclera associated with primary open angle glaucoma involve proteins participating in regulation of the extracellular matrix. *Molecular Vision*. 2020; 26: 623–40. <http://www.molvis.org/molvis/v26/623>
12. Lee SH, Jung JH, Park TK, et al. Proteome alterations in the aqueous humor reflect structural and functional phenotypes in patients with advanced normal-tension glaucoma. *Sci Rep*. 2022; 12: 1221. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-05273-0>
13. Hubens WHG, Mohren RJC, Liesenborghs I, et al. The aqueous humor proteome of primary open angle glaucoma: An extensive review. *Exp Eye Res*. 2020; 197: 108077. doi: 10.1016/j.exer.2020.108077
14. Самохина Н.И., Кочергин С.А., Алексеев И.Б. Диагностическое значение протеомного анализа жидкости передней камеры глаза при катаракте, первичной открытоугольной глаукоме и псевдоэкзофалиативном синдроме. *РМЖ. Клиническая офтальмология*. 2017; 1: 13–7. [Samokhina N.I., Kochergin S.A., Alekseev I.B. *Diagnostic value of proteomic analysis of the fluid of the anterior chamber of the eye in cataracts, primary open-angle glaucoma and pseudoexfoliative syndrome. Russian journal of clinical ophthalmology*. 2017; 1: 13–7 (In Russ.).] doi: 10.21689/2311-7729-2017-1-1-13-17
15. Самохина Н.И. Возможности использования протеомного анализа в диагностике офтальмопатологии (обзор литературы). *Точка зрения. Восток — Запад*. 2015; 1: 260–2. [Samokhina N.I. *Possibilities of using proteomic analysis in the diagnosis of ophthalmopathy (literature review). Point of view. East — West*. 2015; 1: 260–2 (In Russ.).]
16. Еричев В.П., Петров С.Ю., Суббот А.М. и др. Роль цитокинов в патогенезе глазных болезней. *Национальный журнал Глаукома*. 2017; 16 (1): 87–101. [Erichov V.P., Petrov S.Yu., Subbot A.M., et al. *The role of cytokines in the pathogenesis of eye diseases. National journal of glaucoma*. 2017; 16 (1): 87–101 (In Russ.).]
17. Старикова Д.И., Чурносос М.И. Современные представления о молекулярных основах этиопатогенеза первичной открытоугольной глаукомы. *Офтальмохирургия*. 2017; 3: 80–3. [Starikova D.I., Churnosov M.I. *Modern concepts of the molecular basis of etiopathogenesis of primary open-angle glaucoma. Fyodorov journal of ophthalmic surgery*. 2017; 3: 80–3 (In Russ.).]
18. Катаракта старческая. Клинические рекомендации. URL https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/284_2 (дата обращения: 01.05.2025). [Senile cataract. *Clinical recommendations*. URL https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/284_2 (access date: 05/01/2025) (In Russ.).]
19. Mo FM, Proia AD, Johnson WH, et al. Interferon γ -Inducible Protein-10 (IP-10) and Eotaxin as biomarkers in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010; 51: 4226–36. doi: 10.1167/iovs.09-3910
20. Liu B, Chen H, Johns TG, Neufeld AH. Epidermal growth factor receptor activation: an upstream signal for transition of quiescent astrocytes into reactive astrocytes after neural injury. *J Neurosci*. 2006; 26 (28): 7532–40. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1004-06.2006
21. Hu DN, Ritch R. Hepatocyte growth factor is increased in the aqueous humor of glaucomatous eyes. *J Glaucoma*. 2001; 10 (3): 152–7. doi: 10.1097/00061198-200106000-00002

22. Билецкая В.А., Липатов Д.В., Фролов М.А., Сургуч В.К., Фролов А.М. Исследование биомаркеров во влаге передней камеры глаза и стекловидного тела у пациентов с неоваскулярной глаукомой и сахарным диабетом. *Национальный журнал Глаукома*. 2022; 21 (1): 15–21. [Biletskaya V.A., Lipatov D.V., Frolov M.A., et al. Investigation of biomarkers in the moisture of the anterior chamber of the eye and vitreous body in patients with neovascular glaucoma and diabetes mellitus. *National journal of Glaucoma*. 2022; 21 (1): 15–21 (In Russ.)]. doi: 10.53432/2078-4104-2022-21-1-15-21
23. Sprague AH, Khalil RA. Inflammatory cytokines in vascular dysfunction and vascular disease. *Biochem Pharmacol*. 2009; 78 (6): 539–52. doi.org/10.1016/j.bcp.2009.04.029
24. Chono I, Miyazaki D, Miyake H, et al. High interleukin-8 level in aqueous humor is associated with poor prognosis in eyes with open angle glaucoma and neovascular glaucoma. *Sci Rep*. 2018; 8: 14533. doi: 10.1038/s41598-018-32725-3
25. Zhou X, Li F, Kong L, Tomita H, et al. Involvement of inflammation, degradation, and apoptosis in a mouse model of glaucoma. *J Biol Chem*. 2005; 280 (35): 31240–8. doi: 10.1074/jbc.M502641200
26. Dufour JH, Dziejman M, Liu MT, et al. IFN-gamma-inducible protein 10 (IP-10; CXCL10)-deficient mice reveal a role for IP-10 in effector T cell generation and trafficking. *J Immunol*. 2002; 168 (7): 3195–204.
27. Lv J, Gao R, Wang Y, et al. Protective effect of leukemia inhibitory factor on the retinal injury induced by acute ocular hypertension in rats. *Exp Ther Med*. 2022; 25 (1): 19. doi: 10.3892/etm.2022.11717
28. Zhang Y, Zhao G. Association between monocyte chemotactic protein 1 variants and age-related macular degeneration onset among Chinese people. *Med Sci Monit*. 2020;26: e921584. doi: 10.12659/MSM.921584
29. Tamhane M, Cabrera-Ghayouri S, Abelian G, Viswanath V. Review of biomarkers in ocular matrices: Challenges and opportunities. *Pharm Res*. 2019; 36 (3): 40. doi: 10.1007/s11095-019-2569-8
30. Marquez-Curtis LA, Janowska-Wieczorek A. Enhancing the migration ability of mesenchymal stromal cells by targeting the SDF-1/CXCR4 axis. *Biomed Res Int*. 2013; 2013: 561098. doi: 10.1155/2013/561098
31. Johnson TV, Bull ND, Martin KR. Stem cell therapy for glaucoma: possibilities and practicalities. *Expert Rev Ophthalmol*. 2011; 6 (2): 165–74. doi: 10.1586/eop.11.3

Вклад авторов в работу: А.В. Куроедов — концепция и дизайн исследования, написание и редактирование статьи; Д.В. Григорьев — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка данных; А.В. Петрова, Ж.Г. Оганезова — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка данных, написание статьи; В.В. Городничий, С.А. Зубашева — сбор и статистическая обработка данных, написание и редактирование статьи; А.В. Ершов — сбор и обработка данных.

Authors' contribution: A.V. Kuroedov — study concept and design, writing and editing of the article; D.V. Grigoriev — study concept and design, data collection and processing; A.V. Petrova, J.G. Oganezova — study concept and design, data collection and processing, writing of the article; V.V. Gorodnichy, S.A. Zubasheva — data collection and statistical processing, writing and editing of the article; A.V. Ershov — data collection and processing.

Поступила: 07.06.2025. Переработана: 28.07.2025. Принята к печати: 21.08.2025
 Originally received: 07.06.2025. Final revision: 28.07.2025. Accepted: 21.08.2025

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

¹ ФКУ ЦВКГ им. П.В. Мандрыка МО РФ, ул. Б. Оленья, д. 8а, Москва, 107014, Россия

² ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский университет), ул. Островитянова, д. 1, Москва, 117997, Россия

³ ФГБНУ «МГНЦ», ул. Москворечье, д. 1, Москва, 115522, Россия

Александр Владимирович Куроедов — д-р мед. наук, профессор, начальник офтальмологического центра (с дневным стационаром)¹, заведующий кафедрой офтальмологии², ORCID 0000-0001-9606-0566
Дмитрий Владимирович Григорьев — канд. мед. наук, начальник отделения¹, ORCID 0000-0002-9483-9514

Алина Валерьевна Петрова — врач-офтальмолог¹, ORCID 0009-0008-4336-9242

Виталий Владимирович Городничий — канд. мед. наук, врач-офтальмолог¹, ORCID 0000-0002-7276-5753

Жанна Григорьевна Оганезова — канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры офтальмологии² и офтальмогенетики³, ORCID 0000-0002-4437-9070

ФГБУ «9-й Лечебно-диагностический центр» Министерства обороны России, ул. Б. Пироговская, д. 15/18, стр. 1, Москва, 119021, Россия

Светлана Александровна Зубашева — канд. мед. наук, врач-офтальмолог, ORCID 0000-0002-6859-8040

ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, Рахмановский пер, д. 3, Москва, ГСП-4, 127994, Россия

Антон Валерьевич Ершов — д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник, ORCID 0000-0001-5758-8552

Для контактов: Александр Владимирович Куроедов, akuroyedov@hotmail.com

¹ Mandryka Central Clinical Military Hospital, 8A, Bolshaya Olenya St., Moscow, 107014, Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University, 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

³ Institute of Higher and Additional Professional Education, Research Center for Medical Genetics, 1, Moskvorechye St., Moscow, 115522, Russia

Alexandr V. Kuroyedov — Dr. of Med. Sci., professor, head of ophthalmological center¹, head of chair of ophthalmology², ORCID 0000-0001-9606-0566

Dmitriy V. Grigoryev — Cand. of Med. Sci., head of the ophthalmological department¹, ORCID 0000-0002-9483-9514

Alina V. Petrova — ophthalmologist¹, ORCID 0009-0008-4336-9242

Vitaliy V. Gorodnichy — Cand. of Med. Sci., ophthalmologist¹, ORCID 0000-0002-7276-5753

Janna G. Oganezova — Cand. of Med. Sci., associate professor of chair of ophthalmology² and chair of ophthalmogenetics³, ORCID 0000-0002-4437-9070

Treatment and Diagnostic Center #9, 15/18, Bldg. 1, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119021, Russia

Svetlana A. Zubasheva — Cand. of Med. Sci., ophthalmologist, ORCID 0000-0002-6859-8040

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 3 Rakhmanovsky Lane, Moscow, GSP-4, 127994, Russia

Anton V. Ershov — Dr. of Med. Sci., leading researcher, ORCID 0000-0001-5758-8552

For contacts: Alexandr V. Kuroyedov, akuroyedov@hotmail.com

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2025-18-4-128-131>



Случаи врожденного двустороннего анофтальма у детей

Т.Р. Калашникова¹, Н.Н. Синецкая², Т.В. Гаврилова³✉

¹ ГБУЗ Пермского края «Городская клиническая поликлиника № 2», ул. Братьев Игнатовых, д. 3, Пермь, 614066, Россия

² ГБУЗ Пермского края «Краевая больница им. Е.А. Вагнера», поликлиника № 2, ул. Ломоносова, д. 102, Березники, 618419, Россия

³ ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, ул. Петропавловская, д. 26, Пермь, 614000, Россия

*Представлены два клинических случая врожденного двустороннего анофтальма, ассоциированного с системными и синдромными заболеваниями у детей, находящихся под постоянным наблюдением в паллиативном интернате Пермского края в течение трех лет. Детям в настоящее время показана только гигиена конъюнктивальной полости, так как с учетом билатеральности врожденной патологии, отсутствия ранее проведенного протезирования, а вследствие этого деформации костных и мягких стенок орбиты, а также наличия тяжелой неврологической патологии ступенчатое протезирование и хирургическое лечение в настоящий момент невозможны. **Заключение.** Описанные клинические случаи врожденного двустороннего анофтальма подтверждают важность раннего предупреждения развития аномалий. Поскольку глазное яблоко закладывается еще на 9-й неделе внутриутробного развития, то и предупреждение возникновения этих пороков развития должно проводиться еще на этапе планирования беременности. В первую очередь это необходимо в семьях, где супруги имеют врожденную патологию органа зрения.*

Ключевые слова: врожденный двусторонний анофтальм; дети; неврологическая патология

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Калашникова Т.Р., Синецкая Н.Н., Гаврилова Т.В. Случаи врожденного двустороннего анофтальма у детей. Российский офтальмологический журнал. 2025; 18 (4):128-31. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2025-18-4-128-131>

Cases of congenital bilateral anophthalmos in children

Tatiana R. Kalashnikova¹, Nelly N. Sineckaya², Tatiana V. Gavrilova³✉

¹ Perm Krai City Clinical Outpatient Clinic No. 2, 3, Bratyev Ignatovykh St., Perm, 614066, Russia

² Perm Krai Regional Hospital named after E.A. Wagner, Outpatient Clinic No. 2, 102, Lomonosov St., Berezniki, 618419, Russia

³ Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner, 26, Petropavlovskaya St., Perm, 614000, Russia
gavrilova.tv@mail.ru

*Two clinical cases of congenital bilateral anophthalmia associated with systemic and syndromic diseases in children undergoing continuous observation at a palliative care facility in the Perm Territory for three years are presented. Currently, only conjunctival hygiene is indicated for these children. Given the bilateral nature of the congenital pathology, the lack of previous prosthetics, and the resulting deformation of the bony and soft walls of the orbit, as well as the presence of severe neurological pathology, step-by-step prosthetics and surgical treatment are currently impossible. **Conclusion.** These clinical cases of congenital bilateral anophthalmia confirm the importance of early prevention of anomalies. Since the eyeball is formed during the 9th week of intrauterine development, the prevention of these malformations should be undertaken during pregnancy planning. This is especially necessary in families where both spouses have congenital visual pathology.*

Keywords: congenital bilateral anophthalmia; children; neurological pathology

Conflict of interests: none.

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

For citation: Kalashnikova T.R., Sineckaya N.N., Gavrilova T.V. Cases of congenital bilateral anophthalmos in children. Russian ophthalmological journal. 2025; 18 (4): 128-31 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2025-18-4-128-131>

Врожденный анофтальм — отсутствие глазного яблока, сопровождающееся аномалиями век. Частота встречаемости данного заболевания (врожденный анофтальм и микрофтальм) в разных странах варьирует от 1 до 2,1 на 10 тыс., его регистрируют у 0,4% больных с детской офтальмопатологией [1].

При этом врожденный характер в структуре данной патологии выявляется в 2,5% случаев [2]. Описания случаев врожденного анофтальма в литературе малочисленны. Так, в монографии И.А. Филатовой [2] приводятся данные лаборатории пластической хирургии и глазного протезирования НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца за 13 лет (с 1991 по 2003 г.): из наблюдаемых 358 пациентов с врожденной патологией (анофтальм, микрофтальм) двусторонний врожденный анофтальм был в 12 случаях, что составляет 3,4%.

Хромосомные аномалии, ассоциированные с анофтальмом или микрофтальмом, как правило, связаны с различными сопутствующими заболеваниями и приводят к возникновению специфических синдромов [3]. Причинами возникновения врожденного анофтальма являются наследственно-генетические, внутриутробные воспалительные процессы (корь, краснуха, опоясывающий лишай и т. д.) и внутриутробные дегенеративные процессы (амниотические тяжи) [1].

Выделяют два типа врожденного анофтальма: истинный и мнимый. При истинном анофтальме, встречающемся крайне редко, у ребенка отсутствует не только глазное яблоко, но и зрительный нерв, хиазма, наружное коленчатое тело и остальные части зрительного пути. Он наблюдается при недоразвитии переднего мозга или в тех случаях, когда зрительный пузырь не отшнуровался от мозга или не превратился в глазной бокал. Орбита, веки, глазная щель, конъюнктивальная полость резко уменьшены в размерах.

Мнимый анофтальм бывает двух типов. Первый отмечается при задержке развития на стадии инвагинации вторичного глазного бокала. Для второго типа характерно наличие частично дифференцированных эктодермальных структур, однако клинически глазного яблока в орбите нет [2].

Т.В. Судовская и соавт. [4] выделяют следующие виды врожденного анофтальма у детей: анофтальм без патологии орбиты; анофтальм в сочетании с колобомами оболочек и кистами орбиты; анофтальм при системных и синдромных заболеваниях.

Клиническая картина при истинном и мнимом анофтальме, а также при микрофтальме с наличием зачатка глазного яблока идентична. В орбите отсутствует глазное яблоко, хотя при инструментальных методах исследования может быть обнаружен его зачаток. При врожденном анофтальме конъюнктивальная полость уменьшена, чаще имеет коническую форму, также характерно типичное строение век: глазная щель укорочена, складка верхнего века отсутствует, есть внутренний эпикантус, заворот век [1]. Врожденный анофтальм является причиной задержки роста и формирования костной орбиты.

К инструментальным методам обследования при анофтальме относятся рентгенография, ультразвуковое исследование орбиты и компьютерная томография.

Немедикаментозное лечение считают основным в первые годы жизни. Оно заключается в ступенчатом протезировании орбиты протезами возрастающей величины. Протезирование следует начинать как можно раньше — с первого месяца жизни пациента.

Проводится гигиена конъюнктивальной полости растворами антисептиков (бензилдиметил-миристоиламинопропиламмоний 0,01%, хлоргексидин 0,05%), а также обработка протезов [1]. В первые годы жизни противопоказано хирургическое лечение; к нему можно переходить, когда исчерпаны возможности протезирования, но целесообразно отложить его до 7–8-летнего возраста [1].

Реабилитация пациентов с врожденным анофтальмом заключается в исправлении косметического дефекта и профилактике прогрессирующей асимметрии лица за счет коррекции роста костей орбиты [5].

По данным И.А. Филатовой [2], пациентам с врожденным анофтальмом первичное протезирование выполняется в возрасте от 1 мес до 20 лет. Во всех случаях первичное протезирование затруднено из-за резко уменьшенной в размере полости и ригидной узкой глазной щели.

ЦЕЛЬ работы — представить клинические случаи врожденного двустороннего анофтальма у детей.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проанализированы два случая врожденного двустороннего анофтальма у детей, находящихся под постоянным наблюдением в паллиативном интернате Пермского края в течение трех лет (2021–2024 гг.). Осмотр детей данного учреждения офтальмологом городской поликлиники проводится в рамках диспансерного наблюдения 1 раз в год.

Клинический случай 1. Ребенок Д., 2011 г. р., поступил в интернат в 2021 г. в возрасте 10 лет с диагнозом: «врожденный двусторонний анофтальм, ассоциированный с тяжелой неврологической патологией (резидуально-органическое поражение головного мозга, задержка психомоторного и речевого развития, атактический синдром, GMFCS III, нарушение функции тазовых органов тяжелой степени)».

Из анамнеза установлено, что ребенок от пятой беременности, которой предшествовало три медицинских аборта. У обоих родителей низкий социальный статус (страдают алкоголизмом); патологии со стороны органа зрения не было. Мать на протяжении всей беременности курила. Беременность протекала на фоне угрозы прерывания, гестоза, хронического пиелонефрита. Роды вторые, в сроке 37–38 нед, слабость родовой деятельности. Состояние новорожденного по шкале Апгар — 8/9 баллов. Масса при рождении — 3660 г, длина — 52 см, окружность головы — 36 см, окружность грудной клетки — 34 см. В возрасте 3 нед консультирован главным внештатным офтальмологом г. Перми, заключение: «врожденный двусторонний анофтальм». Консультирован хирургом краевой клинической детской больницы г. Перми (КДКБ), заключение: «гемангиома лба, двусторонняя гине-

комастия, пупочная грыжа». Далее в течение 10 лет проживал с матерью, у врачей не наблюдался. Отец умер в 2014 г., мать умерла в 2020 г. После смерти матери был направлен в паллиативный интернат.

Состояние ребенка по совокупности заболеваний средней тяжести. Неврологический статус: сознание ясное. На осмотр реагирует негативно: кричит, двигательное возбуждение, кусает руки. Голову удерживает. Двусторонний анофтальм. Слух сохранен. Обращенную речь понимает частично на бытовом уровне, выполняет простые просьбы: «сядь», «держи кружку», «пойдем». Своя речь представлена отдельными труднопонятными словами. Самостоятельно садится, но на ноги самостоятельно не встает. Хорошо сидит на стуле, ходит с поддержкой. Активные, пассивные движения в конечностях в полном объеме. Тонус в конечностях сохранен. С посторонней помощью с поддержкой за руку ходит в пределах комнаты. Походка неуверенная на широкой основе.

В октябре 2021 г. осмотрен офтальмологом КДКБ г. Перми, заключение: «врожденный двусторонний анофтальм». Объективно: с двух сторон глазная щель резко укорочена до $\frac{1}{2}$ от длины здорового глаза, ее раскрытие резко затруднено; заворот верхнего века, пальпебральная складка отсутствует, ресницы верхнего века направлены в конъюнктивальную полость, конъюнктивальная полость в виде небольшой щели между веками, своды не дифференцируются; конъюнктив физиологической окраски, скудное слизистое отделяемое (рисунок). Рекомендована гигиена конъюнктивальной полости. Протезирование не показано.

Ребенок является инвалидом детства. При достижении возраста 18 лет будет проходить освидетельствование в бюро медико-социальной экспертизы для установления группы инвалидности.

Клинический случай 2. Ребенок В., 2016 г. р., поступил в интернат в 2021 г. в возрасте 4 лет. Кроме основной тяжелой неврологической патологии (врожденный порок развития головного мозга, вариант аномалии Денди — Уокера, агенезия червя мозжечка, агенезия мозолистого тела, вентрикулоасимметрия, грубая задержка психомоторного развития, тяжелая умственная отсталость на фоне хромосомного заболевания, синдром Коена, пальпеброокулярный), имеется врожденный двусторонний анофтальм.

Из анамнеза установлено, что мальчик от первой беременности, протекавшей на фоне гипотиреоза, анемии, гестационной артериальной гипертензии, ОРВИ у матери в сроке 24 нед, маловодия, недостаточности пуповинного кровотока II степени. Роды в сроке 39 нед путем кесарева сечения в нижнем сегменте, околоплодные воды зеленые, задние — геморрагические. Ребенок родился с низкой массой тела — 2100 г, длиной 46 см. Состояние по шкале Апгар — 6/7 баллов. Вследствие дыхательной недостаточности сразу после рождения переведен в отделение реанимации новорожденных. С момента рождения обследовался и находился

на неоднократном стационарном лечении в профильных медицинских учреждениях.

В возрасте 1 мес проведено МРТ-исследование головного мозга, получена картина аномалии развития головного мозга: агенезия мозолистого тела, червя мозжечка, вариант аномалии Денди — Уокера. Вентрикуломегалия. Анофтальм двусторонний.

В январе 2017 г. обоим родителям проведено кариологическое исследование, по которому хромосомной патологии не выявлено.

В возрасте 4 мес ребенок консультирован генетиком, заключение: «синдром Коена пальпеброокулярный, врожденный порок развития головного мозга».

В октябре 2021 г. осмотрен офтальмологом КДКБ г. Перми, заключение: «двусторонний врожденный анофтальм». Рекомендована гигиена конъюнктивальной полости. Протезирование не показано.

Родители ребенка живы, у обоих — врожденная офтальмопатология. У матери — аниридия, амблиопия высокой степени обоих глаз. У отца — врожденный горизонтальный нистагм, амблиопия высокой степени обоих глаз.

В настоящее время общее состояние ребенка по совокупности заболеваний стабильно тяжелое. Неврологический статус: на осмотр реагирует положительными эмоциями, поворачивает голову в сторону говорящего. Питание протертой пищей с ложки, пьет из кружки. Самостоятельно сидит, стоит при опоре, ходит при поддержке за руки, неуверенно, быстрая смена настроения. Реагирует на звук, голос (оживляется), активной речи нет, произносит отдельные звуки. Контакт малоинформативный. Моторная речь не развита. Обращенную речь не понимает. Обоняние не нарушено. Активные движения умеренно ограничены, пассивные движения ограничены в тазобедренных суставах. Тонус в конечностях сохранен. Самостоятельно поворачивается в кровати на бок, сидит, стоит при опоре, ходит при поддержке за руки на небольшие расстояния, неуверенно. Походка атактическая на широкой основе.

Объективно: двусторонний анофтальм, глазная щель с обеих сторон резко укорочена до $\frac{1}{2}$ от длины здорового глаза, ее раскрытие резко затруднено; заворот нижнего века, пальпебральная складка отсутствует, ресницы нижнего века направлены в конъюнктивальную полость, конъюнктивальная полость конусовидной формы со сглаженными сводами; конъюнктив физиологической окраски, скудное слизистое отделяемое. Ребенок является инвалидом детства. При достижении возраста 18 лет будет проходить освидетельствование в бюро медико-социальной экспертизы для установления группы инвалидности.

ОБСУЖДЕНИЕ

Представлены два клинических случая врожденного двустороннего анофтальма, ассоциированного с системными и синдромными заболеваниями. Учитывая отсутствие резкого уменьшения в размерах орбиты, глазной щели, а также отсутствие недоразвития переднего мозга и крайне редкую встречаемость истинного анофтальма, можно предположить, что в представленных клинических случаях имеется мнимый анофтальм. Детям показана только гигиена конъюнктивальной полости, так как с учетом билатеральности врожденной патологии, отсутствия ранее применяемого протезирования, а вследствие этого



Рисунок. Двусторонний анофтальм у ребенка 13 лет
Figure. Bilateral anophthalmos in a 13-year-old child

деформирования костных и мягких стенок орбиты, а также тяжелой неврологической патологии ступенчатое протезирование и хирургическое лечение в настоящий момент невозможны.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Описанные клинические случаи врожденного двустороннего анофтальма подтверждают важность раннего предупреждения развития аномалий. Поскольку глазное яблоко закладывается на 9-й неделе внутриутробного развития, то и предупреждение возникновения этих пороков развития должно проводиться еще на этапе планирования беременности. В первую очередь это необходимо в семьях, где супруги имеют врожденную патологию органа зрения.

Литература/References

1. Филатова И.А. Врожденные и приобретенные аномалии развития и положения век. Врожденный анофтальм и микрофтальм. В кн.: Аветисов С. Э., ред. Офтальмология: национальное руководство. Издательство: Москва, ГЭОТАР-Медиа; 2018: 315–8. [Filatova I.A. Congenital

and acquired anomalies of the development and position of the eyelids. In: Avetisov S.E., ed. Congenital anophthalmos and microphthalmos. Ophthalmology: national guidelines. Publisher: Moscow, GEOTAR-Media; 2018: 315–8 (In Russ.).]

2. Филатова И.А. Анофтальм. Патология и лечение. Издательство: Москва, Медицина; 2007. [Filatova I.A. Anophthalmos. Pathology and treatment. Publisher: Moscow, Medicine; 2007 (In Russ.).]
3. Verma AS, Fitzpatrick DR. Anophthalmia and microphthalmia. *Orphanet J Rare Dis.* 2007; 2–47. doi: 10.1186/1750-1172-2-47
4. Судовская Т.В., Филатова И.А., Киселева Т.Н., Бобровская Ю.А., Кокоева Н.Ш. Клинико-анатомические особенности врожденного микрофтальма и анофтальма у детей и консервативные методы реабилитации. *Вестник офтальмологии.* 2016; 3: 4–9. [Sudovskaya T.V., Filatova I.A., Kiseleva T.N., Bobrovskaya Yu.A., Kokoev N.S. Clinical and anatomical features of congenital microphthalmos and anophthalmos in children and conservative methods of rehabilitation. *Vestnik oftal'mologii.* 2016; 3: 4–9 (In Russ.).] doi: 10.17116/oftalma201613234-9
5. Филатова И.А. Оптимальный подход к реабилитации пациентов с врожденным анофтальмом и микрофтальмом. *Российская педиатрическая офтальмология.* 2014; 9 (2): 44–8. [Filatova I.A. The optimal approach to the rehabilitation of patients with congenital anophthalmos and microphthalmos. *Russian pediatric ophthalmology.* 2014; 9 (2): 44–8 (In Russ.).] doi: 10.17816/poj.2014.9.2

Вклад авторов в работу: Т.Р. Калашникова — сбор данных, написание статьи; Н.Н. Синецкая — написание статьи; Т.В. Гаврилова — разработка концепции и редактирование статьи.

Authors' contribution: T.R. Kalashnikova — data collection, writing of the article; N.N. Sinetskaya — writing of the article; T.V. Gavrilova — concept development and editing of the article.

Поступила: 05.06.2024. Переработана: 14.06.2024. Принята к печати: 16.06.2024
Originally received: 05.06.2024. Final revision: 14.06.2024. Accepted: 16.06.2024

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

ГБУЗ Пермского края «Городская клиническая поликлиника № 2», ул. Братьев Игнатовых, д. 3, Пермь, 614066, Россия

Татьяна Равилевна Калашникова — врач-офтальмолог

ГБУЗ Пермского края «Краевая больница им. Е.А. Вагнера», поликлиника № 2, ул. Ломоносова, д. 102, Березники, 618419, Россия

Нэлли Николаевна Синецкая — врач-офтальмолог

ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава РФ, ул. Петропавловская, д. 26, Пермь, 614000, Россия

Татьяна Валерьевна Гаврилова — член-корр РАН, д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой офтальмологии

Для контактов: Татьяна Валерьевна Гаврилова, gavrilova.tv@mail.ru

Perm Krai City Clinical Outpatient Clinic No. 2, 3, Brat'yev Ignatovykh St., Perm, 614066, Russia

Tatiana R. Kalashnikova — ophthalmologist

Perm Krai Regional Hospital named after E.A. Wagner, Outpatient Clinic No. 2, 102, Lomonosov St., Berezniki, 618419, Russia

Nelly N. Sineckaya — ophthalmologist

Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner, 26, Petropavlovskaya St., Perm, 614000, Russia

Tatiana V. Gavrilova — corresponding member of Russian Academy of Sciences, Dr. of Med. Sci., professor, head of chair of ophthalmology

For contacts: Tatyana V. Gavrilova, gavrilova.tv@mail.ru

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2025-18-4-132-138>



Применение субтенонового введения рекомбинантной проурокиназы (Гемаза) комбинированно с интравитреальным введением ингибитора неоангиогенеза (Эйлеа) в лечении массивного субретинального кровоизлияния при неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации. Клинический случай

М.Т. Микаилова¹✉, С.И. Закиева^{1,2}, М.М. Магомедова^{1,2}

¹ ГБУ НКО «Дагестанский центр микрохирургии глаза» Минздрава РД, ул. М. Халилова, д. 12/2, Каспийск, Республика Дагестан, 368300, Россия

² ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России, пл. Ленина, д. 1, Махачкала, Республика Дагестан, 367000, Россия

Представлено описание клинического случая неоваскулярной формы возрастной макулярной дегенерации, осложненной субретинальным кровоизлиянием, и анализ эффективности малоинвазивного комбинированного лечения, включавшего субтеноновую инъекцию рекомбинантной проурокиназы (гемаза) одновременно с интравитреальной инъекцией ингибитора неоангиогенеза (эйлеа). В результате лечения в кратчайший срок (1 мес) достигнута значимая положительная динамика — полная резорбция кровоизлияния, повышение остроты зрения, что позволило отсрочить или полностью исключить полостную хирургию.

Ключевые слова: субретинальное кровоизлияние; рекомбинантная проурокиназа; ингибитор неоангиогенеза; субтеноновая инъекция; интравитреальная инъекция

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Микаилова М.Т., Закиева С.И., Магомедова М.М. Применение субтенонового введения рекомбинантной проурокиназы (Гемаза) комбинированно с интравитреальным введением ингибитора неоангиогенеза (Эйлеа) в лечении массивного субретинального кровоизлияния при неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации. Клинический случай. Российский офтальмологический журнал. 2025; 18 (4): 132-8. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2025-18-4-132-138>

Sub-tenon's injection of recombinant prourokinase (Hemase) combined with intravitreal injection of a neoangiogenesis inhibitor (Eylea) in the treatment of massive subretinal hemorrhage in neovascular age-related macular degeneration. A clinical case

Maysarat T. Mikailova¹✉, Savat I. Zakieva^{1,2}, Maryam M. Magomedova^{1,2}

¹Dagestan Center for Eye Microsurgery, 12/2, M. Khalilova St., Kaspiysk, Republic of Dagestan, 368300, Russia

²Dagestan State Medical University, 1 Lenin Square, Makhachkala, Republic of Dagestan, 367000, Russia
mikailova83@bk.ru

This paper describes a clinical case of neovascular age-related macular degeneration complicated by subretinal hemorrhage and analyzes the effectiveness of minimally invasive combination treatment, which included a sub-Tenon injection of recombinant prourokinase (Hemase) simultaneously with an intravitreal injection of a neoangiogenesis inhibitor (Eylea). This treatment resulted in significant positive results within a short period of time (1 month), including complete hemorrhage resorption and improved visual acuity, which made it possible to postpone or completely avoid open surgery.

Keywords: subretinal hemorrhage; recombinant prourokinase; neoangiogenesis inhibitor; subtenone injection; intravitreal injection

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

Financial disclosure: no authors have a financial interest in the presented materials and methods.

For citation: Mikailova M.T., Zakieva S.I., Magomedova M.M. Sub-Tenon's injection of recombinant prourokinase (Hemase) combined with intravitreal injection of a neoangiogenesis inhibitor (Eylea) in the treatment of massive subretinal hemorrhage in neovascular age-related macular degeneration. A clinical case. Russian ophthalmological journal. 2025; 18 (4): 132-8 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2025-18-4-132-138>

Возрастная макулярная дегенерация (ВМД) характеризуется необратимым прогрессирующим поражением центральной фотоактивной зоны сетчатки и является одной из нозологических форм, наиболее часто вызывающих потерю зрения среди населения развитых стран мира [1]. В России заболеваемость ВМД составляет более 15 на 1000 населения. В структуре первичной инвалидности по ВМД больные в трудоспособном возрасте составляют 21 %, а в пенсионном возрасте — 32 % [2].

Эффективность субтенонового введения препаратов была подтверждена еще А.П. Нестеровым и С.Н. Басинским [3] в 1991 г. Экспериментальные исследования показали, что введенный в теноново пространство радиофармпрепарат обнаруживается в склере, хориоиде, сетчатке, стекловидном теле и зрительном нерве, и создает значительную концентрацию лекарств внутри глаза (до 30 % от содержания препарата в склере). При парабулбарном и ретробулбарном введении радиофармпрепаратов активность изотопов исчезает в среднем через 22 мин. Объясняется это тем, что терапевтическая концентрация в пораженных тканях создается всего на 20–30 мин, так как основная часть препаратов попадает в богатые сосудами ткани орбиты и с кровью быстро уходит от глаза. При субтеноновом введении препарат более длительное время удерживается у глазного яблока теноновой капсулой, где практически нет сосудов, терапевтическая концентрация сохраняется более продолжительное время. Как правило, методика субтенонового введения лекарственных средств применяется при лечении ВМД (при влажной форме — глюкокортикостероиды, при сухой — пептидные

биорегуляторы), диабетической ретинопатии, заболеваниях зрительного нерва, при проведении анестезии, заболеваниях сосудистой оболочки.

В XX в. появился новый способ введения лекарственных препаратов — интравитреальный (ИВВ). При таком способе введения препарат вводится непосредственно в полость глаза (в стекловидное тело), что позволяет длительно сохранить его концентрацию непосредственно в очаге поражения. Гематоретинальный барьер в этом случае работает в обратном направлении и позволяет постепенно высасываться лекарству, сохраняя его в глазу от 2 нед до 2 мес. Безусловно, наиболее эффективным в плане адресной доставки и создания терапевтической концентрации в стекловидном теле и сетчатке является введение лекарств непосредственно в полость глаза, но такой способ оправдан только в тех случаях, когда другие методы лечения не дают эффекта. Интравитреальные инъекции (ИВИ) относятся к революционным методам лечения целого ряда заболеваний, таких как ВМД (влажная форма), макулярный отек при пролиферативной диабетической ретинопатии и окклюзиях вен сетчатки, воспалительные заболевания сосудистой оболочки, осложненная миопия. Впервые ИВИ начали использовать в 1911 г. как способ лечения отслойки сетчатки путем введения воздуха в витреальную полость. В дальнейшем ИВИ применялись для лечения эндофтальмита, цитомегаловирусного ретинита, отслоек сетчатки [4]. Препаратами, применяемыми путем интравитреального введения являются антибиотики, фибринолитики, суспензии глюкокортикостероидов, противогрибковые, противовирусные, анти-VEGF препараты.

Опасным осложнением ИВИ в раннем послеоперационном периоде является потеря зрения в результате сосудистых нарушений на фоне повышения внутриглазного давления (ВГД). Введение дополнительного объема жидкости или газа неизбежно приводит к повышению ВГД на 2,4–38,3% [5]. В большинстве случаев повышение ВГД после введения 0,05 мл носит транзиторный характер и снижается до безопасного уровня в течение 15–30 мин без парацетамола [6, 7]. Есть указания на то, что анти-VEGF препараты, как мономерные антитела, агрегированные протеины или другие соединения с высоким молекулярным весом, могут приводить к воспалительной реакции в трабекулярной сети с последующим повышением ВГД, и для его снижения могут потребоваться специальные действия [8, 9]. В целях профилактики повышения ВГД в послеоперационном периоде всем пациентам назначаются гипотензивные препараты сроком на 2 нед.

К современным методам лечения субретинального кровоизлияния также относится витрэктомия (ВЭ). J. Hillenkam и соавт. [10] показали, что субретинальное кровоизлияние при ВМД или микроаневризмах можно более успешно лечить с помощью комбинации ВЭ и ИВВ тканевого активатора плазминогена, бевацизумаба или газовой тампонады, чем при более инвазивных хирургических подходах. Описано также применение хирургического лечения массивных субретинальных кровоизлияний с автоматизированной субретинальной инъекцией препарата гемазы и стерильного воздуха после проведения стандартной ВЭ [11].

ЦЕЛЬ работы — описание клинического случая и анализ результатов применения малоинвазивного комбинированного метода лечения нВМД, осложненной субретинальным кровоизлиянием.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

К нам обратилась пациентка Г., 1951 г. р. (72 года), с жалобами на резкое снижение зрения правого глаза, отсутствие предметного зрения левого глаза, ранее лечение и обследование не проходила. Офтальмологический статус на момент обращения: Visus OD 0,04 с sph +2,0D = 0,1; OS 0,01 н/к. Авторефрактометрия: OD sph +2,75 D cyl –0,75D ax 105°; OS sph +3,5D cyl –1,5D ax 110°. ВГД OD 18 мм рт. ст., OS 16 мм рт. ст. Биомикроскопия: OD спокоен, роговица

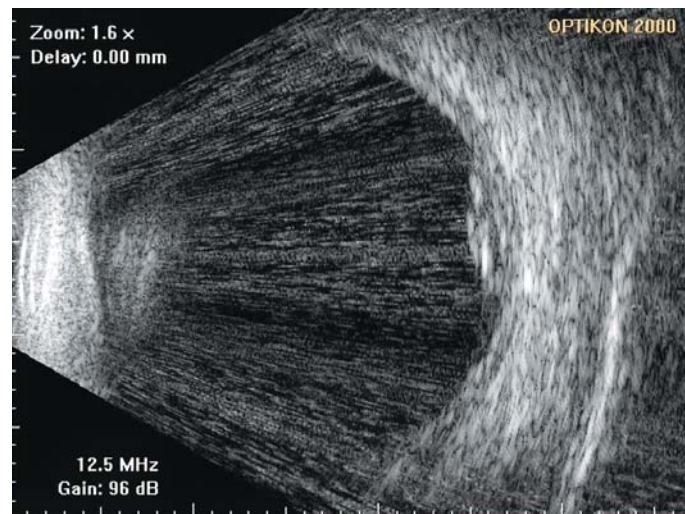


Рис. 1. В-скан пациентки до лечения
Fig. 1. B-scan of the patient before treatment

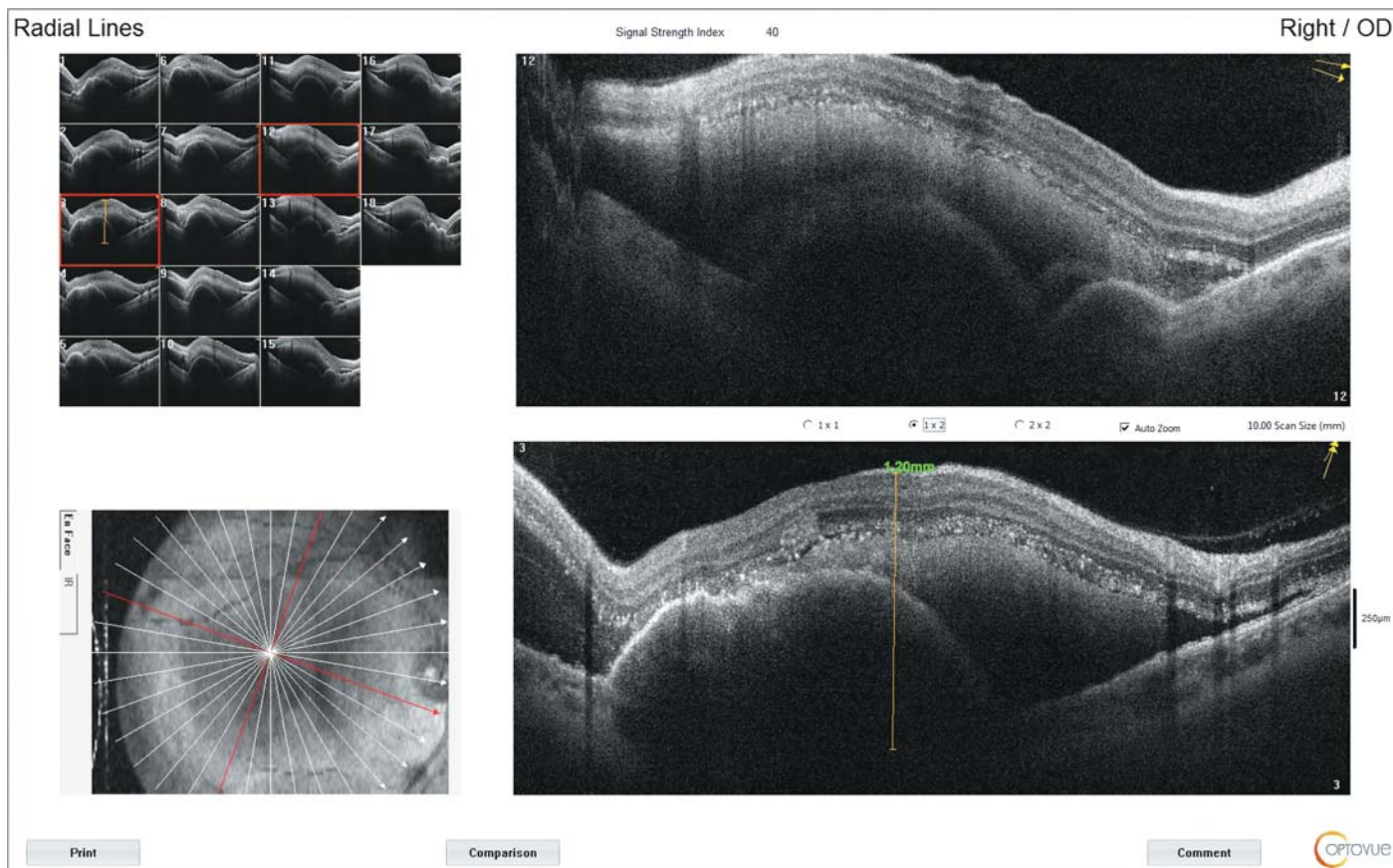


Рис. 2. ОКТ правого глаза пациентки до лечения
Fig. 2. OCT of the patient's right eye before treatment

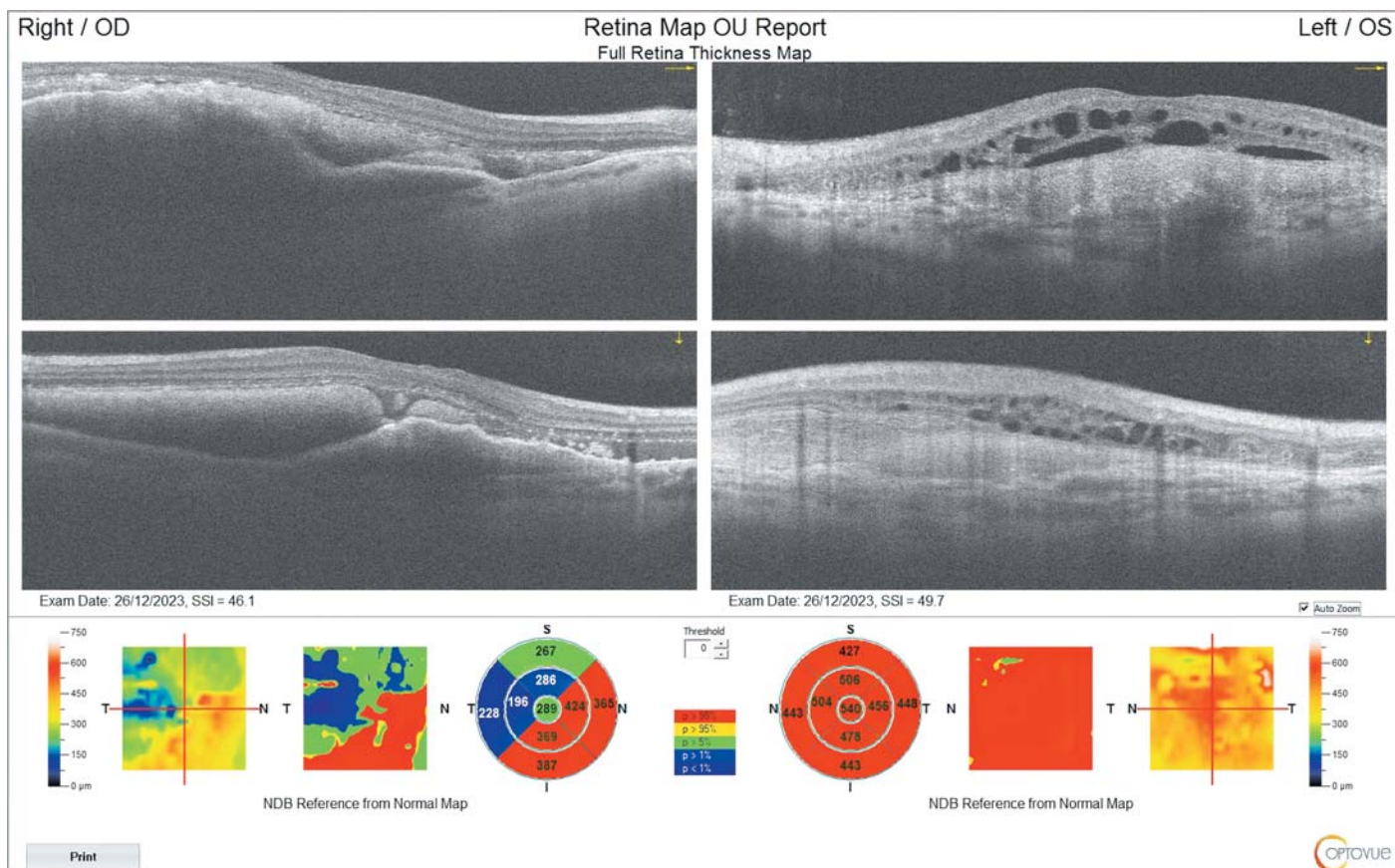


Рис. 3. ОКТ обоих глаз до лечения
Fig. 3. OCT OU before treatment

прозрачная, передняя камера средней глубины, зрачок на свет реагирует, хрусталик — начальные помутнения. Глазное дно: диск зрительного нерва (ДЗН) бледно-розовый, границы четкие, артерии сужены, вены полнокровные, извитые, в макулярной зоне (МЗ) обширное субретинальное кровоизлияние D ~3ДД, проминирующее в стекловидное тело (СТ), твердые экссудаты. Периферия без очаговой патологии. OS спокоен, роговица прозрачная, передняя камера средней глубины, зрачок на свет реагирует, хрусталик — начальные помутнения. Глазное дно: ДЗН бледно-розовый, границы четкие, артерии сужены, вены полнокровные, извитые, МЗ — субретинальный фиброз. Периферия без очаговой патологии. По данным периметрии OD определяется абсолютная центральная скотома до 15°.

Ультразвуковое обследование (В-сканирование): OD — глазное яблоко правильной формы, эхогенность вещества хрусталика повышена. Единичные гиперэхогенные включения в СТ, без фиксации к сетчатке. В заднем полюсе в проекции МЗ определяется проминенция с гиперэхогенным содержимым, высотой ~3 мм (рис. 1). OS — глазное яблоко правильной формы, эхогенность вещества хрусталика повышена. Единичные гиперэхогенные включения в СТ, без фиксации к сетчатке.

Оптическая когерентная томография (ОКТ) МЗ: отслойка нейроэпителия, пигментного эпителия (ПЭС) с гиперрефлективным содержимым OD до 1200 мкм (рис. 2, 3).

На основании проведенного обследования выставлен диагноз: «OD — ВМД, экссудативно-геморрагическая форма, субретинальная неоваскулярная мембрана (СНМ). Субретинальное кровоизлияние; OS — ВМД, рубцовая стадия, СНМ; OU — начальная катаракта».

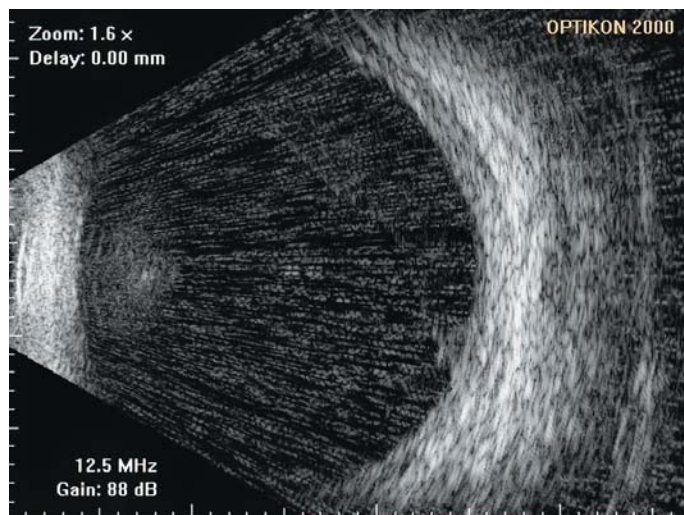


Рис. 4. В-скан пациентки после лечения
Fig. 4. B-scan of the patient after treatment

Пациентке было рекомендовано и проведено ИВИ ингибитора неоваскуляризации (эйлеа) + субтенозное введение рекомбинантной проурокиназы (гемаза).

ИВИ выполнялась под местной анестезией 3-кратным закапыванием 0,4 % раствора инокаина, устанавливался векорасширитель, в одном из косых меридианов, предварительно сместив конъюнктиву на 1–2 мм, в 4 мм от лимба производили введение ингибитора неоваскуляризации (эйлеа) в витреальную полость иглой 30 Ga в объеме 0,05 мл,

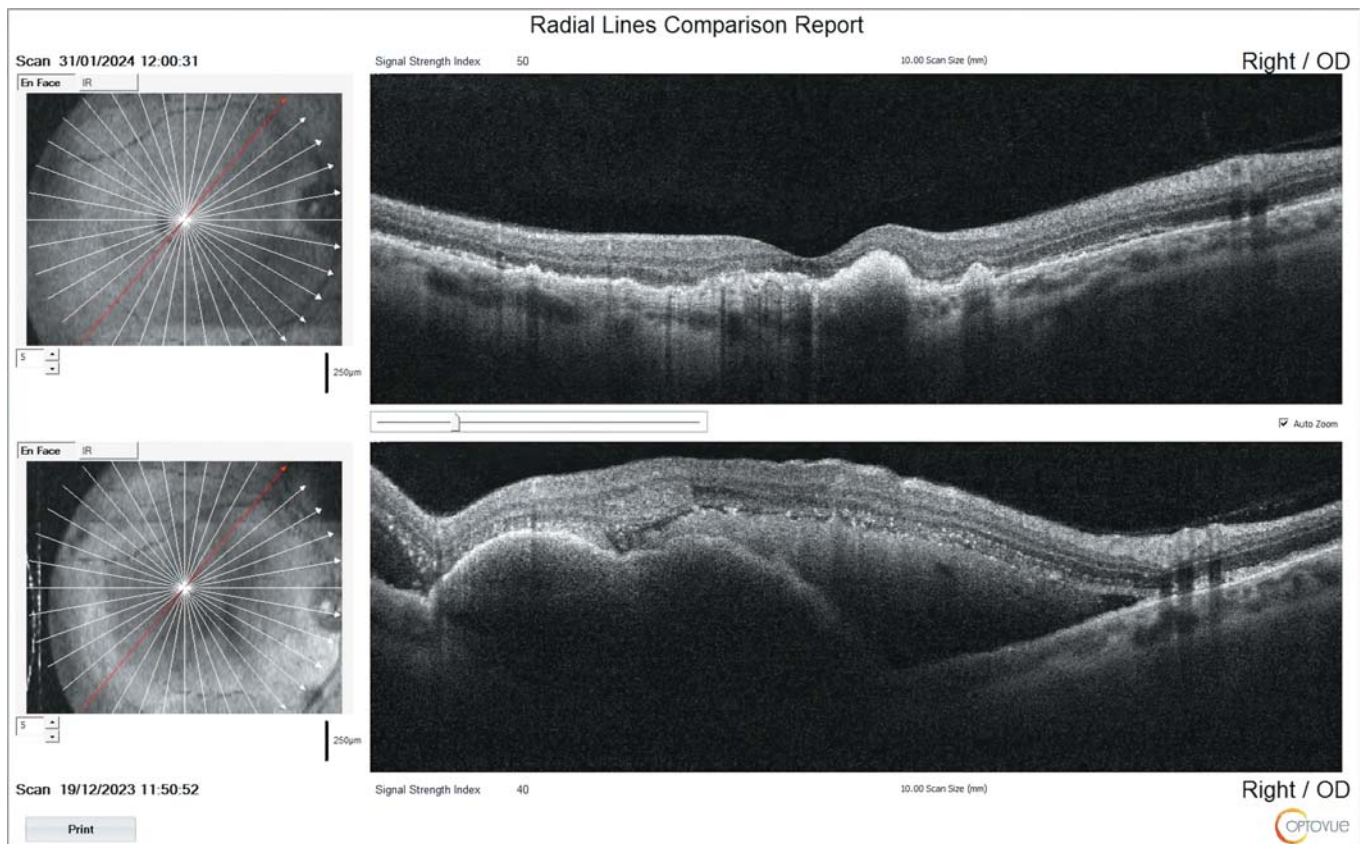


Рис. 5. ОКТ МЗ пациентки в динамике (нижний скан до лечения, верхний — после)
Fig. 5. OCT of the patient's in dynamics (lower scan before, upper scan after treatment)

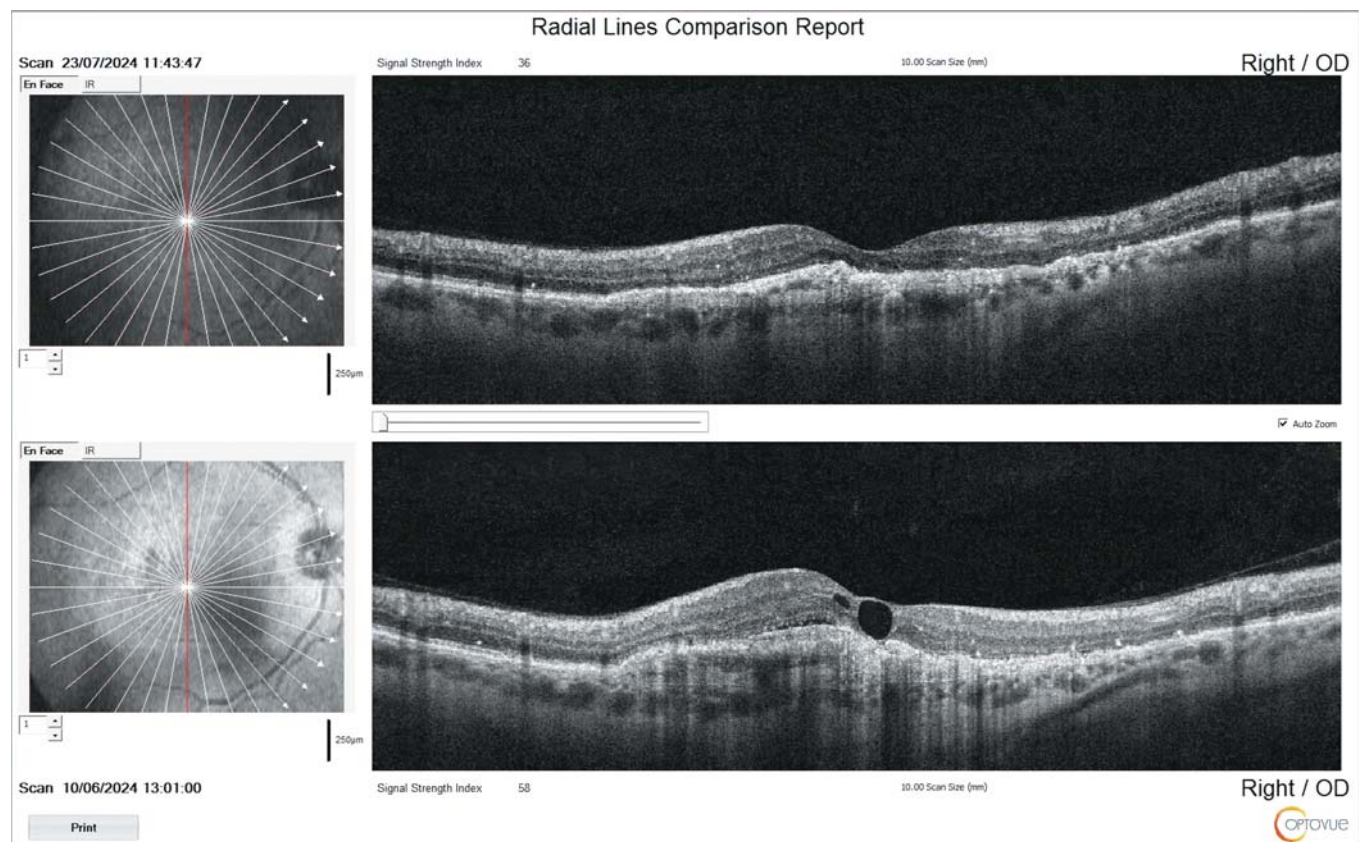


Рис. 6. ОКТ пациентки в динамике сроком до 7 мес
Fig. 6. OCT of patient in dynamics for a period of up to 7 months

после чего игла вынималась. Далее с помощью ножниц произведена конъюнктивотомия в нижневнутреннем сегменте, сформирован тоннельный разрез в субтеноновом пространстве. С помощью изогнутой канюли введена рекомбинантная проурокиназа (гемаза) в дозировке 0,5 мл. Субконъюнктивально введен раствор дексаметазона 0,5 мл + цефазолин 0,5 мл, наложена асептическая повязка.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Операция и ранний послеоперационный период прошли без осложнений. При выписке острота зрения OD 0,04 с sph +2,0Д = 0,1. Биомикроскопически: OD спокоен, роговица прозрачная, передняя камера средней глубины, зрачок на свет реагирует, хрусталик — начальные помутнения. Глазное дно: ДЗН бледно-розовый, границы четкие, артерии сужены, вены полнокровные, извитые, МЗ — обширное субретинальное кровоизлияние D ~ЗДД, проминирующее в СТ, твердые экссудаты. Периферия без очаговой патологии. Пациентка выписана с рекомендациями, контрольный осмотр назначен через 1 мес.

При обследовании пациентки через 1 мес острота зрения OD повысилась до 0,1 н/к, ВГД OD — 20 мм рт. ст.

Результаты компьютерной периметрии: OD — в области макулы определяется снижение световой чувствительности сетчатки, в центре абсолютная скотома. Периферическое поле зрения в норме. Тест Амслера положительный. Биомикроскопически: OD спокоен, роговица прозрачная, передняя камера средней глубины, хрусталик — начальные помутнения. Глазное дно — ДЗН бледно-розовый, границы четкие, артерии сужены, вены полнокровные, извитые, в макулярной зоне определяется полная резорбция субретинального кровоизлияния, твердые экссудаты, СНМ.

Ультразвуковое обследование (В-сканирование): OD — глазное яблоко правильной формы, экзогенность вещества хрусталика повышена. Единичные гиперэхогенные включения в СТ, без фиксации к сетчатке. В заднем полюсе в проекции МЗ определяется резорбция субретинального содержимого (рис. 4).

Данные ОКТ OD: на вертикальном скане определяется отслойка ПЭС. Полость между ПЭС и слоем хориокапилляров заполнена гипозоногенным содержимым (рис. 5).

В течение последующих 7 мес наблюдения рецидива кровоизлияния не отмечено (рис. 6), проводилась анти-VEGF-терапия (монотерапия).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основываясь на одном клиническом случае, нельзя сделать однозначные выводы, но, на наш взгляд, представленный комбинированный метод лечения СНМ и ее

осложнений в виде массивного субретинального кровоизлияния можно рассматривать как альтернативу полостного вмешательства с целью отсрочить либо совсем исключить витреоретинальную хирургию, а также обеспечить социальную реабилитацию пациента в короткие сроки, сохранить и повысить зрительные функции пораженного глаза.

Литература/References

1. Будзинская М.В., Воробьева М.В., Киселева Т.Н., Лагутина Ю.М., Полунин Г.С. Современные подходы к лечению и профилактике возрастной макулярной дегенерации. *Клиническая офтальмология*. 2007; 8 (2): 78–82. [Budzinskaya M.V., Vorobyova M.V., Kiseleva T.N., Lagutina Yu.M., Polunin G.S. Modern approaches to the treatment and prevention of age-related macular degeneration. *Clinical ophthalmology*. 2007; 8 (2): 78–82 (In Russ.)]
2. Ермакова Н.А., Рабданова О.С. Основные этиологические факторы и патогенетические механизмы развития возрастной макулярной дегенерации. *Клиническая офтальмология*. 2007; 8 (3): 125–8. [Ermakova N.A., Rabdanova O.S. The main etiological factors and pathogenetic mechanisms of age-related macular degeneration. *Clinical ophthalmology*. 2007; 8 (3): 125–8 (In Russ.)]
3. Нестеров А.П., Басинский С.Н. Новый метод введения лекарственных препаратов в задний отдел тенонова пространства. *Вестник офтальмологии*. 1991; 5: 49–51. [Nesterov A.P., Basinsky S.N. A new method of introducing drugs into the posterior part of the tenon space. *Vestnik oftal'mologii*. 1991; 5: 49–51 (In Russ.)]
4. Grzybowski A, Told R, Sacu S, et al. 2018 Update on intravitreal injections: Euretina expert consensus recommendations. *Ophthalmologica*. 2018; 239 (4): 181–93. doi: 10.1159/000486145
5. Jager RD, Aiello LP, Patel SC, Cunningham ET Jr. Risks of intravitreal injection: a comprehensive review. *Retina*. 2004 Oct; 24 (5): 676–98. doi: 10.1097/00006982-200410000-00002
6. Chang W, Chung M. Efficacy of anterior chamber paracentesis after intravitreal triamcinolone injection. *Eur J Ophthalmol*. 2007 Sep-Oct; 17 (5): 776–9. doi: 10.1177/112067210701700514
7. Sharei V, Höhn F, Köhler T, et al. Course of intraocular pressure after intravitreal injection of 0.05 mL ranibizumab (Lucentis). *Eur J Ophthalmol*. 2010 Jan-Feb; 20 (1): 174–9. doi: 10.1177/112067211002000124
8. Hollands H, Wong J, Bruen R. Short-term intraocular changes after intravitreal injection of bevacizumab. *Can J Ophthalmol*. 2007; 42: 807–11. doi.org/10.3129/i07-172
9. Sniegowski M, Mandava N, Kahook M. Sustained intraocular pressure elevation after intravitreal injection of Bevacizumab and Ranibizumab associated with trabeculitis. *Open Ophthalmol*. 2016; 10: 32–5. doi.org/10.2174/1874364101004010028
10. Hillenkamp J, Surguch V, Framme C, et al. Management of submacular hemorrhage with intravitreal versus subretinal injection of recombinant tissue plasminogen activator. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2010 Jan; 248 (1): 5–11. doi: 10.1007/s00417-009-1158-7
11. Овчинникова А.Д., Миронов А.В., Дулгиеру Т.О. Хирургическое лечение массивных субмакулярных кровоизлияний при влажной форме возрастной макулодистрофии с автоматизированной субретинальной инъекцией. *Офтальмохирургия*. 2020; 4: 43–9. [Ovchinnikova A.D., Mironov A.V., Dulgiere T.O. Surgical treatment of massive submacular hemorrhages in the wet form of age-related macular degeneration with automated subretinal injection. *Ophthalmosurgery*. 2020; 4: 43–9 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.25276/0235-4160-2020-4-43-49>

Вклад авторов в работу: М.Т. Микаилова — разработка концепции и дизайна исследования, сбор данных и их интерпретация; М.М. Магомедова, С.И. Закиева — написание и финальная подготовка статьи к публикации.

Author's contribution: M.T. Mikailova — development of the concept and design of the study, data collection and interpretation; M.M. Magomedova, S.I. Zakieva — writing and final preparation of the article for publication.

Поступила: 25.09.2025. Переработана: 05.10.2025. Принята к печати: 06.10.2025

Originally received: 25.09.2025. Final revision: 05.10.2025. Accepted: 06.10.2025

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

¹ ГБУНКО «Дагестанский центр микрохирургии глаза» Минздрава РД, ул. М. Халилова, д. 12/2, Каспийск, Республика Дагестан, 368300, Россия

² ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России, пл. Ленина, д. 1, Махачкала, Республика Дагестан, 367000, Россия

Майсарат Тинамагомедовна Микаилова — врач-офтальмолог отделения патологии сетчатки и лазерной хирургии¹

Сават Ибрагимовна Закиева — канд. мед. наук, заведующая отделением патологии сетчатки и лазерной хирургии¹, доцент кафедры глазных болезней²

Марьям Магомедгаджиевна Магомедова — аспирант¹, ассистент кафедры глазных болезней²

Для контактов: Майсарат Тинамагомедовна Микаилова,
mikailova83@bk.ru

¹ Dagestan Center for Eye Microsurgery, 12/2, M. Khalilova St., Kaspiysk, Republic of Dagestan, 368300, Russia

² Dagestan State Medical University, 1 Lenin Square, Makhachkala, Republic of Dagestan, 367000, Russia

Maysarat T. Mikailova — ophthalmologist, department of retinal pathology and laser surgery¹

Savat I. Zakieva — Cand. of Med. Sci., head of the department of retinal pathology and laser surgery¹, associate professor of chair of eye diseases²

Maryam M. Magomedova — PhD student¹, assistant of the chair of eye diseases²

For contacts: Maysarat T. Mikailova,
mikailova83@bk.ru

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2025-18-4-139-143>



Клинический случай рецидива меланомы хориоидеи в орбите через 14 лет после энуклеации

Е.Б. Мякошина^{1,2}✉, С.В. Саакян^{1,2}, А.Ю. Цыганков^{1,2}, М.П. Харлампиди¹, Н.Ф. Мусова¹, С.Ю. Нечеснюк¹

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

²ФГБОУ ВПО «Российский университет медицины» Минздрава России, ул. Долгоруковская, д. 4, Москва, 127006, Россия

Уvealная меланома — это мультифакторная злокачественная внутриглазная опухоль нейроэктодермального генеза, развивающаяся из меланоцитов увеального тракта, характеризующаяся высоким риском метастазирования и плохим витальным прогнозом. Орбитальные рецидивы опухоли после энуклеации очень редки. В работе представлено описание собственного клинического наблюдения пациентки 67 лет с поздним рецидивом меланомы хориоидеи в орбиту в 2024 г. после проведенной энуклеации в 2010 г. Клинически, эхографически и по данным компьютерной томографии подтверждено наличие образования в орбите. Пациентке проведена трансконъюнктивальная орбитотомия, удалено образование в капсуле темно-коричневого цвета размером около 2 см. Морфологическая картина новообразования левой орбиты соответствовала рецидиву меланомы с наличием периневральной инвазии. Пациентка направлена на облучение левой орбиты узким медицинским протонным пучком. Несмотря на редкость, подобный случай демонстрирует необходимость пожизненного наблюдения за больными с меланомой хориоидеи, независимо от времени, прошедшего после хирургического лечения, с целью своевременного выявления и лечения возникших локальных и отдаленных осложнений.

Ключевые слова: меланома хориоидеи; энуклеация; рецидив в орбите

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Мякошина Е.Б., Саакян С.В., Цыганков А.Ю., Харлампиди М.П., Мусова Н.Ф., Нечеснюк С.Ю. Клинический случай рецидива меланомы хориоидеи в орбите через 14 лет после энуклеации. Российский офтальмологический журнал. 2025; 18 (4): 139-43. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2025-18-4-139-143>

A clinical case of choroidal melanoma recurrence in the orbit 14 years after enucleation

Elena B. Myakoshina^{1,2}✉, Svetlana V. Saakyan^{1,2}, Alexander Yu. Tsygankov^{1,2}, Marina P. Kharlampidi¹, Nelly F. Musova¹, Svetlana Yu. Nechesnyuk¹

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

²Russian University of Medicine, 4, Dolgorukovskaya St., Moscow, 127006, Russia
myakoshina@mail.ru

Uveal melanoma is a multifactorial malignant intraocular tumor of neuroectodermal genesis, developing from melanocytes of the uveal tract, characterized by a high risk of metastasis and a poor vital prognosis. The paper describes the clinical observation of a 67-year-old patient with a late recurrence of choroidal melanoma in orbit in 2024 after enucleation in 2010. Clinically, echographically, and according to computer tomography, the presence of a neoplasm in the orbit has been confirmed. The patient underwent a transconjunctival orbitotomy, and a dark brown pseudocapsule about 2 cm in size was removed. According to the pathohistological conclusion, the morphological picture of the neoplasm of the left orbit corresponded to a recurrence of melanoma with the presence of perineural invasion. The patient is directed

to irradiate the left orbit with a narrow medical proton beam. Despite the rarity, such a case demonstrates the need for lifelong monitoring of patients with choroidal melanoma, regardless of the time after surgical treatment, in order to timely identify and treat local and long-term complications.

Keywords: choroidal melanoma; enucleation; recurrence in the orbit

Conflict of interests: there is no conflict of interests.

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

For citation: Myakoshina E.B., Saakyan S.V., Tsygankov A.Yu., Kharlampidi M.P., Musova N.F., Nechesnyuk S.Yu. A clinical case of choroidal melanoma recurrence in the orbit 14 years after enucleation. Russian ophthalmological journal. 2015; 18 (4): 139-43 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2025-18-4-139-143>

Увеальная меланома (УМ) — это мультифакторная злокачественная внутриглазная опухоль нейроэктодермального генеза, характеризующаяся высоким риском метастазирования и плохим витальным прогнозом [1, 2]. В Российской Федерации заболеваемость УМ, по данным федеральной статистики, составляет 10 человек на миллион населения в год. УМ развивается из меланоцитов увеального тракта, который включает пигментированные участки радужной оболочки, цилиарного тела и сосудистой оболочки глаза. Более 90 % опухолей поражают сосудистую оболочку, при этом только 6 % локализуются в цилиарном теле и 4 % — в радужной оболочке [3]. УМ обычно бывает односторонней, развивается в возрасте от 50 до 70 лет [1], у детей встречается редко [4].

Офтальмологическое лечение направлено на сохранение глаза и в ряде случаев — зрения и включает лучевую терапию и локальную резекцию, в запущенных случаях проводят энуклеацию пораженного глаза [1]. Несмотря на проведенное лечение, метастазы могут появиться через несколько лет после постановки диагноза первичной опухоли, что неизбежно ухудшает витальный прогноз [5–7]. Наиболее распространенной мишенью метастазирования является печень (> 80 %), за ней следуют легкие и кости [6]. Реже метастазы поражают контрлатеральный глаз или структуры придаточного аппарата глаза, такие как конъюнктивa [8] или веко [9]. Орбитальные рецидивы злокачественной меланомы сосудистой оболочки встречаются довольно редко, примерно у 3 % пациентов, перенесших энуклеацию по поводу опухолей больших размеров, и у 18 % пациентов с экстрабульбарным распространением опухоли, как видимым на момент операции, так и подтвержденным гистопатологическими данными после операции [10, 11].

Орбитальные рецидивы спустя более 10 лет после энуклеации встречаются еще реже. В литературе лишь в нескольких сообщениях описывали подобные случаи, которые произошли между 10 и 40 годами после постановки первичного диагноза [12–14]. Кроме того, злокачественные новообразования орбиты разнообразны, и в ряде случаев необходим тщательный сбор анамнеза и проведение комплекса клинко-инструментальных методов обследования для установления верного диагноза [15].

ЦЕЛЬ работы — описание собственного клинического наблюдения пациентки с поздним рецидивом меланомы хориоидеи в орбиту после проведенной энуклеации.

Клинический случай. Пациентка Ж. 53 лет обратилась в ФГБУ «НМИЦ ГБ им. Гельмгольца» в марте 2010 г. с жалобами на выраженное снижение зрения на левом глазу, госпитализирована в отдел офтальмоонкологии и радиологии в апреле 2010 г. Семейный анамнез отягощен (у отца рак пищевода, у матери рак желудка). При поступлении визометрия OD = 0,7 со sph +0,75 = 1,0, OS = 0,01 эксцентрично (не корригируется). Тонометрия OD = 18 мм рт. ст., OS = 18 мм рт. ст.

Передний отдел ОУ не изменен. Глазное дно OD: без патологии. Глазное дно OS: диск зрительного нерва (ДЗН) бледный, границы четкие. Кнаружи от ДЗН по меридианам с 13 до 17 ч имеется проминирующее образование больших размеров аспидного цвета с неровными, нечеткими границами, со среднебугристой поверхностью, на поверхности образования множественные поля кровоизлияний. По периферии образования практически по всему главному дну вторичная отслойка сетчатки.

По данным эхографического исследования в заднем полюсе глаза определялась «плюс»-ткань грибовидной формы с проминенцией 8,1 мм, основанием 14,1 мм. В толще образования кистовидные полости. По периферии образования вторичная отслойка сетчатки.

В связи с отсутствием показаний к сохранению глаза пациентке выполнена энуклеация с пластикой культи местными тканями. Послеоперационный период без особенностей.

По результатам патолого-анатомического исследования операционного материала новообразование левого глаза соответствовало по строению веретенчатой меланоме хориоидеи G1 без вовлечения цилиарного тела. Митотическая активность низкая. При серийном исследовании выявлено транссклеральное прорастание опухоли по ходу эмиссария вортикозной вены до уровня наружной трети толщины склеры (рис. 1). Признаков инвазии цилиарных нервов не выявлено. Сосудистая инвазия не выявлена. Отмечено также прорастание опухолью мембраны Бруха

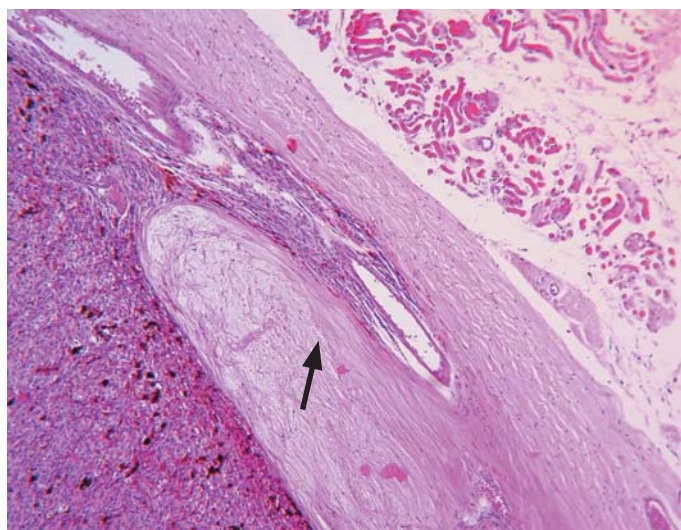


Рис. 1. Меланома хориоидеи левого глаза. Транссклеральное прорастание по ходу эмиссария вортикозной вены (стрелка). Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$

Fig. 1. Choroidal melanoma of the left eye. Transscleral invasion along the vortex vein emissary (arrow). Hematoxylin and eosin staining, $\times 100$

с инвазией сетчатки до уровня внутренней пограничной мембраны без инвазии стекловидного тела. По периферии опухолевого узла — сетчатка вторично отслоена. Зрительный нерв интактен, расстояние от края опухолевого узла до края диска зрительного нерва — 2,5 мм. Экстрабульбарный рост отсутствовал. Крайя резекции по тканям конъюнктивы, эписклеры и зрительного нерва элементов опухоли не содержали.

В дальнейшем пациентка наблюдалась у офтальмолога и онколога по месту жительства, каждые 3 мес в течение первого года, далее 1 раз в 6 мес в течение последующих 2 лет, далее 1 раз в год — в последующие годы. При этом ей выполняли компьютерную томографию (КТ) органов грудной клетки 1 раз в год и магнитно-резонансную томографию (МРТ) органов брюшной полости с введением контраста 2 раза в год. Признаков рецидива до 2024 г. не отмечали.

В сентябре 2024 г. пациентка повторно обратилась в ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» с жалобами на периодические боли слева, отеки нижнего века и гиперемию.

Визометрия OD = 0,2 со sph +1,0 = 1,0. Тонометрия OD = 18 мм рт. ст. При обследовании — OD без значимых особенностей (отмечали начальные помутнения в кортикальных слоях хрусталика). На глазном дне — ДЗН бледно-розовый, границы четкие, в макулярной зоне рефлекс четкий, на периферии без очаговой патологии.

OS — умеренный отек век и пальпебральных тканей. Крайя орбиты ровные и гладкие. Верхняя пальпебральная складка выражена. Анофтальм. В области опорно-двигательной культы субконъюнктивально определяется образование темно-серого цвета с неровной поверхностью (рис. 2).

В ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» для установления диагноза выполнены необходимые инструментальные исследования. Так, эхография с доплерографией показала наличие в орбите гипоехогенной ткани с четкими контурами и множественными сосудами по данным цветового доплеровского картирования (ЦДК). Пациентке выполнена КТ орбит, подтверждено наличие образования в орбите без костно-деструктивных изменений (рис. 3). Обследование по органам не выявило признаков отдаленных метастазов у данной больной.

Пациентка была госпитализирована в отделение офтальмоонкологии и радиологии, выполнена трансконъюнктивальная орбитотомия OS. Во время операции проведен разрез конъюнктивы, тупым способом поэтапно выделен узел опухоли в гладкой коричневатой капсуле размером 25 × 23 × 20 мм. Макроскопически новообразование удалено полностью и направлено на патолого-анатомическое исследование, края конъюнктивальной раны ушиты непрерывным швом (рис. 4, 5).



Рис. 2. Внешний вид больной с рецидивом меланомы хориоидеи в орбите после энуклеации (культа конъюнктивы с сероватым оттенком)
Fig. 2. Appearance of a patient with recurrent choroidal melanoma in the orbit after enucleation (conjunctival stump with a grayish tint)



Рис. 3. Рецидив меланомы хориоидеи в орбите (обозначен стрелкой) после энуклеации по данным КТ
Fig. 3. Recurrence of choroidal melanoma in the orbit (indicated by an arrow) after enucleation according to CT data

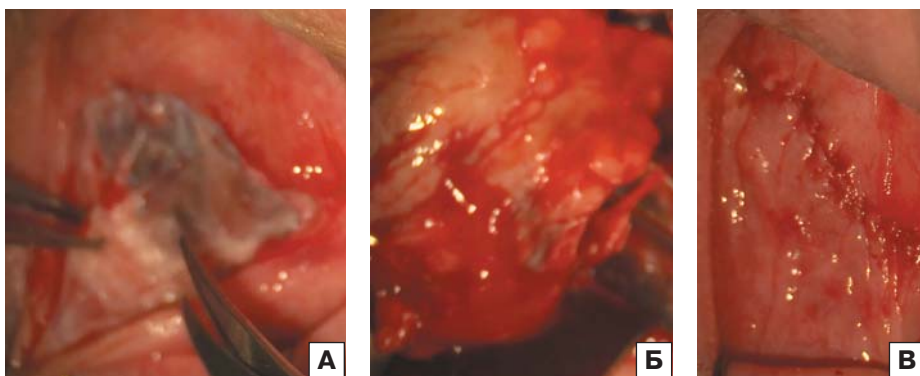


Рис. 4. Этапы трансконъюнктивальной орбитотомии по поводу рецидива меланомы хориоидеи в орбите: А — разрез конъюнктивы, Б — удаление опухоли тупым способом, В — конъюнктивальный шов
Fig. 4. Stages of transconjunctival orbitotomy for recurrent choroidal melanoma in the orbit: А — conjunctival incision, Б — blunt tumor removal, В — conjunctival suture



Рис. 5. Макропрепарат удаленного новообразования у больной с рецидивом меланомы хориоидеи в орбите после энуклеации
Fig. 5. Macro-preparation of an excised neoplasm in a patient with recurrent choroidal melanoma in the orbit after enucleation

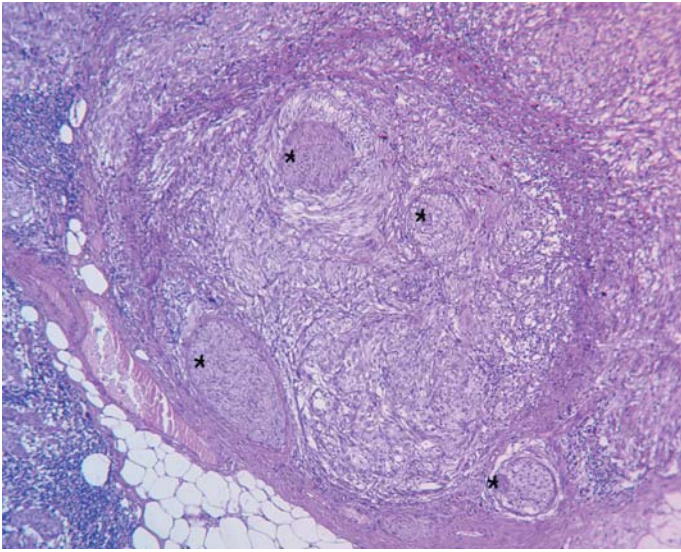


Рис. 6. Рецидив меланомы в левой орбите. * — отмечены нервные стволы с периневральной инвазией. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$

Fig. 6. Recurrent melanoma in the left orbit. * — nerve trunks with perineural invasion are marked. Hematoxylin and eosin staining, $\times 100$

Патолого-анатомическое исследование новообразования орбиты показало, что оно представлено пролиферацией веретеновидных клеток с варибельным содержанием меланинового пигмента в цитоплазме, имеет очаговые некрозы, фиброзные изменения, очаги гиалиноза и низкую митотическую активность. При серийном исследовании выявили периневральную инвазию орбитальных нервов, а также прорастание фиброзной капсулы опухолевого узла с очаговой инвазией прилежащей орбитальной жировой ткани. Край резекции элементов опухолевого роста не содержали (рис. 6). Таким образом, морфологическая картина новообразования соответствовала прогрессированию УМ с рецидивом в тканях левой орбиты.

Для анализа возможных причин появления отдаленного рецидива опухоли орбиты проведен пересмотр гистопрепаратов. По мнению врачей-патоморфологов, причиной такого состояния могло служить транссклеральное прорастание опухолевых клеток по ходу эмиссария вортикозной вены до уровня наружной трети толщины склеры.

Пациентка выписана в удовлетворительном состоянии и направлена на облечение левой орбиты узким медицинским протонным пучком.

ОБСУЖДЕНИЕ

Злокачественные опухоли у взрослых и детей — это многофакторные заболевания со сложным патогенезом и нередко непредсказуемым течением [16–18]. Описание случаев поздних рецидивов меланомы хориоидеи в мировой литературе носят единственный характер. Так, С. Мепісасі и соавт. [19] сообщили об очень позднем рецидиве меланомы хориоидеи — через 40 лет после энуклеации у 52-летней женщины, перенесшей энуклеацию слева в возрасте 12 лет. Она обратилась в клинику на консультацию в 2017 г. с жалобами на трудности с удержанием протеза, а также на наличие небольших пигментированных узелков, которые можно прощупать ниже в области глазницы. Пациентка не знала о состоянии здоровья, которое привело к энуклеации. Авторы запросили у ее семьи медицинские заключения и подробную историю болезни. Изучив ее карты 40-летней давности,

они поняли, что энуклеация была вызвана злокачественной опухолью — меланомой хориоидеи. После МРТ, которая показала наличие узловых образований в глазнице, была проведена эксцизионная биопсия. Гистопатологическое исследование подтвердило диагноз «меланомы хориоидеи» (смешанноклеточный тип), подтвердив гипотезу о том, что остаточные клетки меланомы могут оставаться клинически бездействующими в течение длительного времени, даже десятилетий [19]. Схожий случай рецидива через 14 лет после энуклеации представлен и в нашей работе.

В работе N. Ghose и соавт. [20] представлен клинический случай, демонстрирующий необычное развитие орбитальных метастазов наряду с метастазами в печень через 5 лет после энуклеации по поводу цилиохориоидальной меланомы без экстраокулярного распространения. Это наглядный пример того, что после энуклеации опухоли в ипсилатеральной орбите могут возникать метастазы. Показана важность пожизненного клинического наблюдения за пациентами с меланомой хориоидеи после энуклеации, тщательного обследования полости орбиты и регулярного системного обследования на наличие метастазов [20]. В нашей работе у пациентки отдаленных метастазов в печень и другие органы не выявлено.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В работе представлен случай позднего рецидива меланомы хориоидеи в орбите через 14 лет после проведенной энуклеации. Несмотря на редкость, подобный случай демонстрирует необходимость пожизненного наблюдения за больными с меланомой хориоидеи, независимо от времени после хирургического лечения, с целью своевременного выявления и лечения возникших локальных и отдаленных осложнений.

Литература/References

- Jager MJ, Shields CL, Cebulla CM, et al. Uveal melanoma. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6(1):24. doi:10.1038/s41572-020-0158-0. Erratum in: *Nat Rev Dis Primers*. 2022; 8 (1): 4. doi:10.1038/s41572-022-00339-9
- Гришина Е.Е., Лернер М.Ю., Гемджян Э.Г. Эпидемиология увеальной меланомы в г. Москве. *Альманах клинической медицины*. 2017; 45 (4): 321–5. [Grishina E.E., Lerner M.Y., Gemdzhyan E.G. Epidemiology of uveal melanoma in Moscow. *Almanac of Clinical Medicine*. 2017; 45 (4): 321–5 (In Russ.)]. doi: 10.18786/2072-0505-2017-45-4-321-325
- Саакян С.В., Свирина И.В., Цыганков А.Ю., Жаров А.А., Измайлова Н.С. Клинико-морфологические особенности и оценка выживаемости больных с меланомой радужки. *Российский офтальмологический журнал*. 2024; 17 (1): 47–54. [Saakyan S.V., Svirina I.V., Tsygankov A.Yu., Zharov A.A., Izmailova N.S. Clinical and morphological features and the assessment of survival in patients with iris melanoma. *Russian ophthalmological journal*. 2024; 17 (1): 47–54 (In Russ.)]. doi: 10.21516/2072-0076-2024-17-1-47-54
- Van Poppel NM, Cassoux N, Turunen JA, et al. The pediatric and young adult choroidal and ciliary body melanoma genetic study. A Survey by the European Ophthalmic Oncology Group. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2024; 65 (4): 12. doi: 10.1167/iovs.65.4.12
- Нероев В.В., Саакян С.В., Амирян А.Г. и др. Выживаемость больных увеальной меланомой в отдаленные сроки после энуклеации в зависимости от молекулярно-генетических aberrаций. *Альманах клинической медицины*. 2018; 46 (4): 338–46. [Neroev V.V., Saakyan S.V., Amiryany A.G., et al. Long-term survival of uveal melanoma patients after enucleation, depending on molecular genetic aberrations. *Almanac of clinical medicine*. 2018; 46 (4): 338–46 (In Russ.)]. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-4-338-346
- Саакян С.В., Амирян А.Г., Цыганков А.Ю., Склиророва Н.В., Залетаев Д.В. Клинические, патоморфологические и молекулярно-генетические особенности увеальной меланомы с высоким риском метастазирования. *Российский офтальмологический журнал*. 2015; 9 (2): 47–52. [Saakyan S.V., Amiryany A.G., Tsygankov A.Yu., Sklyarova N.V., Zaletaev D.V. Clinical, pathomorphological and molecular genetic features of uveal melanoma with a high risk of metastasis. *Russian ophthalmological journal*. 2015; 9 (2): 47–52 (In Russ.)].
- Мякошина Е.Б., Захарова Г.П., Гарри Д.Д., Хлгатян М.Р., Саакян С.В. Выживаемость пациентов с увеальной меланомой малых и средних размеров в зависимости от клинико-патоморфологической картины

- и клеточного микроокружения. *Офтальмохирургия*. 2022; 1: 59–70. [Myakoshina E.B., Zakharova G.P., Garri D.D., Khlgatyan M.R., Saakyan S.V. Survival of patients with small and medium-sized uveal melanoma depending on clinical and pathomorphological features and cellular microenvironment. *Fedorov journal of ophthalmic surgery*. 2022; 1: 59–70 (In Russ.).] doi: 10.25276/0235-4160-2022-1-59-70
8. He F, Wang Y, Jia R. Conjunctival melanoma metastasis to the contralateral orbit. *J Craniofac Surg*. 2018; 29 (8): 2128–30. doi: 10.1097/SCS.0000000000004673
 9. Masoomian B, Mashayekhi A, Shields JA, Shields CL. Uveal melanoma metastasis to the contralateral eye structures: A retrospective comparative analysis of 13 consecutive patients. *Ophthalmol Retina*. 2021; 5 (10): 1036–42. doi: 10.1016/j.oret.2020.12.025
 10. Стоюхина А.С. Рецидивы увеальной меланомы после энуклеации. *Офтальмологические ведомости*. 2012; 5 (2): 87–90. [Stoyukhina A.S. Recurrences of uveal melanoma after enucleation. *Ophthalmological news*. 2012; 5 (2): 87–90 (In Russ.).]
 11. Стоюхина А.С. Обоснование формирования опорно-двигательной культы после энуклеации глаз с меланомой хориоидеи. *Вестник офтальмологии*. 2011; 127 (1): 29–32. [Stoyukhina A.S. Rationale for the formation of a musculoskeletal stump after enucleation of eyes with choroidal melanoma. *Vestnik of ophthalmology*. 2011; 127 (1): 29–32 (In Russ.).]
 12. Saunders DH, Rodrigues MM, Shannon GM. Orbital recurrence of malignant melanoma of the choroid 24 years after enucleation. *Ophthalmol Surg*. 1977 Dec; 8 (6): 31–3. PMID: 600485.
 13. Newton FH. Local recurrence of melanoma of the choroid 13 years after enucleation. *Am J Ophthalmol*. 1938; 21: 668.
 14. Famiglietti PJ, Notz RG, Curtis LJ. Orbital recurrence of choroidal melanoma 11 years after enucleation. *Trans PaAcad Ophthalmol Otolaryngol*. 1986; 38 (1): 360–1. PMID: 3765020.
 15. Саакян С.В., Вальский В.В., Мякошина Е.Б. и др. Неходжкинские лимфомы орбиты. *Опухоли головы и шеи*. 2012; (2): 45–7. [Saakjan S.V., Val'skij V.V., Mjakoshina E.B., et al. Non-Hodgkin's lymphomas of the orbit. *Head and neck tumors*. 2012; (2): 45–7 (In Russ.).] doi: 10.17650/2222-1468-2012-0-2-45-47
 16. Кричевская Г.И., Слепова О.С., Саакян С.В., Мякошина Е.Б., Денисова Е.В. К вопросу о роли инфекций в патогенезе ретинобластомы. *Российский офтальмологический журнал*. 2013; 6 (2): 37–40. [Krichevskaja G.I., Slepova O.S., Saakjan S.V., Mjakoshina E.B., Denisova E.V. On the role of infections in the pathogenesis of retinoblastoma. *Russian ophthalmological journal*. 2013; 6 (2): 37–40 (In Russ.).]
 17. Саакян С.В., Захарова Г.П., Мякошина Е.Б. Тучные клетки в микроокружении увеальной меланомы. *Архив патологии*. 2019; 81 (6): 63–70. [Saakian S.V., Zakharova G.P., Miakoshina E.B. Mast cells in the microenvironment of uveal melanoma. *Russian journal of archive of pathology*. 2019; 81 (6): 63–70 (In Russ.).] doi: 10.17116/patol20198106163
 18. Саакян С.В., Балацкая Н.В., Катаргина Л.А., Куликова И.Г., Мякошина Е.Б. Субпопуляционный состав лимфоцитов периферической крови при увеальной меланоме. *Медицинская иммунология*. 2019; 21 (4): 765–72. [Saakjan S.V., Balackaja N.V., Katargina L.A., Kulikova I.G., Mjakoshina E.B. Subpopulation composition of peripheral blood lymphocytes in uveal melanoma. *Medical Immunology*. 2019; 21 (4): 765–72 (In Russ.).] doi: 10.15789/1563-0625-2019-4-765-772
 19. Menicacci C, Al-Jamal RT, De Francesco S, et al. Very late orbital recurrence of choroidal melanoma four decades post enucleation. *Eur J Ophthalmol*. 2022; 32 (4): NP88–NP93. doi: 10.1177/11206721211001266
 20. Ghose N, Jakati S, Kaliki S. Ipsilateral orbital metastasis following enucleation of intraocular ciliochoroidal melanoma: a rare occurrence. *BMJ Case Rep*. 2021; 14 (6): e243638. doi: 10.1136/bcr-2021-243638

Вклад авторов в работу: Е.Б. Мякошина — сбор и обработка данных, написание статьи; С.В. Саакян — концепция исследования, редактирование статьи; А.Ю. Цыганков — сбор и обработка данных, написание статьи; М.П. Харлампиди — концепция исследования, редактирование статьи; Н.Ф. Мусова, С.Ю. Нечеснюк — сбор и обработка данных, написание статьи.

Authors' contribution: E.B. Myakoshina — data collection and processing, writing of the article; S.V. Saakyan — research concept, editing of the article; A.Yu. Tsygankov — data collection and processing, writing of the article; M.P. Kharlampidi — research concept, editing of the article, N.F. Musova, S.Yu. Nechesnyuk — data collection and processing, writing of the of the article.

Поступила: 08.10.2025. Переработана: 14.10.2025. Принята к печати: 15.10.2025
Originally received: 08.10.2025. Final revision: 14.10.2025. Accepted: 15.10.2025

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

² ФГБОУ ВПО «Российский университет медицины» Минздрава России, ул. Долгоруковская, д. 4, Москва, 127006, Россия

Елена Борисовна Мякошина — д-р мед. наук, старший научный сотрудник отдела офтальмоонкологии и радиологии¹, доцент кафедры глазных болезней², ORCID 0000-0002-2087-7155

Светлана Владимировна Саакян — д-р мед. наук, профессор, член-корр. РАН, начальник отдела офтальмоонкологии и радиологии¹, заведующая учебной частью кафедры глазных болезней², ORCID 0000-0001-8591-428X

Александр Юрьевич Цыганков — канд. мед. наук, научный сотрудник отдела офтальмоонкологии и радиологии¹, ассистент кафедры офтальмологии², ORCID 0000-0001-9475-3545

Марина Панаевова Харлампиди — канд. мед. наук, главный врач¹

Нелли Фузельевна Мусова — врач взрослого консультативно-поликлинического отделения¹

Светлана Юрьевна Нечеснюк — канд. мед. наук, зав. патолого-анатомическим отделением, врач-патологоанатом¹

Для контактов: Елена Борисовна Мякошина, myakoshina@mail.ru

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

² Russian University of Medicine, 4, Dolgorukovskaya St., Moscow, 127006, Russia

Elena B. Myakoshina — Dr. of Med. Sci., senior researcher, ocular oncology and radiology department¹, associate professor of chair of eye diseases², ORCID 0000-0002-2087-7155

Svetlana V. Saakyan — corresponding member of RAS, Dr. of Med. Sci., professor, head of ocular oncology and radiology department¹, deputy director of education, chair of eye disease², ORCID 0000-0001-8591-428X

Alexander Yu. Tsygankov — Cand. of Med. Sci., researcher at ocular oncology and radiology department¹, assistant, chair of ophthalmology², ORCID 0000-0001-9475-3545

Marina P. Kharlampidi — Cand. of Med. Sci., head doctor¹

Nelly F. Musova — ophthalmologist, adult out-patient department¹

Svetlana Yu. Nechesnyuk — Cand. of Med. Sci., head of pathological anatomy and histology unit¹

For contacts: Elena B. Myakoshina, myakoshina@mail.ru



<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2025-18-4-144-150>

О синдроме Вильямса. Обзор литературы и случай из практики

О.И. Оренбуркина^{1,2}, И.В. Баранчикова^{1✉}, Д.И. Кошелев¹, А.Э. Бабушкин³

¹ ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Всероссийский центр глазной и пластической хирургии, ул. Рихарда Зорге, д. 67, корп. 1, Уфа, 450075, Россия

² ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», ул. Миклухо-Маклая, д. 6, Москва, 117198, Россия

³ ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфимский НИИ глазных болезней, ул. Пушкина, д. 90, Уфа, 450008, Россия

Представлен обзор литературы и собственное наблюдение за ребенком 6 лет с синдромом Вильямса, который был установлен не сразу. Первоначально ребенку поставили диагноз «частичная атрофия зрительного нерва (ЧАЗН)». Наличие светобоязни, нормальной колорации зрительного нерва в сочетании с низкой остротой зрения дали повод заподозрить врожденную патологию сетчатки. После комплексного обследования (в том числе оценки зрительных вызванных потенциалов на вспышку и обрабатываемый паттерн, тестирования цветового зрения и т. д.) диагноз «ЧАЗН» был снят и выставлен диагноз: «OU — колбочковая дистрофия сетчатки, врожденный нистагм». Обращала на себя внимание также чрезвычайная общительность и разговорчивость мальчика (который постоянно требовал к себе внимания), хотя некоторые фразы в речи ребенка были бессмысленны и не связаны между собой. После ретросклеропломбирования биоматериалом «Аллоплант» пациент был выписан с рекомендацией пройти генетическое обследование в медико-генетическом центре им. Н.П. Бочкова, где у ребенка выявили редкую генетическую патологию — синдром Вильямса.

Ключевые слова: синдром Вильямса; ребенок; колбочковая дистрофия сетчатки; нистагм

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Оренбуркина О.И., Баранчикова И.В., Кошелев Д.И., Бабушкин А.Э. О синдроме Вильямса. Обзор литературы и случай из практики. Российский офтальмологический журнал. 2025; 18 (4): 144-50. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2025-18-4-144-150>

About Williams syndrome. Literature review and case report

Olga I. Orenburkina^{1,2}, Irina V. Baranchikova^{1✉}, Dmitry I. Koshelev¹, Aleksandr E. Babushkin³

¹ Russian Center for Eye and Plastic Surgery, Bashkir State Medical University, 67, Bldg. 1, Richard Sorge St., Ufa, 450075, Russia

² Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, 6, Miklukho-Maklaya St., Moscow, 117198, Russia

³ Ufa Eye Research Institute, Bashkir State Medical University, 90, Pushkin St., Ufa, 450008, Russia
irabaranchikova@yandex.ru

The authors present a literature review and their own observation of a 6-year-old child with Williams syndrome, which, however, was not immediately diagnosed. Initially, the child was diagnosed with partial optic nerve atrophy (ONA). The presence of photophobia, normal optic nerve coloration in combination with low visual acuity gave reason to suspect congenital retinal pathology. Based on the obtained data of a comprehensive examination (including the use of visual evoked potentials for a flash and a reversible pattern, testing color vision, etc.), the diagnosis of ONA was excluded and the following diagnosis was made: OU — cone retinal dystrophy, congenital nystagmus. In addition, the boy's extreme sociability and talkativeness (he constantly demanded attention) attracted attention, although some phrases in the child's

speech were meaningless and unrelated. After retrolentectomy with Alloplant biomaterial, the patient was discharged with a recommendation to undergo a genetic examination. After examination at the Bochkov N.P. Medical Genetic Center (Moscow), the child was diagnosed with a rare genetic pathology — Williams syndrome.

Keywords: Williams syndrome; child; cone retinal dystrophy; nystagmus

Conflicts of interests: none.

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

For citation: Orenburkina O.I., Baranchikova I.V., Koshelev D.I., Babushkin A.E. About Williams syndrome. Literature review and case report. Russian ophthalmological journal. 2025; 18 (4): 144-50 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2025-18-4-144-150>

Генетически обусловленный синдром Вильямса (СВ) (назван в честь новозеландского кардиолога Джона Вильямса, описавшего его впервые в 1961 г.) характеризуется умственной отсталостью (вследствие выпадения участка с 26–28-м генами из 7, а именно 7q11.23-хромосомы, отвечающего за развитие головного мозга), наличием сердечно-сосудистой патологии (артериальных стенозов, врожденных пороков сердца у 75–80 % пациентов), эндокринных нарушений (идиопатическая гиперкальциемия, гипотиреоз и др.) и типичной внешности — «лицом эльфа» в их традиционном, фольклорном варианте (большие глаза, обычно с радужкой светлого цвета, часто ярко-голубого, короткий нос с уплощенным переносом и открытыми вперед ноздрями, большой рот, полные щеки и губы, особенно нижняя, зауженная, за счет эпикантуса, форма век, маленький острый подбородок), — сочетающейся с постоянной и явно повышенной приветливостью в общении. Сходство с «лицом эльфа» подчеркивает часто наблюдаемая улыбка пациента [1–6].

СВ — это генетическое заболевание, предположить наличие которого можно по характерным чертам лица (рис. 1).

Что же касается генетических изменений, вызывающих СВ (мультигенного геномного заболевания, обусловленного, как уже упоминалось выше, микроделецией хромосомной области 7q11.23), то большинство случаев являются спорадическими, они, как правило, возникают вследствие спонтанной мутации, значительно реже отмечаются случаи наследственности по аутосомно-доминантному типу. Чаще наблюдается наследование от матери к ребенку, чем от отца [8]. При этом гендерной зависимости в развитии данного синдрома не отмечается. Поскольку синдром возникает спорадически, риск повторного рождения ребенка с таким же заболеванием в семьях, уже имеющих одного ребенка с СВ, в подавляющем большинстве случаев оценивают как низкий [9]. О.М. Хурс и соавт. [10] впервые пред-

ставили наблюдение данного синдрома у 3 родственников в 3 поколениях с передачей хромосомного дефекта 7q11.23 по материнской линии в двух. Проведен анализ фенотипического спектра и показана внутрисемейная вариабельность клинических признаков.

Надо сказать, что дефекты в ДНК приводят также к недостатку образования белка эластина (который входит в состав стенок крупных сосудов и клапанов сердца) и гормона щитовидной железы кальцитонина, к нарушению трофических процессов нервной ткани и обмена углеводов [7, 11].

Синонимами данного синдрома, встречающегося с частотой от 1 из 20 тыс. до 1 из 7,5 тыс., является «синдром Вильямса — Бойрена» (немецкого врача А. Бойрена, который, независимо от Д. Вильямса, в 1962 г. описал случаи данного заболевания), «лицо эльфа с гиперкальциемией», «инфантильная гиперкальциемия» (Williams — Beuren syndrome, или WBS-синдром). Дети с СВ часто рождаются с низкой массой тела, и у новорожденных в дальнейшем нередко отмечаются, помимо часто наблюдаемой (примерно у 80 % малышей) кардиоваскулярной патологии, еще и респираторный дистресс-синдром, септицемия и др. В раннем детском возрасте наблюдается отставание в психомоторном и речевом отношении, а уже при дальнейшем взрослении развивается умственная отсталость, но, как правило, небольшой либо умеренной выраженности [12, 13]. Типичными для телосложения пациентов с СВ являются узкий крестец, длинная шея, покатые плечи, небольшой подкожно-жировой слой клетчатки [14].

Помимо таких нарушений, как отставание в физическом развитии, отмечена мышечная гипотония, проблемы с сосанием, глотанием и равновесием, патология соединительной ткани (приводящая к развитию пупочных и паховых грыж, чрезмерная растяжимость кожи, ограничение суставной подвижности), нервной системы (часто энурез, тревожные состояния и т. п.), почек (гипоплазия почек, нефрокальциноз, почечная недостаточность, стеноз почечной артерии и др.), расстройства пищеварения, слуха (рецидивирующий средний отит, потеря слуха), психоэмоциональные изменения (на фоне открытости, добродушия, стремления к общению, доверчивости — дефицит социализации и взаимной коммуникации), повышенная чувствительность к звукам, гипо- и микродонтия, аутизм и др. В целом пациентов с СВ отличают эмоциональная лабильность, импульсивность, дефицит внимания, навязчивая коммуникабельность [12, 15–19]. А вот выраженная неврологическая симптоматика, грубая задержка речевого и нервно-психического развития с отсутствием социализации, судорожный синдром не характерны для пациентов с СВ [20].

У пациентов с СВ часто наблюдаются и разнообразные нарушения со стороны органа зрения.



Рис. 1. Мать и дочь с синдромом Вильямса: слева — дочь 17 лет; справа — мать 46 лет (наблюдение С. Morris и соавт. [7])

Fig. 1. Mother and daughter with Williams syndrome: on the left is a 17-year-old daughter; on the right is a 46-year-old mother (observation by C. Morris, et al. [7])

Последние заключаются в наличии косоглазия, нистагма, нарушений зрительной ориентации и рефракции, стеноза (гипоплазии) слезно-носового протока [17, 18].

Следует отметить, что хотя интеллектуальные способности пациентов с СВ бывают часто снижены (страдают пространственные представления, организация и планирование, абстрактное мышление), однако отклонения в развитии могут быть относительно небольшими. Хотя следует отметить, что нарушения интеллекта могут весьма значительно варьировать: от выраженной умственной отсталости до уровня, пограничного с нормальным. При этом пациенты могут достаточно хорошо и даже эмоционально говорить (словоохотливы, но речь представляет собой всего лишь набор штампов), обладают развитой речью, если в детском возрасте они сумели накопить большой словарный запас. Очень склонны к подражанию, послушны, кроме того, им часто присущи определенные музыкальные таланты [21]. При правильном подходе к обучению пациенты с СВ вполне способны научиться читать и писать. Некоторые дети даже могут учиться во вспомогательной школе, но не могут осуществлять даже простейших трудовых операций. При этом передача наследственных нарушений у пациентов с СВ реально существует, и довольно часто (примерно в половине случаев), ввиду чего при планировании семьи им рекомендуется генетическая консультация [8, 17, 19].

Клинической картине СВ присуща индивидуальная вариабельность типичных симптомов. Самым надежным методом диагностики при СВ является молекулярно-цитогенетический анализ, возможна пренатальная диагностика. Рекомендуемые обследования таким пациентам должны включать молекулярно-генетическое исследование методом FISH (флуоресцентной гибридизации *in situ*), а также электрокардиографию и обязательно эхокардиографию, при необходимости — аудиометрию. Кроме того, необходим биохимический анализ крови, в первую очередь для диагностики повышенной концентрации кальция, холестерина и изменений уровня гормонов щитовидной железы. В частности, исследование тиреотропного гормона (ТТГ) и свТ4 особенно важно до достижения 13-летнего возраста, чтобы не пропустить субклинический гипотиреоз [22, 23].

Дифференциальный диагноз проводится с синдромами Смит — Магенис, Кабуки, Нунан, Ди Джорджи, а также с алкогольным синдромом плода [3].

Поскольку при данном заболевании выпадает сразу достаточно много генов (более 25), то синдром комбинирует нарушения в разных органах и системах. А это в свою очередь диктует междисциплинарный подход при проведении обследования и мониторинга таких пациентов и предполагает консультации, помимо педиатра (терапевта) и генетика, еще и кардиолога, эндокринолога, невролога, офтальмолога, стоматолога, хирурга и др. Лечение СВ симптоматическое и направлено на устранение симптомов болезни и улучшение качества жизни детей. Лечение подбирается индивидуально. Часто есть необходимость в коррекции остроты зрения, устранении непроходимости слезно-носового канала, дефектов зубов и удалении гриж, а также лечения, например, плоскостопия и патологии позвоночника [18, 20].

Необходим ежегодный контроль, в первую очередь состояния сердца, уровня сывороточного кальция (его соотношение с креатинином), гормонов щитовидной железы. Важное место занимают оценка полового созревания, соблюдение правильного режима питания (риск диабета). Противопоказано использование смесей и препаратов, в состав которых входит кальций и витамин D. Особенно неблагоприятным является повышенное содержание каль-

ция в крови (гиперкальциемия), которое ведет к кальцинированию структур сердца и сосудов, а при гиперкальциемии — нефрокальцинозу и образованию камней в почках. Для стимуляции психического развития ребенка назначается терапия препаратами, улучшающими мозговое кровообращение, для физического развития — физиотерапия (массаж, ЛФК и т. д.). Безусловно, очень важна психологическая поддержка детей [2, 16, 24–27].

Прогноз выживаемости пациентов с СВ относительно благоприятный — при небольшой выраженности патологических изменений или своевременном лечении они могут жить достаточно долго, вплоть до пожилого возраста. Однако в большинстве случаев продолжительность их жизни все же несколько меньше, чем у здоровых людей, что обусловлено кардиоваскулярной патологией, а также нарушениями углеводного обмена.

Хотя при СВ возможна частичная социальная адаптация, большинство больных нуждаются в тщательном уходе и контроле со стороны родственников. Этому призваны способствовать и созданные Ассоциация Williams syndrome, и Благотворительный фонд поддержки людей с СВ. Возможность какой-либо трудовой деятельности при наличии этого заболевания полностью исключена. Профилактики СВ не существует, так как это заболевание обычно является результатом спонтанной мутации, возможно лишь пренатальное определение данной патологии [2, 16, 24].

В свете вышесказанного представилось целесообразным привести клинический случай СВ у ребенка, который проходил обследование и лечение во Всероссийском центре глазной и пластической хирургии (ВЦГПХ).

Клинический случай. Пациент 3., 6 лет, впервые обратился в ВЦГПХ в 2020 г. с жалобами на низкое зрение обоих глаз, светобоязнь, нистагм. Из анамнеза: ребенок родился доношенным, неонатальный период без особенностей. Родители клинически здоровы, когда ребенку исполнился примерно год, они заметили у него нистагм. По месту жительства был выставлен диагноз: «OU — частичная атрофия зрительного нерва (ЧАЗН) и нистагм», хотя лечение не назначили. Сопутствующее заболевание: пролапс митрального клапана.

При первичном осмотре врачом-офтальмологом в ВЦГПХ выявлены горизонтальный мелкоазмашистый нистагм, умеренный блефароспазм. Передний отрезок глаза спокойный, оптические среды прозрачные. На глазном дне: диск зрительного нерва достаточно розовый, контуры его четкие, артерии сетчатки немного сужены, извиты значительно на OD, в значительно меньшей степени — на OS. Сетчатка прилежит, розовая, без видимых патологических изменений, рефлекс макулярной зоны без особенностей, умеренный периваскулярный отек (рис. 2).

Острота зрения OD = 0,1 не корригирует, OS = 0,08 – 0,09 не корригирует. Авторефрактометрия на узкий зрачок OD: sph +0,75D cyl –1,25D ax 67, OS: sph +0,25D cyl –0,75D ax 127.

Наличие светобоязни, нормальной колорации зрительного нерва в сочетании с низкой остротой зрения дали повод заподозрить врожденную патологию сетчатки. Были назначены и выполнены дополнительные обследования: регистрация зрительных вызванных потенциалов (ЗВП) на вспышку и обрабатываемый паттерн, тестирование цветового зрения с использованием таблиц Рабкина. Получены следующие данные.

Исследование остроты зрения выявило увеличение зрительного комфорта при снижении освещенности таблицы до 200 лк. Повышение комфорта не приводило к увеличению разрешающей способности зрительной системы, которая составляла 0,1/0,08–0,09 и не изменялась при использовании адекватной оптической коррекции.

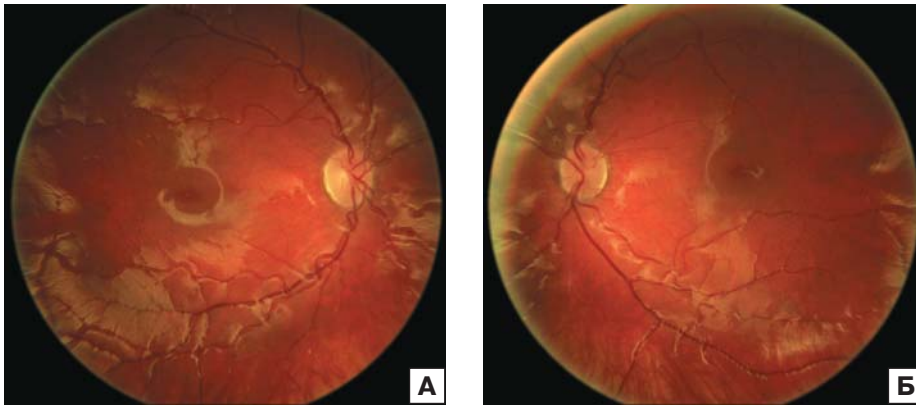


Рис. 2. Фото глазного дна правого (А) и левого (Б) глаза пациента З. Обращает на себя внимание отсутствие явно выраженных патологических признаков в целом и диска зрительного нерва в частности, объясняющих достаточно низкую остроту зрения ребенка
Fig. 2. Photo of the fundus of the right (A) and left (B) eye of patient Z. Note the absence of clearly expressed pathological signs in general and of the optic nerve head in particular, which would explain the child's rather low visual acuity

Увеличение комфорта при снижении освещенности проверочной таблицы, а значит, и контраста не вполне соответствовало первичному диагнозу «ЧАЗН». Как известно, стандартная реакция зрительной системы с нарушением функций проводящих структур — это снижение остроты зрения при уменьшении стандартной освещенности, а не ее увеличение. Выявляемая картина больше соответствовала нарушению функций колбочковой подсистемы сетчатки и была схожа с наблюдаемой при ахроматопсии, как по уровню зрения, так и по реакции на освещенность при тестировании. В пользу этого свидетельствовали данные, полученные при тестировании цветового зрения и фиксационных движе-

ний глаз. В частности, в ходе тестирования цветового зрения с использованием таблиц Рабкина был выявлен дефицит в красной части спектра, соответствующий протаномалии.

Оценка степени нарушения цветового зрения была затруднена возрастными и личностными особенностями пациента, связанными с развитой речью и активным угадыванием. Ребенок активно рассматривал тестовые карточки, предполагая наличие фигур и цифр, при этом ответы на контрольные, обучающие карточки и карточки с малым контрастом для выявления приобретенной патологии цветового зрения были более быстрые и правильные. Если ориентироваться на скорость ответов, то можно предположить, что при различении изображений тестовых карточек пациент опирался на ощущение ахроматического контраста. Объективная оценка функций различных подсистем сетчатки с помощью регистрации электроретинограммы (ЭРГ) была затруднена из-за малого возраста пациента.

Со слов мамы, различие в цветах заинтересовало сына примерно в 4–5 лет, что, вероятно, было связано с увеличением общего интеллектуального уровня ребенка и обращением родителей к цветовой гамме игрушек, конструкторов и различных игр, что способствовало развитию дифференциальной чувствительности и запоминанию названий цветов с адекватной их коррекцией при необходимости.

Анализ движений глаза при фиксации выявил следующее. Положение точки фиксации относительно стабильно; наблюдался ее медленный дрейф от объекта фиксации, после удаления на 2–3 угловых градуса следовала поправочная саккада, возвращающая положение точки фиксации на объект. За счет этого происходило увеличение области фиксации. На записи движений глаза преобладал мелкокоразмашистый нистагм амплитудой менее одного углового градуса (рис. 3, А). Это очень интересный феномен, наблюдаемый крайне редко при патологии зрительной системы. Как правило, у пациентов с нистагмом его амплитуда составляет более одного углового градуса.

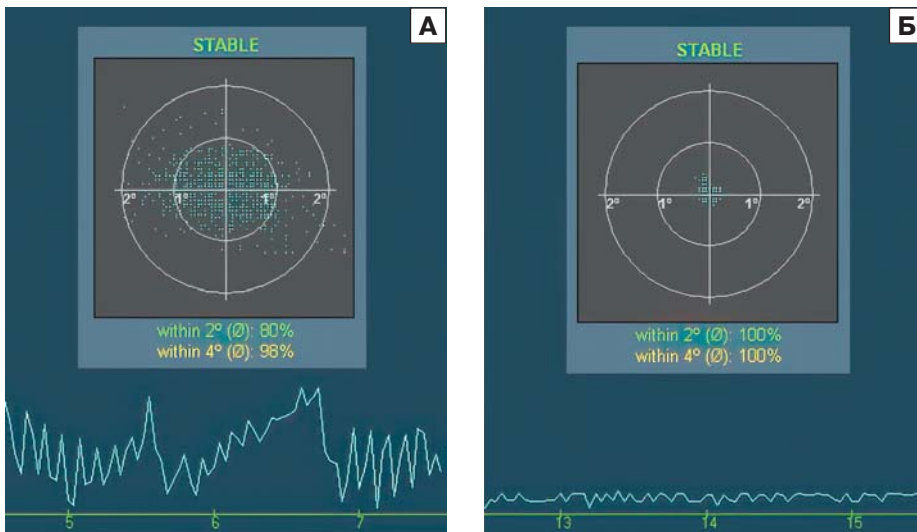


Рис. 3. Параметры фиксации пациента З. (А) и испытуемого без нарушения зрения (Б). В центре рисунка представлена диаграмма рассеяния 750 положений глаза, полученных в процессе 30-секундной фиксации неподвижного объекта, ниже облака рассеяния показан процент времени, в течение которого точка фиксации находилась в круге диаметром 2 и 4 угловых градуса. Внизу рисунка показана 3-секундная часть профиля фиксационных движений глаз

Fig. 3. Fixation parameters of patient Z. (A) and a subject without visual impairment (B). The center of the figure shows a scatterplot of 750 eye positions obtained during 30 sec of fixation on a stationary object. Below the scatterplot is the percentage of time during which the fixation point was within a circle with a diameter of 2 and 4 of angular degree. A 3-second portion of the eye fixation profile is shown at the bottom of the figure

Таким образом, в данном случае имело место скорее увеличение амплитуды физиологического нистагма, наблюдаемого в норме (рис. 3, Б). Следует заметить, что ранее схожие фиксационные движения были зафиксированы нами в случае полной ахроматопсии, что подтверждалось данными ЭРГ. Кроме того, в случае ахроматопсии также наблюдались выраженная светобоязнь и сопоставимый уровень остроты зрения. Различие между ними составлял только уровень общего интеллектуального развития, который в случае ахроматопсии не был снижен. Учитывая особенности строе-

ния зрительной системы при ахроматопсии, можно предполагать, что описываемая особенность движений глаза в процессе фиксации связана с плотностью работающих фоторецепторов в области фoveа.

ЗВП на вспышку и обратимый паттерн характеризовались снижением амплитуды и увеличением латентности основного компонентного состава (рис. 3, 4). Это указывало на нарушение функций проводящих зрительных структур как центрального поля зрения, так и его периферии. Устойчивые ЗВП на обратимый паттерн удалось зарегистрировать только при угловом размере клеток паттерна в 4 угловых градуса (рис. 4).

При уменьшении величины клеток обратимого паттерна ответ зрительной коры десинхронизировался и переставал отделяться от фоновой активности мозга. Результаты ЗВП на обратимый паттерн OD были несколько лучше по амплитудно-временным параметрам, чем OS. Это согласовывалось с данными визометрии и фиксации. Известно, что параметры фиксации оказывают существенное влияние на уровень ЗВП на паттерн [28]. При бинокулярной стимуляции регистрировался ответ, схожий по параметрам с ЗВП монокулярной стимуляции OD, что указывало на его доминантную роль.

Основные компоненты ЗВП на вспышку также были снижены по амплитуде (30–40 % от среднего значения возрастной нормы) и характеризовались увеличенной латентностью на 10–20 мс (рис. 5). Необходимо отметить, что параметры ЗВП на вспышку пациента З. имели существенные отличия от аналогичных данных, которые мы наблюдали у пациентов с нистагмом, у которых, как правило, ЗВП на вспышку имели нормальную амплитуду и латентность [28]. Полагаем, что объяснение данному факту лежит в нормальном функционировании колбочковой подсистемы периферической сетчатки при нистагме.

На основании данных комплексного обследования, представленных выше, пациенту был снят диагноз «ЧАЗН» и выставлен диагноз: «OU — колбочковая дистрофия сетчатки, врожденный нистагм». К месту будет сказать, что в научной литературе мы нашли лишь одно сообщение — L. Kuehlewein и SVR Sadda [29], которые в 2015 г. сообщили о пациенте (14-летней индийской девочке) с офтальмологическими признаками, характерными для дистрофии палочек и колбочек на фоне генетически подтвержденного синдрома Вильямса — Бойрена.

Следует отметить, что уже при первом контакте обратили на себя внимание необычайно развитая общительность и разговорчивость мальчика, который буквально не умолкал, постоянно произносил достаточно сложные предложения и производил впечатление очень развитого ребенка. При более близком и длительном общении оказалось, что многие фразы в речи ребенка бессмысленны и не связаны между собой, что вначале мы расценили как особенности характера и воспитания. К тому же выражение лица ребенка не имело типичный вид (что на практике наблюдается довольно часто), описанный выше.

С целью улучшения трофики и стимуляции сетчатки пациент был госпитализирован, и ему была проведена операция на оба глаза — ретросклеропломбирование биоматериалом «Аллоплант» под наркозом. Через день после операции пациент был выписан с остротой зрения 0,1/0,1 (не корригирует) и с обычной для пациентов с подозрением на наследственную патологию сетчатки и зрительного нерва рекомендацией пройти генетическое обследование. Это было сделано в том же году в медико-генетическом центре им. Н.П. Бочкова (Москва), где у ребенка была выявлена редкая генетическая патология — СВ,

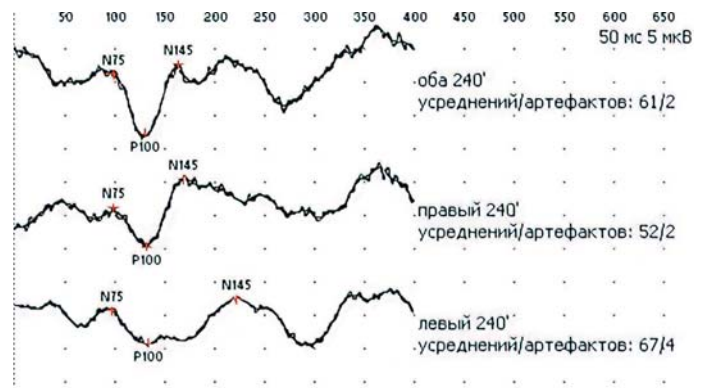


Рис. 4. Зрительные вызванные потенциалы пациента З. на обратимый шахматный паттерн с угловым размером ячеек паттерна 240 угловых минут. Сверху вниз представлены записи, полученные при бинокулярной стимуляции, монокулярной стимуляции правого и монокулярной стимуляции левого глаза. Амплитудно-временной масштаб записей указан справа сверху

Fig. 4. Visual evoked potentials of patient Z. to a reversible checkerboard pattern with a cell angular size of 240 arc minutes. From top to bottom, the recordings obtained during binocular stimulation, monocular stimulation of the right eye, and monocular stimulation of the left eye are presented. The amplitude-temporal scale of the recordings is indicated at the top right

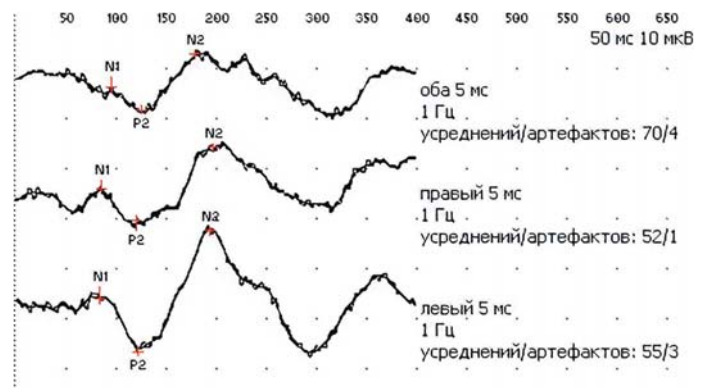


Рис. 5. Зрительные вызванные потенциалы пациента З. на вспышку света. Сверху вниз представлены записи, полученные при бинокулярной стимуляции, монокулярной стимуляции правого и монокулярной стимуляции левого глаза. Амплитудно-временной масштаб записей указан справа сверху

Fig. 5. Visual evoked potentials of patient Z. in response to a flash of light. From top to bottom, the recordings obtained during binocular stimulation, monocular stimulation of the OD, and monocular stimulation of the OS are presented. The amplitude-time scale of the recordings is indicated at the top right

о чем родители известили лечащего врача (в просьбе сделать фото внешнего вида ребенка было отказано).

Таким образом, довольно часто за диагнозом «ЧАЗН» у детей могут скрываться различные виды наследственного дистрофий сетчатки. Поэтому при офтальмологическом обследовании следует обращать внимание на несоответствие низкой остроты зрения практически нормальной картине глазного дна. В таких случаях уточнению диагноза могут помочь тестирование цветовосприятия, регистрация ЭРГ и результаты оптико-когерентной томографии сетчатки. Следует также обращать внимание на сопутствующую патологию других органов и систем.

Отдельно отметим появившуюся в последние годы возможность прохождения генетического консультирова-

ния в медико-генетическом научном центре им. академика Н.П. Бочкова для выявления известных форм генетических аномалий в случаях нестандартной клинической картины. Российским офтальмологам можно рекомендовать полноценно использовать данную возможность.

Литература/References

1. Файзуллина Р.А., Шошина Н.К., Галимова Р.М., Мороз Т.Б. Синдром Уильямса (синдром идиопатической гиперкальциемии). *Казанский медицинский журнал*. 2012; 93 (2): 337–9. [Fayzullina R.A., Shoshina N.K., Galimova R.M., Moroz T.B. Williams syndrome (idiopathic hypercalcemia syndrome). *Kazan medical journal*. 2012; 93 (2): 337–9 (In Russ.).]
2. Антоненко В.Г., Котлукова Н.П., Маркова Т.В. и др. Клинико-генетические характеристики и особенности ведения пациентов с синдромом Вильямса: описание трех наблюдений и обзор литературы. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. 2021; 100 (4): 141–7. [Antonenko V.G., Kotlukova N.P., Markova T.V., et al. Clinical and genetic characteristics and features of management of patients with Williams syndrome: description of three cases and literature review. *Pediatrya n.a. GN Speransky*. 2021; 100 (4): 141–7 (In Russ.).] <https://pediatryajournal.ru/archive?show=383§ion=6268>
3. Витебская А.В., Фролкова Н.В., Шахназарова М.Д. Клинические проявления синдрома Вильямса у детей. *Вопросы практической педиатрии*. 2021; 16 (3): 54–61. [Vitebskaya A.V., Frolova N.V., Shakhnazarova M.D. Clinical manifestations of Williams syndrome in children. *Clinical Practice in Pediatrics*. 2021; 16 (3): 54–61 (In Russ.).] doi: 10.20953/1817-7646-2021-3-54-61
4. Kim YM, Cho JH, Kang E, et al. Endocrine dysfunctions in children with Williams–Beuren syndrome. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2016 Mar; 21 (1): 15–20. doi: 10.6065/apem.2016.21.1.15
5. Walton JR, Martens MA, Pober BR. The proceedings of the 15 th professional conference on Williams Syndrome. *Am J Med Genet A*. 2017 May; 173 (5): 1159–71. doi: 10.1002/ajmg.a.38156
6. Collins RT 2nd. Cardiovascular disease in Williams syndrome. *Curr Opin Pediatr*. 2018 Oct; 30 (5): 609–15. doi: 10.1097/MOP.0000000000000664
7. Morris CA. Introduction: Williams Syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2010 May 15; 154C (2): 203–8. doi: 10.1002/ajmg.c.30266
8. Ghaffari M, Tahmasebi Birgani M, et al. Genotype-phenotype correlation and the size of microdeletion or microduplication of 7q11.23 region in patients with Williams — Beuren syndrome. *Ann Hum Genet*. 2018 Nov; 82 (6): 469–76. doi: 10.1111/ahg.12278
9. Султонова А.А. Синдром Уильямса: [Электронный ресурс]. Генокарта Генетическая энциклопедия. 2020. URL: https://www.genokarta.ru/disease/Sindrom_Uilyamsa. Дата обращения: 18.09.2024. [Sultonova A.A. Williams syndrome: [Electronic resource]. Gene map Genetic encyclopedia. 2020 (In Russ.).] URL: https://www.genokarta.ru/disease/Sindrom_Uilyamsa. Date of access: 09/18/2024
10. Хурс О.М., Румянцева Н.В., Кулак В.Д. и др. Семейный случай синдрома Вильямса в трех поколениях. *Медицинская генетика*. 2016; 15 (8): 43–5. [Khurs O.M., Rumiantseva N.V., Kulak V.D., et al. Familial Williams — Beuren syndrome in three generations. *Medical genetics*. 2016; 15 (8): 43–5 (In Russ.).] doi:10.1234/XXXX-XXXX-2016-8-43-45
11. Kozel BA, Barak B, Kim CA. Williams syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2021 Jun 17; 7 (1): 42. doi: 10.1038/s41572-021-00276-z
12. Никитина Е.А., Медведева А.В., Захаров Г.А., Савватеева-Попова Е.В. Синдром Уильямса как модель изучения пути «гены — мозг — когнитивные функции»: генетика и эпигенетика. *Acta Naturae*. 2014; 1 (20): 9–23. [Nikitina E.A., Medvedeva A.V., Zakharov G.A., Savvateeva-Popova E.V. Williams syndrome as a model for studying the genes-brain-cognitive functions pathway: genetics and epigenetics. *Acta Naturae*. 2014; 1 (20): 9–23 (In Russ.).]
13. de Sousa Lima Strafaci A, Fernandes Camargo J, Bertapelli F, Guerra Júnior G. Growth assessment in children with Williams — Beuren syndrome: a systematic review. *J Appl Genet*. 2020 May; 61 (2): 205–12. doi: 10.1007/s13353-020-00551-x
14. Palmieri S, Bedeschi MF, Cairoli E, et al. Bone involvement and mineral metabolism in Williams’ syndrome. *J Endocrinol Invest*. 2019 Mar; 42 (3): 337–44. doi: 10.1007/s40618-018-0924-y
15. Sforzini C, Milani D, Fossali E, et al. Renal tract ultrasonography and calcium homeostasis in Williams — Beuren syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2002 Nov; 17 (11): 899–902. doi: 10.1007/s00467-002-0889-z
16. Лымарева Е.В. Синдром Вильямса. *Международный неврологический журнал*. 2015; 1 (71): 129–31. [Lymareva E.V. Williams syndrome. *International neurological journal*. 2015; 1 (71): 129–31 (In Russ.).] <https://cyberleninka.ru/article/n/sindrom-vilyamsa>
17. Braga AC, Carreiro LRR, Tafla TL, et al. Cognitive and behavioral profile of Williams Syndrome toddlers. *Codas*. 2018 Jul 19; 30 (4): e20170188. doi: 10.1590/2317-1782/20182017188
18. Morris CA, Braddock SR. Council On Genetics. Health care supervision for children with Williams syndrome. *Pediatrics*. 2020 Feb; 145 (2): e20193761. doi: 10.1542/peds.2019-3761
19. Lugo M, Wong ZC, Billington CJ, et al. Social, neurodevelopmental, endocrine, and head size differences associated with atypical deletions in Williams — Beuren syndrome. *Am J Med Genet A*. 2020 May; 182 (5): 1008–20. doi: 10.1002/ajmg.a.61522
20. Лаптева Н.М., Скачкова М.А., Карпова Е.Г. и др. Синдром Вильямса в практике педиатра. *Доктор.Ру*. 2018; 5 (149): 28–31. [Lapteva N.M., Skachkova M.A., Karpova E.G., et al. Williams syndrome in pediatric practice. *Doctor.Ru*. 2018; 5 (149): 28–31 (In Russ.).]
21. Thakur D, Martens MA, et al. Williams syndrome and music: A systematic integrative review. *Front Psychol*. 2018; 9: 2203. doi: 10.3389/fpsyg.2018.02203
22. Palacios-Verd MG, Segura-Puimedon M, Borralleras C, et al. Metabolic abnormalities in Williams — Beuren syndrome. *J Med Genet*. 2015 Apr; 52 (4): 248–55. doi: 10.1136/jmedgenet-2014-102713
23. Allegri L, Baldan F, Mio C, et al. Baz1b is a candidate gene responsible for hypothyroidism in Williams syndrome. *Eur J Med Genet*. 2020 Jun; 63 (6): 103894. doi: 10.1016/j.ejmg.2020.103894
24. Соловьева О.В., Гульмухаметова А.Т. Психологические особенности воспитания детей с синдромом Вильямса в инклюзивной дошкольной организации. *Прикладная психология и психоанализ*. 2016; 4: 12. [Solovyeva O.V., Gulmuhametova A.T. Psychological features of education of children with williams syndrome in the inclusive preschool. *Prikladnaya psikhologiya i psikhoanaliz*. 2016; 4: 12 (In Russ.).] <https://ppip.idnk.ru/index.php?view=article&id=469&catid=35>
25. Helfrich AM, Philla KQ. Late-onset hypercalcemia in Williams — Beuren syndrome: importance of early and frequent screening and intervention. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2015 Mar; 28 (3–4): 425–8. doi: 10.1515/jpem-2014-0266
26. Marcinowska-Suchowierska E, Kupisz-Urbańska M, Łukaszkiwicz J, et al. Vitamin D toxicity — A clinical perspective. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018 Sep 20; 9: 550. doi: 10.3389/fendo.2018.00550
27. Baştuğ F, Nalçacıoğlu H, Baş VN, et al. Acute renal failure due to severe hypercalcemia and nephrocalcinosis treated with two doses of pamidronate in an infant with Williams — Beuren syndrome. *Turk J Pediatr*. 2018; 60 (2): 210–5. doi: 10.24953/turkjped.2018.02.017
28. Кошелев Д.И. Зрительные вызванные потенциалы и движения глаза при фиксации как средство объективного мониторинга зрительных функций у детей с нарушением центрального зрения. *Практическая медицина*. 2019; 17 (1): 127–33. [Koshelev D.I. Visual evoked potentials and fixational eye movements as a method of objective monitoring of visual functions in children with impaired central vision. *Practical medicine*. 2019; 17 (1): 127–33 (In Russ.).] doi: 10.32000/2072-1757-2019-1-127-133
29. Kuehlewein L, Satta SVR. Rod-cone dystrophy associated with Williams syndrome. *Retin Cases Brief Rep*. 2015 Fall; 9 (4): 298–301. doi: 10.1097/ICB.0000000000000196

Вклад авторов в работу: О.И. Оренбуркина — концепция и дизайн работы, консультирование, окончательное утверждение статьи для публикации; И.В. Баранчикова — концепция работы, сбор и анализ данных, написание статьи; Д.И. Кошелев — дизайн работы, анализ данных, написание статьи; А.Э. Бабушкин — написание и редактирование статьи.

Author's contribution: O.I. Orenburkina — concept and design of the study, consulting, final approval of the article for publication; I.V. Baranchikova — concept of the study, data collection and analysis, writing of the article; D.I. Koshelev — design of the study, data analysis, writing of the article; A.E. Babushkin — writing and editing of the article.

Поступила: 16.06.2025. Переработана: 06.07.2025. Принята к печати: 07.07.2025
Originally received: 16.06.2025. Final revision: 06.07.2025. Accepted: 07.07.2025

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

¹ *ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Всероссийский центр глазной и пластической хирургии, ул. Рихарда Зорге, д. 67, корп. 1, Уфа, 450075, Россия*

² *ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», ул. Миклухо-Маклая, д. 6, Москва, 117198, Россия*

Ольга Ивановна Оренбуркина — д-р мед. наук, директор¹, доцент кафедры глазных болезней², ORCID 0000-0001-6815-8208

Ирина Владиславовна Баранчикова — врач-офтальмолог¹, ORCID 0009-0004-5052-0589

Дмитрий Иванович Кошелев — канд. биол. наук, доцент, заведующий лабораторией нейрофизиологии зрения¹, ORCID 0000-0001-6173-1059

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфимский НИИ глазных болезней, ул. Пушкина, д. 90, Уфа, 450008, Россия

Александр Эдуардович Бабушкин — д-р мед. наук, заведующий отделом организации научных исследований и разработок, ORCID 0000-0001-6700-0812

Для контактов: Ирина Владиславовна Баранчикова,
irabaranchikova@yandex.ru

¹ *Russian Center for Eye and Plastic Surgery, Bashkir State Medical University, 67, Bldg. 1, Richard Sorge St., Ufa, 450075, Russia*

² *Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, 6, Miklukho-Maklaya St., Moscow, 117198, Russia*

Olga I. Orenburkina — Dr. of Med. Sci., director¹, associate professor of chair of eye diseases², ORCID 0000-0001-6815-8208.

Irina V. Baranchikova — ophthalmologist¹, ORCID 0009-0004-5052-0589

Dmitry I. Koshelev — Cand. of Biol. Sci., associate professor, head of the laboratory of neurophysiology of vision¹, ORCID 0000-0001-6173-1059

Ufa Eye Research Institute, Bashkir State Medical University, 90, Pushkin St., Ufa, 450008, Russia

Aleksandr E. Babushkin — Dr. of Med. Sci., head of the department of scientific research and development arrangement, ORCID 0000-0001-6700-0812

For contacts: Irina V. Baranchikova,
irabaranchikova@yandex.ru



<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2025-18-4-151-156>

Влияние ультрафиолетового кросслинкинга роговицы на лимбальную зону. Обзор литературы

М.М. Бикбов, А.Р. Халимов✉, Н.Е. Шевчук, Г.М. Казакбаева, Л.И. Гилемзянова, И.Д. Валишин

Уфимский НИИ глазных болезней ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, ул. Пушкина, д. 90, Уфа, 450008, Россия

В настоящее время ультрафиолетовый (УФ) кросслиндинг роговичного коллагена — одна из самых эффективных и востребованных технологий лечения эктатических заболеваний роговицы. Достаточно простая и малоинвазивная техника операции делает ее предпочтительной в сравнении с другими способами хирургической реабилитации пациентов с дегенеративными поражениями роговой оболочки. В подавляющем большинстве случаев УФ-кросслиндинг обеспечивает удовлетворительные клинические и функциональные результаты, оставаясь наиболее безопасной технологией лечения дегенераций роговицы. Однако данные экспериментальных исследований и клинических наблюдений указывают на потенциально существующую возможность развития кросслиндинг-индуцированных повреждений структур лимбальной ниши с признаками цитотоксичности, активации апоптоза, снижения клеточной пролиферации и вероятностью развития отсроченных клеточных мутаций. В связи с этим при выполнении УФ-кросслинкинга следует обеспечить защиту зоны лимба от нежелательного воздействия УФ-излучения, в частности за счет формирования требуемого диаметра светового пятна (8–9 мм), использования фильтров или защитных колец, исключающих попадание ультрафиолета на периферию роговицы. Сохраняется необходимость долгосрочных экспериментальных и клинических исследований влияния УФ-А-излучения на чувствительные лимбальные структуры, с тем чтобы при необходимости скорректировать протоколы УФ-кросслинкинга роговицы и минимизировать риск возможных осложнений.

Ключевые слова: ультрафиолетовый кросслиндинг роговицы; лимб; лимбальная зона; кератоконус; дегенерации роговицы

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Благодарность. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 24-25-00132 (<https://rscf.ru/project/24-25-00132/>).

Для цитирования: Бикбов М.М., Халимов А.Р., Шевчук Н.Е., Казакбаева Г.М., Гилемзянова Л.И., Валишин И.Д. Влияние ультрафиолетового кросслинкинга роговицы на лимбальную зону. Обзор литературы. Российский офтальмологический журнал. 2025; 18 (4): 151-6. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2025-18-4-151-156>

Effects of ultraviolet corneal cross-linking upon the limbus. Literature review

Mukharram M. Bikbov, Azat R. Khalimov✉, Natalya E. Shevchuk, Gulli M. Kazakbayeva, Leysan I. Gilemzyanova, Iskander D. Valishin

Ufa Research Institute of Eye Diseases, Bashkir State Medical University, 90, Pushkin St., Ufa, 450008, Russia
azrakhal@yandex.ru

Today, corneal ultraviolet (UV) collagen cross-linking (CXL) appears to be the most effective and preferable technology for treating keratectasia. CXL is a simple, minimally invasive procedure, therefore, it has become the most reliable treatment for corneal degeneration, compared to other surgical modalities. In the vast majority of cases, CXL provides good clinical and functional outcomes and remains the safest technique for the treatment of corneal degenerations. The data from experimental studies and clinical observations indicate the potential

of developing CXL-induced damage to the limbal niche structures. This process contributes to the development of cytotoxicity, stimulates apoptosis, reduces cell proliferation and can result in delayed cellular mutations. It is necessary to protect corneal limbus from undesired UV exposure during CXL. This can be achieved by forming the required diameter of the UV spot (8–9 mm), and by using filters or protective rings that prevent UV rays from reaching the corneal periphery. There is still a need for long-term experimental and clinical studies on the effect of UVA radiation on sensitive limbal structures in order to adjust CXL protocols and minimize the risk of possible complications.

Keywords: ultraviolet corneal crosslinking; limbus; limbal zone; keratoconus; corneal degeneration

Conflict of interests: none.

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

Acknowledgment. The study was carried with the support of the Russian Science Foundation Grant No. 24-25-00132 (<https://rscf.ru/project/24-25-00132/>).

For citation: Bikbov M.M., Khalimov A.R., Shevchuk N.E., Kazakbaeva G.M., Gilemzyanova L.I., Valishin I.D. Effects of ultraviolet corneal cross-linking upon the limbus. Literature review. Russian ophthalmological journal. 2025; 18 (4): 151-6 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2025-18-4-151-156>

Ультрафиолетовый (УФ) кросслинкинг роговицы (КЛР) в настоящее время является самым распространенным методом лечения кератоконуса и различных видов кератэктазий. В последнее десятилетие метод стали комбинировать с рядом рефракционных операций (фоторефракционная кератэктомия, LASIK, имплантация интрастромальных колец и сегментов), активно применять для лечения язв роговицы, инфекционных кератитов, кератопатий [1–3].

В основу технологии УФ КЛР положен метод фотоактивации рибофлавина УФ-излучением длиной волны 370 нм. Флюенс УФ-А-воздействия на роговицу составляет 5,4 Дж/см², а рибофлавин в этом случае играет одновременно роль фотосенсибилизатора и фотопротектора [4]. Известно, что одним из основных критериев безопасности УФ КЛР является минимальная пороговая толщина роговицы, равная 400 мкм. Такие параметры роговой оболочки обеспечивают рассеивание ультрафиолета в задних слоях стромы до безвредных для эндотелия величин — менее 0,35 мВт/см² [5]. Дополнительная безопасность для интраокулярных структур при УФ КЛР может быть достигнута, в частности, за счет применения трансэпителиального клинического протокола (Epi-On), модуляции параметров УФ-воздействия (мощность — время), изменения состава или режима инстилляции фотосенсибилизатора [6–9]. В целом более чем за 20-летний период клинического применения УФ КЛР его надежность была многократно подтверждена. Однако при этом в функциональном и физиологическом состоянии роговицы отмечают транзиторные послеоперационные клинические (отек стромы, роговичный синдром, псевдокейз) и морфологические (апоптоз кератоцитов и снижение их плотности, набухание, разволокнение коллагена стромы, утрата субэпителиальных нервных волокон) нарушения [9, 10]. В ряде случаев могут иметь место более серьезные осложнения, такие как акантамбный кератит, реактивация герпеса, стерильные инфилтраты, декомпенсация эндотелия, индуцирование неоплазии [11–15]. Одним из факторов, способствующих развитию серьезных расстройств после УФ КЛР у пациентов с дегенерациями роговицы, может служить недостаточность стволовых клеток кератоцитов и лимба [16]. Однако у исследователей не всегда есть полная ясность в понимании причин появления тех или иных КЛР-опосредованных нарушений [17].

Обычно профилактика осложнений в процессе разработки и последующего применения методик УФ КЛР нацелена главным образом на сохранность эндотелиоцитов, весьма уязвимых, в частности, к цитотоксическому воздействию УФ-А-облучения. Влияние УФ КЛР на зону лимба роговой

оболочки и ее потенциальная триггерная роль в развитии осложнений изучены недостаточно.

Известна важная роль лимбальной зоны в поддержании гомеостаза и функционального состояния роговицы и глаза в целом. Структура лимба включает лимбальные эпителиальные стволовые клетки, является ростковой зоной для эпителия роговицы, снабжена сетью сосудов, которые в известной степени принимают участие в питании роговой оболочки [18–20]. Существует целая группа глазных заболеваний, причиной которых является повреждение ростковых или стволовых клеток лимба. В результате наблюдается нарушение репаративной регенерации клеток и тканей роговицы, что ведет, в частности, к деформации эпителия, вращению эпителия конъюнктивы, васкуляризации и хроническому воспалению поверхности роговицы [21, 22]. По мнению ряда исследователей, есть все основания полагать, что УФ-А-излучение способно вызывать большее количество отсроченных мутаций в клетках лимба, даже по сравнению с УФ-В и рентгеновским излучением [23, 24].

В современной литературе имеются публикации, указывающие на риск ятрогенного УФ КЛР-индуцированного повреждения лимба [25]. Культивированные *ex vivo* лимбальные эпителиальные клетки (ЛЭК) подвергались воздействию УФ-излучения в дозе, аналогичной УФ КЛР, как с рибофлавином, так и без него. Иммуногистохимическое окрашивание выявило супрессию антиапоптозного гена *Bcl-2*, в то время как проапоптозный ген *Bax* был активирован, наблюдалось значительное повышение уровня каспазы-3 и каспазы-9 по сравнению с необработанными ЛЭК. В присутствии рибофлавина нарушения, вызванные воздействием УФ-излучения, также имели место, но были незначительными [26].

Снижение жизнеспособности рибофлавин-УФ-обработанных лимбальных стволовых клеток крыс, культивируемых *ex vivo*, продемонстрировали работы М. Zamani и соавт. Присутствие рибофлавина в культуре клеток существенно снижало цитотоксичность УФ-А-воздействия [27]. В другом экспериментальном исследовании, воспроизводимом УФ-обработкой культивируемых эпителиальных клеток роговицы *ex vivo* по стандартному протоколу КЛР, выявлены маркеры окислительного повреждения ядерной ДНК [28].

По данным G. Wollensak и соавт. [29], в лимбальном эпителии облученной роговицы кроликов через 24 ч после КЛР с рибофлавином не обнаружено признаков апоптоза. Частота и характер распределения маркера пролиферации Ki-67 были идентичным во всех глазах, включая интактный контроль.

В области лимба не выявлено существенных гистологических различий по сравнению с нормой через 1 мес после

стандартного (3 мВт/см² — 30 мин) УФ КЛР у кроликов [30].

Изучение *in vitro* лимбальных роговично-склеральных биоптатов человека, полученных после трансплантации роговицы, обработанных по технологии УФ КЛР, выявило признаки цитотоксичности с активацией апоптоза и снижения клеточной пролиферации (по маркеру Ki-67) эпителиальных клеток лимба [31]. Следует отметить, что авторы использовали биоптаты с признаками патологии роговой оболочки (кератоконус), что, несомненно, влияет на результаты исследования.

Представлены данные морфологических исследований лимба роговицы с помощью конфокальной микроскопии *in vivo* после стандартного и акселерированного (9 мВт/см² — 10 мин) УФ КЛР у пациентов с прогрессирующим кератоконусом. Через 1–6 мес после операции, выполненной как по стандартному, так и по ускоренному протоколу, не выявлено значимой разницы в плотности эпителиальных клеток центральной роговицы и зоны лимба по сравнению с нормой [32].

R. Shetty и соавт. [33] оценили влияние стандартного и ускоренного (30 мВт/см² — 3 мин) УФ КЛР на культивируемые *ex vivo* ЛЭК. В группе стандартного протокола выживаемость клеток была значительно ниже, при этом наблюдалась повышенная активность каспаз -3 и -9. На основании этого авторы делают заключение, что акселерированный протокол КЛР может считаться более безопасным для лимбальных структур.

В литературе описан редкий клинический случай развития интраэпителиальной неоплазии конъюнктивы, начальной стадии инвазивной плоскоклеточной карциномы после глубокой передней послойной кератопластики у пациента с кератоконусом, имеющим в анамнезе стандартный УФ КЛР [34].

Важным обстоятельством в процессе УФ-экспозиции при выполнении КЛР является размер светового пятна, сфокусированного на роговице. Безопасность лимбальной зоны при УФ-А-воздействии может гарантировать облучение роговой оболочки пучком гомогенного света диаметром не более 8 мм. Однако в процессе УФ-обработки роговицы при выполнении КЛР возможно незначительное смещение (1–3 мм) глаза пациента, что приводит к освещению ультрафиолетом участков лимба. При этом следует иметь в виду, что наибольшее количество стволовых клеток находится в верхней и нижней частях лимба, а диаметр роговицы человека в горизонтальном меридиане несколько больше, чем в вертикальном. Таким образом, верхняя и нижняя зоны лимба с большей вероятностью могут подвергаться УФ-облучению при выполнении КЛР [35]. Определенную УФ-А-нагрузку лимбальная зона может получить в процессе КЛР при лечении краевой дегенерации роговицы, требующем облучения периферии роговицы [36]. Накопленный к настоящему времени опыт применения УФ КЛР в лечении данного заболевания демонстрирует хорошие функциональные показатели [37, 38].

Большое значение при выполнении УФ КЛР у лиц с дегенеративными заболеваниями роговицы приобретают способы защиты лимбальной зоны от повреждающего воздействия УФ-А-излучения.

Многие современные аппараты для КЛР и источники УФ-излучения оснащены системой диафрагмирования и оптических фильтров, позволяющей изменять диаметр светового пятна, обеспечивать гомогенизацию и равномерное распределение УФ-лучей на поверхности роговицы [39]. Одним из способов обеспечения сохранности лимба можно

считать персонализированный локальный УФ КЛР, детально представленный в работе С.И. Анисимова и соавт. [40]. Целесообразно отметить, что безопасный локальный УФ КЛР с помощью специального устройства, использующийся не только для лечения кератоконуса, но и пеллюцидной маргинальной дегенерации, а также язв роговицы, в том числе и в ускоренном режиме, представлен в серии других экспериментальных и клинических работ [40–44].

Для повышения безопасности лимбальной зоны при стандартном или трансэпителиальном КЛР предложены методики, предусматривающие использование контактной линзы с УФ-фильтром [45] и контактной линзы с окрашенной периферической зоной [46]. Частичную защиту лимба от УФ-лучей во время процедуры КЛР обеспечивает покрытие лимбальной области кольцом из полиметилметакрилата (ПММА) [47]. Предложен способ защиты лимба с помощью кольца из силикона, помещенного на роговицу [48].

В сравнении со стандартным УФ КЛР разнообразные варианты акселерированного клинического протокола, в т. ч. импульсный, могут рассматриваться как перспективные способы протекции лимбальной зоны с удовлетворительными клиническими и функциональными результатами [33, 43, 49, 50].

Известно, что эпителий поглощает около 20% энергии УФ-А-излучения при КЛР [51]. Поэтому трансэпителиальный протокол (Epi-On), не требующий удаления эпителия роговицы, имеет более благоприятный профиль безопасности, является методом, позволяющим ограничить УФ-А-нагрузку на зону лимба и исключить травмирующее воздействие деэпителизации [52]. Стоит здесь добавить, что трансэпителиальный протокол (Epi-On), возможно, менее эффективен [53].

Интенсивность воздействия УФ-А-излучения на роговицу и зону лимба возможно изменить за счет формирования стабильной прекорнеальной рибофлавиновой пленки, посредством применения растворов фотосенсибилизатора различного состава и с различной частотой инстилляций. Известно, что вязкие растворы рибофлавина с декстраном или гидроксипропилметилцеллюлозой (ГПМЦ) обладают хорошей устойчивостью на поверхности роговицы, оказывая протекторное действие по отношению к ультрафиолету. При этом следует помнить об обезвоживающем действии декстрана, способного значимо снижать интраоперационную толщину роговицы [54].

Показано, что индуцированные УФ-А-излучением мутации возникают спустя продолжительное время после первоначального воздействия [55]. В связи с этим, очевидно, имеет смысл оценить целесообразность послеоперационной медикаментозной коррекции локального окислительного стресса, вызванного действием активных форм кислорода, образующихся в процессе УФ КЛР с рибофлавином.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

К настоящему времени УФ КЛР по праву заслужил статус наиболее уникальной, эффективной и самой востребованной технологии лечения эктатических заболеваний роговицы. Достаточно простая и малоинвазивная техника операции делает ее наиболее предпочтительной по сравнению с другими способами хирургической реабилитации пациентов с дегенеративными поражениями роговой оболочки. Представленные в обзоре данные экспериментальных исследований и клинических наблюдений указывают на потенциально существующую возможность развития кросслиндинг-индуцированных повреждений структур лимбальной ниши с появлением признаков цитотоксичности,

активации апоптоза, снижения клеточной пролиферации, вероятностью развития отсроченных клеточных мутаций. В подавляющем большинстве случаев УФ-кросслинкинг обеспечивает удовлетворительные клинические и функциональные результаты, оставаясь наиболее безопасной технологией лечения дегенераций роговицы. Однако при выполнении УФ-кросслинкинга следует обеспечить защиту зоны лимба от нежелательного воздействия УФ-излучения, в частности за счет формирования требуемого диаметра светового пятна (8–9 мм), использования фильтров или защитных колец, исключающих попадание ультрафиолета на периферию роговицы.

Сохраняется необходимость долгосрочных экспериментальных и клинических исследований влияния УФ-А-излучения на чувствительные лимбальные структуры, с тем чтобы при необходимости скорректировать протоколы УФ-кросслинкинга и минимизировать риск возможных осложнений.

Литература/References

- Garg P, Das S, Roy A. Collagen Cross-linking for Microbial Keratitis. *Middleton East Afr J Ophthalmol*. 2017; 24 (1): 18–23. doi: 10.4103/meajo.MEJO_305_16
- Konstantopoulos A, Liu Y-C, Teo EP, et al. Corneal Stability of LASIK and SMILE When Combined With Collagen Cross-Linking. *Transl Vis Sci Technol*. 2019; 8 (3): 21. doi: 10.1167/tvst.8.3.21
- Van Tigchelt L, Van Eijgen J, Delbeke H. Alternative indications for corneal crosslinking. *J Cataract Refract Surg*. 2021; 47 (10): 1360–66. doi: 10.1097/j.jcrs.0000000000000663
- Wollensak G, Spoerl E, Seiler T. Riboflavin/ultraviolet-A-induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus. *Am J Ophthalmol*. 2003; 135 (5): 620–7. doi: 10.1016/s0002-9394(02)02220-1
- Spoerl E, Mrochen M, Sliney D, Trokel S, Seiler T. Safety of UVA-riboflavin cross-linking of the cornea. *Cornea*. 2007; 26 (4): 385–9. doi: 10.1097/ICO.0b013e3180334f78
- Vetter JM, Tubic-Grozdanic M, Faust M, et al. Effect of various compositions of riboflavin eye drops on the intraoperative corneal thickness during UVA-cross-linking in keratoconus eyes. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2011; 228 (6): 509–14 (In German). doi: 10.1055/s-0031-1273406
- Karotkar KS, Karotkar SA, Bhirud KM, Lakra MS. Comparison of Continuous versus Pulsed Mode in Accelerated Corneal Collagen Cross-linking for Keratoconus. *Middle East Afr J Ophthalmol*. 2023; 29 (4): 190–5. doi: 10.4103/meajor.meajo_113_23
- Нациагоглу S, Турхан SA, Токер E. A comparison of conventional and accelerated corneal crosslinking: corneal epithelial remodeling and *in vivo* confocal microscopy analysis. *Int Ophthalmol*. 2024; 44 (1): 87. doi: 10.1007/s10792-024-03020-0
- Халимов А.Р., Усубов Э.Л. Морфологическая оценка изменений в роговице экспериментальных животных после ультрафиолетового кросслинкинга. *Точка зрения. Восток — Запад*. 2021; 1: 66–9. [Khalimov A.R., Usubov E.L. Morphological assessment of changes in the cornea of experimental animals after ultraviolet corneal crosslinking. *Point of View. East – West*. 2021; 1: 66–9 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2021-1-66-69>
- Subasinghe SK, Ogbuehi KC, Mitchell L, Dias GJ. Morphological alterations of the cornea following crosslinking treatment (CXL). *Clin Anat*. 2021; 34 (6): 859–66. doi: 10.1002/ca.23728
- Zamora KV, Miles JJ. Polymicrobial keratitis after a collagen crosslinking procedure with postoperative use of a contact lens. *Cornea*. 2009; 28 (4): 474–6. doi: 10.1097/ICO.0b013e31818d381a
- Seiler TG, Schmidinger G, Fischinger I, Koller T, Seiler T. Complications of corneal cross-linking. *Ophthalmologe*. 2013; 110 (7): 639–44 (In German). doi: 10.1007/s00347-012-2682-0
- Rana M, Lau A, Aralikatti A, Shah S. Severe microbial keratitis and associated perforation after corneal crosslinking for keratoconus. *Contact Lens and Anterior Eye*. 2015; 38 (2): 134–7. doi: 10.1016/j.clae.2014.10.004
- Uysal BS, Yaman D, Sarac O, Akcay E, Cagil N. Sterile keratitis after uneventful corneal collagen cross-linking in a patient with Axenfeld-Rieger syndrome. *Int Ophthalmol*. 2019; 39 (5): 1169–73. doi: 10.1007/s10792-018-0907-1
- Krok M, Wroblewska-Czajka E, Kokot J, et al. Retrospective analysis of sterile corneal infiltrates in patients with keratoconus after cross-linking procedure. *J Clin Med*. 2022; 11 (3): 585. doi: 10.3390/jcm11030585
- Pecorella I, Appolloni R, Tiezzi A, Plateroti P, Plateroti R. Histological findings in a failed corneal riboflavin-UVA collagen cross-linking performed for progressive keratoconus. *Cornea*. 2013; 32 (2): 191–5. doi: 10.1097/ICO.0b013e3182553aac

- Taneri S, Oehler S. Complications after corneal cross-linking. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2015; 232 (1): 51–60 (In German). doi: 10.1055/s-0034-1382963
- Thoft RA. The role of the limbs in ocular surface maintenance and repair. *Acta Ophthalmol Suppl*. 1989; 192: 91–4. doi: 10.1111/j.1755-3768.1989.tb07099.x1
- Шевлюк Н.Н., Радченко А.В., Стадников А.А. Структурно-функциональные основы физиологической и репаративной регенерации тканевой роговицы. *Журнал анатомии и гистопатологии*. 2019; 8 (2): 82–90. [Shevelyuk N.N., Radchenko A.V., Stadnikov A.A. The structural and functional basis of physiological and reparative regeneration of corneal tissues. *Journal of anatomy and histopathology*. 2019; 8 (2): 82–90 (In Russ.)]. doi: 10.18499/2225-7357-2019-8-2-82-90
- Николаева Л.Р., Ченцова Е.В. Лимбальная клеточная недостаточность. *Вестник офтальмологии*. 2006; 122 (3): 43–6. [Nikolaeva L.R., Chentsova E.V. Limbic cellular insufficiency. *Vestnik oftal'mologii*. 2006; 122 (3): 43–6 (In Russ.)].
- Дубовиков А.С., Гаврилюк И.О., Куликов А.Н. и др. Лимбальная недостаточность: этиология, патогенез, принципы и перспективы хирургического лечения. *Российский офтальмологический журнал*. 2019; 12 (1): 103–11. [Dubovikov A.S., Gavrilyuk I.O., Kulikov A.N., et al. Limbal stem cell deficiency: etiology, pathogenesis, principles and prospects of surgical treatment. *Russian Ophthalmological Journal*. 2019; 12 (1): 103–11 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2019-12-1-103-111>
- Shortt AJ, Secker GA, Munro PM, et al. Characterization of the limbal epithelial stem cell niche: novel imaging techniques permit *in vivo* observation and targeted biopsy of limbal epithelial stem cells. *Stem Cells*. 2007; 25 (6): 1402–9. doi: 10.1634/stemcells.2006-0580
- Dahle J, Kvam E. Induction of delayed mutations and chromosomal instability in fibroblasts after UVA-, UVB-, and X-radiation. *Cancer Research*. 2003 Apr 1; 63 (7): 1464–9. PMID: 12670891.
- Sage E, Girard P-M, Francesconi S. Unravelling UVA-induced mutagenesis. *Photochemical & Photobiological Sciences*. 2012; 11 (1): 74–80. doi: 10.1039/c1pp05219e
- Moore JE, Schirolli D, Moore CBT. Potential effects of corneal cross-linking upon the limbus. *Biomed Res Int*. 2016; 2016: 5062064. doi: 10.1155/2016/5062064
- Matalia H, Shetty R, Dhamodaran K, et al. Potential apoptotic effect of ultraviolet-A irradiation during cross-linking: a study on *ex vivo* cultivated limbal epithelial cells. *Br J Ophthalmol*. 2012; 96 (10): 1339–45. doi: 10.1136/bjophthalmol-2012-301811
- Zamani M, Nejaddehbashi F, Bayati V, Nasrolahi A. Evaluation of effects of riboflavin and/or ultraviolet-A on survival of rat limbal epithelial stem cells in *ex-vivo*. *Indian J Ophthalmol*. 2023; 71 (1): 75–9. doi: 10.4103/ijo.IJO_1003_22
- Moore J E, Atkinson SD, Azar DT, et al. Protection of corneal epithelial stem cells prevents ultraviolet A damage during corneal collagen crosslinking treatment for keratoconus. *British Journal of Ophthalmology*. 2014; 98 (2): 270–4. doi: 10.1136/bjophthalmol-2013-303816
- Wollensak G, Mazzotta C, Kalinski T, Sel S. Limbal and conjunctival epithelium after corneal cross-linking using riboflavin and UVA. *Cornea*. 2011; 30 (12): 1448–54. doi: 10.1097/ICO.0b013e3182199d7e
- Kozobolis V, Gkika M, Sideroudi H, et al. Effect of Riboflavin/UVA collagen cross-linking on central cornea, limbus and intraocular pressure. Experimental Study in Rabbit Eyes. *Acta Medica (Hradec Kralove)*. 2016; 59 (3): 91–6. doi: 10.14712/18059694.2016.96
- Thorsrud A, Nicolaissen B, Drolsum L. Corneal collagen crosslinking *in vitro*: inhibited regeneration of human limbal epithelial cells after riboflavin-ultraviolet-A exposure. *J Cataract Refract Surg*. 2012; 38 (6): 1072–6. doi: 10.1016/j.jcrs.2011.12.038
- Uqakhan O, Bayraktutar B. Morphology of the corneal limbus following standard and accelerated corneal collagen cross-linking (9 mW/cm²) for keratoconus. *Cornea*. 2017; 36 (1): 78–84. doi: 10.1097/ICO.0000000000001029
- Shetty R, Metalia H, Nuijts R, et al. Safety profile of accelerated corneal cross-linking versus conventional cross-linking: a comparative study on *ex vivo*-cultured limbal epithelial cells. *Br J Ophthalmol*. 2015; 99 (2): 272–80. doi: 10.1136/bjophthalmol-2014-305495
- Krumeich JH, Brand-Saberi B, Chankiewitz V, Chankiewitz E, Guthoff R. Induction of neoplasia after deep anterior lamellar keratoplasty in a CXL-treated cornea. *Cornea*. 2014; 33 (3): 313–6. doi: 10.1097/ICO.0000000000000047
- Pellegriani G, Golisano O, Paterna P, et al. Location and clonal analysis of stem cells and their differentiated progeny in the human ocular surface. *The Journal of Cell Biology*. 1999; 145 (4): 769–82. doi: 10.1083/jcb.145.4.769
- Koller T, Schumacher S, Fankhauser F, Seiler T. Riboflavin/ultraviolet A crosslinking of the paracentral cornea. *Cornea*. 2013; 32 (2): 165–8. doi: 10.1097/ICO.0b013e318269059b
- Spadea L. Corneal collagen cross-linking with riboflavin and UVA irradiation in pellucid marginal degeneration. *J Refract Surg*. 2010; 26 (5): 375–7. doi: 10.3928/1081597X-20100114-03
- Hafezi F, Gatziofufas Z, Seiler TG, Seiler T. Corneal collagen cross-linking for Terrien marginal degeneration. *J Refract Surg*. 2014; 30 (7): 498–500. doi: 10.3928/1081597X-20140527-02

39. Raiskup F, Spoerl E. Corneal crosslinking with riboflavin and ultraviolet A. I. Principles. *The Ocular Surface*. 2013; 11 (2): 65–74. doi: 10.1016/j.jtos.2013.01.002
40. Анисимов С.И., Анисимова С.Ю., Мистрюков А.С. Персонализированный (локальный) УФ-кросслинкинг в лечении кератоконуса и эктазии роговицы. *Офтальмология*. 2017; 14 (3): 195–9. [Anisimov S.I., Anisimova S.Y., Mistryukov A.S. Personalized (local) UV-crosslinking as a treatment of keratoconus and corneal ectasia. *Ophthalmology in Russia*. 2017; 14 (3): 195–9 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2017-3-195-199>
41. Нероев В.В., Яни Е.В., Иомдина Е.Н., и др. Лечение язв роговицы с помощью локального ультрафиолетового кросслинкинга (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>
42. Селиверстова К.Е., Иомдина Е.Н., Яни Е.В. Эффективность и безопасность применения отечественного устройства Кератолинк для лечения пациентов с бактериальной язвой роговицы. *Офтальмология*. 2024; 21 (3): 502–8. [Seliverstov K.E., Iomdina E.N., Yani E.V. Efficiency and safety of the domestic device Keratolink for the treatment of patients with bacterial corneal ulcers. *Ophthalmology in Russia*. 2024; 21 (3): 502–8 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2024-3-502-508>
43. Ханджян А.Т., Иомдина Е.Н., Иванова А.В. и др. Эффективность и безопасность применения отечественного устройства Кератолинк в лечении пациентов с кератоконусом I–II стадии и пеллюцидной маргинальной дегенерацией роговицы. *Российский офтальмологический журнал*. 2024; 17 (3): 66–73. [Khandzhyan A.T., Iomdina E.N., Ivanova A.V., et al. Efficiency and safety of the Russian-made Keratolink device used to treat patients with stage I–II keratoconus and pellucid marginal corneal degeneration. *Russian ophthalmological journal*. 2024; 17 (3): 66–73 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-3-66-73>
44. Мамакаева И.Р., Плескова А.В., Иомдина Е.Н., Катаргина Л.А. Применение локального УФ-кросслинкинга при язве роговицы у ребенка. Клинический случай. *Российский офтальмологический журнал*. 2022; 15 (3): 123–7. [Mamakayeva I.R., Pleskova A.V., Iomdina E.N., Katargina L.A. Local corneal UVA crosslinking used for corneal ulcer treatment in a child. A clinical case. *Russian ophthalmological journal*. 2022; 15 (3): 123–7 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-3-123-127>
45. Bilgihan K, Yuksel E. A new simple corneal limbal protection technique during corneal collagen cross-linking. *Eye & Contact Lens*. 2015; 41 (2): 130–1. doi: 10.1097/icl.000000000000144
46. Бикбов М.М., Халимов А.Р., Бикбова Г.М., Зайнуллина Н.Б., Харитонов С.В. Способ защиты роговицы и лимбальной зоны глаза от воздействия ультрафиолетового излучения при кроссликинге. Патент на изобретение RU 2496457. 27.10.2013. [Bikbov M.M., Khalimov A.R., Bikbova G.M., Zainullina N.B., Kharitonov S.V. A method for protecting the cornea and limbal area of the eye from exposure to ultraviolet radiation during crosslinking. RU Patent 2496457. 10.27.2013 (In Russ.)].
47. Jayalalithaa V, Jambulingam M, Gupta N, Padmanabhan P, Madhavan HN. Study on polymethylmethacrylate ring in protecting limbal stem cells during collagen cross-linking. *Ophthalmic Research*. 2013; 50 (2): 113–6. doi: 10.1159/000351644
48. Бикбов М.М., Халимов А.Р., Бикбова Г.М. и др. Приспособление офтальмологическое для удержания лекарственного средства на поверхности роговицы. Патент на изобретение RU 94150. 25.01.2010. [Bikbov M.M., Khalimov A.R., Bikbova G.M., et al. Ophthalmic device for retaining a drug on the surface of the cornea. Patent RU 94150. 25.01.2010 (In Russ.)].
49. Çınar Y, Cingü AK, Turku FM, et al. Accelerated corneal collagen crosslinking for progressive keratoconus. *Cutaneous and Ocular Toxicology*. 2014; 33 (2): 168–71. doi: 10.3109/15569527.2013.816724
50. Karotkar KS, Karotkar SA, Bhirud KM, Lakra MS. Comparison of continuous versus pulsed mode in accelerated corneal collagen cross-linking for keratoconus. *Middle East Afr J Ophthalmol*. 2023; 29 (4): 190–5. doi: 10.4103/maejor.meajo_113_23
51. Lombardo M, Pucci G, Barberi R, Lombardo G. Interaction of ultraviolet light with the cornea: clinical implications for corneal crosslinking. *Journ Cat & Ref Surg*. 2015; 41 (2): 446–9. doi: 10.1016/j.jcrs.2014.12.013
52. Wan KH, Ip CKY, Kua WN, et al. Transepithelial corneal collagen crosslinking using iontophoresis versus the Dresden protocol in progressive keratoconus: A meta-analysis. *Clin Exp Ophthalmol*. 2021; 49 (3): 228–41. doi: 10.1111/ceo.13918
53. Wollensak G, Iomdina E. Biomechanical and histological changes after corneal crosslinking with and without epithelial debridement. *J Cataract Refract Surg*. 2009; 35 (3): 540–6. doi: 10.1016/j.jcrs.2008.11.036
54. Халимов А.Р. Роль декстрана в офтальмологическом растворе рибофлавина для УФ-кросслинкинга роговицы. *Точка зрения. Восток — Запад*. 2018; 1: 136–8. [Khalimov A.R. The role of dextran in ophthalmic riboflavin solution for UV corneal crosslinking. *Point of view. East – West*. 2018; 1: 136–8 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2018-1-136-138>
55. Dahle J, Kvam E. Induction of delayed mutations and chromosomal instability in fibroblasts after UVA-, UVB-, and X-radiation. *Cancer Research*. 2003 Apr 1; 63 (7): 1464–9. PMID: 12670891.

Вклад авторов в работу: М.М. Бикбов — концепция статьи, консультирование; А.Р. Халимов — концепция, дизайн, написание и редактирование статьи; Н.Е. Шевчук — консультирование, редактирование статьи; Г.М. Казакбаева — написание и редактирование статьи; Л.И. Гилемзянова, И.Д. Валишин — редактирование статьи.

Authors' contribution: M.M. Bikbov — concept of the article, consulting; A.R. Khalimov — concept, design, writing and editing of the article; N.E. Shevchuk — consulting, editing of the article; G.M. Kazakbayeva — writing and editing of the article; L.I. Gilemzyanova, I.D. Valishin — editing of the article.

Поступила: 26.11.2024. Переработана: 09.01.2025. Принята к печати: 10.01.2025
Originally received: 26.11.2024. Final revision: 09.01.2025. Accepted: 10.01.2025

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Уфимский НИИ глазных болезней ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, ул. Пушкина, д. 90, Уфа, 450008, Россия

Мухаррам Мухтарамович Бикбов — д-р мед. наук, профессор, директор, ORCID 0000-0002-9476-8883

Азат Рашидович Халимов — д-р биол. наук, заведующий научно-инновационным отделом, ORCID 0000-0001-7470-7330

Наталья Евгеньевна Шевчук — д-р биол. наук, заместитель директора по науке, ORCID 0000-0001-8475-531X

Гюлли Мухаррамовна Казакбаева — канд. мед. наук, заведующая отделом офтальмологической и медицинской эпидемиологии, ORCID 0000-0002-0569-1264

Лейсан Ильшатовна Гилемзянова — заведующая лабораторией экспериментальных исследований, ORCID 0000-0002-0583-013X

Искандер Дамирович Валишин — врач-офтальмолог 1-го микрохирургического отделения, ORCID 0000-0002-1811-9320

Для контактов: Азат Рашидович Халимов,
azrakhal@yandex.ru

Ufa Research Institute of Eye Diseases, Bashkir State Medical University, 90, Pushkin St., Ufa, 450008, Russia

Mukharram M. Bikbov — Dr. of Med. Sci., professor, director, ORCID 0000-0002-9476-8883

Azat R. Khalimov — Dr. of Biol. Sci., head of the scientific and innovative department, ORCID 0000-0001-7470-7330

Natalya E. Shevchuk — Dr. of Biol. Sci., deputy director of science, ORCID 0000-0001-8475-531X

Gulli M. Kazakbayeva — Cand. of Med. Sci., head of the department of ophthalmological and medical epidemiology, ORCID 0000-0002-0569-1264

Leysan I. Gilemzyanova — head of the laboratory of experimental research, ORCID 0000-0002-0583-013X

Iskander D. Valishin — ophthalmologist of the 1st microsurgical department, ORCID 0000-0002-1811-9320

For contacts: Azat R. Khalimov,
azrakhal@yandex.ru

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2025-18-4-157-163>



Консерванты в глазных каплях. Мифы и реальности

В.В. Бржеский , Г.Г. Ким, Алдахруж Мунавар

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

Консерванты глазных капель служат их важным ингредиентом, позволяющим предотвратить микробную контаминацию препарата и применять его в открытом флаконе длительное время. Наиболее часто в рассматриваемых целях используются четвертичные аммониевые соединения — хлорид бензалкония, хлорид цетримония и др. Нашли также применение хлорбутанол, хлоргексидин, тимеросал, метилпарабен, перборат натрия и др. Многочисленные исследования свидетельствуют об эффективности и относительной безопасности глазных капель, содержащих консервант в допустимой дозировке. К тому же имеются сведения о способности консервантов увеличивать проникновение внутрь глаза лекарственных препаратов. Вместе с тем определенная токсичность перечисленных консервантов служит ограничением к их широкому использованию, особенно у больных с деструктивной патологией роговицы, при ношении контактных линз и др. В этой связи разработаны консерванты, имеющие достаточную антимикробную активность «во флаконе», при отсутствии токсичности для тканей глазной поверхности, в том числе из-за их распада до биологически инертных соединений в конъюнктивальной полости (под влиянием физических факторов, ферментов слезной жидкости и др.): поликвад, оксид, пурит, окупур, софзия, генаква и др. Ряд глазных капель сегодня изготавливают и вовсе без консервантов (благодаря специальной конструкции флаконов или использованию монодозных тубик-капельниц). Как показывает клиническая практика, бесконсервантные препараты, безусловно, предпочтительны в следующих ситуациях: 1) наличие у пациента синдрома сухого глаза или его развитие на фоне применения капель с консервантами; 2) дистрофические или иные заболевания роговицы или конъюнктивы; 3) повышенная чувствительность глазной поверхности; 4) необходимость в ношении мягких контактных линз.

Ключевые слова: консерванты глазных капель; токсичность; синдром сухого глаза

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Бржеский В.В., Ким Г.Г., Мунавар Алдахруж. Консерванты в глазных каплях. Мифы и реальности. Российский офтальмологический журнал. 2025; 18 (4): 157-63. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2025-18-4-157-163>

Preservatives in eye drops. Myths and realities

Vladimir V. Brzheskiy , German G. Kim, Aldahruz Munawar

Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, 2, Litovskaya St., Saint-Petersburg, 194100, Russia
vbrzh@yandex.ru

Preservatives in eye drops are an important ingredient that helps prevent microbial contamination of the drug and allow it to be used in an open bottle for a long time. Quaternary ammonium compounds are most often used for the purposes in question — benzalkonium chloride, cetrimonium chloride, etc. Chlorobutanol, chlorhexidine, thimerosal, methylparaben, sodium perborate, etc. have also found application. Numerous studies indicate the effectiveness and relative safety of eye drops containing a preservative in an acceptable dosage. In addition, there is information about the ability of preservatives to increase the penetration of drugs into the eye. At the same time, a certain toxicity of the listed preservatives serves as a limitation to their widespread use, especially in patients with destructive corneal pathology, when wearing contact lenses, etc. In this regard, preservatives have been developed that have sufficient antimicrobial activity “in a bottle”, in the absence of toxicity for the tissues of the ocular surface, including due to their decay to biologically inert compounds in the conjunctival cavity (under

the influence of physical factors, enzymes of the lacrimal fluid, etc.): polyquad, oxide, purit, ocpur, SofZia, GenAqua, etc. A number of eye drops are now manufactured without preservatives at all (due to the special design of bottles or the use of single use dropper tubes). As clinical practice shows, preservative-free drugs are certainly preferable in the following situations: 1) the presence of dry eye syndrome in the patient or its development against the background of the use of drops with preservatives; 2) dystrophic or other diseases of the cornea or conjunctiva; 3) increased sensitivity of the ocular surface; 4) the need to wear soft contact lenses.

Keywords: eye drop preservatives; toxicity; dry eye syndrome

Conflict of interests: there is no conflict of interests.

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

For citation: Brzheskiy V.V., Kim G.G., Munawar A. Preservatives in eye drops. Myths and realities. Russian ophthalmological journal. 2025; 18 (4): 157-63 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2025-18-4-157-163>

Как известно, профилактика микробной контаминации глазных капель во флаконе после его вскрытия представляет собой актуальную проблему. Глазные капли в основном могут загрязняться руками при обращении с флаконом или при контакте его кончика с веками, ресницами, конъюнктивой или даже слезой. Существует также риск передачи инфекции, когда одни и те же глазные капли закапывают сразу несколько пациентов, например в стационаре или в пределах одной семьи [1]. В частности, известные вспышки внутрибольничной инфекции в разных стационарах [1], а также одновременное заболевание (кератит, в том числе осложненный эндофтальмитом) сразу нескольких человек, вызванное синегнойной палочкой, попавшей в безрецептурный препарат бесконсервантной искусственной слезы EzriCare в США [2], являются тому бесспорными доказательствами.

Попытка использовать в указанных целях монодозовые одноразовые тубик-капельницы столкнулась с их высокой стоимостью и закономерно низкой рентабельностью относительно мультидозовых флаконов. И в этой связи реальный прогресс был достигнут в 60-х гг. XX в. в области разработки консервантов, которые добавляют в глазные капли на завершающих стадиях технологического процесса их производства, хотя правила, требующие добавления антимикробного агента в любые многодозовые глазные капли, появились только в 70-х гг. [3].

При этом разработаны тесты, оценивающие качество таких агентов-консервантов глазных капель, например тест их эффективности (Preservative Effectiveness Test, PET) по воздействию на колонии бактерий (*Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*) и грибов (*Aspergillus niger* и *Candida albicans*) с оценкой степени угнетения колоний консервантом и отсутствия «выживания» этой микрофлоры в последующем [4].

Краткая характеристика консервантов глазных капель. Консерванты, используемые сегодня в офтальмологических препаратах (большинство из них синтезированы еще до 70-х гг. XX в.), принадлежат к различным химическим группам, включающим производные ртути, хлорбутанол, спирты, парабены, динатрий эдетат (ЭДТА) и хлоргексидин. Однако четвертичные аммониевые соединения из-за низкой аллергенности и относительно хорошего профиля безопасности постепенно стали основными консервантами современной фармакопеи [5]. Большинство таких консервантов активны против грамположительных бактерий, хотя амидины (хлоргексидин) эффективны также и в отношении кокковой микрофлоры. И наконец, спирты (хлорбутанол), а также парабены (сложные эфиры парагидроксibenзойной кислоты), наряду с указанной выше, обладают и антимикотической активностью [6].

Благодаря включению консерванта в состав глазных капель, достигается возможность предотвращения их мик-

робного заражения после вскрытия флакона, удлиняются сроки использования флакона с каплями после его открытия, а также снижается стоимость таких глазных капель. В таблице 1 приведена краткая информация о наиболее часто используемых консервантах глазных капель.

Консерванты глазных капель и глазная поверхность. Высокая эффективность консервантов глазных капель в отношении микроорганизмов посредством цитотоксических эффектов не может быть достигнута без определенной токсичности также и для тканей глазной поверхности. На рисунке представлено распределение консервантов с учетом их сравнительной токсичности (поликвад, оксид, пурит, окупур, софзия, генаква и др.).

Вместе с тем назначение глазных капель с перечисленными консервантами в названных концентрациях обычно не сопровождается клинически значимым токсическим повреждением глазной поверхности и потому достаточно широко используется в клинической практике в разных странах на протяжении многих лет. Важным обстоятельством при этом является соблюдение допустимой дозировки консерванта в препарате и оценка индивидуальной чувствительности пациента, предусматривающая при необходимости коррекцию проводимой терапии.

Из числа перечисленных консервантов наибольшее распространение получил бензалкония хлорид (БХ), высокоэффективный против бактерий и грибов. Его концентрация в гипотензивных глазных каплях варьирует в пределах 0,005–0,025% (как правило, 0,01%). Действие БХ на бактериальные клетки включает несколько последовательных этапов: адсорбция и проникновение через клеточную стенку, взаимодействие с фосфолипидами цитоплазматической мембраны и ее дезорганизация с выходом внутриклеточных низкомолекулярных веществ, распад белков и нуклеиновых кислот, лизис клеточной стенки, вызванный аутолитическими ферментами.

Безусловно, выраженный антибактериальный и фунгицидный эффект БХ не может не сопровождаться его повреждающим действием на клетки эпителия глазной поверхности, а детергентный — на структуру прероговичной слезной пленки (главным образом на ее липидный слой). И в первую очередь это проявляется развитием синдрома сухого глаза (ССГ) [11, 12]. При этом выраженность токсического эффекта БХ на клетки эпителия глазной поверхности прямо пропорциональна его концентрации в глазных каплях, кратности их инстилляций и продолжительности применения. Определенное значение также имеют возраст и индивидуальная чувствительность пациента [13].

В основе токсического эффекта БХ на эпителий глазной поверхности лежит способность этого консерванта нарушать функции эпителиальных клеток за счет их повреждения, по-

Таблица 1. Основные характеристики наиболее распространенных консервантов глазных капель (по I. Stalmans и соавт. [7] с дополнениями)

Table 1. Main characteristics of the most common preservatives in eye drops (according to I. Stalmans, et al. [7] with additions)

Вид химического соединения Type of chemical compound	Наименование консерванта Name of preservative	Механизм действия Mechanism of action	Применение в глазных каплях (вид препарата) Use in eye drops (type of drug)
Четвертичное аммониевое соединение Quaternary ammonium compound	Бензалкония хлорид Benzalkonium chloride	Детергент (поверхностно-активное вещество, моющее средство) Растворяет бактериальные стенки и повреждает цитоплазматическое содержимое Detergent (surface-active substance, cleaning agent) Dissolves bacterial walls and damages cytoplasmic contents	Офтальмогипотензивные, противовоспалительные, искусственные слезы, антибиотики Ophthalmic hypotensive, anti-inflammatory, artificial tears, antibiotics
Ртутно-органическое производное Organomercuric derivative	Тимеросал Thimerosal	Денатурация белков Denaturation of proteins	Противовоспалительные, антибиотики Anti-inflammatory, antibiotics
Поличетвертичное аммониевое соединение Polyquaternary ammonium compound	Поликвад Polyquad	Детергент (поверхностно-активное вещество, моющее средство) Detergent (surface-active substance, cleaning agent)	Офтальмогипотензивные, растворы для мягких контактных линз, искусственные слезы Ophthalmic hypotensive, solutions for contact lenses, artificial tears
Оксихлорокомплекс стабилизированный Oxichloride complex stabilized	Пурит Purit	Окислитель Oxidant	Офтальмогипотензивные, искусственные слезы Ophthalmohypotensive, artificial tears
Перборат натрия Sodium perborate	Перборат натрия Sodium perborate	Окислитель Oxidant	Искусственные слезы Artificial tears
Этилендиаминтетра-уксусная кислота Ethylenediaminetetra-acetic acid	ЭДТА EDTA	Хелатирование металлов Metal chelation	Офтальмогипотензивные Ophthalmohypotensive
Амидин Amidine	Хлоргексидин Chlorhexidine	Лизис мембран Membrane lysis	Антибиотики Antibiotics
Спиртовое соединение Alcohol compound	Хлорбутанол Chlorobutanol	Повышение проницаемости мембран, детергент Increasing membrane permeability, detergent	Противовоспалительные, антибиотики, мидриатики Anti-inflammatory, antibiotics, mydriatics
Ионный буферный раствор Ionic buffer solution	Софзия SofZia	Окислитель Oxidant	Офтальмогипотензивные Ophthalmohypotensive

добного таковому в клетках микроорганизмов. В результате у больных, получающих глазные капли с БХ, ускоряются процессы десквамации эпителиоцитов глазной поверхности, сокращаются число митозов и миграция клеток, а также запасы в них АТФ. Одновременно нарушается стабильность слезной пленки, происходит потеря бокаловидных клеток, развивается конъюнктивальная плоская метаплазия и апоптоз, нарушение барьера эпителия роговицы и повреждение более глубоких тканей [1].

В патогенезе этих эффектов участвуют иммунораздражающие реакции с высвобождением провоспалительных цитокинов, окислительный стресс, а также прямое взаимодействие слезной пленки и клеточных мембран с липидными компонентами [1, 9].

Результатом токсического воздействия БХ на ткани глазной поверхности также является нарушение комплаенса из-за беспокоящих пациента клинических признаков ССГ [14, 15]. Так, Т. Zimmerman и соавт. [16], обследовав 13 977 пациентов с глаукомой, показали, что 55,4% из них прекратили назначенное им лечение в течение первых 90 дней из-за развития побочных эффектов глазных капель. Достоверно установлено также снижение эффективности «конъюнктивальной хирургии» глаукомы на почве фиброза конъюнктивы, теноновой капсулы и сформированной фильтрующей подушки [9, 17].

Причем молекулы консерванта, депонируясь в клетках, сохраняются в них в течение длительного времени (в среднем

до 48 ч после однократного введения) и пролонгируют его токсический эффект [8, 18, 19].

Однако, с другой стороны, важным свойством БХ, помимо профилактики микробной контаминации содержимого флаконов, является способность разрушать межклеточные соединения эпителия роговицы, улучшая проникновение препаратов в переднюю камеру. Так, М. Gobbels и М. Spitznas [20] доказали, что проницаемость эпителия роговицы у пациентов с ее ксеротическими изменениями на фоне инстилляций глазных капель с БХ в 3,1 раза превышает возрастные нормативы. Дополнительным доказательством этого эффекта БХ явились исследования С. De Jong и соавт. [21], которые закономерно отметили уменьшение проницаемости роговицы на 27% после перевода таких пациентов на бесконсервантный препарат.

Установлена зависимость повышения концентрации препаратов в передней камере при добавлении БХ к ряду инстилляционных форм антибиотиков [22], ацикловиру [23] и циклоспорино А [24]. Казалось бы, повышение проницаемости роговицы является позитивным обстоятельством, поскольку усиливает эффект лекарственного вещества. Однако, с другой стороны, внутрь глаза проникает и сам БХ, закономерно оказывая токсическое воздействие на внутриглазные структуры, в том числе на трабекулу со снижением ее проницаемости [21, 25, 26]. Установлено, что БХ способствует прогрессированию глаукомы за счет индукции

апоптоза более чем 95% здоровых клеток трабекулярного эпителия [8, 18].

Важным обстоятельством использования БХ в глазных каплях является соблюдение баланса между его эффективным антибактериальным действием во флаконе и минимальным токсическим эффектом на эпителий глазной поверхности. Так, клинические рекомендации FDA/EMA регламентируют использование БХ в глазных каплях в концентрации не выше 0,02%, а применение его в концентрации 0,0005–0,003% обеспечивает равновесие между эффективностью и безопасностью препарата [27].

Наряду с БХ, в ряду достаточно токсичных консервантов также следует отметить хлорбутанол (0,5% хлорбутанола гидрат). Именно в такой концентрации он продемонстрировал долговременную стабильность в многокомпонентных глазных каплях. Механизм его действия заключается в лизисе бактериальных клеток путем нарушения структуры их мембран. Существенным ограничением к практическому применению хлорбутанола явился его выраженный токсический эффект в отношении эпителия глазной поверхности, притом более замедленный, чем у БХ. Он проявлялся снижением митоза и деформацией структуры клетки. К тому же он может кристаллизоваться при низких температурах.

Хлоргексидин оказался менее токсичен, чем БХ, однако не получил широкого использования из-за ограниченной эффективности против грибов.

Тимеросал представляет собой органическое соединение ртути и метаболизируется в организме до этилртути, что оказывает антимикробное действие за счет повышения проницаемости клеток и нарушения ферментативной активности. Вместе с тем этот консервант также обладает и выраженным цитотоксическим эффектом, что доказано *in vitro* на клетках конъюнктивы и роговицы [10].

Цетримония хлорид (подобно БХ) также относится к детергентам. Входит в состав искусственной слезы CiviGel (Ciba Vision), однако более широкое применение нашел в косметологии. Способен вызвать сквамозную метаплазию и стимулировать воспалительный процесс в конъюнктиве [28].

Полигексаметилен бигуанид (PHMB) относится к бигуанидам, которые нарушают структуру клеточной стенки бактерий, а также изменяют транскрипцию бактериальной ДНК [29]. Клетки глазной поверхности менее восприимчивы к PHMB, что обеспечивает консерванту относительно невысокую цитотоксичность. Обладает широким антибактериальным спектром, включающим действие против акантамебы [30]. Входит в состав некоторых растворов для контактных линз.

Возможности «защиты» глазной поверхности от консервантов. Однако несмотря на то, что глазные капли,

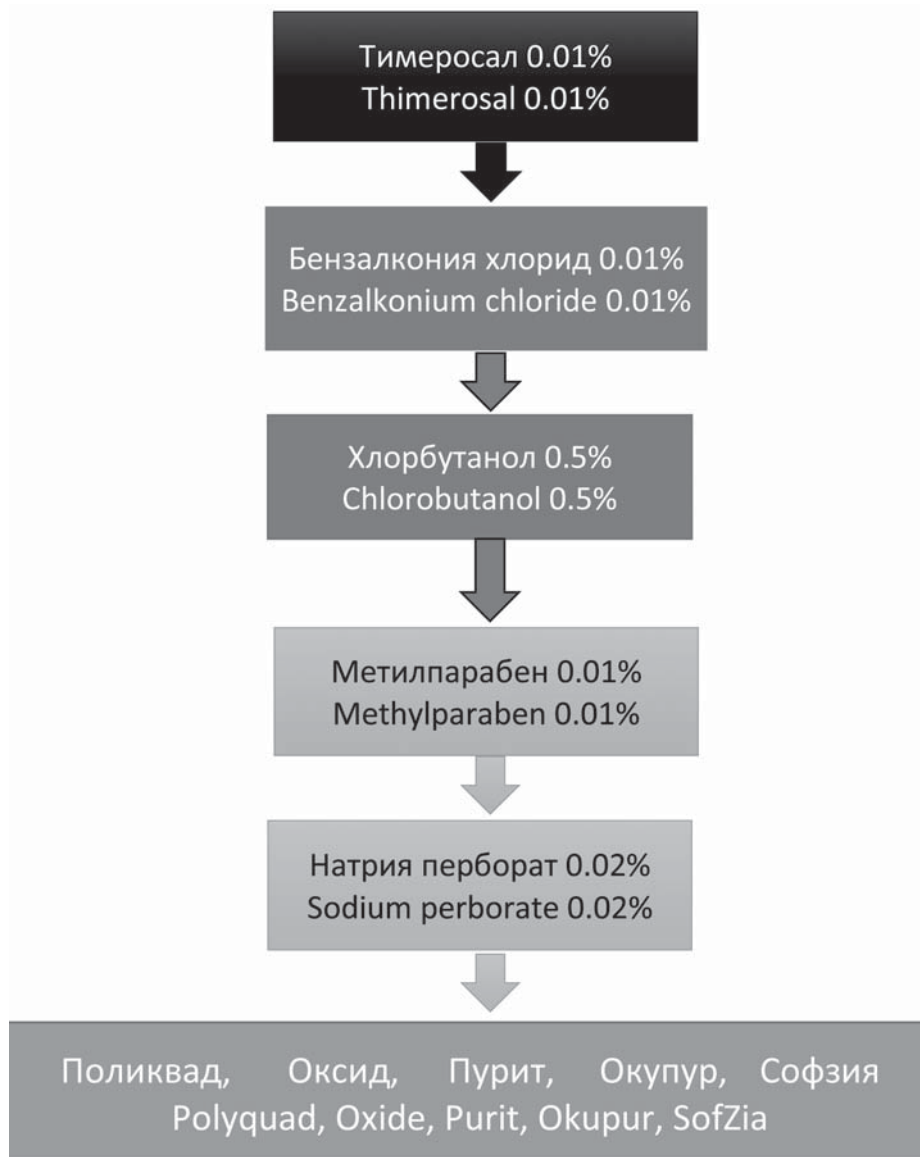


Рисунок. Схематическое представление о сравнительной токсичности консервантов (в традиционно используемой концентрации). Стрелкой указано направление убывания токсичности [8–10]

Figure. Schematic representation of the comparative toxicity of preservatives (in traditionally used concentrations). The arrow indicates the direction of decreasing toxicity [8–10]

содержащие упомянутые выше консерванты, успешно применяются в широкой клинической практике, профилактика их токсического эффекта на эпителий глазной поверхности потребовала решения ряда задач. При этом, наряду с разработкой фиксированных комбинаций таких препаратов с закономерно меньшей частотой их инстилляций, добавлением в их состав полимерных основ искусственной слезы, а также попытками уменьшить объем капли препарата, внимание было обращено на создание малотоксичных консервантов.

Среди подобных консервантов в составе офтальмогипотензивных препаратов распространение получили оксихлорокомплекс стабилизированный (Пурит®), поликватерний-1 (Поликвад®), софзия (SofZia®), перборат натрия (GenAqua®), оксид и др.

Поликватерний-1 (поликвад), полидрония хлорид — детергентный консервант, способный связываться с клетками бактерий, в то время как клетки эпителия глазной поверхности отталкивают молекулы консерванта, что объясняет его

минимальный цитотоксический эффект. Он практически не разрушает эпителиальный барьер роговицы, его влияние на проницаемость ограничивается поверхностными слоями эпителия.

Как показали исследования А. Labbé и соавт. [31], инстилляций поликвада в концентрации до 0,5% не сопровождалось токсическим поражением глазной поверхности по сравнению с физиологическим раствором. В то же время для выполнения своей функции вполне достаточным является его содержание порядка 0,001%.

Вместе с тем определенный токсический эффект поликвада на эпителий глазной поверхности все же присутствует. В частности, на фоне его длительного применения отмечено снижение плотности бокаловидных клеток конъюнктивы и уменьшение слезопродукции [31]. Кроме того, исследованиями F. Pérez-Bartolomé и соавт. [13] доказано существенно более частое и выраженное прокрашивание эпителия глазной поверхности, а также развитие и других клинических проявлений ее ксероза у больных на фоне систематических инстилляций глазных капель, консервированных поликвадом, в сравнении с бесконсервантными препаратами.

Поликвад сегодня входит в состав гипотензивных препаратов фирмы Alcon: Траватана и Дуотрава, а также большинства искусственных слез линейки «Систейн» и растворов для хранения контактных линз. Благодаря большому размеру молекулы, поликвад не адсорбируется на поверхности линзы, и потому содержащие его растворы можно инстиллировать в конъюнктивальную полость, не снимая контактной линзы.

Пурит относится к консервантам окислительного типа. Включает смесь натрия хлорита, натрия хлората и хлора диоксида в концентрации 0,005%. При попадании в конъюнктивальный мешок распадается на воду, кислород, ионы натрия и свободные радикалы хлора. Последние ингибируют синтез белка микроорганизмов путем окисления глутатиона, что в итоге вызывает гибель клеток. С другой стороны, конечные продукты распада пурита являются нормальными компонентами слезы и хорошо переносятся тканями глазной поверхности. Пурит входит в состав препарата Альфаган-П (Allergan).

Перборат натрия (GenAqua) включен в качестве консерванта в состав искусственной слезы Genteal (Novartis), в нашей стране не зарегистрированного. Консервант изменяет синтез белка в бактериальных клетках путем окисления клеточных мембран и изменения мембраносвязанных ферментов. При контакте со слезной пленкой молекулы перекиси водорода из пербората натрия распадаются на воду и кислород, закономерно теряя токсичность [28].

ЭДТА относится к хелатирующим соединениям, образующим комплексы путем присоединения ионов металлов: ионы металлов и кальция связываются с ЭДТА, а затем удаляются из организма. При добавлении ЭДТА в лекарственные препараты в низких концентрациях происходит инактивация следовых количеств тяжелых металлов, что способствует консервации препаратов [1]. В настоящее время ЭДТА входит в состав глазных капель Acular (кеторолак) и Betagan (левобунолол).

Значительно менее распространенный консервант SofZia также относится к категории минимально токсичных. Этот ионный буферный раствор, состоящий из бората, пропиленгликоля, сорбита и хлорида цинка, попадая в конъюнктивальный мешок, после контакта с катионами в слезе распадается на ряд относительно безопасных веществ [28]. Входит в состав препарата Travatan Z® (Alcon), в России не зарегистрированного.

Вместе с тем, несмотря на меньшую токсичность, следует отметить, что для «физиологической инактивации» большинства рассмотренных выше «нетоксичных» консервантов все же необходимо достаточное количество слезной жидкости в конъюнктивальной полости. Поэтому «минимальная токсичность» таких консервантов у больных с крайне тяжелым ССГ, сопровождающимся выраженным дефицитом влаги в конъюнктивальной полости, все же вызывает сомнение.

Безусловно, глазные капли, содержащие консервант, менее подвержены бактериальному загрязнению, чем их бесконсервантные аналоги (особенно монодозные флаконы при их изначально не предусмотренном, но достаточно популярном повторном использовании), что отчасти потенциально компенсирует их раздражающее действие на эпителий глазной поверхности [32].

Кроме того, при оценке повреждающего действия на ткани глазной поверхности глазных капель следует также учитывать и влияние их действующего вещества и прочих ингредиентов препарата.

Так, некоторые исследования отмечают влияние систематических инстилляций тимолола малеата на снижение слезопродукции и чувствительности роговицы, бримонидина — на угнетение дифференциации эпителия мейбомиевых желез и др., аналогов простагландина — на развитие обструктивной дисфункции мейбомиевых желез, ингибиторов Rho-киназы — на возникновение отложений, кератопатии и гиперемии конъюнктивы и, наконец, пилокарпина — на дисфункцию эпителия мейбомиевых желез и др. [11, 12, 33]. Вместе с тем в клинической практике эти эффекты требуют оценки индивидуальной чувствительности к побочным эффектам препаратов каждого пациента и дифференцированного подхода к их назначению или коррекции гипотензивной терапии.

Безусловно, представленная выше информация о токсическом эффекте консервантов глазных капель во многом послужила причиной излишнего сдерживания врачей в отношении «консервированных» препаратов и смещения интереса в пользу их бесконсервантных аналогов. Относительные преимущества и недостатки сравниваемых препаратов в общем виде представлены в таблице 2.

Как показывает клиническая практика, бесконсервантные препараты, безусловно, предпочтительны в следующих ситуациях:

- наличие у пациента ССГ или его развитие на фоне применения капель с консервантами;
- дистрофические или иные заболевания роговицы или конъюнктивы;
- повышенная чувствительность глазной поверхности;
- необходимость в ношении мягких контактных линз.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на токсическое действие на глазную поверхность, назначение глазных капель с консервантами в сбалансированной (антибактериальный эффект — токсическое действие на ткани глазной поверхности) концентрации все же вполне допустимо. Консерванты по-прежнему широко используются в офтальмологических препаратах из-за удобства, которое они обеспечивают, нормативных требований и более высокой стоимости бесконсервантных препаратов. К тому же снижение проницаемости эпителия роговицы для лекарственного вещества дает еще одно преимущество «консервированным» глазным каплям. При этом клинический опыт и базирующиеся на нем предпочтения врача являются

Таблица 2. Сравнительная характеристика препаратов, содержащих и не содержащих консерванты
Table 2. Comparative characteristics of preparations containing and not containing preservatives

Параметр Parameter	Препарат с консервантом Drug with preservative	Бесконсервантный препарат Preservative-free preparation
Воздействие на эпителий глазной поверхности Effect on the epithelium of the ocular surface	Токсическое поражение, воздействие лекарственного вещества Toxic damage effect of a drug	Воздействие лекарственного вещества Effect of drug
Влияние на успех «конъюнктивальной» хирургии глаукомы Impact on the success of “conjunctival” glaucoma surgery	Выраженное влияние, воздействие лекарственного вещества Pronounced influence, effect of a medicinal substance	Воздействие лекарственного вещества Effect of drug
Развитие синдрома сухого глаза Development of dry eye syndrome	Частое развитие, воздействие лекарственного вещества Frequent development, drug exposure	Воздействие лекарственного вещества Effect of drug
Бактериальное загрязнение Bacterial contamination	Минимальный риск Minimal risk	Риск бактериальной контаминации при повторном использовании монодозных флаконов Risk of bacterial contamination when reusing single-dose vials
Большой ассортимент составов A wide range of compositions	++++	++
Доступность для пациента Patient accessibility	++++	+++
Стоимость Price	Низкая Low	Высокая High

определяющими в назначении глазных капель, содержащих консервант, или их бесконсервантных аналогов.

Литература/References

- Baudouin C, Labb A, Liang H, Pauly A, Brignole-Baudouin F. Preservatives in eyedrops: the good, the bad and the ugly. *Prog Retin Eye Res.* 2010; 29 (4): 312–34. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2010.03.001>
- Morelli MK, Kloosterboer A, Omar AF. Pseudomonas aeruginosa corneal ulcer associated with artificial tears eye drops. *JAMA Ophthalmol.* 2023; 141 (5): 496. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2023.1105>
- Lawrence CA. Chemical preservatives for ophthalmic solutions. *Am J Ophthalmol.* 1955; 39 (3): 385–94. [https://doi.org/10.1016/0002-9394\(55\)91285-x](https://doi.org/10.1016/0002-9394(55)91285-x)
- Rosenthal RA, Buck SL, Henry CL, Schleich BA. Evaluation of the preserving efficacy of lubricant eye drops with a novel preservative system. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2006; 22 (6): 440–8. <https://doi.org/10.1089/jop.2006.22.440>
- Петров С.Ю., Сафонова Д.М. Консерванты в офтальмологических препаратах: от бензалкония хлорида к поликватернию. *Глаукома.* 2013; 12 (4): 82–96. [Petrov S.Yu., Safonova D.M. Preservatives in ophthalmic preparations: from benzalkonium chloride to polyquaternium. *Glaucoma.* 2013; 12 (4): 82–96 (In Russ.)].
- Actis AG, Rolle T. Ocular surface alterations and topical antiglaucomatous therapy: A review. *Open Ophthalmol J.* 2014; 8: 67–72. <https://doi.org/10.2174/1874364101408010067>
- Stalmans I, Mégevand GS, Cordeiro MF, et al. Preservative-free treatment in glaucoma: who, when, and why? *Eur J Ophthalmol.* 2013; 23, 4: 518–25. <https://doi.org/10.5301/ejo.5000270>
- Baudouin C. Detrimental effect of preservatives in eyedrops: implications for the treatment of glaucoma. *Acta Ophthalmol.* 2008; 86 (7): 716–26. <https://doi.org/10.1111/j.1755-3768.2008.01250.x>
- Лебедев О.И., Калижникова Е.А., Яворский А.Е. Механизмы и результаты действия бензалкония хлорида на ткани глаза. *Клиническая офтальмология.* 2013; 2: 63–79. [Lebedev O.I., Kalizhnikova E.A., Yavorskij A.E. Mechanisms and effects of benzalkonium chloride on eye tissue. *Klinicheskaya oftalmologiya.* 2013; 2: 63–79 (In Russ.)].
- Epstein SP, Ahdoot M, Marcus E, Asbell PA. Comparative toxicity of preservatives on immortalized corneal and conjunctival epithelial cells. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2009; 25 (2): 113–9. doi: 10.1089/jop.2008.0098
- Бржеский В.В. Глаукома и синдром сухого глаза. Москва: ООО «Компания БОРГЕС», 2018. [Brzheskiy V.V. Glaucoma and Dry Eye Syndrome. Moscow. ООО “Kompaniya BORGES”. 2018 (In Russ.)].
- Erb C. Glaucoma and dry eye. Bremen: “UNI-MED”, 2012.
- Pérez-Bartolomé F, Martínez-de-la-Casa JM, Arriola-Villalobos P, et al. Ocular surface disease in patients under topical treatment for glaucoma. *Eur J Ophthalmol.* 2017; 27 (6): 694–704. <https://doi.org/10.5301/ejo.5000977>
- Алексеев В.Н., Малеванная О.А., Надер Самих Ел Хаж. Причины низкой приверженности к лечению больных первичной открытоугольной глаукомой. *Офтальмологические ведомости.* 2010; 3 (4): 37–9. [Alekseev V.N., Malevannaya O.A., Nader Samih El Hazh. Reasons for low adherence to treatment in patients with primary open-angle glaucoma. *Oftal'mologicheskie vedomosti.* 2010; 3 (4): 37–9 (In Russ.)].
- Guenoun JM, Baudouin C, Rat P, et al. In vitro study of inflammatory potential and toxicity profile of latanoprost, travoprost, and bimatoprost in conjunctiva-derived epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005; 46 (7): 2444–50. <https://doi.org/10.1167/iovs.04-1331>
- Zimmerman TJ, Hahn SR, Gelb L. The effect of hyperaemia on open-angle glaucoma (OAG) treatment. Annual Meeting of the European Society of Ophthalmology (SOE), 9–12 June 2007, Vienna, Austria. Abstract FP-GLA-036.
- Николаенко В.П., Антонова А.В., Бржеский В.В. Пути повышения эффективности фильтрующей хирургии глаукомы. *Российский офтальмологический журнал.* 2024; 17 (2): 99–107. [Nikolaenko V.P., Antonova A.V., Brzheskiy V.V. Ways to improve the effectiveness of glaucoma filtering surgery. *Russian ophthalmological journal.* 2024; 17 (2): 99–107 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-2-99-107>
- Baudouin C, Riancho L, Warnet J-M, Brignole F. In vitro studies of antiglaucomatous prostaglandin analogues: travoprost with and without benzalkonium chloride and preserved latanoprost. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007; 48 (9): 4123–8. <https://doi.org/10.1167/iovs.07-0266>
- Debbasch C, Brignole F, Pisella PJ, et al. Quaternary ammoniums and other preservatives' contribution in oxidative stress and apoptosis on Chang conjunctival cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2001; 42 (3): 642–52. [https://doi.org/10.1016/s0002-9394\(01\)01036-4](https://doi.org/10.1016/s0002-9394(01)01036-4)
- Gobbels M, Spitznas M. Corneal epithelial permeability of dry eyes before and after treatment with artificial tears. *Ophthalmology.* 1992; 99: 873–8. [https://doi.org/10.1016/s0161-6420\(92\)31879-2](https://doi.org/10.1016/s0161-6420(92)31879-2)
- De Jong C, Stolwijk T, Kuppens E, Rob De Keizer R, Van Best J. Topical timolol with and without benzalkonium chloride: epithelial permeability and autofluorescence of the cornea in glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1994; 232: 221–4. <https://doi.org/10.1007/bf00184009>
- Rathore MS, Majumdar DK. Effect of formulation factors on in vitro transcorneal permeation of gatifloxacin from aqueous drops. *AAPS Pharm Sci Tech.* 2006; 7: 57. <https://doi.org/10.1208/pt070357>
- Majumdar S, Hippalgaonkar K, Repka MA. Effect of chitosan, benzalkonium chloride and ethylenediaminetetraacetic acid on permeation of acyclovir across isolated rabbit cornea. *Int J Pharm.* 2008; 348: 175–8. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2007.08.017>
- Yenice I, Mocan MC, Palaska E, et al. Hyaluronic acid coated polyepsiloncaprolactone nanospheres deliver high concentrations of cyclosporine A into the cornea. *Exp Eye Res.* 2008; 87: 162–7. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2008.04.002>

25. Valente C, Iester M, Corsi E, Rolando M. Symptoms and signs of tear film dysfunction in glaucomatous patients. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2011; 27 (3): 281–5. <https://doi.org/10.1089/jop.2010.0133>
26. Pellinen P, Huhtala A, Tolonen A, et al. The cytotoxic effects of preserved and preservative-free prostaglandin analogs on human corneal and conjunctival epithelium in vitro and the distribution of benzalkonium chloride homologs in ocular surface tissues in vivo. *Current Eye Research.* 2011; 37 (2): 145–54. <https://doi.org/10.3109/02713683.2011.626909>
27. Asada H, Takaoka-Shichijo Y, Nakamura M, Kimura A. Optimization of benzalkonium chloride concentration in 0.0015% tafluprost ophthalmic solution from the points of ocular surface safety and preservative efficacy. *Yakugaku Zasshi.* 2010; 130 (6): 867–71. <https://doi.org/10.1248/yakushi.130.867>
28. Kahook MY, Noecker RJ. Comparison of corneal and conjunctival changes after dosing of Travoprost preserved with sofZia, latanoprost with 0.02% benzalkonium chloride, and preservative-free artificial tears. *Cornea.* 2008; 27 (7): 339–43. <https://doi.org/10.1097/ico.0b013e31815cf651>
29. Larkin DFP, Kilvington J, Dart JKG. Treatment of Acanthamoeba keratitis with polyhexamethylene biguanide. *Ophthalmology.* 1992; 99: 185–91. [https://doi.org/10.1016/s0161-6420\(92\)31994-3](https://doi.org/10.1016/s0161-6420(92)31994-3)
30. Rozen S, Abelson M, Giovanoni A, Welch D. Assessment of the comfort and tolerance of 0.5% carboxymethylcellulose preserved with purite (Refresh Tears) in dry-eye sufferers. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1998; 39: S451.
31. Labbé A, Pauly A, Liang H, et al. Comparison of toxicological profiles of benzalkonium chloride and polyquaternium-1: an experimental study. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2006; 22 (4): 267–8. <https://doi.org/10.1089/jop.2006.22.267>
32. Yilmaz FO, Sarmis A, Mutlu MA, et al. Bacterial contamination of multi-use tear drops, gels, and ointments. *Contact Lens and Anterior Eye.* 2023; 46 (6): 10206. <https://doi.org/10.1016/j.clae.2023.102064>
33. Asbell P, Potapova N. Effects of topical antiglaucoma medications on the ocular surface. *Ocular Surface.* 2005; 3 (1): 27–40. [https://doi.org/10.1016/s1542-0124\(12\)70120-9](https://doi.org/10.1016/s1542-0124(12)70120-9)

Вклад авторов в работу: В.В. Бржеский — концепция и дизайн исследования, сбор, обработка и анализ литературы, написание и редактирование обзора; Г.Г. Ким — концепция и дизайн исследования, сбор и анализ литературы, редактирование обзора; Алдахруж Мунавар — сбор и анализ литературы.

Authors' contribution: V.V. Brzheskiy — concept and design of the study, collection, processing and analysis of literature, writing and editing the review; G.G. Kim — concept and design of the study, collection and analysis of literature, editing the review; Aldahruf Munawar — collection and analysis of literature.

Поступила: 16.10.2025. Переработана: 23.10.2025. Принята к печати: 26.10.2025
Originally received: 16.10.2025. Final revision: 23.10.2025. Accepted: 26.10.2025

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

Владимир Всеволодович Бржеский — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой офтальмологии, ORCID 0000-0001-7361-0270

Герман Геннадьевич Ким — аспирант кафедры офтальмологии, ORCID 0000-0002-7621-4019

Алдахруж Мунавар — аспирант кафедры офтальмологии

Для контактов: Владимир Всеволодович Бржеский,
 vvbrzh@yandex.ru

Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, 2, Litovskaya St., Saint-Petersburg, 194100, Russia

Vladimir V. Brzheskiy — Dr. of Med. Sci., professor, head of chair of ophthalmology, ORCID 0000-0001-7361-0270

German G. Kim — PhD student, chair of ophthalmology, ORCID 0000-0002-7621-4019

Aldahruf Munawar — PhD student, chair of ophthalmology

For contacts: Vladimir V. Brzheskiy,
 vvbrzh@yandex.ru



<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2025-18-4-164-168>

Применение кросслинкинга роговицы у детей с кератоконусом. Обзор литературы

Г.Х. Зайнутдинова , Г.М. Казакбаева, А.В. Инсапова, Д.А.Тимербулатова, Р.И. Багманов

Уфимский научно-исследовательский институт глазных болезней Минздрава России ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, ул. Пушкина, д. 90, Уфа, 450008, Россия

Представлен анализ данных литературы о результатах применения кросслинкинга (CXL) роговицы для лечения кератоконуса (КК) у пациентов детского возраста. Сообщения о результатах CXL роговицы у детей с КК достаточно многочисленны, однако в основном исследования проведены в небольших когортных группах, имеют короткий период наблюдения, мнения об эффективности разных протоколов данной процедуры разноречивые. Результаты всех исследований свидетельствуют о том, что CXL останавливает или замедляет прогрессирование КК у детей. Ввиду быстрого прогрессирования КК в детском возрасте некоторые авторы предлагают применение CXL роговицы даже при отсутствии документального подтверждения признаков прогрессии. Разработка наиболее оптимального протокола CXL роговицы с высокой эффективностью и безопасностью для детей различных возрастных групп остается важной проблемой, что требует продолжения исследований.

Ключевые слова: кератоконус; кросслиндинг; детский возраст.

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Благодарность: работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 24-75-10073, <https://rscf.ru/project/24-75-10073/>

Для цитирования: Зайнутдинова Г.Х., Казакбаева Г.М., Инсапова А.В., Тимербулатова Д.А., Багманов Р.И. Применение кросслинкинга роговицы у детей с кератоконусом. Обзор литературы. Российский офтальмологический журнал. 2025; 18 (4): 164-8. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2025-18-4-164-168>

Corneal crosslinking in children with keratoconus. Literature review

Guzel Kh. Zainutdinova , Gyulli M. Kazakbaeva, Anastasia V. Insapova, Diana A. Timerbulatova, Radmir I. Bagmanov

Ufa Eye Research Institute of Bashkir State Medical University, 90, Pushkin St., Ufa, 450008, Russia
gusel.zai@yandex.ru

The article presents a review of the literature data on the results of corneal crosslinking (CXL) for the treatment of keratoconus (KC) in pediatric patients. There are many reports on the results of corneal CXL in children with KC, but most studies were conducted in small cohort groups, have a short follow-up period, and there are conflicting opinions on the effectiveness of different protocols for this procedure. The use of this procedure in the treatment of pediatric KC stops or slows down its progression according to the results of all studies. Due to the rapid progression of KC in childhood, some authors suggest the use of corneal CXL even in the absence of documentary evidence of disease progression. The development of the most optimal corneal CXL protocol with high efficiency and safety for children of different age groups remains an important problem, which requires further research.

Keywords: keratoconus; crosslinking; children

Conflict of interest: There is no conflict interests.

Financial disclosure: none of the authors has a financial interest in the submitted materials or methods.

Acknowledgment: The work was carried out with the support of a grant from the Russian Science Foundation № 24-75-10073, <https://rscf.ru/project/24-75-10073/>

Обзор литературы выполнен с использованием баз данных PubMed и Scopus по рефератам статей с 2003 по 2024 г. Использованы следующие ключевые слова: cross linking, crosslinking, keratoconus, keratectasia. Электронные ссылки были тщательно изучены на основе заголовков и рефератов. Затем были проверены полные тексты статей на основе их релевантности теме. В обзор включены русско- и англоязычные публикации.

Кератоконус (КК) относится к заболеваниям с многогранным этиопатогенезом, включая факторы риска его развития, такие как трение глаз, воздействие ультрафиолетового света и ношение контактных линз, что приводит к сложным взаимосвязанным и взаимозависимым изменениям на клеточном уровне в строме роговицы. Поэтому гипотезы развития и прогрессирования КК включают генетические, экологические, биомеханические и клеточные факторы [1]. Распространенность этой патологии во многих странах в значительной степени зависит от этнической принадлежности, достигая в различных популяциях по всему миру 0,9–3,3 % случаев [2], примерно 1 человек на 2000 населения [3–5]. КК характеризуется прогрессированием невоспалительных изменений стромального коллагена, что приводит к выпячиванию и изменению центральной и парацентральной зон роговицы сначала в одном глазу, позже — и на втором глазу [6–8]. Однако в недавних исследованиях показана роль медиаторов воспаления в патогенезе КК [9].

В настоящее время появились современные технологии диагностики КК, которые позволяют визуализировать ранние симптомы и проводить мониторинг заболевания [10, 11]. Применение таких высокотехнологических диагностических технологий, как кератотопография, оптическая когерентная томография и конфокальная биомикроскопия, позволяют выявлять тонкие изменения в роговице уже на ранних стадиях развития КК.

КК в основном диагностируется и прогрессирует в возрастной группе 20–30 лет. Однако в последние годы этот диагноз все чаще встречается в практике детских офтальмологов, что требует от них настороженности. Особенностью КК в детском возрасте является бессимптомное течение заболевания на ранних стадиях, что затрудняет своевременную его диагностику [11]. Поэтому при подозрении на КК дети обязательно должны быть обследованы с применением современных методов диагностики.

КК у детей характеризуется более агрессивным течением, чем у взрослых, и быстрым прогрессированием до поздних стадий, что усложняет лечение [12, 13]. Сообщается о прогрессировании данного заболевания почти у всех наблюдаемых детей через 1 год после верификации диагноза [14]. Прогрессирование КК у детей в 7 раз повышает риск необходимости пересадки роговицы [15].

Вследствие быстрого прогрессирования КК у детей диагноз чаще устанавливается на поздней стадии заболевания. Так, по данным ряда исследований, КК IV стадии выявляется у детей в 3,5 раза чаще, чем у взрослых (27,8% против 7,8%). По данным S. Léoni-Mesplé и соавт. [15] КК прогрессирует статистически чаще у мальчиков с диагнозом «аллергия». При наличии аллергии у пациента большое значение придается трению глаз как одного из риск-факторов разви-

тия КК [16, 17]. Этот факт поддерживает и гипотезу о роли воспаления в патогенезе данного заболевания, что подтверждается увеличением в прекорнеальной пленке таких маркеров воспаления, как интерлейкин-6, фактор некроза опухоли- α , матриксная металлопротеиназа-13 [18, 19]. При генетических системных заболеваниях, протекающих с атопией, таких как трисомия 21 и синдром Тернера [20], также выше риск развития КК.

Анализ результатов исследований биомеханических и топографических параметров роговицы в 3 группах детей — с КК, субклиническим КК и здоровых, проведенный S. Ren и соавт. [21], показал, что диагностические параметры роговицы при КК и других эктазиях роговицы у детей не соответствуют значениям, применяемым у взрослых пациентов с этой офтальмопатологией. Поэтому критерии комплексной оценки данных кератотопографии и биомеханики роговицы у детей для раннего выявления субклинических форм КК еще находятся на стадии разработки.

Прорывом в стратегии лечения КК стало внедрение нового метода — кроссликинга роговицы (CXL, corneal collagen cross-linking), предложенного в 2003 г. немецким ученым G. Wollensak и соавт. [22]. Данный метод основан на фотохимической реакции между рибофлавином и ультрафиолетовым излучением А-диапазона, вследствие чего образуются дополнительные ковалентные связи между молекулами коллагена в строме роговицы. Поперечное сшивание коллагена увеличивает прочность роговицы [23], предотвращая дальнейшее истончение и эктазию, что в итоге приводит к замедлению или остановке прогрессирования КК. На сегодняшний день CXL стал основным методом лечения, направленным на остановку прогрессирования эктазии роговицы. Рандомизированные контролируемые исследования показали эффективность CXL в остановке прогрессирования КК у подавляющего числа пролеченных взрослых пациентов [24, 25].

В ряде исследований для диагностики прогрессирования КК используются такие показатели, как увеличение максимального значения кератометрии и уменьшение толщины роговицы в центральной зоне, рефракционные показатели миопии и/или астигматизма [26]. Увеличение максимального значения кератометрии на 1 дптр или более ($\geq 1 D$) остается наиболее часто используемым показателем прогрессирования КК [27, 28].

Для достижения консенсуса по вопросам диагностики и лечения КК и других эктазий роговицы группа мировых экспертов-офтальмологов по эктатическим заболеваниям предложила документировать прогрессирование данной офтальмопатологии при наличии у пациента двух из трех показателей: увеличение преломляющей силы, радиуса кривизны передней или задней поверхности роговицы, ее истончение [29].

Общезвестными противопоказаниями к проведению CXL роговицы являются центральная толщина роговицы менее 400 мкм, а также перенесенный герпетический кератит (ГК). Тем не менее, показатель толщины роговицы менее 400 мкм стал в последние годы относительным противопоказанием для проведения CXL роговицы, так как предложены альтернативные методы, позволяющие безопасно

провести данную процедуру с использованием гипосомлярного раствора рибофлавина или контактной линзы [30, 31].

Противопоказание к проведению СХЛ роговицы у пациентов с наличием ГК в анамнезе обусловлено тем, что ультрафиолетовый свет может стимулировать реактивацию латентной герпесвирусной инфекции, в частности, вируса простого герпеса. В литературе описано достаточно много клинических случаев развития герпетических и бактериальных кератитов после проведенного СХЛ у пациентов с КК без наличия в анамнезе кератита [32–36]. Поэтому некоторые исследователи предлагают проводить профилактику развития ГК назначением противовирусных препаратов [37]. Тогда как по мнению других офтальмологов, следует лишь наблюдать за пациентами, так как вопрос профилактического применения противовирусной терапии у бессимптомных пациентов после СХЛ роговицы остается спорным и требует дальнейших исследований [38].

Данных о развитии ГК как осложнения СХЛ роговицы у детей в доступной литературе мы не обнаружили. При этом одним из наиболее опасных осложнений в детском возрасте был микробный кератит. G. Steinwender и соавт. [39] и P. Maharana и соавт. [40] сообщили о случаях такого осложнения как после процедуры стандартного, трансэпителиального, так и ускоренного протокола СХЛ. При этом авторы отмечали сопоставимую частоту осложнений у детей и взрослых в течение 6-летнего периода наблюдения.

Положительные результаты применения СХЛ роговицы при прогрессирующем КК взрослых способствовали его значительно более быстрому внедрению у детей. Однако СХЛ роговицы при КК у детей имеет свои особенности, поскольку необходимо учитывать возрастные параметры строения роговицы, высокую регенеративную способность тканей и поведенческие факторы. Так, согласно данным R. Aroga и соавт. [41], у детей после СХЛ роговицы отмечается относительно меньший болевой синдром и более быстрое восстановление, чем у взрослых пациентов из-за высокой регенеративной способности тканей.

В долгосрочных исследованиях у детей с КК доказана эффективность дрезденского протокола СХЛ роговицы в замедлении или остановке прогрессирования данной офтальмопатологии [42–44]. Некоторые авторы рекомендуют, не дожидаясь документального подтверждения прогрессирования КК у детей и подростков, проводить СХЛ роговицы сразу после постановки диагноза. Однако, по мнению ряда авторов, эффект процедуры может быть не таким продолжительным, требуется более длительное наблюдение [45].

Об эффективности использования СХЛ роговицы у детей с КК свидетельствуют результаты когортных нерандомизированных исследований [46–48]. P. Padmanabhan и соавт. [49] наблюдали стабилизацию или уплощение Kmax в 85 % глаз через 2 года и в 76 % глаз — через 4 года после СХЛ роговицы. Стабилизация или улучшение остроты зрения с очковой коррекцией отмечались в 80,1 % случаев через 2 года и в 69,1 % — через 4 года. Уплотнение Kmax было более выраженным при умеренно развитом и центральном КК. В сроки наблюдения более 4 лет авторы отмечали снижение эффективности СХЛ роговицы в отдельных глазах.

Для подтверждения безопасности и эффективности применения СХЛ роговицы в лечении прогрессирующих форм КК в детской возрастной группе в 2019 г. проведено первое рандомизированное контролируемое, слепое, многоцентровое исследование KERALINK [50]. Показано, что СХЛ останавливает прогрессирование КК у большинства лиц моложе 18 лет. Эту процедуру следует рассматривать как первоочередное лечение при прогрессировании заболевания.

Если прогрессирование КК приостанавливается, то эффект сохранится в течение длительного периода [51].

Эффективность модификаций стандартной методики — ускоренный и трансэпителиальный СХЛ роговицы у детей с КК показана в многочисленных исследованиях [52–56]. Рандомизированное контролируемое сравнение результатов ускоренного и традиционного протоколов СХЛ у детей с КК установило равнозначную эффективность обоих протоколов в замедлении прогрессирования, уменьшении показателей кератометрии и аберраций волнового фронта заболевания через 1, 2 и 3 года после операции. Ни в одном случае авторы не наблюдали прогрессирования КК в течение 36 мес [57].

В литературе имеются сообщения о неэффективности трансэпителиального СХЛ в младшей возрастной группе детей с КК, и, напротив, эффективности данной процедуры в течение 2 лет наблюдения у детей старшего возраста. У детей младшей возрастной группы остановка прогрессирования КК была достигнута только после повторного проведения стандартного СХЛ с деэпителизацией роговицы (epi-OFF) [58]. В 3-летнем сравнительном исследовании результатов СХЛ роговицы при КК в детской возрастной группе показано, что протокол epi-OFF приводит к остановке прогрессирования заболевания в 75 % случаев, тогда как трансэпителиальный — лишь к замедлению прогрессирования в 50 % случаев, в основном это происходило у пациентов с самыми высокими значениями кератометрии и парацентрального конусом [59].

По результатам 12-месячного [60], а затем 2-летнего [61] и 5-летнего наблюдения остановка прогрессирования КК у детей отмечалась как при проведении ускоренного, так и стандартного СХЛ, при этом последний оказался более безопасным и эффективным [61]. В то же время в другом 2-летнем исследовании у детей с КК установлена сопоставимая эффективность стандартного и ускоренного протоколов СХЛ [63].

По данным S. Saleh и соавт. [64], СХЛ роговицы у детей безопасен и хорошо переносится. Результатом процедуры является не только стабилизация заболевания, но в некоторых случаях и улучшение визуальных и роговичных параметров у детей и молодых пациентов с КК в период наблюдения до 24 мес.

Систематический обзор и метаанализ результатов лечения КК у детей, проведенный группой японских исследователей [65], установил эффективность всех методов СХЛ роговицы в замедлении или остановке прогрессирования заболевания хотя бы на один год. Выявленное повышение остроты зрения у детей обнаружено после стандартного и ускоренного СХЛ. В то же время ряд авторов после анализа литературных источников за 13-летний период пришли к выводу, что у детей после СХЛ роговицы, независимо от его протокола, могут наблюдаться более высокие показатели прогрессирования заболевания [66].

Таким образом, только комплексный подход с оценкой анамнеза, объективных данных обследования может привести к постановке диагноза и правильного выбору метода и протокола лечения пациента. Учитывая более тяжелое течение и быстрое прогрессирование КК у детей, проведение СХЛ роговицы представляется перспективным методом его лечения в детской популяции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ранняя диагностика КК у детей является весьма важной для своевременного проведения лечения и сохранения зрительных функций. В настоящее время СХЛ роговицы является эффективным методом предотвращения про-

грессирования КК у детей. Традиционный «Дрезденский протокол» СХЛ остается стандартом лечения КК у детей, ускоренный — также эффективен, при этом требует меньше времени на проведение процедуры, тем не менее требуется изучение долгосрочных результатов. Трансэпителиальный протокол СХЛ является более безопасной процедурой для детей, но менее эффективной, чем вышеприведенные протоколы. Несмотря на многочисленные сообщения о результатах СХЛ роговицы в педиатрической практике, в перспективе необходимой и очень важной задачей остается разработка алгоритмов выявления наиболее значимых показателей прогрессирования КК у детей и индивидуального протокола СХЛ для детей различных возрастных групп, что требует дальнейшего анализа, обсуждения его результатов и продолжения исследований. Актуально изучение СХЛ роговицы как профилактического метода у детей даже без документального подтверждения признаков прогрессирования заболевания.

Литература/References

- Vohra V, Tuteja S, Gurnani B, Chawla H. Collagen Cross linking for keratoconus. 2023 Jun 11. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan.
- Prasher P, Sharma A, Sharma R, Vig VK., Nirankari VS. Paediatric cornea crosslinking current strategies: A review. *Advances in Ophthalmology Practice and Research*. 2023; 3,2: 55–62. doi: 10.1016/j.aopr.2022.11.002
- Xu L, Wang YX, Guo Y, et al. Prevalence and associations of steep cornea/keratoconus in greater Beijing. *The Beijing Eye Study. PLoS One*. 2012; 7(7): e39313. doi: 10.1371/journal.pone.0039313
- Shehadeh MM, Diakonis VF, Jalil SA, et al. Prevalence of keratoconus among a palestinian tertiary student population. *Open Ophthalmol J*. 2015; (9): 172–6. doi: 10.21174/1874364101509010172
- Godefrooij DA, de Wit GA, Uiterwaal CS, et al. Age-specific incidence and prevalence of keratoconus: a nationwide registration study. *Am J Ophthalmol*. 2017; 175: 169–2. doi: 10.1016/j.ajo.2016.12.015
- Бикбов М.М., Бикбова Г.М. Эктазии роговицы. Москва: Изд-во «Офтальмология». 2011. [Bikbov M.M., Bikbova G.M. Corneal ectasia. Moscow: "Oftalmologiya". 2011 (In Russ.).]
- Халимов А.Р., Суркова В.К., Казакбаева Г.М. Строение и функции роговицы. Обзор литературы *Точка зрения. Восток — Запад*. 2022; 1: 45–50. [Khalimov A.P., Surkova V.K., Kazakbaeva G.M. The structure and function of the cornea. Literature Review. *Point of View. East — West*. 2022; 1: 45–50 (In Russ.).] <https://east-west-journal.ru/index.php/east-west/article/view/32>
- Tur VM, MacGregor C, Jayaswal R, et al. A review of keratoconus: Diagnosis, pathophysiology, and genetics. *Surv Ophthalmol*. 2017; 62 (6): 770–83. doi: 10.1016/j.survophthal.2017.06.009
- Wisse RP, Kuiper JJ, Gans R, et al. Cytokine expression in keratoconus and its corneal microenvironment: a systematic review. *Ocul Surf*. 2015; 13 (4): 272–83. doi: 10.1016/j.jtos.2015.04.006
- Singh RBr, Koh S, Sharma N, et al. Keratoconus. *Nat Rev Dis Primers*. 2024; 10 (1): 81. doi: 10.1038/s41572-024-00565-3
- Chatzis N, Hafezi F. Progression of keratoconus and efficacy of corneal collagen cross-linking in children and adolescents. *J Refract Surg*. 2012; 28 (11): 753–8. doi: 10.3928/1081597X-20121011-01
- McAnena L, Doyle F, O'Keefe M. Cross-linking in children with keratoconus: a systematic review and meta-analysis. *Acta Ophthalmol*. 2017; 95 (3): 229–39. doi: 10.1111/aos.13224
- Polido J, Araújo ME, Dos XS, Alexander JG, et al. Pediatric Crosslinking: Current Protocols and Approach. *Ophthalmol. Ther*. 2022; 11: 983–99. doi: 10.1007/s40123-022-00508-9
- Chang CY, Hersh PS. Corneal collagen cross-linking. *Eye Contact Lens*. 2014; 40 (6): 345–52. doi: 10.1097/ICL.0000000000000094
- Léoni-Mesplé S, Mortemousque B, Touboul D, et al. Scalability and severity of keratoconus in children. *Am J Ophthalmol*. 2012; 154: 6–62.e1. doi: 10.1016/j.ajo.2012.01.025
- Ahuja P, Dadachanji Z, Shetty R, et al. Relevance of IgE, allergy and eye rubbing in the pathogenesis and management of Keratoconus. *Indian J Ophthalmol*. 2020; 68: 2067–74. doi: 10.4103/ijo.IJO_1191_19
- Galvis V, Tello A, Carreño NI, Berrospi RD, Niño CA. Risk factors for keratoconus: Atopy and eye rubbing. *Cornea*. 2017; 36: e1. doi: 10.1097/ICO.0000000000001052
- Peyman A, Namgar M, Feizi A, Ganjalikhani M. Interleukin-6 and tumor necrosis factor- α levels in tear film of Keratoconus patients. *Journal of Research in Medical Sciences*. 2021; 26 (1): 75. doi: 10.4103/jrms.jrms_35_21
- Balasubramanian SA, Mohan S, Pye DC, Willcox MD. Proteases, proteolysis and inflammatory molecules in the tears of people with keratoconus. *Acta Ophthalmol*. 2012; 90: e303–9. doi: 10.1111/j.1755-3768.2011.02369.x
- Macsai M, Maguen E, Nucci P. Keratoconus and Turners syndrome. *Cornea*. 1997; 16 (5): 534–6.
- Ren S, Yang K, Xu L, et al. Machine learning analysis with the comprehensive index of corneal tomographic and biomechanical parameters in detecting pediatric subclinical keratoconus. *Front Bioeng Biotechnol*. 2023; 11: 1273500. doi: 10.3389/fbioe.2023.1273500
- Wollensak G, Spoerl E, Seiler T. Riboflavin/ultraviolet-a-induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus. *Am J Ophthalmol*. 2003; 135: 620–7. doi: 10.1016/s0002-9394(02)02220-1
- Wollensak G, Iomdina E. Long-term biomechanical properties of rabbit cornea after photodynamic collagen crosslinking. *Acta Ophthalmol*. 2009 Feb; 87 (1): 48–51. doi: 10.1111/j.1755-3768.2008.01190.x
- O'Brart DPS, Chan E, Samaras K, et al. A randomised, prospective study to investigate the efficacy of riboflavin/ultraviolet A (370 nm) corneal collagen cross-linkage to halt the progression of keratoconus. *Br J Ophthalmol*. 2011; 95: 1519–24. doi: 10.1136/bjo.2010.196493
- Wittig-Silva C, Chan E, Islam FMA, et al. A randomized, controlled trial of corneal collagen cross-linking in progressive keratoconus. *Ophthalmology*. 2014; 121: 812–21. doi: 10.1016/j.ophtha.2013.10.028
- Galvis V, Tello A, Ortiz AI, Escaf LC. Patient selection for corneal collagen cross-linking: an updated review. *Clin Ophthalmol*. 2017; 11: 657–68. doi: 10.2147/OPTH.S101386
- Суркова В.К., Халимов А.Р., Казакбаева Г.М. Кератэктазии и современные методы их лечения. *Точка зрения. Восток — Запад*. 2022; 2: 84–8. [Surkova V., Khalimov A., & Kazakbaeva G. Keratectasias and modern methods of their treatment. *Point of View. East — West*. 2022; 2: 84–8 (In Russ.).] <https://east-west-journal.ru/index.php/east-west/article/view/116>
- Hersh P, Greenstein S, Fry K. Corneal collagen crosslinking for keratoconus and corneal ectasia: One-year results. *Journal of Cataract and Refractive Surgery*. 2011; 37 (1): 149–60. doi: 10.1016/j.jcrs.2010.07.030
- Gomes JA, Tan D, Rapuano CJ, et al. Group of Panelists for the Global Delphi Panel of Keratoconus and Ectatic Diseases. Global consensus on keratoconus and ectatic diseases. *Cornea*. 2015; 34 (4): 359–69. doi: 10.1097/ICO.0000000000000408
- Hafezi F. Limitation of collagen crosslinking with hypo-osmolar riboflavin solution: failure in extremely thin corneas. *Cornea*. 2011; 30 (8): 917–9. doi: 10.1097/ICO.0b013e31820143d1
- Koç M, Uzel M, Koban Y, et al. Accelerated corneal crosslinking with hypo-osmolar riboflavin solution in keratoconus thin corneas: short-term results. *Cornea*. 2016; 35 (3): 350–4. doi: 10.1097/ICO.00000000000000701
- Zamora KV, Males JJ. Polymicrobial keratitis after a collagen cross-linking procedure with postoperative use of a contact lens: a case report. *Cornea*. 2009; 28 (4): 474–6. doi: 10.1097/ICO.0b013e31818d381a
- Sharma N, Maharana P, Singh G, Tritiya JS. Pseudomonas keratitis after corneal crosslinking for keratoconus: case report and review of literature. *J Cataract Refract Surg*. 2010; 36 (3): 517–20. doi: 10.1016/j.jcrs.2009.08.041
- Al-Qarni A, AlHarbi M. Herpetic keratitis after corneal collagen cross-linking with riboflavin and ultraviolet-a for keratoconus. *East Afr J Ophthalmol*. 2015; 22 (3): 389–92. doi: 10.4103/0974-9233.159777
- Yuksel N, Bilgihan K, Hondur AM. Herpetic keratitis after corneal collagen cross-linking with riboflavin and ultraviolet-A for progressive keratoconus. *Int Ophthalmol*. 2011; 31 (6): 513–5. doi: 10.1007/s10792-011-9489-x
- Ferrari G, Iuliano L, Viganò M, Rama P. Impending corneal perforation after collagen cross-linking for herpetic keratitis. *J Cataract Refract Surg*. 2013; 39 (4): 638–41. doi: 10.1016/j.jcrs.2013.02.006
- Sitaula S, Singh SK, Gurung A. Bilateral viral keratitis following corneal collagen crosslinking for progressive keratoconus. *J Ophthalmic Inflamm Infect*. 2019; 9 (1): 16. doi: 10.1186/s12348-019-0185-8
- Wang L, Deng Y, Ma K, et al. Herpetic keratitis following corneal crosslinking for keratoconus: A case series. *Infect Drug Resist*. 2022; 15: 6555–62. doi: 10.2147/IDR.S389920
- Steinwender G, Pertl L, El-Shabrawi Y, et al. Complications from corneal cross-linking for keratoconus in pediatric patients. *J Refract Surg*. 2016; 32 (1): 68–9. doi: 10.3928/1081597X-20151210-03
- Maharana PK, Sahay P, Sujeeth M, et al. Microbial keratitis after accelerated corneal collagen cross-linking in keratoconus. *Cornea*. 2018; 37 (2): 162–7. doi: 10.1097/ICO.0000000000001439
- Arora R, Simalandhi P, Goyal JL, Gupta D. Results of corneal collagen cross-linking in pediatric patients. *J Refract Surg*. 2012; 11: 759–62. doi: 10.3928/1081597X-20121011-02
- Padmanabhan P, Reddi SR, Rajagopal R, et al. Corneal collagen cross-linking for keratoconus in pediatric patients — long term results. *Cornea*. 2017; 36 (2): 138–3. doi: 10.1097/ICO.0000000000001102
- Zotta PG, Diakonis VF, Kymionis GD, et al. Long-term outcomes of corneal cross-linking for keratoconus in pediatric patients. *J AAPOS*. 2017; 21 (5): 397–401. doi: 10.1016/j.jaapos.2017.07.205

44. Mazzotta C, Traversi C, Baiocchi S, et al. Corneal collagen crosslinking with riboflavin and ultraviolet a light for pediatric keratoconus: ten-year results. *Cornea*. 2018; 37 (5): 560–6. doi: 10.1097/ICO.0000000000001505
45. Chatzis N, Hafezi F. Progression of keratoconus and efficacy of pediatric [corrected] corneal collagen cross-linking in children and adolescents. *J Refract Surg*. 2012; 28 (11): 753–8. doi: 10.3928/1081597X-20121011-01
46. Vinciguerra P, Albé E, Frueh BE, et al. Two-year results of corneal crosslinking in patients younger than 18 years with documented progressive keratoconus. *Am J Ophthalmol*. 2012; 154:520–6. doi: 10.1016/j.ajo.2012.03.020.
47. Godefrooij DA, Soeters N, Imhof SM, et al. Corneal crosslinking in childhood keratoconus: long-term results. *Cornea*. 2016; 35: 954–8. doi: 10.1097/ICO.0000000000000819
48. Бикбов М.М., Зайнутдинова Г.Х., Усубов Э.Л., Лукьянова Е.Э., Оганисян К.Х. Результаты лечения кератоэктазий методом кросслинkingа роговицы у детей и подростков. *Офтальмохирургия*. 2015; (3): 43–6. [Bikbov M.M., Zainutdinova G.C., Usubov E.L., Lukyanova E.E., Oganisyan K.C. Results of treatment of keratectasia by the corneal cross-linking method in children and teenagers. *Fyodorov journal of ophthalmic surgery*. 2015; (3): 43–6 (In Russ.).]
49. Padmanabhan P, Reddi SR, Rajagopal R, et al. Corneal collagen cross-linking for keratoconus in pediatric patients-long-term results. *Cornea*. 2017; 36 (2): 138–3. doi: 10.1097/ICO.0000000000001102
50. Chowdhury K, Dore C, Burr JM, et al. A randomised, controlled, observer-masked trial of corneal cross-linking for progressive keratoconus in children: the KERALINK protocol. *BMJ Open*. 2019 Sep 12; 9 (9): e028761. doi: 10.1136/bmjopen-2018-028761
51. Larkin DFP, Chowdhury K, Burr JM, et al. KERALINK Trial Study Group. Effect of corneal cross-linking versus standard care on keratoconus progression in young patients: The KERALINK randomized controlled trial. *Ophthalmology*. 2021; 128 (11): 1516–6. doi: 10.1016/j.optha.2021.04.019
52. Nicula CA, Rednik AM, Bulboacă AE, et al. Comparative results between “Epi-Off” conventional and accelerated corneal collagen crosslinking for progressive keratoconus in pediatric patients. *Therapeut Clin Risk Manag*. 2019; 15: 1483–90. doi: 10.2147/TCRM.S224533
53. Nath S, Shen C, Koziar A, et al. Transepithelial versus epithelium-off corneal collagen cross-linking for corneal ectasia: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*. 2021; 128 (8): 1150–60. doi: 10.1016/j.optha.2020.12.023
54. Бикбов М.М., Бикбова Г.М., Суркова В.К., Зайнуллина Н.Б. Клинические результаты лечения кератоконуса методом трансэпителиального кросслинkingа роговичного коллагена. *Офтальмология*. 2016; 13 (1): 4–9. [Bikbov M.M., Surkova V.K., Bikbova G.M., Zainullina N.B. Clinical results of transepithelial corneal collagen crosslinking in patients with keratoconus. *Ophthalmology in Russia*. 2016; 13 (1): 4–9 (In Russ.).] <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2016-1-4-9>
55. Singh T, Taneja M, Murthy S, et al. Evaluation of safety and efficacy of different protocols of collagen cross linking for keratoconus. *Rom J Ophthalmol*. 2020 Apr-Jun; 64 (2): 158–67. PMID: 32685782.
56. Маркова Е.Ю., Авакянц Г.В., Кечин Е.В. Кератоконус у детей. Современные возможности лечения. *Офтальмология*. 2021; 18 (4): 840–4. [Markova E.Yu., Avakants G.V., Kechin E.V. Keratoconus in children. Modern treatment options.current trends in the treatment of keratoconus in children. *Ophthalmology in Russia*. 2021; 18 (4): 840–4 (In Russ.).] doi: 10.18008/1816-5095-2021-4-840-844
57. Eissa SA, Yassin A. Prospective, randomized contralateral eye study of accelerated and conventional corneal cross-linking in pediatric keratoconus. *Int Ophthalmol*. 2019; 39 (5): 971–9. doi: 10.1007/s10792-018-0898-y
58. Oliverio GW, Vagge A, Gargano R, Aragona P, Roszkowska AM. Clinical results of accelerated iontophoresis-assisted epithelium-on corneal cross-linking for progressive keratoconus in children. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2024; 61 (1): 44–50. doi: 10.3928/01913913-20230421-01
59. Buzzonetti L, Petrocelli G, Valente P, et al. Iontophoretic transepithelial collagen cross-linking versus epithelium-off collagen cross-linking in pediatric patients: 3-year follow-up. *Cornea*. 2019; 38 (7): 859–63. doi: 10.1097/ICO.0000000000001965
60. Henriquez MA, Rodríguez AM, Izquierdo LJr. Accelerated epi-on versus standard epi-off corneal collagen cross-linking for progressive keratoconus in pediatric patients. *Cornea*. 2017; 36 (12): 1503–8. doi: 10.1097/ICO.0000000000001366
61. Iqbal M, Elmassy A, Saad H, et al. Standard cross-linking protocol versus accelerated and transepithelial cross-linking protocols for treatment of paediatric keratoconus: A 2-year comparative study. *Acta Ophthalmol*. 2020; 98: e352–e362. doi: 10.1111/aos.14275
62. Henriquez MA, Hernandez-Sahagun G, Camargo J, Izquierdo JrL. Accelerated epi-on versus standard epi-off corneal collagen cross-linking for progressive keratoconus in pediatric patients: Five years of follow-up. *Cornea*. 2020; 39 (12): 1493–8. doi: 10.1097/ICO.0000000000002463
63. Sarac O, Caglayan M, Uysal BS, Uzel AGT, Tamriverdi B, Cagil N. Accelerated versus standard corneal collagen cross-linking in pediatric keratoconus patients: 24 months follow-up results. *Cont Lens Anterior Eye*. 2018; 41 (5): 442–7. doi: 10.1016/j.clae.2018.06.001
64. Saleh S, Koo EB, Lambert SR, Manche EE. Outcomes after corneal crosslinking for keratoconus in children and young adults. *Cornea*. 2022; 41 (4): 408–16. doi: 10.1097/ICO.0000000000002730
65. Kobashi H, Hieda O, Itoi M, et al. The Keratoconus Study Group of Japan. Corneal cross-linking for paediatric keratoconus: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Med*. 2021; 10 (12): 2626. doi: 10.3390/jcm10122626
66. Cehelyk EK, Syed ZA. Long-term outcomes of corneal crosslinking. *Current Opinion in Ophthalmology*. 2024; 35 (4): 315–21. doi: 10.1097/ICU.0000000000001054

Вклад авторов в работу: Г.Х. Зайнутдинова, Г.М. Казакбаева — сбор и анализ литературы, написание и редактирование статьи; А.В. Инсапова, Д.А. Тимербулатова, Р.И. Багманов — сбор и анализ литературы.

Authors' contribution: G.Kh. Zainutdinova, G.M. Kazakbaeva — collection and analysis of literature, writing and editing the article; A.V. Insapova, D.A. Timerbulatova, R.I. Bagmanov — collection and analysis of literature.

Поступила: 27.03.2025. *Переработана:* 01.04.2025. *Принята к печати:* 02.04.2025
Originally received: 27.03.2025. *Final revision:* 01.04.2025. *Accepted:* 02.04.2025

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Уфимский научно-исследовательский институт глазных болезней Минздрава России ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, ул. Пушкина, д. 90, Уфа, 450008, Россия

Гузель Халитовна Зайнутдинова — д-р мед. наук, старший научный сотрудник отдела организации научных исследований и разработок, ORCID 0000-0001-9578-8635

Гюлли Мухаррамовна Казакбаева — канд. мед. наук, заведующая отделом офтальмологической и медицинской эпидемиологии, ORCID 0000-0002-0569-1264

Анастасия Валерьевна Инсапова — научный сотрудник, отдел офтальмологической и медицинской эпидемиологии, ORCID 0009-0008-6246-0826

Диана Артуровна Тимербулатова — научный сотрудник, отдел офтальмологической и медицинской эпидемиологии, ORCID 0009-0003-4415-4124

Радмир Ильшатович Багманов — врач-офтальмолог 1-го микрохирургического отделения, ORCID 0009-0003-3958-2255

Для контактов: Гузель Халитовна Зайнутдинова, gusel.zai@yandex.ru

Ufa Eye Research Institute of Bashkir State Medical University, 90 Pushkin St., Ufa, 450008, Russia

Guzel K. Zainutdinova — Dr. of Med. Sci., senior researcher of the scientific and educational department, ORCID 0000-0001-9578-8635

Gyulli M. Kazakbaeva — Cand. of Med. Sci., head of the department of ophthalmological and medical epidemiology, ORCID 0000-0002-0569-1264

Anastasia V. Insapova — researcher, department of ophthalmological and medical epidemiology, ORCID 0009-0008-6246-0826

Diana A. Timerbulatova — researcher, department of ophthalmological and medical epidemiology, ORCID 0009-0003-4415-4124

Radmir I. Bagmanov — ophthalmologist, 1st microsurgical department, ORCID 0009-0003-3958-2255

For contacts: Guzel K. Zainutdinova, gusel.zai@yandex.ru



<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2025-18-4-169-177>

Геропротективные технологии в профилактике и модифицирующем лечении возраст-ассоциированных заболеваний сетчатки

М.В. Зуева^{1,2✉}, В.И. Котелин¹, Н.В. Нероева¹

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

² ФГБУН «Государственный научный центр РФ «Институт медико-биологических проблем Российской академии наук», Хорошевское шоссе, д. 76а, Москва, 123007, Россия

Старение зрительной системы сопровождается снижением зрительных функций и рядом признаков, определяемых генетическими и эпигенетическими изменениями. Исследования показывают, что стратегии, воздействующие на эпигенетические механизмы, могут приводить к ослаблению признаков, связанных со старением, и повышению продолжительности жизни. С другой стороны, замедление старения является важным фактором, который может останавливать или замедлять появление возраст-ассоциированных заболеваний сетчатки. В многочисленных исследованиях показаны различные молекулярные механизмы, лежащие в основе старения, и предложен ряд основанных на них терапевтических подходов, связанных с эпигенетическими регуляциями. Разработаны геропротективные препараты для замедления старения и сенолитики, направленные на удаление стареющих клеток. Считается, что наилучшие перспективы имеет множественная терапевтическая стратегия, которая включает одновременное применение нескольких препаратов и подходов, направленных на различные аспекты старения. Предполагается, что комбинированное использование различных технологий будет также определять успех генной или клеточной терапии. Многоаспектная терапия представляется наиболее эффективным методом и для замедления старения, и для профилактики или ослабления признаков возрастных заболеваний сетчатки. Поскольку большинство развиваемых сегодня методов находится еще на стадии доклинических или клинических испытаний, наиболее доступными на сегодняшний день (и эффективными) средствами для замедления старения являются технологии здорового долголетия, такие как физическая активность, ограничение калорий и восстановление здоровых биоритмов организма, которые способны оказывать глубокое влияние на все физиологические системы, включая зрительную. Результаты экспериментальных и первых клинических исследований фрактальной оптической стимуляции у больных возрастной макулярной дегенерацией показывают ее перспективность как метода геропротективной терапии и зрительной реабилитации пациентов с возраст-ассоциированными заболеваниями сетчатки для повышения качества жизни и замедления потери зрения.

Ключевые слова: замедление старения сетчатки; эпигенетическая регуляция; геропротективные воздействия; возраст-ассоциированные заболевания; возрастная макулярная дегенерация; фрактальная оптическая стимуляция

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Зуева М.В., Котелин В.И., Нероева Н.В. Перспективы геропротективной терапии для профилактики и модифицирующего лечения возраст-ассоциированной патологии сетчатки. Российский офтальмологический журнал. 2025; 18 (4): 169-77. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2025-18-4-169-177>

Geroprotective technologies in the prevention and modifying treatment of age-associated retinal diseases

Marina V. Zueva^{1,2}✉, Vladislav I. Kotelin¹, Natalia V. Neroeva¹

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

² Institute for Biomedical Problems of the Russian Academy of Sciences, 76A, Khoroshevskoe highway, Moscow, 123007, Russia
visionlab@yandex.ru

Aging of the visual system is accompanied by a decline in visual functions and a number of features determined by genetic and epigenetic changes. Studies show that strategies affecting epigenetic mechanisms can lead to a weakening of the features associated with aging and an increase in life expectancy. On the other hand, slowing down aging is an important factor that can stop or decelerate the occurrence of age-associated retinal diseases. Numerous studies have shown various molecular mechanisms underlying aging and proposed a number of therapeutic approaches based on them associated with epigenetic regulations. Geroprotective drugs have been developed to slow down aging and senolytics aimed at removing aging cells. It is recognized that the best prospects are for a therapeutic strategy of multiple approaches, which includes the simultaneous use of several compounds and approaches aimed at different aspects of aging. It is assumed that the combined use of various technologies will also determine the success of gene or cell therapy. Multi-aspect therapy appears to be the most effective method for both decelerating aging and preventing or reducing the signs of age-related retinal diseases. Since most of the methods being developed today are still at the stage of preclinical or clinical trials, the most accessible (and efficient) means for slowing down aging today are healthy longevity technologies, such as physical activity, calorie restriction, and restoration of healthy biorhythms of the body, which are capable of exerting a profound effect on all physiological systems, including the visual system. The results of experimental studies on animals and the first clinical studies of fractal optical stimulation effects in patients with AMD show its promise as a method of geroprotective therapy and visual rehabilitation of patients with age-associated retinal diseases to improve the quality of life and slow down vision loss.

Keywords: slowing down retinal aging; epigenetic regulation; geroprotective effects; age-associated diseases; age-related macular degeneration; fractal optical stimulation

Conflict of interests: there is no conflict of interests

Financial Disclosure: authors have no a financial or property interest in any material or method mentioned.

For citation: Zueva M.V., Kotelin V.I., Neroeva N.V. Geroprotective technologies in the prevention and modifying treatment of age-associated retinal diseases. Russian ophthalmological journal. 2025; 18 (4): 169-77 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2025-18-4-169-177>

За последние несколько десятилетий отмечен огромный прогресс в увеличении продолжительности жизни. Согласно докладу Всемирной организации здравоохранения, численность населения мира в возрасте 65 лет и старше может удвоиться и составить 1,5 млрд человек к 2050 г., при этом каждый шестой человек будет в возрасте 65 лет и старше [1]. Продолжительность здоровья (жизни без болезней) не увеличивается такими же темпами, что является причиной прогрессивного снижения качества жизни (КЖ) дольше живущих пожилых людей [2–3]. Бремя старения признается критически важной проблемой во всем мире, а эффективные, доступные и приемлемые стратегии ее решения являются неотложными приоритетами здравоохранения. В результате удлинения продолжительности жизни и общего старения популяции возрастает распространенность связанных с возрастом заболеваний [4–6]. Это определяет актуальность разработки эффективных методов геропротекции и нейро-реабилитации для повышения КЖ пациентов.

Нейродегенеративные заболевания сетчатки, составляющие значительную долю возрастной патологии, поражают все большее число людей во всем мире, вызывая нарушения зрения и слепоту, и создают большую экономическую проблему (В.В. Нероев. Доклад «Инвалидность по зрению в Российской Федерации» на XV Российском общенациональном офтальмологическом форуме, Москва, Россия, 2022.

<https://ovis.ru/ru/encyclopedia/visual-impairment-in-russian-federation-2022/>). До сих пор не существует эффективных стратегий в лечении этих заболеваний [7]. Исследования показывают, что нейродегенеративные заболевания ЦНС, независимо от их происхождения, имеют общие механизмы, включая окислительный стресс, нейровоспаление и гибель клеток. Глаукома, возрастная макулярная дегенерация (ВМД) и другие дегенеративные заболевания сетчатки не отличаются по основным механизмам гибели клеток друг от друга и от нейродегенеративных заболеваний ЦНС, включая болезни Альцгеймера (БА) и Паркинсона (БП). Поэтому ожидается, что терапевтические результаты можно будет более или менее хорошо экстраполировать на эти состояния [8], что следует учитывать при разработке новых методов терапии.

Эти наблюдения в свое время легли в основу «глобальной концепции нейрогенерации» [9] и позволили развить ряд направлений нейропротекторной терапии нейродегенеративных заболеваний мозга и сетчатки. Обнаружено, что при БА и БП в мозге пациентов нарушены нейрогенез и нейропластичность и снижена экспрессия факторов роста. Однако ЦНС, по крайней мере на ранних и средних стадиях заболевания, обладает «нейрогенеративным резервом», и нейрогенерацию можно стимулировать с помощью факторов роста или путем терапии стволовыми клетками [9].

Предполагается тесная взаимосвязь трех аспектов в лечении этих заболеваний: эндогенной защиты факторами роста, стимуляции нейрогенеза и нейровосстановления, которые вместе также обосновывают перспективность терапии имплантацией жизнеспособных стволовых или индуцированных плюрипотентных стволовых клеток (иПСК) [9]. Регенерация в ЦНС подразумевает, что новые нейроны, генерируемые либо за счет пролиферации эндогенных стволовых клеток, либо за счет введения клеток, способных заменить утраченную ткань, будут дифференцироваться, выживать и интегрироваться в существующие нейронные сети.

Концепции нейропластичности и нейральных стволовых клеток привели к идее нейровосстановления (реституции) как альтернативной терапии нейродегенеративных заболеваний, включая БА и БП.

Методам нейропротекции уделяется особое внимание в терапии нейродегенеративных заболеваний сетчатки, поскольку они должны способствовать успеху клеточной и генной терапии, противодействовать окислительному стрессу, воспалению и процессам гибели клеток, которые являются общими для всех клеток, независимо от их происхождения.

С другой стороны, как известно, к возраст-ассоциированной патологии, кроме нейродегенеративных, относится также большая группа других заболеваний: сердечно-сосудистые (в т. ч. гипертоническая болезнь), онкологические заболевания, метаболические нарушения (атеросклероз, ожирение и пр.), эндокринные заболевания (сахарный диабет), офтальмопатологии (ВМД, глаукома и др.) и многие другие заболевания. Каждое заболевание лечится по своей схеме, и во многих случаях лечение является симптоматическим. Однако тесная связь этих патологий со старением предполагает наличие общего основного процесса и обосновывает вероятность того, что подавление, задержка старения любым эффективным способом должны предотвращать, замедлять развитие всех возрастных заболеваний или ослаблять их проявления, тем самым увеличивая продолжительность здоровой жизни [10].

Клеточное омоложение. Процесс старения включает системное снижение функций: от клеточной дисфункции до дегенерации органов с постоянным нарастанием нарушений. Омоложение относится к предоставлению старым клеткам или организмам более «молодых» характеристик с помощью различных методов, таких как клеточное перепрограммирование и эпигенетическая регуляция [11, 12]. В частности, клеточное перепрограммирование может омолаживать дифференцированные клетки до плюрипотентного состояния, критически важного для восстановления тканей. Технология перепрограммирования включает применение иПСК, частичное и прямое перепрограммирование (цит. по [12]).

По определению J. Luo и соавт. [13], «старение — это динамичный и изменяющийся во времени процесс, который обычно проявляется накоплением повреждений клеток, дегенерацией структуры и функций тканей и органов, а также повышенной восприимчивостью к болезням». В течение десятилетий одной из доминирующих теорий старения являлось предположение, что старение — результат накопления изменений ДНК, в основном генетических мутаций, которые со временем мешают все большему количеству генов функционировать должным образом. Эти сбои в свою очередь могут привести к потере клетками своих свойств, что приводит к разрушению тканей и органов и в конечном итоге — к старению и болезням. Однако результаты исследований свидетельствуют о том, что основной причиной старения млекопитающих является потеря эпигенетической

информации, и эпигенетическая регуляция может восстановить молодые паттерны экспрессии генов.

Клеточное омоложение для регенерации тканей направлено на улучшение тканеспецифической клеточной функции и регуляции микроокружения. Дисфункция и старение дифференцированных тканеспецифических клеток и дисбаланс микросреды считаются ключевыми факторами, влияющими на регенерацию тканей. В недавнем обзоре [12] обсуждается текущее состояние эпигенетических стратегий омоложения. В настоящее время существует множество новых методов омоложения для улучшения здоровья и увеличения продолжительности жизни: генетические, фармакологические, диетические и изменяющие образ жизни подходы [14, 15]. Однако для внедрения омолаживающих вмешательств в клиническую практику все еще требуется длительная трансляционная стадия.

Аспекты геропротективной терапии. В пользу предположения, что замедление старения должно ослаблять симптомы всех связанных с возрастом заболеваний, говорит терапевтический эффект рапамицина, доказанный в доклинических и клинических исследованиях при различных возрастных заболеваниях (цит. по [10]).

Мишень иммунодепрессанта рапамицина — mTOR — внутриклеточный белок, регулирующий клеточный рост и выживание, регулирует трансляцию (синтез на рибосомах) многих белков. Доказано, что торможение mTOR замедляет старение. В пролиферирующих клетках активный mTOR стимулирует рост клеточной массы и метаболизм, но когда клеточный цикл останавливается, активный mTOR вызывает гипертрофию и в итоге — клеточное старение (героконверсию) с необратимой потерей пролиферативного и регенеративного потенциала клеток [16]. Кроме рапамицина, известными эффективными ингибиторами mTOR являются противоопухолевый препарат эверолимус (производное рапамицина) и экспериментальный низкомолекулярный ингибитор mTOR — сапанисертиб, который сейчас проходит клинические испытания.

Результаты доклинических исследований на животных и ретроспективных клинических исследований на людях предполагают, что рапамицин способен тормозить нейродегенеративные заболевания или даже улучшать состояние сетчатки и мозга при ВМД и диабетической ретинопатии (ДР), БА, БП, болезни Хантингтона, а также тормозит развитие других возрастных патологий, таких как остеопороз, ожирение и остеоартрит [10]. Эффективность рапамицина в профилактике различных возрастных заболеваний объясняют тем, что он замедляет клеточную героконверсию — основную причину старения на клеточном уровне.

Отметим несколько других важных аспектов геропротекции и стратегии геропротективной терапии, которые могут иметь высокий потенциал в офтальмологии.

Старение сопровождается снижением функций организма и рядом визуально заметных признаков, которые связаны с генетическими и эпигенетическими изменениями. Эпигенетика представляет собой обратимый механизм регулирования функции генома без изменения базовой последовательности его ДНК. Эпигеном связывает генотип с фенотипом, играя важную роль в модуляции процесса старения. Эпигенетические модификации могут быть обратимы с помощью эпигенетических регуляторов, поэтому предполагается теоретическая возможность модуляции старения. Связанные со старением эпигенетические изменения включают метилирование ДНК, модификацию гистонов, ремоделирование хроматина, регуляцию некодирующей РНК (нкРНК) и модификацию РНК. Все эти процессы

участвуют в регуляции процесса старения и способствуют возникновению связанных со старением заболеваний, поэтому расширение представлений об эпигенетических механизмах старения должно открыть новые возможности в разработке методов его замедления.

К настоящему времени появились и успешно развиваются несколько стратегий, основанных на манипулировании эпигенетическими механизмами, которые у животных моделей приводили к ослаблению признаков старения или продлению продолжительности жизни [17]. В частности, созданы методы терапии на основе малых молекул (к которым относится и применение рапамицина). Предполагается, что лучшее понимание критической роли эпигенетики в процессе старения приведет к большому клиническому прогрессу в профилактике старения человека и терапии возрастной патологии [17].

В доклинических моделях показано, что вмешательства, нацеленные на стареющие клетки, вызывающие повреждение тканей, задерживают, предотвращают или облегчают множественные расстройства. В соответствии с этим открытие низкомолекулярных сенолитических препаратов, которые избирательно удаляют стареющие клетки, привело к многообещающим стратегиям профилактики или лечения многих заболеваний и возрастных состояний у людей [18].

В обзоре [19] делается акцент на проблемах и перспективах продвигаемых в настоящее время стратегий лечения нейродегенеративных заболеваний сетчатки (и связанных с возрастом, и наследственных). К ним относится генная терапия наследственных нарушений, которая прошла успешные доклинические исследования и в настоящее время переводится в клинику [20]. Проблемы в развитии этого направления включают необходимость исправления генетических ошибок и вторичных эффектов. Стратегии со стволовыми клетками должны обеспечивать функциональность трансплантированных клеток у реципиента, гарантировать точное установление синаптических связей и клеточных контактов, повысить точность и качество обработки изображений, что пока является делом будущего [21]. Проблемы оптогенетики включают поиск подходящих векторов для доставки и экспрессии в подходящих типах клеток, при этом требуется избегать иммунологического отторжения векторных систем [22].

Помимо стратегий генной и клеточной терапии, в настоящее время развиваются комбинированные методы фармакологического лечения дегенеративных заболеваний сетчатки с использованием антиоксидантов, например лютеина или зеаксантина, противовоспалительных препаратов (кортикостероидов или каннабиноидов) и антиапоптотических молекул, например тауроурсодезоксихолевой кислоты или проинсулина [19]. Отмечается, что эти нейропротекторные соединения способны замедлить прогрессирование дегенеративного процесса, сохраняя зрительные функции на определенное время, а также могут быть полезны даже в случае полной потери зрения, поскольку они улучшают важные для КЖ незрительные функции, такие как зрачковая реакция и контроль циркадных ритмов. Например, у крыс P23H под действием каннабиноидов происходило улучшение циркадной ритмичности, которая опосредуется меланопсинсодержащими фоточувствительными ганглиозными клетками сетчатки (ГКС) [23]. Ослабление незрительных функций сетчатки также связывают с нарушением памяти и депрессией. Поэтому сохранение функциональности незрительных фоточувствительных ГКС с помощью нейротрофических факторов будет улучшать КЖ пациентов.

Кроме того, использование нейропротекторов может повысить успех новых методов терапии, обеспечивая адекватную среду для здоровых клеток в качестве субстрата для трансплантации генов или при оптогенетических технологиях [19]. Внедренный в сетчатку генетический материал, улучшая функциональность ретиальной ткани в зоне введения, не сможет быть эффективным средством терапии без поддержания здоровья соседних клеток и отсутствия воспаления. Поэтому перспективным является одновременное комбинированное применение противовоспалительных, антиоксидантных и антиапоптотических средств, а также нейротрофических факторов для обеспечения релевантной среды, которая поможет добиться устойчивого восстановления зрительных функций [24]. Синергичное воздействие этих средств обеспечивает нейропротекцию сетчатки, которая будет способствовать успеху клеточной и генной терапии в лечении нейродегенеративных заболеваний.

Оно также будет противодействовать окислительному стрессу, который модулирует прогрессирование дегенеративных заболеваний сетчатки [8]. Перепроизводство активных форм кислорода и неспособность их нейтрализовать усиливают окислительный стресс и приводят к окислению и ингибированию фосфатаз, киназ и других ферментов, дисфункции и смерти клеток [19]. На животных моделях заболеваний сетчатки и у пациентов показано, что введение антиоксидантов сохраняет функциональное зрение. В частности, в некоторых работах получены положительные результаты влияния витамина А, цинка, марганца, куркумина, шафрана, убихинон-коэнзима Q при нейродегенеративных заболеваниях [25]. Отметим, однако, что в других исследованиях не подтверждено терапевтическое воздействие антиоксидантов при возрастной патологии [26] и сделан вывод о необходимости поиска более эффективных антиоксидантов с геропротективным эффектом или, что более перспективно, применения антиоксидантов в комбинации с ингибиторами mTOR и другими подходами к геропротекции для усиления их эффекта. Изучаются также влияние пищевых добавок с полиненасыщенными жирными кислотами омега-3 (докозагексаеновая кислота или эйкозапентаеновая кислота), которые обладают антиоксидантными и противовоспалительными свойствами, замедляющими прогрессирование ВМД, ДР и пигментного ретинита (ПР) [19].

Известно, что глаукома, ВМД и ПР, а также другие заболевания сетчатки связаны с хронической активацией микроглии и нейровоспалением [8]. При дегенерации сетчатки клетки микроглии переходят из состояния покоя, в котором они секретируют противовоспалительные цитокины, антиоксиданты и факторы роста, в активированную форму мигрирующих клеток с повышенной фагоцитарной активностью, которые могут поглощать патологические белки, а также секретировать провоспалительные цитокины, реактивные формы кислорода, оксид азота и фактор некроза опухоли- α , которые способствуют хроническому воспалению и могут привести к необратимой гибели нейронов. При рассеянном склерозе, БА и БП ослабление активации микроглии оказывало защитное действие. С другой стороны, обнаружено, что регуляция микроглии с помощью миноциклина (полусинтетический антибиотик группы тетрациклинов) контролирует воспалительный процесс при дегенеративных заболеваниях сетчатки, и в настоящее время препарат проходит клинические испытания при ПР и ДР [8].

В исследованиях подчеркивается необходимость использования нейротрофических факторов, антиоксидантных, противовоспалительных и антиапоптотических агентов, предпочтительно в комбинациях, поскольку это лучший

в настоящее время шанс замедлить прогрессирование заболевания и не допустить наступления слепоты. Эти же агенты следует использовать в комбинации с технологиями генной терапии и клеточной трансплантации для сохранения физиологических функций и поддержания гомеостаза сетчатки [8]. С другой стороны, наилучшим шансом остановить или ослабить проявления нейродегенеративных заболеваний также признается применение терапевтической стратегии множественного подхода, который будет включать применение одновременно нескольких соединений, минимизирующих окислительную, воспалительную и апоптотическую среду и способных замедлять гибель клеток сетчатки [19].

Повышение резистентности к стрессу. Возрастные заболевания, включая нейродегенерации сетчатки, являются результатом сложной, многофакторной комбинации генетических факторов и воздействия окружающей среды, которые накапливаются в течение жизни и в конечном итоге подавляют внутренние механизмы устойчивости к стрессу. Поэтому значительное внимание уделяется выявлению методов потенцирования эндогенных защитных механизмов или отмены реакций сетчатки на стресс для сохранения ее структуры и функции.

Недавнее открытие внутриклеточного мономерного глобина — нейроглобина (НГ), обнаруженного в высокой концентрации в сетчатке, дало новые возможности для лечения ретинальных заболеваний [7]. Способность НГ обратимо связывать кислород и его нейропротекторные свойства, описанные при нескольких типах повреждений, включая окислительный стресс, ишемию и нейродегенеративные состояния, повысили интерес к возможной роли НГ как поставщика кислорода в сетчатке и как мишени нейродегенерации сетчатки [27, 28]. В недавней публикации [7] представлен обзор современных знаний о распределении НГ в слоях сетчатки, подтверждающих связь между модуляцией уровня НГ и функциональным результатом, которые предлагают новую цель для нейропротекторной терапии и профилактики дегенеративных заболеваний зрительной системы. Быстрая реакция НГ на стресс указывает, что его важнейшей функцией является сохранение сетчатки. Уровни НГ и его внутриклеточное и внеклеточное распределение различаются при физиологическом и стрессовом состоянии сетчатки [29, 30]. В связи с этим изучается роль НГ в качестве общего биомаркера заболеваний сетчатки. В физиологическом состоянии НГ экспрессируется в слоях сетчатки с высоким потреблением кислорода для хранения и доставки кислорода и сохранения функциональности митохондрий и жизнеспособности клеток. У млекопитающих отмечено преимущественное содержание НГ в слоях фоторецепторов, ГКС, их контактов в наружном и внутреннем плексиформных слоях и слое нервных волокон сетчатки с аксонами ГКС [28]. Связь экспрессии НГ с митохондриями и клетками сетчатки с наиболее высокой скоростью метаболизма подтверждает его важную роль в доставке и хранении кислорода в физиологических условиях и важности поддержания его уровней в предотвращении гипоксии сетчатки [27, 28]. При стрессовом повреждении уровней НГ временно резко возрастают во всех слоях сетчатки. Увеличение уровней белка НГ в слоях сетчатки по разным причинам (вследствие эктопической сверхэкспрессии, прямого воздействия экзогенного НГ или индукторов внутриклеточного НГ) поддерживает функциональность митохондрий, ослабляет окислительный стресс и гибель клеток сетчатки [7]. Это позволяет фоторецепторам и ГКС с высоким потреблением кислорода сохранять функцию в условиях стресса и при нейродегенеративных состояниях.

Высокие уровни НГ предотвращают дегенерацию сетчатки. Влияние на уровни НГ потенциально может стать нейропротекторной стратегией в лечении дегенеративных заболеваний сетчатки, и в настоящее время изучаются возможности усиления эндогенного НГ экзогенными соединениями [31]. Предполагается, что НГ необходим в качестве компенсаторного белка для быстрого клеточного ответа на стресс и любой препарат, способный индуцировать возрастание его внутриклеточных уровней (до стресса или при постоянном применении), может предохранить клетки сетчатки от стресса и гибели.

Ожидается, что стратегии, которые могут усиливать экспрессию НГ, будут обладать нейропротекторным эффектом, и наоборот, усиление накопления НГ в сетчатке будет неизбежным результатом любой нейропротекторной терапии [7]. Те же авторы замечают, что разработка новых терапевтических стратегий в лечении дегенераций сетчатки и прогнозирование эффективности уже созданных стратегий могут осуществляться путем оценки их влияния на уровни и функции НГ.

С другой стороны, показано, что механизмы устойчивости к стрессу можно фармакологически усилить с помощью применения определенных средств, которые позволят облегчить проявления заболевания и способствовать сохранению зрения. Недавно обнаружены низкомолекулярные препараты, которые активируют внутренние биологические механизмы устойчивости к стрессу, и предложен новый класс терапевтических средств — «препараты, повышающие стрессоустойчивость» (stress resilience-enhancing drugs — SRED), для лечения острых и хронических патологических состояний, связанных со стрессом, включая возрастные и наследственные заболевания сетчатки [32].

При неоднократном воздействии стресса генетические и эпигенетические нарушения клеточного и тканевого гомеостаза накапливаются, приводя с течением времени к прогрессирующему ухудшению зрения. SRED сохраняют структуру и функцию дегенерирующей сетчатки путем ингибирования фосфодиэстеразы (ФДЭ). Циклические ФДЭ модулируют внутриклеточные сигнальные пути вторичного мессенджера. Селективное ингибирование ФДЭ активирует защитные механизмы и тормозит дегенеративные процессы. В различных моделях возрастных и наследственных заболеваний сетчатки применение SRED, ингибирующих ФДЭ, повышало устойчивость сетчатки к острым и хроническим формам стресса, сохраняя ее структуру и функцию. Селективные ингибиторы ФДЭ смягчают светоиндуцированную дегенерацию сетчатки, сохраняя ее структуру и функцию. Регистрация электроретинограммы (ЭРГ) показала, что внутрибрюшинное введение ролипрама у подвергшихся фотострессу мышей dKO сохраняет функцию фоторецепторов и нейронов внутренней сетчатки [32]. У мышей rd10 с моделью ПР содержание на диете с ролипрамом улучшало функцию и структуру сетчатки по сравнению с контролем без терапии. Предполагается, что SRED могут стать стандартом ухода за стареющими людьми и улучшать продолжительность жизни и здоровье независимо от этиологии возраст-ассоциированного заболевания. С другой стороны, хронические дегенеративные расстройства, связанные со старением, можно будет лечить (или замедлять прогрессирование) с помощью препаратов, специально разработанных для повышения физиологической устойчивости к стрессу.

Активное вмешательство в здоровье — стратегии «активного долголетия». В многочисленных работах документировано, что старение могут замедлять такие простые и общедоступные стратегии укрепления здоровья, как ограничение

калорийности пищи, умеренные физические тренировки и восстановление циркадного ритма [33]. Активное здоровье относится к самостоятельному выбору здорового образа жизни. Продемонстрировано, что снижение потребления калорий на 10–40 % в различной степени увеличивает продолжительность жизни грызунов [34]. Установлено также, что снижение калорийности ослабляет дисфункцию эндотелия сосудов, улучшает аэробную функцию скелетных мышц и уменьшает потерю мышечных волокон и активность двигательных нейронов [35]. Влияние ограничения калорийности на продолжительность жизни и омоложение по крайней мере частично обусловлено уменьшением связанных со старением эпигенетических изменений, таких как метилирование ДНК и модификация гистонов [34]. Умеренное снижение калорийности пищи у людей замедляет биологическое старение, улучшает функцию печени и снижает окислительный стресс и частоту выявления заболеваний, связанных со старением [36, 37].

Упражнения могут модулировать экспрессию нескольких микроРНК [38], восстанавливать снижение нейрогенеза у старых мышей и их способность к обучению [39]. Омолаживающий эффект физических упражнений продемонстрирован и у людей [40]. Показана значительная разница транскрипционного профиля у пожилых физически активных и малоподвижных людей. Силовые тренировки снижают уровень митохондриальной ДНК в скелетных мышцах пожилых людей [41, 42]. Отмечается, что ограничение калорийности, циркадный контроль и упражнения должны быть умеренными, и пока не изучена граница между здоровым и нездоровым состоянием и неясны критерии избыточности тренировок.

Циркадные ритмы и старение. Циркадный ритм координирует поведение со сменой дня и ночи, и считается, что он играет важную роль в процессе старения [43, 44].

У млекопитающих «главными часами» организма является супрахиазматическое ядро (СХЯ) гипоталамуса, которое получает синаптические входы от сетчатки. Клеточные часы внутри нейронов СХЯ вовлекаются в световую-темновую цикл внешней среды [45]. Циркадный ритм затем поддерживает (путем регуляции функций эндокринной и автономной нервной системы) синхронизирующее влияние на тканеспецифичные клеточные часы в разных тканях, включая нейроны и нейроглию сетчатки и мозга [46].

Основные гены часов (*CLOCK*, *NPAS*, *PERIOD*, *CRYPTOCHROME*) экспрессируются почти в каждой клетке организма и могут генерировать циркадные ритмы в отсутствие каких-либо внешних сигналов. Циркадные часы регулируют от 10 до 50 % всех транскриптов в клетках разных тканей и влияют на такие критические процессы, как клеточный цикл, окислительно-восстановительный гомеостаз, воспаление и метаболизм [47]. Широким диапазоном генов, контролируемых часами, частично объясняют широкие последствия нарушений циркадных часов для старения и патогенеза многих хронических заболеваний [48].

Ритм локальных часов в многочисленных периферических тканях, включая сердце, печень, жировую ткань, сетчатку и многочисленные области мозга, контролируется синхронизацией с ритмом циркадных часов, производимым нейронами СХЯ. Циркадные программы являются тканеспецифичными и различаются даже в одной и той же ткани при различных физиологических состояниях. Соответственно, тканеспецифичные циркадные гены управляют биологическими процессами, необходимыми для сохранения и динамической флуктуации функций органов в течение циркадного цикла [12]. Во время старения организма происходит

ослабление циркадных колебаний или нарушение их синхронности, что приводит к изменению профиля экспрессии тканеспецифичных генов. Циркадная дисрегуляция может ускорять процесс старения и ухудшать функции организма на системном уровне [49].

Кроме изменений в ритмах, регулируемых СХЯ, установлены также возрастные изменения в самом СХЯ. В частности, документированы потеря ГАМКергических синапсов в СХЯ у старых мышей [50], возрастные нарушения ритма нейронной активности у мышей [51, 52], изменение ритма экспрессии нейропептидов аргинин-вазопрессина и вазоактивного интестинального пептида в СХЯ у людей [53]. Отмечено, что для синхронизации нейронных ритмов СХЯ критически важна ГАМКергическая нейронная активность [54–56].

Учитывая множество обнаруженных корреляций между старением, связанной с возрастом патологией и циркадными ритмами [57, 58], предполагают причинно-следственные связи между этими явлениями. Более того, нарушение циркадных часов по иным причинам, отличным от старения, также может приводить к старческим фенотипам. Это говорит о том, что связь между старением и дисфункцией циркадных ритмов является двунаправленной [59]. Предложена также гипотеза, что возрастное ухудшение работы циркадных часов и рассогласование биоритмов организма может усугублять множественные патологические процессы, способствуя развитию нейродегенерации [58]. Изменения в циркадных системах часто предшествуют или предсказывают развитие нейродегенеративных заболеваний. Циркадная и иммунная дисфункции, включая измененный окислительно-восстановительный гомеостаз, постоянно сосуществуют при старении и патологических состояниях, включая нейродегенеративные заболевания [59, 60]. Полагают, что иммунная дисрегуляция и окислительный стресс могут быть важными факторами, влияющими на положительную обратную связь между старением и циркадными нарушениями [60].

Воздействие на циркадные часы может быть перспективной терапевтической стратегией в лечении нейродегенеративных и других возрастных заболеваний. Использование фармацевтических агентов или физических экзогенных факторов среды для синхронизации тканеспецифичных циркадных ритмов может теоретически помочь в лечении возрастной патологии и восстановлении циркадной согласованности с главными часами в СХЯ. Омоложение циркадных ритмов будет снижать риск возрастных заболеваний, способствуя здоровому долголетию.

Фрактальная фототерапия как метод геропротекции. Проблема синхронизации биологических ритмов тесно ассоциируется с методами ритмической оптической стимуляции (фототерапии), способной восстановить синхронность биоритмов организма и восстановить нарушенную динамику функций.

Ритмическая стимуляционная терапия является актуальным направлением зрительной реабилитации, однако периодические ритмы неизменяемой частоты не способны восстановить сложную динамику, характерную для активности здорового головного мозга и зрительной системы [61], поскольку здоровые физиологические процессы характеризуются фрактальной, самоподобной динамикой со спектром мощности $1/f$. При патологии фрактальная динамика заменяется на упорядоченные (неизменяемой частоты) колебания параметров биоритмов или на полностью случайные флуктуации [62–66]. Эти закономерности доказаны для многих биоритмов, включая ритмы электроэнцефалограммы,

спонтанной активности сетчатки и активности отдельных нейронов. Развитие и поддержание в течение жизни нормальной структуры и активности нейронных сетей эволюционно связаны со сложностью зрительных и других сенсорных сигналов окружающей среды [67]. Поэтому была предложена технология фрактальной оптической терапии, метод зрительных тренировок, модифицирующий течение нейродегенеративных заболеваний и замедляющий их прогрессирование [68, 69]. Применение фрактальных режимов в сенсорной ритмической стимуляции помогает восстанавливать динамику биологических ритмов, нарушенную при старении зрительной системы и возраст-ассоциированной патологии. В пилотных исследованиях доказано положительное влияние фрактальной фототерапии на структуру и функцию сетчатки на моделях атрофии ретиального пигментного эпителия у кроликов [70] и у пациентов с неэкссудативной ВМД [71].

Фрактальная фототерапия может служить фактором, позитивно воздействующим на пластичность нервной ткани [67], способствующим повышению зрительных функций или замедлению прогрессирования заболевания. Важно отметить, что при старении и нейродегенеративных заболеваниях, помимо нарушения динамики биоритмов, резко снижается потенциал нейропластичности [72], поэтому методы геропротекции и зрительной реабилитации, направленные на активацию нейропластичности, обеспечивают готовность сетчатки и зрительной системы к восстановлению нарушенных нейронных связей. Мы предполагаем, что превентивное применение фрактальной оптической стимуляции в качестве геропротективной терапии поможет сохранению зрения и улучшению КЖ пожилых пациентов. Стимуляция оптическими сигналами фрактальной динамики может способствовать профилактике и замедлению прогрессирования таких возраст-ассоциированных заболеваний, как ВМД и глаукома. С другой стороны, своевременное начало геропротективной терапии будет способствовать зрительной реабилитации пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В многочисленных исследованиях показано, что старение регулируется сложными клеточными и молекулярными механизмами, включая укорочение теломер, митохондриальную дисфункцию, окислительный стресс, накопление поврежденных ДНК, изменения в гомеостазе белков и в эпигенетической регуляции. Предложен ряд основанных на различных молекулярных механизмах старения терапевтических подходов, связанных с эпигенетическими регуляциями. Разработаны геропротективные препараты для замедления старения и сенолитики, направленные на удаление стареющих клеток. Наилучшие перспективы имеет терапевтическая стратегия множественного подхода, которая включает одновременное применение нескольких соединений и подходов, направленных на различные аспекты старения. Предполагается, что комбинированное использование различных технологий будет также определять успех геномной или клеточной терапии. Многоаспектная терапия представляется наиболее эффективными методом и для замедления старения, и для профилактики или ослабления проявлений, связанных с возрастными заболеваниями сетчатки. Поскольку большинство развиваемых сегодня методов находится еще на стадии доклинических или клинических испытаний, наиболее доступными на сегодняшний день средствами замедления старения являются технологии здорового долголетия, такие как физическая активность, ограничение калорий и восстановление здоровых биоритмов организма, которые способны оказывать глубокое влияние на зрительную систему.

Результаты экспериментальных исследований на животных и первых клинических испытаний фрактальной оптической стимуляции у больных ВМД показывают ее перспективность как метода геропротективной терапии и зрительной реабилитации пациентов с возраст-ассоциированными заболеваниями сетчатки для повышения КЖ и замедления потери зрения.

Литература/References

- World population ageing 2023: Challenges and opportunities of population ageing in the least developed countries. United Nations, UN DESA/POP/2023/TR/NO. 5, N.Y., 2023.
- Vos T, Flaxman AD, Naghavi M. et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012; 380 (9859): 2163–96. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61729-2
- Partridge L, Deelen J, Slagboom PE. Facing up to the global challenges of ageing. *Nature*. 2018 Sep; 561 (7721): 45–56. doi: 10.1038/s41586-018-0457-8
- Crimmins EM, Kim JK, Langa KM, Weir DR. Assessment of cognition using surveys and neuropsychological assessment: the Health and Retirement Study and the Aging, Demographics, and Memory Study. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*. 2011; 66 (Suppl 1): i162–71. doi: 10.1093/geronb/66b048
- Kennedy BK, Berger SL, Brunet A, et al. Geroscience: linking aging to chronic disease. *Cell*. 2014 Nov 6; 159 (4): 709–13. doi: 10.1016/j.cell.2014.10.039
- Jin K, Simpkins JW, Ji X, Leis M, Stambler I. The critical need to promote research of aging and aging-related diseases to improve health and longevity of the elderly population. *Aging Dis*. 2014; 6 (1): 1–5. doi: 10.14336/AD.2014.1210
- Solar Fernandez V, Marino M, Fiochetti M. Neuroglobin in retinal neurodegeneration: A potential target in therapeutic approaches. *Cells*. 2021; 10 (11): 3200. doi: 10.3390/cells10113200
- Cuenca N, Fernandez-Sanchez 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
- Enciu AM, Nicolescu MI, Manole CG, et al. Neuroregeneration in neurodegenerative disorders. *BMC Neurol*. 2011; 11: 75. doi: 10.1186/1471-2377-11-75
- Blagosklonny MV. Prospective treatment of age-related diseases by slowing down aging. *Am J Pathol*. 2012; 181 (4): 1142–6. doi: 10.1016/j.ajpath.2012.06.024
- Ji S, Xiong M, Chen H, et al. Cellular rejuvenation: molecular mechanisms and potential therapeutic interventions for diseases. *Signal Transduct Target Ther*. 2023; 8 (1): 116. doi: 10.1038/s41392-023-01343-5
- Cipriano A, Moqri M, Maybury-Lewis SY, et al. Mechanisms, pathways and strategies for rejuvenation through epigenetic reprogramming. *Nat Aging*. 2024; 4 (1): 14–26. doi: 10.1038/s43587-023-00539-2
- Luo J, Mills K, le Cessie S, Noordam R, van Heemst D. Ageing, age-related diseases and oxidative stress: what to do next? *Ageing Res Rev*. 2020; 57: 100982. doi: 10.1016/j.arr.2019.100982
- Dai X, Guo X. Decoding and rejuvenating human ageing genomes: Lessons from mosaic chromosomal alterations. *Ageing Res Rev*. 2021; 68: 101342. doi: 10.1016/j.arr.2021.101342
- Guo J, Huang X, Dou L, et al. Aging and aging-related diseases: from molecular mechanisms to interventions and treatments. *Signal Transduct Target Ther*. 2022; 7 (1): 391. doi: 10.1038/s41392-022-01251-0
- Blagosklonny MV. Geroconversion: irreversible step to cellular senescence. *Cell Cycle*. 2014; 13 (23): 3628–35. doi: 10.4161/15384101.2014.985507
- Wang K, Liu H, Hu Q, et al. Epigenetic regulation of aging: implications for interventions of aging and diseases. *Signal Transduct Target Ther*. 2022; 7: 374. doi: 10.1038/s41392-022-01211-8
- Chaib S, Tchkonja T, Kirkland JL. Cellular senescence and senolytics: the path to the clinic. *Nat Med*. 2022; 28: 1556–68. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01923-y>
- Maneu V, Lax P, Cuenca N. Current and future therapeutic strategies for the treatment of retinal neurodegenerative diseases. *Neural Regen Res*. 2022; 17 (1): 103–4. doi: 10.4103/1673-5374.314305
- Garafalo AV, Cideciyan AV, Heon E, et al. Progress in treating inherited retinal diseases: early subretinal gene therapy clinical trials and candidates for future initiatives. *Prog Retin Eye Res*. 2020; 77: 100827. doi: 10.1016/j.preteyeres.2019.100827
- Garita-Hernandez M, Lampic M, Chaffiol A, et al. Restoration of visual function by transplantation of optogenetically engineered photoreceptors. *Nat Commun*. 2019; 10 (1): 4524. doi: 10.1038/s41467-019-12330-2
- Shen Y, Campbell RE, Côté DC, Paquet ME. Challenges for therapeutic applications of opsin-based optogenetic tools in humans. *Front Neural Circuits*. 2020 Jul 15; 14: 41. doi: 10.3389/fncir.2020.00041
- Lax P, Ortuno-Lizaran I, Maneu V, Vidal-Sanz M, Cuenca N. Photosensitive melanopsin-containing retinal ganglion cells in health and disease: implications for circadian rhythms. *Int J Mol Sci*. 2019; 20: 3164. doi: 10.3390/ijms2013164

24. Ramirez-Lamelas DT, Benlloch-Navarro S, Lopez-Pedrajas R, et al. Lipoic acid and progesterone alone or in combination ameliorate retinal degeneration in an experimental model of hereditary retinal degeneration. *Front Pharmacol*. 2018; 9: 469. doi: 10.3389/fphar.2018.00469
25. Newton F, Megaw R. Mechanisms of photoreceptor death in retinitis pigmentosa. *Genes (Basel)*. 2020; 11: 1120. doi: 10.3390/genes11101120
26. Howes RM. The free radical fantasy: a panoply of paradoxes. *Ann NY Acad Sci*. 2006; 1067: 22–6. doi: 10.1196/annals.1354.004
27. Bentmann A, Schmidt M, Reuss S, et al. Divergent distribution in vascular and avascular mammalian retinae links neuroglobin to cellular respiration. *J Biol Chem*. 2005; 280 (21): 20660–5. doi: 10.1074/jbc.M501338200
28. Lechavue C, Rezaei H, Celier C, et al. Neuroglobin and prion cellular localization: investigation of a potential interaction. *J Mol Biol*. 2009; 388 (5): 968–77. doi: 10.1016/j.jmb.2009.03.047
29. Shi SY, Feng XM, Li Y, Li X, Chen XL. Expression of neuroglobin in ocular hypertension induced acute hypoxic-ischemic retinal injury in rats. *Int J Ophthalmol*. 2011; 4 (4): 393–5. doi: 10.3980/j.issn.2222-3959.2011.04.14
30. Yu ZL, Qiu S, Chen XC, et al. Neuroglobin — a potential biological marker of retinal damage induced by LED light. *Neuroscience*. 2014; 13: 270: 158–67. doi: 10.1016/j.neuroscience.2014.04.013
31. Tao Y, Ma Z, Liu B, et al. Hemin supports the survival of photoreceptors injured by N-Methyl-N-nitrosourea: The contributory role of neuroglobin in photoreceptor degeneration. *Brain Res*. 2018; 1678: 47–55. doi: 10.1016/j.brainres.2017.10.007
32. Luu JC, Saadane A, Leinonen H, et al. Stress resilience-enhancing drugs preserve tissue structure and function in degenerating retina via phosphodiesterase inhibition. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2023; 120 (19): e2221045120. doi: 10.1073/pnas.2221045120
33. Wang K, Liu H, Hu Q, et al. Epigenetic regulation of aging: implications for interventions of aging and diseases. *Signal Transduct Target Ther*. 2022; 7 (1): 374. doi: 10.1038/s41392-022-01211-8
34. Hahn O, Grönke S, Stubbs TM, et al. Dietary restriction protects from age-associated DNA methylation and induces epigenetic reprogramming of lipid metabolism. *Genome Biol*. 2017; 18: 56. doi: 10.1186/s13059-017-1187-1
35. Cerletti M, Jang YC, Finley LW, Haigis MC, Wagers AJ. Short-term calorie restriction enhances skeletal muscle stem cell function. *Cell Stem Cell*. 2012; 10: 515–9. doi: 10.1016/j.stem.2012.04.002
36. Redman LM, Smith SR, Burton JH, et al. Metabolic slowing and reduced oxidative damage with sustained caloric restriction support the rate of living and oxidative damage theories of aging. *Cell Metab*. 2018; 27: 805–15. e804. doi: 10.1016/j.cmet.2018.02.019
37. Dorling JL, Ravussin E, Redman LM, et al. Effect of 2 years of calorie restriction on liver biomarkers: results from the CALERIE phase 2 randomized controlled trial. *Eur J Nutr*. 2021; 60: 1633–43. doi: 10.1007/s00394-020-02361-7
38. Ogasawara R, Akimoto T, Umeno T, et al. MicroRNA expression profiling in skeletal muscle reveals different regulatory patterns in high and low responders to resistance training. *Physiol Genomics*. 2016; 48 (4): 320–4. doi: 10.1152/physiolgenomics.00124.2015
39. van Praag H, Shubert T, Zhao C, Gage FH. Exercise enhances learning and hippocampal neurogenesis in aged mice. *J Neurosci*. 2005; 25 (38): 8680–5. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1731-05.2005
40. Rubenstein AB, Hinkley JM, Nair VD, et al. Skeletal muscle transcriptome response to a bout of endurance exercise in physically active and sedentary older adults. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2022; 322: E260–e277. doi: 10.1152/ajpendo.00378.2021
41. Ruple BA, Godwin JS, Mesquita PHC, et al. Resistance training rejuvenates the mitochondrial methylome in aged human skeletal muscle. *FASEB J*. 2021; 35:e21864. doi: 10.1096/fj.202100873RR
42. Blocquiaux S, Ramaekers M, Van Thienen R, et al. Recurrent training rejuvenates and enhances transcriptome and methylome responses in young and older human muscle. *JCSM Rapid Commun*. 2022; 5: 10–32. doi: 10.1002/rco2.52
43. Acosta-Rodríguez VA, Rijo-Ferreira F, Green CB, Takahashi JS. Importance of circadian timing for aging and longevity. *Nat Commun*. 2021; 12: 2862. doi: 10.1038/s41467-021-22922-6
44. Hor CN, Yeung J, Jan M, et al. Sleep-wake-driven and circadian contributions to daily rhythms in gene expression and chromatin accessibility in the murine cortex. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2019; 116 (51): 25773–83. doi: 10.1073/pnas.1910590116
45. Weaver DR. The suprachiasmatic nucleus: a 25-year retrospective. *J Biol Rhythms*. 1998; 13: 100–12. doi: 10.1177/074873098128999952
46. Mohawk JA, Green CB, Takahashi JS. Central and peripheral circadian clocks in mammals. *Annu Rev Neurosci*. 2012; 35: 445–62. doi: 10.1146/annurev-neuro-060909-153128
47. Zhang R, Lahens NF, Ballance HI, Hughes ME, Hogenesch JB. A circadian gene expression atlas in mammals: Implications for biology and medicine. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2014; 111: 16219–24. doi: 10.1073/pnas.1408886111
48. Evans JA, Davidson AJ. Health consequences of circadian disruption in humans and animal models. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2013; 119: 283–323. doi: 10.1016/B978-0-12-396971-2.00010-5
49. Davidson AJ, Sellix MT, Daniel J, et al. Chronic jet-lag increases mortality in aged mice. *Curr Biol*. 2006; 16: R914–16. doi: 10.1016/j.cub.2006.09.058
50. Palomba M, Nygård M, Florenzano F, et al. Decline of the presynaptic network, including GABAergic terminals, in the aging suprachiasmatic nucleus of the mouse. *J Biol Rhythms*. 2008; 23 (3): 220–31. doi: 10.1177/0748730408316998
51. Nakamura TJ, Nakamura W, Yamazaki S, et al. Age-related decline in circadian output. *J Neurosci*. 2011; 31 (28): 10201–5. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0451-11.2011
52. Farajnia S, Michel S, Deboer T, et al. Evidence for neuronal desynchrony in the aged suprachiasmatic nucleus clock. *J Neurosci*. 2012; 32 (17): 5891–9. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0469-12.2012
53. Zhou JN, Hofman MA, Swaab DF. VIP neurons in the human CXЯ in relation to sex, age, and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 1995; 16: 571–76. doi: 10.1016/0197-4580(95)00043-e
54. Aton SJ, Colwell CS, Harmar AJ, Waschek J, Herzog ED. Vasoactive intestinal polypeptide mediates circadian rhythmicity and synchrony in mammalian clock neurons. *Nat Neurosci*. 2005; 8 (4): 476–83. doi: 10.1038/nn1419
55. Aton SJ, Huettner JE, Straume M, Herzog ED. GABA and Gi/o differentially control circadian rhythms and synchrony in clock neurons. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006; 103 (50): 19188–93. doi: 10.1073/pnas.0607466103
56. Wang JL, Lim AS, Chiang WY, et al. Suprachiasmatic neuron numbers and rest-activity circadian rhythms in older humans. *Ann Neurol*. 2015; 78 (2): 317–22. doi: 10.1002/ana.24432
57. Kondratova AA, Kondratov RV. The circadian clock and pathology of the ageing brain. *Nat Rev Neurosci*. 2012; 13: 325–35. doi: 10.1038/nrn3208
58. Lananna BV, Musiek ES. The wrinkling of time: Aging, inflammation, oxidative stress, and the circadian clock in neurodegeneration. *Neurobiol Dis*. 2020; 139: 104832. doi: 10.1016/j.nbd.2020.104832
59. Hood S, Amir S. The aging clock: circadian rhythms and later life. *J Clin Invest*. 2017; 127: 437–46. doi: 10.1172/jci90328
60. Leng Y, Musiek ES, Hu K, Cappuccio FP, Yaffe K. Association between circadian rhythms and neurodegenerative diseases. *Lancet Neurol*. 2019; 18: 307–18. doi: 10.1016/s1474-4422(18)30461-7
61. Зуева М.В., Котелин В.И., Нероева Н.В., Фадеев В.В., Манько О.М. Проблемы и перспективы новых методов световой стимуляции в зрительной реабилитации. *Сенсорные системы*. 2023; 37 (2): 93–118. [Zueva M.V., Kotelin V.I., Neroeva N.V., Fadeev D.V., Manko O.M. Problems and prospects of new methods of light stimulation in visual rehabilitation. *Sensory systems*. 2023; 37(2): 93–118 (In Russ.)]. <https://sciencejournals.ru/cgi/getPDF.pl?jid=sensis&year=2023&vol=37&iss=2&file=SenSis2302007Zueva.pdf>
62. Lipsitz LA, Goldberger AL. Loss of 'complexity' and aging. Potential applications of fractals and chaos theory to senescence. *JAMA*. 1992 Apr 1; 267 (13): 1806–9. PMID: 1482430.
63. Teich MC, Heneghan C, Lowen SB, Ozaki T, Kaplan E. Fractal character of the neural spike train in the visual system of the cat. *J Opt Soc Am*. 1997; 14 (3): 529–46. doi: 10.1364/josaa.14.000529
64. Goldberger AL. Fractal variability versus pathologic periodicity: complexity loss and stereotypy in disease. *Perspect Biol Med*. 1997; 40: 543–61. doi: 10.1353/pbm.1997.0063
65. Goldberger AL, Giles F. Filley Lecture. Complex Systems. *Proc Am Thorac Soc*. 2006; 3: 467–72. doi: 10.1513/pats.200603-028MS
66. Manor B, Lipsitz LA. Physiologic complexity and aging: implications for physical function and rehabilitation. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2013; 45: 287–93. doi: 10.1016/j.pnpbp.2012.08.020
67. Zueva MV. Fractality of sensations and the brain health: the theory linking neurodegenerative disorder with distortion of spatial and temporal scale-invariance and fractal complexity of the visible world. *Front Aging Neurosci*. 2015; 7: 135. doi: 10.3389/fnagi.2015.00135
68. Нероев В.В., Зуева М.В., Манахов П.А. и др. Способ улучшения функциональной активности зрительной системы с помощью фрактальной фототерапии с использованием стереоскопического дисплея. Патент РФ № 2773684. 2022. [Neroev V.V., Zueva M.V., Manakhov P.A., et al. Method for improving the functional activity of the visual system using fractal phototherapy using a stereoscopic display. Patent RU 277 36 84 C1, Bulletin 19, 2022 (In Russ.)].
69. Зуева М.В., ред. Нелинейный глаз: Новые технологии зрительной реабилитации. СПб., Издательство ВММ, 2024. [Zueva M.V., ed. Nonlinear eye: New technologies of visual rehabilitation. St. Petersburg, BMM Publishing House, 2024 (In Russ.)].
70. Фадеев Д.В., Нероева Н.В., Зуева М.В. и др. Фрактальная фототерапия: влияние на структуру и функцию сетчатки кролика с моделью атрофии ретинального пигментного эпителия. *Российский офтальмологический журнал*. 2024; 17 (2): 74–81. [Fadeev D.V., Neroeva N.V., Zueva M.V., et al. Fractal phototherapy: impact on the structure

and function of the retina of rabbits with modelled retinal pigment epithelium atrophy. *Russian ophthalmological journal*. 2024; 17 (2): 74–81 (In Russ.)). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-2-74-81>

71. Нероева Н.В., Зуева М.В., Котелин В.И. и др. Влияние фрактальной фотостимуляции на электроретинограмму у больных с сухой формой возрастной макулярной дегенерации. *Российский офтальмологический журнал*. 2025; 18 (2): 80–9. [Neroeva N.V., Zueva M.V., Kotelin V.I., et al.

Influence of fractal photostimulation on electroretinogram in patients with dry age-related macular degeneration. *Russian ophthalmological journal*. 2025; 18 (2): 80–9 (In Russ.)). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2025-18-2-80-89>

72. Pascual-Leone A, Freitas C, Oberman L, et al. Characterizing brain cortical plasticity and network dynamics across the age-span in health and disease with TMS-EEG and TMS-fMRI. *Brain Topogr*. 2011; 24: 302–15. <https://doi.org/10.1007/s10548-011-0196-8>

Вклад авторов в работу: М.В. Зуева — концепция обзора, анализ литературы, написание статьи; В.И. Котелин — анализ литературы, написание статьи; Н.В. Нероева — анализ литературы, редактирование статьи.

Author's contribution: M.V. Zueva — concept of the review, analysis of the literature, writing of the article; V.I. Kotelin — analysis of the literature, writing of the article; N.V. Neroeva — analysis of the literature, editing of the article.

Поступила: 03.09.2024. Переработана: 08.09.2024. Принята к печати: 09.09.2024
Originally received: 03.09.2024. Final revision: 08.09.2024. Accepted: 09.09.2024

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

² ФГБУН «Государственный научный центр РФ «Институт медико-биологических проблем Российской академии наук», Хорошевское шоссе, д. 76а, Москва, 123007, Россия

Марина Владимировна Зуева — д-р биол. наук, профессор, начальник отдела клинической физиологии зрения им. С.В. Кравкова¹, ведущий научный сотрудник², ORCID 0000-0002-0161-5010

Владислав Игоревич Котелин — канд. мед. наук, старший научный сотрудник отдела клинической физиологии зрения им. С.В. Кравкова¹, ORCID 0000-0003-4675-9648

Наталья Владимировна Нероева — д-р мед. наук, начальник отдела патологии сетчатки и зрительного нерва¹, ORCID 0000-0003-1038-2746

Для контактов: Марина Владимировна Зуева,
visionlab@yandex.ru

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

² Institute for Biomedical Problems of the Russian Academy of Sciences, 76A, Khoroshevskoe highway, Moscow, 123007, Russia

Marina V. Zueva — Dr. of Biol. Sci., professor, head of the department of clinical physiology of vision named after S.V. Kravkov¹, leading researcher², ORCID 0000-0002-0161-5010

Vladislav I. Kotelin — Cand. of Med. Sci., senior researcher, department of clinical physiology of vision named after S.V. Kravkov¹, ORCID 0000-0003-4675-9648

Natalia V. Neroeva — Dr. of Med. Sci., head of the department of pathology of the retina and optic nerve¹, ORCID 0000-0003-1038-2746

For contacts: Marina V. Zueva,
visionlab@yandex.ru

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2025-18-4-178-184>



Анатомо-топографические особенности и структурные характеристики стекловидного тела

Т.Н. Киселева, Е.К. Елисеева✉, А.Л. Баталова

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

В статье представлен анализ данных литературы об анатомическом строении и топографических характеристиках стекловидного тела (СТ), а также сведения об отличительных особенностях внутренней структуры СТ в различных его отделах. Особое внимание уделено биохимическому составу, возрастным изменениям анатомической структуры СТ, что имеет существенное значение для изучения патогенеза его поражений.

Ключевые слова: стекловидное тело; субретинальная жидкость; задняя отслойка стекловидного тела; цистерны и тракты стекловидного тела; зона Мартегиани; первичное персистирующее гиалоидное стекловидное тело; клокетов канал

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Киселева Т.Н., Елисеева Е.К., Баталова А.Л. Анатомо-топографические особенности и структурные характеристики стекловидного тела. Российский офтальмологический журнал. 2025; 18 (4): 178-84. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2025-18-4-178-184>

Anatomical and topographic features and structural characteristics of the vitreous body

Tatiana N. Kiseleva, Elena K. Eliseeva✉, Aset L. Batalova

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

The article presents an analysis of literature data about the anatomical structure and topographical characteristics of the vitreous body, as well as information on the distinctive features of its internal structure in various segments. Particular attention is given to the biochemical composition and age-related structural changes of the vitreous body, which are crucial for understanding the pathogenesis of its disorders.

Keywords: vitreous bod; subretinal fluid; posterior detachment of the vitreous body; cisterns and tracts of the vitreous body; Cloquet's channel; persisting hyperplastic primary vitreous syndrome; Martegiani zone

Conflict of interests: there is no conflict of interests.

Financial disclosure: the authors have no financial or property interest in any material or method mentioned.

For citation: Kiseleva T.N., Eliseeva E.K., Batalova A.L. Anatomical and topographic features and structural characteristics of the vitreous body. Russian ophthalmological journal. 2025; 18 (4): 178-84 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2025-18-4-178-184>

Согласно современным данным, стекловидное тело (СТ) представляет собой уникальную структуру, характеризующуюся особенной экстрацеллюлярной организацией и неповторимыми оптическими свойствами. СТ содержит 98,0–99,7 % воды, РН составляет 7,7–7,9 моль/л, средний его объем достигает 3,5–4,0 мл, вес — около 4 г, его длина в эмметропичном глазу — около 16,5 мм. За сутки через СТ медленно диффундирует около 250 мл жидкости [1]. СТ на протяжении всей жизни подвергается изменениям: у младенцев и детей дошкольного возраста оно полностью прозрачно и имеет выраженную гелеобразную структуру, так как степень оводнения составляет около 20 % от всего объема. К 80–90 годам СТ разжижается (синхизис), объем водной фракции увеличивается до 50 % и более [2, 3]. Основными функциями СТ являются: трансмиссия света; обеспечение анатомического положения внутриглазных структур, их защита от механического воздействия в результате движения глазного яблока; физиологические функции (обменно-транспортная, резервная, защитная от действия свободных радикалов, антиоксидантная); регуляция объема в течение роста и развития глаза; аккомодация хрусталика; также СТ опосредованно участвует в регуляции внутриглазного давления [4].

Эта прозрачная гидратированная масса заполняет практически всю полость глазного яблока, ее особую студенистую структуру обеспечивает неповторимая биохимическая организация: в первую очередь коллагеновые волокна, связанные с гиалуроновой кислотой. Концентрация гиалуроновой кислоты в СТ составляет от 0,03 до 0,10 %, диаметр — 0,1–0,5 нм [5]. Согласно данным Гартнера, диаметр коллагеновых волокон варьирует от 10,8 до 12,4 нм [6]. В состав СТ входят углеводы (гликозаминогликаны), электролиты (натрий, калий, хлор, лактат, аскорбат) и белки. Всего идентифицировано 1205 белков, входящих в состав СТ [6]. В основном белки локализованы во внеклеточном пространстве (24 %), цитоплазме (20 %) и в плазматической мембране (14 %) [7]. Исследование белковых фракций показало, что протеины СТ обладают преимущественно каталитической активностью (27 %), структурной и связывающими способностями (10 и 10 % соответственно), клеточной (4 %) и транспортной (4 %) активностью [7]. Белки принимают активное участие в метаболических процессах, межклеточном взаимодействии и росте клеток. СТ состоит из возможной сети связанных между собой («сшитых») коллагеновых волокон II, V, IX и XI типов, из которых наиболее распространен коллаген II типа. Неколлагеновые волокна представлены в меньшем количестве, чем коллагеновые фибриллы. В СТ содержится также гиалуроновая кислота, гликозаминогликаны, преальбумин, трансферрин, гликопротеины, сиаловая кислота [8].

В матриксе СТ выявлены следующие белки: альдолаза А; фруктозобисфосфат (ALDOA); цистатин С (CST3); гомолог Диккофа 3 (DKK3); белок острой фазы орозомукоид 2 (ORM2); ингибитор серпиновой пептидазы, антитромботический белковый фактор III (SERPINC1); белок, связывающий инсулиноподобный фактор роста 7 (IGFBP7); белок, экспрессируемый в нейтрофилах и участвующий во врожденном иммунитете, — липокалин 2 (LCN2); «белок молодости» — ингибитор металлопептидазы 2 (TIMP2); семейство лектиновых доменов С-типа 3, член В (CLEC3B); фактор врожденного иммунитета — лектин, связывающий маннозу 2 (LMAN2); протеогликан оптицин (OPTC); семейство ингибиторов серпинпептидазы, клада F, член 1 (SERPINF1); ретинолсвязывающий белок 3 (RBP3) [6].

Оптицин (OPTC) относится к семейству малых белков, богатых лейциновыми повторами (SLRP). Оптицин

экспрессируется в сетчатке, коже, радужной оболочке, стекловидном теле, непигментированном эпителии цилиарного тела, склере, зрительном нерве, сосудистой оболочке, эпителии роговицы, увеальном тракте и хрусталике [9–11]. Ретинолсвязывающий белок 3 синтезируется и секретируется фоторецепторами (палочками), участвует в переносе транс-ретинола в пигментный эпителий сетчатки, а также связывает волокна коллагена, регулируя их морфологию, организацию и расстояние между ними. Мутация в этом гене связана с аутосомно-рецессивным пигментным ретинитом и возрастной макулярной дегенерацией [12–14].

К. Murthy и соавт. [7] определили неизвестные ранее белки, входящие в состав стекловидной субстанции, а именно интерлейкин-6 (IL-6), трансформирующий фактор роста бета 2 (TGFB2), S-аррестин (SAG) и другие.

S-аррестин (S-антиген; S-Ag) является основным белком фоторецепторов, связывается с фосфорилированным родопсином, активированным светом, и предотвращает дальнейшую передачу сигнала. В экспериментальных исследованиях показано, что этот белок является реактивным антигеном, принимает участие в увеохориоретините, а также в патофизиологии болезни Бехчета — хронического мультисистемного воспалительного заболевания, поражающего в том числе увеальный тракт [15]. Мутация в гене S-аррестина также связана с аутосомно-рецессивной формой ночной слепоты (болезнь Огучи) [16].

Трансформирующий фактор роста бета 2 (TGF-β2), относящийся к семейству цитокинов, опосредованно активирует белки, регулирующие апоптоз и дифференцировку клеток, способствует развитию положительного или отрицательного иммунного ответа, активирует и дегранулирует тромбоциты. Кроме того, он играет важную роль в развитии глазного яблока в период эмбриогенеза [17]. В ряде исследований отмечалось повышение уровня этого протеина во внутриглазной жидкости у пациентов с первичной глаукомой. Уменьшение связей между компонентами эластических волокон — TGF-β2 гликопротеина и фибрилина I — является одним из ключевых моментов в патогенезе синдрома Марфана [18]. Генетический дефект в гене, кодирующем этот белок, связан с аномалией Петерса. Активация изомолекулы TGF-β3 способствует регенерации тканей, в частности предотвращает повреждение сосудистой стенки при диабетической ретинопатии, а снижение уровня TGF-β3 опосредованно стимулирует процесс нейродегенерации при диабетическом поражении сетчатки и зрительного нерва [19, 20].

Подробное изучение биохимического профиля СТ позволяет прояснить патологические процессы, происходящие в сетчатке и зрительном нерве.

Консистенция СТ неоднородна: в центральных отделах гелеобразная структура менее вязкая, чем в периферийных зонах. Различия в степени вязкости объясняют неравнозначным распределением гиалуроновой кислоты в СТ [5]. Задняя поверхность СТ прилегает к сетчатке на всем протяжении, но прикрепляется к ней только в определенных анатомических точках: вокруг диска зрительного нерва (ДЗН), в области ареа Martegiani (клеточка канала) и у ora serrata (зубчатой линии) [21–23].

В эндовитреальной хирургии эндофтальмитов, гемофтальмов, при абляции сетчатки и других операциях широко применяют эндотампонирование витреальной полости силиконовым маслом различной степени вязкости. При этом известно, что из-за физических особенностей силиконового масла тотальное (100 %) заполнение витреальной полости силиконом не представляется возможным, в результате

чего в полости остаются зоны сетчатки, лишённые тампонирующего эффекта [24]. Поэтому хирургам приходится комбинировать эндовитреальное вмешательство с экстра-склеральным пломбированием для распределения давления и достижения большего прижимающего эффекта на сетчатку [25]. Таким образом, СТ является уникальной природной гелеобразной массой, способствующей удержанию сетчатки в анатомическом положении и обеспечивающей ее механическую защиту.

СТ занимает 60 % объема глазного яблока. Его передняя поверхность спереди ограничена хрусталиком, задний отдел прилежит к заднему полюсу глазного дна. СТ плотно прилежит к подлежащим тканям: в переднем отделе фиксированно к хрусталику и цилиарному телу круговой гиалоидно-капсулярной связкой (кольцо Вигера), в области зубчатой линии (ora serrata) контактирует базис СТ, образуя адгезивный пояс диаметром 2,5–3,0 мм, в проекции ДЗН в зоне Мартегиани (area Martegiani). Место прикрепления имеет округлую форму диаметром, равным диаметру ДЗН [1, 26].

Основополагающие данные о структуре СТ получены в результате фундаментальных исследований нидерландских ученых J. Worst и L. Los, разработавших технику извлечения и препарирования СТ по типу «цветка», «окна» и «гамака» с последующим контрастированием, что позволило визуализировать внутреннюю архитектуру СТ [27]. Авторы показали, что, благодаря кортексу, СТ сохраняет свою форму при его извлечении. Кроме того, были описаны каналы (оптико-цилиарный и лентико-макулярный), окруженные кольцевидными цистернами — мешковидными полостями, названными согласно их локализации (экваториальные, ретроцилиарные и петалиформные), и дана топографическая характеристика премакулярной и препапиллярной сумок

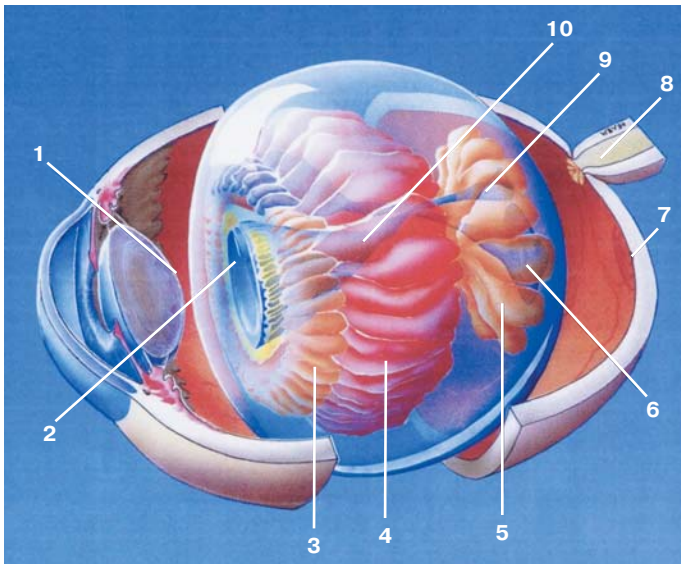


Рис. 1. Схематичное изображение каналов и цистерн стекловидного тела: 1 — ligamentum hyaloideo-capsulare (Weiger); 2 — spatium retrolentalis (Berger); 3 — cisternalis retrociliaris; 4 — cisternalis equatorialis; 5 — cisternalis petaliformis; 6 — bursa premacularis (Worst); 7 — macula area; 8 — nervus opticus; 9 — area Martegiani; 10 — Cloquet's channel [28]

Fig. 1. Schematic representation of channels and cisterns of the vitreous body: 1 — ligamentum hyaloideo-capsulare (Weiger); 2 — spatium retrolentalis (Berger); 3 — cisternalis retrociliaris; 4 — cisternalis equatorialis; 5 — cisternalis petaliformis; 6 — bursa premacularis (Worst); 7 — macula area; 8 — nervus opticus; 9 — area Martegiani; 10 — Cloquet's channel [28]

в проекции макулы и ДЗН (зона Мартегиани) (рис. 1) [28]. Исследования З.А. Махачевой были посвящены изучению архитектоники СТ с дифференциацией внутренней (интравитреальной) стенки премакулярной сумки и внешней стенки премакулярной сумки, адгезированной с помощью связки Ворста к внутренней пограничной мембране [29].

Между передней поверхностью СТ и задней поверхностью хрусталика определяется щелевидное ретролентарное пространство, тарелкообразное углубление (fossa patellaris) — пространство Бергера, ограниченное гиалоидно-капсулярной связкой. В 1887 г. E. Berger [30] при изучении кадаверного глаза с иридоциклитом визуализировал и описал скопившийся экссудат в ретролентальном щелевидном пространстве. Позднее, в 1914 г., H. Erggelet и A. Menacho [31] обнаружили это углубление у пациента с иритом, вторичной глаукомой и перенесенной иридэктомией при развитии передней отслойки СТ. За связкой Вигера, между задней поверхностью хрусталика и ресничными связками, локализуется щелевидный канал, известный как петитов канал. В 1728 г. F. Petit выявил его благодаря введению воздуха в эндовитреальное пространство. Пространство Бергера и канал Петита в норме не определяются и визуализируются при введении контрастного вещества, а также при патологическом скоплении жидкости (крови, воспалительного экссудата) и клеток пигмента. Круговая гиалоидно-капсулярная связка Вигера представляет собой кольцевую область адгезии (шириной 1–2 мм и диаметром 8–9 мм). Одни ученые полагают, что эта связка является зоной прикрепления переднего гиалоида к задней поверхности хрусталика (отсюда и название связки — гиалоидно-капсулярная), другие считают, что это самостоятельная анатомическая структура. С возрастом связка Вигера ослабевает, что приводит к передней отслойке СТ [32].

Наиболее известной структурой СТ является клокетов канал, который проходит от ретролентального пространства (пространство Бергера) через центр СТ в виде S-образной умеренно спиралевидной структуры и доходит до ДЗН, заканчиваясь зоной Мартегиани. В эмбриональных глазах клокетов канал имеет прямолинейное направление и содержит гиалоидную артерию. Эмбриональная структура (первичное СТ) постепенно замещается вторичным СТ. До сих пор остается неясным вопрос: когда исчезает клокетов канал? Происходит это после рождения и канал замещается вторичным СТ или остатки канала сохраняются? Большинство авторов считают, что клокетов канал, как часть вторичного СТ, не является истинным каналом, а лишь представляет собой пространство с очень низкой плотностью ткани. Центральная часть этой эмбриональной структуры предположительно облитерируется в течение постнатального периода [33]. В задних отделах СТ клокетов канал открывается в воронкообразную область перед ДЗН (область Мартегиани).

Среди врожденной патологии наиболее часто встречается персистирующая гиалоидная артерия (первичное персистирующее гиперпластическое стекловидное тело — ППГСТ), возникающая в результате нарушения ее регресса. В типичных случаях персистирующая гиалоидная артерия проявляется как соединительнотканная структура (тяж), идущая от ДЗН в переднем направлении к задней капсуле хрусталика [34, 35]. Процесс чаще односторонний, фиброваскулярный тяж с гиалоидной артерией хорошо визуализируется при использовании комплексного ультразвукового исследования (В-сканирование и цветное доплеровское картирование, ЦДК) (рис. 2). Персистенция гиалоидной артерии наблюдается у более чем 3 % здоровых доношенных младенцев и практически всегда выявляется на 30-й неделе внутриутробного развития, а также у недоношенных детей при обследовании

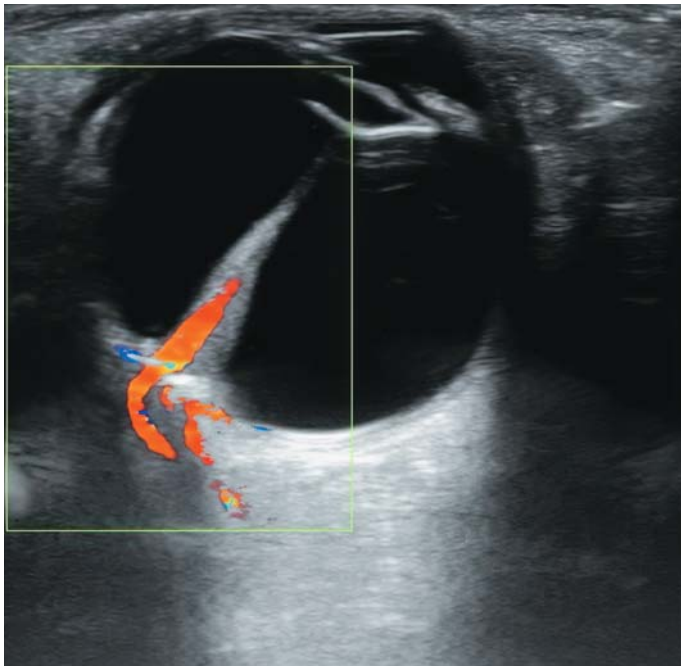


Рис. 2. Эхограмма в режиме В-сканирования и ЦДК у ребенка с ППГСТ: визуализируются цветные сигналы кровотока в области тяжа

Fig. 2. B-scan echogram and Doppler color flow mapping in a child with persistent hyperplastic primary vitreous show blood flow signals around the cord area

для выявления ретинопатии недоношенных.

Задний отдел СТ представлен широкой областью уплотненных коллагеновых волокон, в 1814 г. F. Martegiani [36] отметил в задней части гиалоидного канала в проекции ДЗН участок пониженной плотности СТ. Позднее J. Stilling [37] в экспериментальном исследовании заполнил центральную часть СТ контрастным веществом. G. Eisner [38], используя щелевую лампу для изучения оптических срезов СТ, отметил лакуну, расположенную кпереди от ДЗН. Однако автор не смог определить, связано ли данное наблюдение с отсутствием кортикального вещества. Препапиллярная область СТ отграничена от ДЗН пограничной мембраной сетчатки, в которой имеются отверстия (так называемые «поры») для прохождения сосудов. Известно, что фибриллы коллагена в СТ расположены разнонаправленно. Так, в зоне центральной части СТ (в области коры) коллагеновые волокна локализируются параллельно сетчатке. В области базиса СТ прочное прикрепление к нейроглии сетчатки обеспечивается за счет перпендикулярно направленных фибрилл и их проникновения сквозь фенестры внутренней пограничной мембраны. Наибольшая адгезия формируется в перипапиллярных и макулярных зонах, а также по ходу сосудов сетчатки. В области зубчатой линии и кпереди от нее коллагеновые фибриллы СТ, ориентированные веерообразно (радиально), вплетаются в эпителий цилиарного тела и сетчатки [28, 38–40], формируя прочную связь.

Для объяснения патофизиологии разрывов сетчатки применяют ультраструктурные исследования СТ. Показано, что с возрастом количество коллагеновых волокон постепенно уменьшается, фибриллы фрагментируются, снижается количество гиалуроновой кислоты. Гиалуроновая кислота окутывает фибриллы, формируя между ними густую молекулярную сеть, тем самым регулируя определенную дистанцию между волокнами коллагена. В результате биохимических

реакций из-за возрастных изменений, воспалительных процессов, травм, гормональных перестроек, соматических заболеваний и нарушения рефракции развивается дисфункциональная гликолизация коллагена, под действием различных ферментов запускается гидролиз молекул гиалуроновой кислоты, из-за чего расстояние между волокнами сокращается. Далее происходит нарушение упаковки и склеивание коллагеновых волокон в пучки с образованием лакун, в которых скапливается жидкость и происходит деструкция СТ [5]. При отложениях в СТ фосфолипидов, солей кальция, магния и фосфора формируется астероидный гиалоз — плавающие помутнения в виде «золотого» или «серебряного дождя» [41]. Наблюдается синхизис и синерезис экстрацеллюлярного матрикса СТ. Жидкость из СТ проникает в ретрогиалоидное пространство, отделяя заднюю гиалоидную мембрану от сетчатки, формируя тем самым заднюю отслойку СТ (ЗОСТ). Частота развития ЗОСТ коррелирует с возрастом, по распространенности она подразделяется на полную и частичную, по форме — плоскую и V-образную [42]. При отхождении СТ от места прикрепления к ДЗН на ЗОСТ (в кортикальной зоне) может формироваться округлый дефект — кольцо Вейса [43].

ЗОСТ играет важную патогенетическую роль в формировании отслойки сетчатки. В процессе нарушения витреоретинального контакта может возникать тракция, что в свою очередь может привести к разрывам сетчатки и кровоизлияниям в СТ.

У доношенного новорожденного СТ является производным нейромезенхимы, аналогично измененной базальной мембране сетчатки. В своем развитии СТ проходит несколько этапов. Формирование первичного сосудистого СТ, возникающего из мезенхимально-эктодермальных источников, происходит примерно на 3-й неделе беременности [2, 34, 35]. Первичное СТ питает сосудистую капсулу хрусталика. По мере развития эмбриона сосуды первичного СТ заустевают, и пространство заполняется вторичным (бессосудистым) СТ, образующимся из нейроэктодермы внутреннего листка глазного бокала. Далее, между 3-м и 4-м месяцами гестации коллагеновые волокна вторичного СТ компонуются и прикрепляются к внутренней пограничной мембране в области края глазного бокала. Исследователи полагают, что остатки первичного СТ формируют клокетов канал, который представляет собой редуцированное первичное СТ [1, 2]. Клокетов канал связывает ретролентарное пространство с премакулярной областью. Третичное СТ представляет собой зонулярную систему, а не этап развития СТ. Большинство авторов рассматривают наличие 5 разных зонул СТ:

- задние орбикулярные капсулярные фибриллы, идущие от зоны ora serrata до задней капсулы хрусталика;
- передние орбикулярные капсулярные фибриллы, распространяющиеся от зоны pars plana до передней капсулы хрусталика;
- задние цилиарные капсулярные фибриллы, которые берут начало от цилиарных отростков, пересекают передние волокна и вплетаются в заднюю капсулу хрусталика;
- цилиоэкваториальные капсулярные фибриллы, направляющиеся от цилиарных отростков к экватору хрусталика;
- цилиовитреальные фибриллы, идущие от pars plana к средней части передней гиалоидной мембраны СТ [29, 42, 44].

СТ является зоной транспорта и постоянного обмена внутриглазной жидкости с окружающими пространствами — передней и задней камерами глаза, перивазальными и периневральными щелями, перихориоидальным и ретролентальным пространством. Влага, вырабатываемая цилиарным телом, поступает в переднюю камеру глаза

через зонулярную щель, расположенную кпереди от начала переднего основания СТ, медленно диффундирует в СТ и затем по системе трактов распределяется в СТ (рис. 3). Результаты многочисленных экспериментальных исследований показали различные механизмы транспорта в интерстициальном пространстве, что обеспечивается по законам конвекции [50–52]. Показано, что ток жидкости в СТ имеет двунаправленный характер: жидкость медленно циркулирует от задних отделов гиалоида в переднюю камеру и от передних отделов назад в сторону сетчатки. Перемещение жидкости из СТ в сосудистую систему глаза происходит согласно градиенту осмотического давления, создаваемого онкотическим давлением плазмы крови. Согласно полученным З.А. Махачевой [29] данным, в оптико-цилиарном канале имеется клапанный механизм, регулирующий движение интравитреальной жидкости от передних отделов СТ к зрительному нерву, что позднее подтвердилось в экспериментальных исследованиях с применением контрастных препаратов [45, 46].

Известно, что СТ участвует в регуляции внутриглазного давления (ВГД), хотя точные механизмы этого участия остаются недостаточно изученными и требуют дальнейших исследований. Одним из факторов, влияющих на ВГД, является парциальное давление кислорода (PO_2). Л.И. Амханицкая и соавт. [47] показали, что концентрация кислорода во вдыхаемой смеси коррелирует со степенью насыщения кислородом крови и СТ. В целом содержание кислорода в СТ ниже, чем, к примеру, во влаге передней камеры, при этом СТ накапливает и удерживает кислород длительное время: так, при гипероксигенации (при концентрации кислорода 60 % и выше) СТ превращается в депо кислорода [21, 35]. Насыщение кислородом СТ распределено неравномерно: в заднем отделе градиент PO_2 выше за счет близкого расположения к ретинальным сосудам и достигает максимальных значений в преретинальной области, по мере удаления от сетчатки на каждую сотню микрон этот показатель снижается. В передних отделах СТ концентрация PO_2 составляет $16,7 \pm 3,7$ мм рт. ст., в задних — $19,9 \pm 4,8$ мм рт. ст. [47, 48]. Показано, что PO_2 существенно снижено в витреальной полости после витрэктомии у пациентов с диабетической ретинопатией, артерияцией, афакией, глаукомой, при этом у последних PO_2 коррелирует со степенью выраженности патологического процесса: чем выше стадия глаукомы, тем ниже концентрация кислорода [49]. Повышение содержания кислорода в СТ может приводить к окислительному стрессу и повреждению тканей и структур свободными радикалами [21, 28]. В СТ помимо PO_2 имеет значение и парциальное давление углекислого газа, концентрация микро- и макромолекул. Электрохимическое соотношение этих компонентов оказывает влияние на дренажную систему глаза: выработку, отток и направление циркуляции внутриглазной жидкости, в том числе и в СТ [47]. Повышение офтальмотонуса документировано у пациентов в первые часы после витрэктомии, также в зоне риска повышения офтальмотонуса и развития глаукомного процесса пациенты с авитрией [21]. Таким образом, гидродинамический баланс СТ важен для регуляции офтальмотонуса.

Известно, что, прилегая к хрусталику, СТ вовлекается в биомеханические процессы аккомодации [4].

СТ представляет интерес не только для офтальмологов, но и для криминалистов: при невозможности определения концентрации различных веществ в крови или моче медицинские судебные эксперты аспирируют СТ и подвергают его химико-токсикологическому анализу. Особая структура СТ, отсутствие сосудов, меньшая подверженность эндогенным факторам, низкий уровень глюкозы (в норме

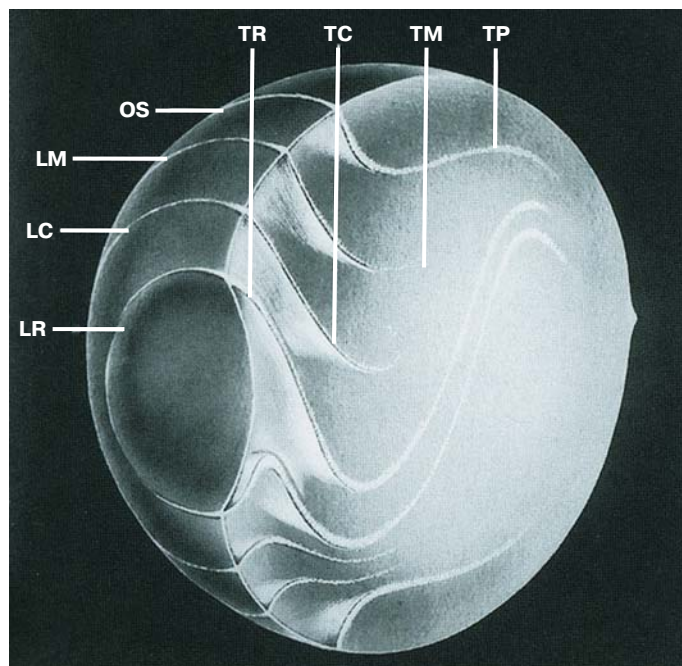


Рис. 3. Схема трактов стекловидного тела по J. Worst: OS — зубчатая линия; TR — ретролентарный тракт; TC — коронарный тракт; TM — срединный тракт; TP — преретинальный тракт; LR — ретролентальная связка; LC — коронарная связка; LM — срединная связка [17]

Fig. 3. Schematic of the vitreous body tracts according J. Worst: OS — ora serrata; TR — retrolental tract; TC — coronary tract; TM — median tract; TP — preretinal tract; LR — retrolental ligament; LC — coronary ligament; LM — median ligament [17]

менее 2,7 ммоль/л) и стабильность биохимического состава после прекращения жизнедеятельности позволяет определять в СТ такие вещества, как бензодиазепины, опиаты, ксенобиотики, этанол, лекарственные вещества, кетоновые тела и прочее [53–56]. С помощью посмертного биохимического анализа СТ возможна диагностика гипергликемической, кетоацидотической и гипогликемической комы [57]. Исследование плотности СТ в постмортальном периоде с помощью колориметрического метода позволяет определить давность наступления смерти [58].

В клинической офтальмологической практике для исследования анатомио-топографических и структурных характеристик СТ используют широкий спектр методов визуализации, включая биомикроскопию, ультразвуковое исследование, оптическую когерентную томографию, которые применяются не только для диагностики, но и для определения показаний и оценки эффективности лечения витреоретинальной патологии.

Таким образом, СТ представляет собой важную анатомическую структуру глазного яблока, и знание о его взаимодействии с другими анатомическими элементами глаза необходимо для ранней диагностики внутриглазных патологических изменений, своевременного лечения и предотвращения развития слабости зрения и слепоты.

Литература/References

1. Епихин А.Н., Краснов Я.В., Епихина Ю.Н., Епихин Н.А. Патология хрусталика и стекловидного тела: клинические проявления патологии стекловидного тела. Учебное пособие: Изд-во РостГМУ, 2016. [Epikhin A.N., Krasnov Ya.V., Epikhina Yu.N., Epikhin N.A. Pathology of the lens and vitreous body: clinical manifestations of vitreous pathology. Textbook: Publishing House of RostSMU, 2016 (In Russ.).]

2. Калининченко Р.В., Арестова Н.Н., Егиан Н.С. Патология стекловидного тела у детей. Возможности инструментальной и лазерной хирургии. *Российская педиатрическая офтальмология*. 2018; 13 (2): 87–98. [Kalinichenko R.V., Arestova N.N., Egiyan N.S. Pathology of the vitreous body in children. Possibilities of instrumental and laser surgery. *Russian pediatric ophthalmology*. 2018; 13 (2): 87–98 (In Russ.)]. <http://dx.doi.org/10.18821/1993-1859-2018-13-2-87-98>
3. Sebag J. Vitreous and vision degrading myodesopsia. *Progress in Retinal and Eye Research*. 2020; 79: 100847. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2020.100847>
4. Иомдина Е.Н., Бауэр С.М., Котляр К.Е. Биомеханика глаза: теоретические аспекты и клинические приложения. Москва: Реал Тайм. 2015. [Iomdina E.N., Bauer S.M., Kotliar K.E. Eye biomechanics: theoretical aspects and clinical applications. Moscow: Real Time, 2015 (In Russ.)].
5. Стебнев С.Д., Стебнев В.С., Малов И.В. и др. Возрастные изменения стекловидного тела. *Казанский медицинский журнал*. 2019; 100 (1): 170–4. [Stebnev S.D., Stebnev V.S., Malov I.V., et al. Age-related changes of the vitreous body. *Kazan medical journal*. 2019; 100 (1): 170–4 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17816/KMJ2019-170>
6. Gartner J. Vitreous electron microscopic studies on the fine structure of the normal and pathologically changed vitreoretinal limiting membrane. *Surv Ophthalmol*. 1964; (9): 291–4. <https://doi.org/10.1007/s11419-015-0294-5>
7. Murthy KR, Goel R, Subbannayya Y, et al. Proteomic analysis of human vitreous humor. *Clin Proteom*. 2014; 11: 29. <https://doi.org/10.1186/1559-0275-11-29>
8. Bévalot F, Cartiser N, Bottinelli C, et al. Vitreous humor analysis for the detection of xenobiotics in forensic toxicology: a review. *Forensic Toxicol*. 2016; 34: 12–40. <https://doi.org/10.1007/s11419-015-0294-5>
9. Friedman JS, Faucher M, Hiscott P, et al. Protein localization in the human eye and genetic screen of opticin. *Hum Mol Genet*. 2002; 11 (11): 1333–42. <https://doi.org/10.1093/hmg/11.11.1333>
10. Ramesh S, Bonshek RE, Bishop PN. Immunolocalisation of opticin in the human eye. *Br J Ophthalmol*. 2004; 88 (5): 697–702. <https://doi.org/10.1136/bjo.2003.031989>
11. Reardon AJ, Le Goff M, Briggs MD, et al. Identification in vitreous and molecular cloning of opticin, a novel member of the family of leucine-rich repeat proteins of the extracellular matrix. *J Biol Chem*. 2000; 275 (3): 2123–9. <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.275.3.2123>
12. Barnstable CJ, Tombran-Tink J. Neuroprotective and antiangiogenic actions of PEDF in the eye: molecular targets and therapeutic potential. *Prog Retin Eye Res*. 2004; 23 (5): 561–77. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2004.05.002>
13. Den Hollander AI, McGee TL, Ziviello C, et al. A homozygous missense mutation in the IRBP gene (RBP3) associated with autosomal recessive retinitis pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009; 50 (4): 1864–72. <https://doi.org/10.1167/iovs.08-2497>
14. Pepperberg DR, Okajima TL, Wiggert B, et al. Interphotoreceptor retinoid-binding protein (IRBP). Molecular biology and physiological role in the visual cycle of rhodopsin. *Mol Neurobiol*. 1993; 7 (1): 61–85. <https://doi.org/10.1007/BF02780609>
15. Zhao C, Yang P, He H, et al. S-antigen specific T helper type I response is present in Behcet's disease. *Mol Vis*. 2008 Aug 7; 14: 1456–64. PMID: 18685727.
16. Fujinami K, Tsunoda K, Nakamura M, Oguchi Y, Miyake Y. Oguchi disease with unusual findings associated with a heterozygous mutation in the SAG gene. *Arch Ophthalmol*. 2011; 129 (10): 1375–6. <https://doi.org/10.1001/archophthol.2011.300>
17. Proetzel G, Pawlowski SA, Wiles MV, et al. Transforming growth factor-β3 is required for secondary palate fusion. *Nature Genetics*. 1995; 11 (4): 409–14. <https://doi.org/10.1038/ng1295-409>
18. Blobel GC, Schiemann WP, Lodish HF. Role of transforming growth factor beta in human. *N Engl J Med*. 2000; 342: 1350–8. <https://doi.org/10.1056/NEJM20000504342180>
19. Chen H, Ho Y, Chou H, et al. The role of transforming growth factor-beta in retinal ganglion cells with hyperglycemia and oxidative stress. *Int J Mol Sci*. 2020; 21 (18): 6482. <https://doi.org/10.3390/ijms21186482>
20. Ручкин М.П., Маркелова Е.В., Федяшев Г.А. Системный дисбаланс изоформ TGF-β у пациентов с различными проявлениями диабетической ретинопатии. *Российский иммунологический журнал*. 2024; 27 (2): 363–8. [Ruchkin M.P., Markelova E.V., Fedyashev G.A. Systemic imbalance of TGF-β isoforms in patients with various manifestations of diabetic retinopathy. *Russian journal of immunology*. 2024; 27 (2): 363–8 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.46235/1028-7221-16613-S10>
21. Еричев В.П., Полева Р.П., Хдери Х. Роль стекловидного тела в патогенезе глаукомы. *Вестник офтальмологии*. 2021; 137 (5): 323–30. [Erichiev V.P., Poleva R.P., Khderi Kh. The role of vitreous body in pathogenesis of glaucoma. *Vestnik oftal'mologii*. 2021; 137 (5): 323–30 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/oftalma2021137052323>
22. Ермолаев А.П., Ильинская М.В., Мельникова Л.И. Роль возникновения задней отслойки стекловидного тела в патогенезе первичной закрытоугольной глаукомы. *Национальный журнал глаукома*. 2016; 15 (2): 3–10. [Ermolaev A.P., Ilinskaya M.V., Melnikova L.I. The role of posterior vitreous detachment origin in the pathogenesis of primary angle-closure glaucoma. *Natsional'nyj zhurnal glaukoma*. 2016; 15 (2): 3–10 (In Russ.)].
23. Мулдашев Э.Р., Родионов О.В., Шумкин А.М., Гранадчиков В.А. Морфофункциональное состояние хориоретиновитреального интерфейса в норме и при экспериментальных хирургических вмешательствах. *Вестник Оренбургского государственного университета*. 2006; 61 (11): 214–7. [Muldashv E.R., Rodionov O.V., Shumkin A.M., Granadchikov V.A. Morpho-functional state of the chorioretinovitreal interface in normal and experimental surgery. *Vestnik Orenburgskogo gosudarstvennogo universiteta*. 2006; 61 (11): 214–7 (In Russ.)].
24. Fawcett IM, Williams RL, Wong D. Contact angles of substances used for internal tamponade in retinal detachment surgery. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1994; 232 (7): 438–44. <https://doi.org/10.1007/bf00186587>
25. Kazimirova E.G., Shiryayev V.V., Lyskin P.V., Stepanov G.V., Kramarenko E.Yu. Silicone oil tamponade hydrostatics and technology for additional mechanical support of retina. *Sovremennye tehnologii v medicine*. 2018; 10 (4): 15–25. <https://doi.org/10.17691/stm2018.10.4.02>
26. Алексеев И.Б., Белкин В.Е., Самойленко А.И., Гулария А.А. Стекловидное тело. Строение, патология и методы хирургического лечения (обзор литературы). *PMЖ. Клиническая офтальмология*. 2014; 4: 224–7. [Alekseev I.B., Belkin V.E., Samoilenko A.I., Gularia A.A. Vitreous. Anatomy, pathology and methods of surgical treatment (literary review). *RMZh. Klinicheskaya oftal'mologiya*. 2014; (4): 224–7 (In Russ.)].
27. Worst JGF, Los LI. Comparative anatomy of the vitreous body in rhesus monkeys and man. *Documenta Ophthalmologica*. 1992; 82: 169–78. <https://doi.org/10.1007/bf00157007>
28. Worst JGF, Los LI. Cisternal anatomy of the vitreous. Amsterdam — NY: Kugler Publications; 1995.
29. Махачева З.А. Анатомия стекловидного тела. Учебное пособие для последующего профессионального образования врачей. Москва: Руспринт; 2006. [Makhacheva Z.A. Vitreous anatomy. Study guide for postgraduate professional education of doctors. Moscow: Rusprint; 2006. (In Russ.)].
30. Berger E. Beiträge zur Anatomie des Auges in normalem und pathologischem Zustande. *Verlag von JF Bergmann*. 1887.
31. Ergelet H., Menacho A. Oftalmiametastática. *Archivos de Oftalmología Hispano-Americanos*. 1914; 14 (161): 288.
32. Ruiz-Casas D. Vitreous anatomy, anterior PVR, and hypotony. Retinal detachment surgery and proliferative vitreoretinopathy: from scleral buckling to small gauge vitrectomy. *Cham: Springer International Publishing*. 2023. 175–83. https://doi.org/10.1007/978-3-031-11946-0_24
33. Найденова С.И., Лушай Е.Д., Астафьев И.В. Анатомическая характеристика стекловидной камеры и хрусталика у плодов в промежуточном плодном периоде онтогенеза человека. *Современные технологии в офтальмологии*. 2022; 1 (41): 350–4. [Naidenova S.I., Lutsai E.D., Astafyev I.V. Anatomical characteristics of the vitreous chamber and lens in fetuses in the intermediate fetal period of human ontogenesis. *Sovremennye tehnologii v oftalmologii*. 2022; 1 (41): 350–4 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.25276/2312-4911-2022-1-350-354>
34. Нероев В.В., Киселева Т.Н., Судовская Т.В. Комплексное ультразвуковое исследование детей с синдромом первичного персистирующего гиперplastического стекловидного тела. *Вестник офтальмологии*. 2011; 127 (4): 24–8. [Neroev V.V., Kiseleva T.N., Sudovskaya T.V. Complex ultrasound examination children with persisting hyperplastic primary vitreous. *Vestnik oftal'mologii*. 2011; 127 (4): 24–8 (In Russ.)].
35. Амханитская Л.И. Изменение стекловидного тела при различных патологических состояниях глазного яблока. *Российская детская офтальмология*. 2014; 2: 1–50. [Amkhanitskaya L.I. Change of vitreous body with various pathological conditions of the eyeball. *Rossiyskaya detskaya oftal'mologiya*. 2014; 2: 41–50 (In Russ.)].
36. Martegiani F. Novae observations de oculo humano. Neapoli: Typis Cajetani Ebohi. 1814; 16: 24.
37. Stilling J. Über den Bau de Glaskorpers. *Archiv f. Ophthal*. 1869; 15 Bd (3): 299–319.
38. Eisner G. Posterior vitreous detachment. *Klin Monatsbl Augenheild*. 1989; 194 (5): 389–92.
39. Sebag J, Balazs EA. Morphology and ultrastructure of human vitreous fibers. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1989 Aug; 30 (8): 1867–71. PMID: 2759801.
40. Матюшенко А.Г., Будзинская М.В., Петрачков Д.В. Современные представления о структурных и биохимических свойствах стекловидного тела в норме и при увеличении аксиальной длины глаза. *Вестник офтальмологии*. 2021; 137 (4): 110–5. [Matyushchenko AG, Budzinskaya MV, Petrachkov DV. Modern understanding of structural and biochemical characteristics of the vitreous in eyes with normal and increased axial length. *Vestnik oftal'mologii*. 2021; 137 (4): 110–5 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/oftalma2021137041110>
41. Харлап С.И., Новиков И.А., Аветисов С.Э. и др. Результаты сканирующей электронной микроскопии стекловидного тела при астероидном гиалозе. *Вестник офтальмологии*. 2021; 137 (5): 181–8. [Kharlap S.I., Novikov I.A., Avetisov S.E., et al. Scanning electron microscopy results of the vitreous body

- in asteroid hyalosis. *Vestnik oftal'mologii*. 2021; 137 (5): 181–8 (In Russ.)). <https://doi.org/10.17116/oftalma2021137052181>
42. Бойко Э.В., Суетов А.А., Мальцев Д.С. Отслойка задней гиалоидной мембраны: понятие, распространенность, классификации, клиника и возможные причины. *Офтальмологические ведомости*. 2009; 2 (3): 39–46. [Boiko E.V., Suetov A.A., Maltsev D.S. Detachment of the posterior hyaloid membrane: concept, prevalence, classification, clinic and possible causes. *Oftal'mologicheskie vedomosti*. 2009; 2 (3): 39–46 (In Russ.).]
 43. Нероев В.В., Киселева Т.Н. Ультразвуковые исследования в офтальмологии: руководство для врачей. 1-е изд. Москва: ИКАР; 2019. [Neroev V.V., Kiseleva T.N. Ultrasound in ophthalmology: guide for doctors. 1st ed. Moscow: IKAR; 2019 (In Russ.).]
 44. Харлап С.И., Салихова А.Р., Аветисов К.С., Аветисов С.Э. Морфологические особенности клинических проявлений некоторых видов врожденных аномалий хрусталика и стекловидного тела. *Вестник офтальмологии*. 2017; 2: 105–7. [Kharlap S.I., Salikhova A.R., Avetisov K.S., Avetisov S.E. Morphological features of clinical manifestation of particular congenital lens and vitreous anomalies. *Vestnik oftal'mologii*. 2017; 2: 105–7 (In Russ.).] <https://doi.org/10.17116/oftalma20171332104-112>
 45. Марченко И.Ю., Степанова Л.В., Сычев Г.М. Экспериментальное исследование гидродинамики глаза при интравитреальном введении флуоресцеина в стекловидное тело. *Вестник Красноярского государственного университета*. 2004; 7: 170–4. [Marchenko I.Yu., Stepanova L.V., Sychev G.M. The experimental research of hydrodynamics of an eye at the intravitreally injection of fluorescein in vitreous humor. *Bulletin of the Krasnoyarsk State University*. 2004; 7: 170–4 (In Russ.).]
 46. Шилова О.Г., Гейко П.П., Кривошеина О.И. Математические аспекты течения внутриглазной жидкости в стекловидном теле. *Бюллетень сибирской медицины*. 2012; 1: 97–102. [Shilova O.G., Geiko P.P., Krivosheina O.I. Mathematical aspects of intraocular fluid flow in the vitreous body. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2012; 1: 97–102 (In Russ.).]
 47. Амханицкая Л.И., Николаева Г.В., Соколова Н.А. Изменение парциального давления кислорода в стекловидном теле и артериальной крови у кроликов в зависимости от концентрации кислорода во вдыхаемой смеси. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2015; 159 (3): 308–10. [Amkhanitskaya L.I., Nikolaeva G.V., Sokolova N.A. Changes in oxygen partial pressure in the vitreous body and arterial blood of rabbits depending on oxygen concentration in inspired mixture. *Bulletin of experimental biology and medicine*. 2015; 159 (3): 308–10 (In Russ.).] <https://doi.org/10.1007/s10517-015-2954-1>
 48. Muir ER, Zhang Y, San Emeterio Nateras O, Peng Q, Duong TQ. Human vitreous: MR imaging of oxygen partial pressure. *Radiology*. 2013; 266 (3): 905–11. <https://doi.org/10.1148/radiol.12120777>
 49. Petropoulos IK, Pournaras JC, Stangos A, Pournaras C. Preretinal partial pressure of oxygen gradients before and after experimental pars plana vitrectomy. *Retina*. 2013; 33 (1): 170–8. <https://doi.org/10.1097/IAE.0b013e318261a6b5>
 50. Липатов Д.В., Складчиков С.А., Савенкова Н.П., Новодерёжкин В.В., Высикайло Ф.И. Математическое моделирование движения жидкости внутри глазного яблока при интравитреальных инъекциях. *Российский офтальмологический журнал*. 2022; 15 (2): 37–41. [Lipatov D.V., Skladchikov S.A., Savenkova N.P., Novoderezhkin V.V., Vysikailo F.I. Mathematical modeling of fluid movement inside the eyeball during intravitreal injection. *Russian ophthalmological journal*. 2022; 15 (2): 37–41 (In Russ.).] <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-2-37-41>
 51. Liu G, Li A, Liu J, et al. Establishment of personalized finite element model of crystalline lens based on sweep-source optical coherence tomography. *Photonics*. 2022; 9: 803. <https://doi.org/10.3390/photonics9110803>
 52. Родионов О.В., Гранадчиков В.А., Кантюкова Г.А. Исследование путей внесосудистого транспорта жидкости в витреальной полости с применением контрастного средства «Магневист». *Вестник Оренбургского государственного университета*. 2007; 12: 159–60. [Rodionov O.V., Granadchikov V.A., Kanyukova G.A. Research of ways of extravascular liquid transport to vitreal cavity with using of contrast drugs Magnevist. *Vestnik Orenburgskogo gosudarstvennogo universiteta*. 2007; 12: 159–60 (In Russ.).]
 53. Wassilewa P, Hockwin O, Korte I. Glycogen concentration changes in retina, vitreous body and other eye tissues caused by disturbances of blood circulation. *Albrecht von Graefes Arch. Klin. Ophthalmol.* 1976; 199: 115–20. <https://doi.org/10.1007/BF02385207>
 54. Данченко Е.О. Концентрация этилового алкоголя в крови и стекловидном теле. *Судебная экспертиза Беларуси*. 2021; 1 (12): 60–6. [Danchenko E.O. The concentration of ethyl alcohol in the blood and vitreous body. *Judicial examination of Belarus*. 2021; 1 (12): 60–6 (In Russ.).]
 55. Bévalot F, Cartiser N, Bottinelli C, Fanton L, Guitton J. Vitreous humor analysis for the detection of xenobiotics in forensic toxicology: a review. *Forensic Toxicology*. 2016; 34: 12–40. <https://doi.org/10.1007/s11419-015-0294-5>
 56. Sanches LR, Seulin SC, Leyton V, et al. Determination of opiates in whole blood and vitreous humor: a study of the matrix effect and an experimental design to optimize conditions for the enzymatic hydrolysis of glucuronides. *J Anal Toxicol*. 2012; 36: 162–70. <https://doi.org/10.1093/jat/bks007>
 57. Акимов П.А., Терехина Н.А. Биохимический анализ стекловидного тела глаза в постмортальной диагностике почечной недостаточности. *Вестник новых медицинских технологий*. 2013; 20 (4): 47–9. [Akimov P.A., Terekhina N.A. Biochemical analysis of the vitreous body of the eye in the postmortem diagnosis of renal failure. *Bulletin of new Medical Technologies*. 2013; 20 (4): 47–9 (In Russ.).]
 58. Онянов А.М., Лебянкина И.А., Хохлов С.В. Обоснованность выбора стекловидного тела в качестве объекта судебно-медицинских исследований. *Проблемы экспертизы в медицине*. 2007; 7 (4; 28): 64–7. [Onyanov A.M., Ledyankina I.A., Khohlov S.V. Validity of choice of the vitreous body as object of medicolegal research. *Problems of expertise in medicine*. 2007; 7 (4; 28): 64–7 (In Russ.).]

Вклад авторов в работу: Т.Н. Киселева — руководство проектом, редактирование статьи; Е.К. Елисеева — редактирование статьи; А.Л. Баталова — сбор и анализ литературных источников, написание статьи.

Authors' contribution: T.N. Kiseleva — project administration, editing of the article; E.K. Eliseeva — editing of the article; A.L. Batalova — literature data collection and analysis, writing of the article.

Поступила: 10.04.2025. Переработана: 05.05.2025. Принята к печати: 06.05.2025

Originally received: 10.04.2025. Final revision: 05.05.2025. Accepted: 06.05.2025

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

Татьяна Николаевна Киселева — д-р мед. наук, профессор, начальник отдела, главный научный сотрудник отдела ультразвуковых исследований, ORCID 0000-0002-9185-6407

Елена Константиновна Елисеева — канд. мед. наук, научный сотрудник отдела ультразвуковых исследований, ORCID 0000-0002-8099-592X

Асет Лечиевна Баталова — аспирант отдела ультразвуковых исследований, ORCID 0009-0003-3145-2464

Для контактов: Елена Константиновна Елисеева, eliseevaek@ya.ru

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

Tatiana N. Kiseleva — Dr. of Med. Sci., professor, head of ultrasound diagnostic department, ORCID 0000-0002-9185-6407

Elena K. Eliseeva — Cand. of Med. Sci., researcher, ultrasound diagnostic department, ORCID 0000-0002-8099-592X

Aset L. Batalova — PhD student of ultrasound diagnostic department, ORCID 0009-0003-3145-2464

For contacts: Elena K. Eliseeva, eliseevaek@ya.ru

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2025-18-4-185-189>



Болезнь Коатса: современные аспекты лечения. Обзор литературы

Н.В. Нероева, В.Э. Танковский, А.И. Ушаков✉

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

В 1908 г. Д. Коатс впервые описал группу пациентов с поражением органа зрения, которое проявляется телеангиэктазиями с массивной интра- и субретинальной экссудацией, приводящей к локальной элевации сетчатки и/или ее полной отслойке. До настоящего времени не разработано общепринятой модели патогенеза и не выявлены причины болезни Коатса (БК). Предполагалось, что причиной заболевания может быть инфекционный процесс, воспалительная реакция, но единого мнения на этот счет в настоящее время нет. По последним данным, у пациентов с БК в субретинальной, внутриглазной жидкости и стекловидном теле повышена концентрация VEGF, IL-6, IL-1b и MCP-1. Из возможных осложнений БК можно выделить вазопрлиферативные опухоли, неоваскулярную глаукому, интравитреальные кровоизлияния, гемофтальм, фиброз стекловидного тела, тракционную отслойку сетчатки. Лечение БК включает лазерную терапию, криотерапию, интравитреальное введение глюкокортикостероидов и ингибиторов ангиогенеза. В запущенных случаях возможно применение витреоретинальной хирургии. В терминальной стадии БК может потребоваться энуклеация.

Ключевые слова: Коатс; болезнь Коатса; сосудистые заболевания сетчатки; цитокиновый профиль; сосудистый эндотелиальный фактор роста; хирургическое лечение

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Нероева Н.В., Танковский В.Э., Ушаков А.И. Болезнь Коатса: современные аспекты лечения. Обзор литературы. Российский офтальмологический журнал. 2025; 18 (4): 185-9. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2025-18-4-185-189>

Coats' disease: current treatment trends. A literature review

Natalia V. Neroeva, Vladimir E. Tankovskiy, Alexander I. Ushakov✉

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, 14/19, Sadovaya-Chernogryazskaya St., Moscow, 105062, Russia
winter215@yandex.ru

In 1908, G. Coats first described a group of patients with eye damage, manifested by telangiectasia with massive intra- and subretinal exudation, leading to local elevation of the retina and/or its complete detachment. Until now, a generally accepted pathogenesis model has not been developed and the causes of Coats disease (CD) have not been identified. It was assumed that the cause of the disease could be an infectious process, an inflammatory reaction, but there is currently no consensus on this issue. A study of the cytokine profile showed an increased concentration of VEGF in the intraocular, subretinal fluid and vitreous humor, an increase in the concentration of IL-6, IL-1b and MCP-1 levels was also noted. Complications of CD include vasoproliferative tumors, neovascular glaucoma, intraretinal and intraocular hemorrhages, vitreous fibrosis, traction retinal detachment. CD treatment includes laser coagulation, cryotherapy, intravitreal administration of glucocorticosteroids and angiogenesis inhibitors. In severe forms and advanced stages of CD, vitreoretinal surgery is resorted to. Enucleation may be necessary in some cases.

Keywords: Coats' disease; retinal vascular diseases; cytokines profile; vascular endothelial growth factor, surgical treatment

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

Financial disclosure: no authors have a financial interest in the presented materials and methods.

For citation: Neroeva N.V., Tankovskiy V.E., Ushakov A.I. Coats' disease: current treatment trends. A literature review. Russian ophthalmological journal. 2025; 18 (4): 185-9 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2025-18-4-185-189>

В 1908 г. шотландский офтальмолог Джордж Коатс впервые описал группу пациентов с поражением органа зрения, которое проявляется телеангиэктазиями с массивной интра- и субретинальной экссудацией, приводящей к локальной элевации сетчатки и/или ее полной отслойке [1]. Как правило, болезнь Коатса (БК) выявляется у лиц молодого возраста, преимущественно у мужчин, на первой или второй декаде жизни. Л.А. Кацнельсон и соавт. [2] выделяли 2 формы болезни: ювенильную форму, встречающуюся у детей в возрасте 8–10 лет, и сенильную форму — у лиц от 40 до 60 лет. Болезнь чаще носит односторонний характер.

В большинстве статей описывается ювенильная форма заболевания [3–7], реже сообщается о случаях заболевания у взрослых. Согласно исследованиям, прогрессирование БК у данных пациентов протекает относительно медленно, с развитием периферических ретинальных или перимакулярных телеангиэктазий, сопровождающихся очаговым отложением липидов и ретинальными кровоизлияниями [8–12].

Клинические проявления БК вошли в основу классификации J. Shields и соавт. [9]: I стадия — телеангиэктазии сетчатки, II — телеангиэктазии и экссудация: ПА-экстрафовеальная экссудация, ПВ-фовеальная экссудация, IIIA стадия — субтотальная экссудативная отслойка сетчатки, IIIB — тотальная отслойка сетчатки, IV стадия — тотальная отслойка сетчатки с глаукомой, V стадия — терминальная.

В настоящее время патогенез заболевания остается невыясненным. Ранее лечение БК основывалось на гипотезе, что заболевание носит инфекционную или воспалительную этиологию [13, 14]. Последние данные литературы указывают, что при БК уровень VEGF (vascular endothelial growth factor — сосудистый эндотелиальный фактор роста) увеличивается в субретинальной, внутриглазной жидкости и стекловидном теле [3, 4, 15, 16].

Q. Zhao и соавт. [15] обнаружили во влаге передней камеры у пациентов с БК повышение уровня VEGF на поздней стадии процесса, с увеличением степени экссудации.

Таблица. Стадии и методы лечения БК [9, 20]
Table. CD stages and treatment methods [9, 20]

Стадия Stage	Тактика Tactics
I, II	Лазерная фотокоагуляция / криотерапия Laser photocoagulation / cryotherapy
I, II, без прогрессирования I, II without progression	Наблюдение Observation
III, IV III, IV	Витреоретинальная хирургия Vitreoretinal surgery
V, с болевым синдромом V, with painful eye	Энуклеация Enucleation
V, безболезненная V, asymptomatic	Наблюдение Observation
Адьювантная терапия Adjuvant therapy	Интравитреально или периокулярно триамцинолон/анти-VEGF препараты Intravitreal or periocular triamcinolone, anti-VEGF medications

J. Feng и соавт. [16] выявили более высокий уровень VEGF во влаге передней камеры глаза у детей по сравнению со взрослыми, что, вероятно, объясняется ограниченной областью поражения и более медленным прогрессированием заболевания у взрослых.

S. Kase и соавт. [17] при иммуногистохимическом исследовании энуклеированных глаз с БК обнаружили VEGF в цитоплазме инфильтрированных CD68-положительных макрофагов, который был значительно выше в случаях с аномалиями сосудов сетчатки. Это позволяет предположить, что макрофаги играют важную роль в стимулировании проницаемости сосудов и ангиогенеза путем экспрессии VEGF при БК.

Считается, что в дополнение к VEGF в патогенезе БК задействованы и другие цитокины. Так, J. Zhang и соавт. [18] установили, что уровень IL-6, IL-1b и MCP-1 (моноцитарный хемотаксический протеин — 1) во влаге передней камеры выше у пациентов с БК, чем в контрольной группе. По мнению авторов, уровень MCP-1 тесно связан с тяжестью экссудативных изменений сетчатки. J. Feng и соавт. [16] отметили, что уровень IL-6 значительно выше у взрослых с БК, чем у детей с БК, и достоверно коррелирует со степенью экссудативной отслойки сетчатки. Это объясняется тем, что воспалительные цитокины играют важную роль в патогенезе БК, особенно у взрослых. T. Liang и соавт. [19] установили значительное повышение уровней IL-6, IL-8, MCP-1, MIP-1a, IP-10, VCAM-1 и ICAM-1 при БК. Однако не было обнаружено сопоставимого повышения IL-1b, TNF-a, которые были бы признаками воспалительной активации макрофагов. Кроме того, не обнаружено повышения уровня типичных цитокинов, связанных с активацией T- или B-лимфоцитов. На основании этого авторы сделали вывод, что БК не является классическим воспалительным заболеванием.

Лечение. В настоящее время цель лечения легкой формы — блокирование аномальной сосудистой сети сетчатки с предотвращением прогрессирования заболевания и сохранением остроты зрения. Основными методами остаются лазерное воздействие и криотерапия. При поздних стадиях БК с обширными телеангиэктазиями, отслойкой сетчатки и распространенной экссудацией возможно применение витреоретинальной хирургии, которая может быть более эффективной. В самых тяжелых случаях даже может потребоваться энуклеация [9, 20].

Современные методы лечения БК также включают применение различных ингибиторов ангиогенеза (ИА), глюкокортикостероидов (ГКС) в комплексе с оперативными вмешательствами [20].

Лечение БК варьируется в зависимости от стадии заболевания (таблица) [9, 20].

Лазерная хирургия и криотерапия. К. Pesch и G. Meyer-Schwickerath [21] в 1967 г. впервые применили ксеноновую фотокоагуляцию для лечения пациентов с БК с телеангиэкстазиями сетчатки, сочетавшимися со вторичной субретинальной экссудацией. В 1970-х гг. появились публикации, свидетельствующие об эффективности криотерапии и лазерной коагуляции сетчатки у этих пациентов [22]. С тех пор это стало основным методом лечения БК, особенно на ранних стадиях [23, 24].

Механизм действия лазерной коагуляции при БК — разрушение неперфузируемых зон для прекращения выработки VEGF-фактора и снижение экссудации посредством прямого воздействия на аномальные сосуды. Выполнять лазерное вмешательство необходимо по всем аномальным сосудам и неперфузируемым зонам [25]. Между курсами лазерного лечения должен быть промежуток не менее 3 мес, так как рассасывание экссудата происходит медленно [20]. Однако лазерная коагуляция менее эффективна, если аномальные сосуды расположены на отслоившейся сетчатке [26].

В основе криокоагуляции лежит воздействие низких температур на патологические участки сетчатки с помощью криозонда. Механизм действия криокоагуляции при БК аналогичен лазерному воздействию (разрушение неперфузируемых зон и блокирование аномальных сосудов). Показаниями для этого вида вмешательства являются более тяжелые случаи заболевания. Этот метод лечения может использоваться даже при отслойке сетчатки [22]. При крио- и лазерной коагуляции необходимо проводить неоднократные процедуры, что может вызвать временное усиление субретинальной экссудации [20]. Однако имеются данные, свидетельствующие о том, что криотерапия может способствовать прогрессированию пролиферативной витреоретинопатии (ПВР) [27].

Таким образом, лазерная коагуляция и криотерапия могут считаться основными методами лечения БК при отслойке экссудативной отслойки сетчатки [20].

Anti-VEGF терапия. Сообщалось об эффективности применения ингибиторов ангиогенеза (ИА) для улучшения состояния глаза при БК, как в виде монотерапии, так и в комбинации с триамцинолоном ацетонидом (ТА) или лазерным воздействием [3, 4, 15, 16, 28]. Y. Sun и соавт. [3] отметили значительное снижение уровня VEGF в стекловидном теле, уменьшение экссудации и практически полное прилегание сетчатки у 2-летнего ребенка с IV стадией БК на фоне интравитреального введения (ИВВ) пегаптанабита натрия. Пегаптанбид натрия действует как антагонист VEGF, связываясь специфически с 165-й изоформой VEGF-белка, играющего решающую роль в ангиогенезе [29].

Y. He и соавт. [4] также отметили улучшение зрения и уменьшение отека при БК после ИВВ бевацизумаба у пациента 7 лет со IIВ стадией. Q. Yang и соавт. [5] считают, что использование ИВВ ранибизумаба в сочетании с лазерным воздействием и криотерапией у детей является эффективным и безопасным методом лечения БК, который может улучшить остроту зрения и уменьшить количество субретинальной жидкости, экссудата и телеангиэкстазий. Однако эффективность и безопасность применения ингибиторов ангиогенеза при БК являются спорными [30], что обусловлено кратковременным действием препаратов, требуется повторное введение, как в случае диабетического макулярного отека. Ограничением использования данного метода лечения является возможное развитие эпиретинального фиброза и тракционной отслойки сетчатки у части пациентов [31, 32].

Встречаются также данные о неэффективности ингибиторов ангиогенеза в лечении БК. Так, J. Jun и соавт. [33]

описали 47-летнего пациента с макулярным отеком на фоне БК, у которого после ИВВ бевацизумаба не было резорбции отека. По мнению авторов, это обусловлено изначально небольшой зоной неперфузии сетчатки с низким уровнем VEGF.

Глюкокортикостероиды (ГКС). По мнению авторов [6, 7, 34–40], ИВВ ТА или имплантата дексаметазона (ИД) может быть использовано для улучшения анатомических и визуальных результатов в случаях значительного макулярного отека, субретинальной жидкости или экссудата. Так, R. Jagin и соавт. [34] сообщили, что интравитреальная инъекция ТА была эффективной у взрослого пациента 74 лет, который не реагировал на лазерное воздействие из-за наличия выраженного макулярного отека. После инъекции авторы отметили резорбцию макулярного отека, уменьшение субретинальной экссудации. Однако они не выявили повышения зрительных функций за весь срок наблюдения, что связано с длительным существующим макулярным отеком, который привел к необратимому повреждению фоторецепторов до начала лечения. J. Jun и соавт. [33] показали положительное действие ТА при ИВВ — уменьшение отека и улучшение остроты зрения при неэффективности интравитреального использования ИА. I. Othman и соавт. [35] считают, что интравитреальное использование триамцинолона приводит к быстрой резорбции субретинальной жидкости, экссудата и способствует регрессии телеангиэкстазий у пациентов детского возраста. Сетчатка становится более восприимчивой к лазерному воздействию и/или криотерапии. Тем не менее развитие осложнений, в том числе и катаракты, может ограничивать использование ГКС. J. Jonas [36] получил иные результаты. У 2 пациенток 39 и 75 лет с обширной экссудативной отслойкой сетчатки он не обнаружил уменьшения отека и экссудации на фоне ИВВ ТА. В литературе встречаются также сообщения об эффективном сочетанном применении ТА и ингибиторов ангиогенеза у пациентов с БК [6, 37]. Так, M. Bohm и соавт. [37] отметили уменьшение отека и повышение остроты зрения у 26-летнего пациента с БК после комбинированного ИВВ бевацизумаба и ТА. Аналогичные результаты получены M. Sakir и соавт. [6] у 14-летнего пациента с IIIА стадией БК на фоне комбинации бевацизумаба и ТА.

Более перспективным в использовании при БК может быть ИД, так как он обладает более длительным действием по сравнению с ТА. Так, ряд авторов отметили значительную эффективность и безопасность ИД при ИВВ в лечении БК [7, 38–40]. A. Saatci и соавт. [7] после ИВВ ИД выявили уменьшение экссудата в макулярной зоне у 2 пациентов 7 и 12 лет с IIIА стадией БК. В то же время некоторыми исследователями отмечено временное повышение внутриглазного давления (ВГД) после ИВВ ИД. По мнению авторов, ИД является ценным инструментом, дополняющим лазерную коагуляцию, в этом случае требуется меньшее количество инъекций, чем ингибиторов ангиогенеза, и, следовательно, меньше процедур. S. Martinez-Castillo и соавт. [38] сообщили об ИВВ ИД 46-летней пациентке, страдающей БК со вторичной вазопрлиферативной опухолью. Авторы отметили прилегание экссудативной отслойки сетчатки, что позволило им в дальнейшем провести лазерную коагуляцию патологических сосудов. За 12 мес наблюдения не отмечено усиления экссудации. K. Kumar и соавт. [39] получили аналогичные результаты при ИВВ ИД пациентке 41 года. В течение всего срока наблюдения не выявлено неблагоприятного влияния стероидов на ВГД и состояние хрусталика.

Таким образом, можно полагать, что применение ИД может быть эффективным методом лечения начальной стадии БК с массивной экссудацией [39].

Q. Chen и соавт. [40] сравнили 2 группы пациентов с БК IIIA стадии с ИВВ и без ИВВ ИД, сочетавшихся с фотокоагуляцией, ИА и витрэктомией. В 83,3% случаев при использовании ИД было достигнуто полное прилегание экссудативной отслойки сетчатки, а в группе без применения ИД только в 25,0%.

Хирургическое лечение. В глазах с обширной экссудативной отслойкой сетчатки лазерная коагуляция, криотерапия и/или ИВВ ИА, ГКС могут оказаться недостаточно эффективными при лечении заболевания [20].

При тяжелой экссудативной отслойке сетчатки могут быть применены различные хирургические методы: транссклеральное наружное дренирование субретинальной жидкости (СРЖ), эписклеральное пломбирование и/или витрэктомия через плоскую часть цилиарного тела [26, 41–45]. Однако не существует единого мнения относительно выбора тактики хирургического лечения, и решение обычно принимается на основе предпочтений хирурга в зависимости от стадии и тяжести заболевания. Так, ряд авторов сообщили о различных анатомических результатах витрэктомии [26, 41–43], наружном транссклеральном дренировании СРЖ [26, 42–45], эписклеральном пломбировании [43]. Наиболее распространенным хирургическим методом лечения при обширных экссудативных отслойках сетчатки является наружное дренирование СРЖ [26, 42–45]. Удаляя СРЖ, можно добиться полного или частичного прилегания сетчатки, а при необходимости, для нормализации ВГД, возможно введение BSS в переднюю камеру или в витреальную полость, однако следует заметить, что полное удаление СРЖ затруднено из-за ее повышенной вязкости и большого количества экссудата [46].

При прилегании сетчатки часть офтальмохирургов использует транспупиллярную лазерную коагуляцию и/или криотерапию без витрэктомии [44]. Другие специалисты предпочитают витрэктомию с эндолазеркоагуляцией [41–43], причем проведение эндолазерной коагуляции возможно и без витрэктомии [45]. В основе витрэктомии лежит удаление стекловидного тела, содержащего VEGF [47]. Также оперативное вмешательство необходимо в случае эпиретинального фиброза и ПВР, которые могут встречаться после лазерной и/или криокоагуляции [48, 49]. По мнению E.J. Sigler и соавт. [50], витрэктомию следует рассматривать как один из этапов лечения БК с тотальной отслойкой сетчатки, которая все реже и реже встречается в эпоху антиангиогенной терапии. По данным литературы [26, 41–45], анатомическое прилегание сетчатки при БК после хирургического лечения составляет от 50 до 100%.

Энуклеацию проводят при БК, как правило, в поздних стадиях у пациентов с болящей неоваскулярной глаукомой [20].

ВЫВОДЫ

1. Точного алгоритма ведения пациентов, страдающих БК, особенно при наличии макулярного отека или экссудативной отслойки сетчатки, в настоящее время не разработано.

2. Каждый клиницист опирается на свой собственный опыт при лечении БК, поэтому лечение БК представляет в настоящее время актуальную проблему для офтальмологов.

Литература/References

1. Coats G. Forms of retinal diseases with massive exudation. *Roy Lond Ophthalmol Hosp Rep.* 1908; 17: 440–525.
2. Качнельсон Л.А., Форорофонов Т.И., Бунин А.Я. Сосудистые заболевания глаз. Москва: Медицина; 1990. [Katsnel'son L.A., Forofonova T.I., Bunin A.Ya. Vascular eye diseases. Moscow: Meditsina; 1990 (In Russ.).]

3. Sun Y, Jain A, Moshfeghi DM. Elevated vascular endothelial growth factor levels in Coats disease: rapid response to pegaptanib sodium. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2007 Sep; 245 (9): 1387–8. doi: 10.1007/s00417-007-0559-8
4. He YG, Wang H, Zhao B, et al. Elevated vascular endothelial growth factor level in Coats' disease and possible therapeutic role of bevacizumab. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2010 Oct; 248 (10): 1519–21. doi: 10.1007/s00417-010-1366-1
5. Yang Q, Wei W, Shi X, Yang L. Successful use of intravitreal ranibizumab injection and combined treatment in the management of Coats' disease. *Acta Ophthalmol.* 2016 Jun; 94 (4): 401–6. doi: 10.1111/aos.13067
6. Cakir M, Cekiç O, Yilmaz OF. Combined intravitreal bevacizumab and triamcinolone injection in a child with Coats disease. *J AAPOS.* 2008 Jun; 12 (3): 309–11. doi: 10.1016/j.jaapos.2008.01.009
7. Saatci AO, Doruk HC, Yaman A. Intravitreal dexamethasone implant (ozurdex) in coats' disease. *Case Rep Ophthalmol.* 2013 Sep 21; 4 (3): 122–8. doi: 10.1159/000355363
8. Smithen LM, Brown GC, Brucker AJ, et al. Coats' disease diagnosed in adulthood. *Ophthalmology.* 2005 Jun; 112 (6): 1072–8. doi: 10.1016/j.ophtha.2004.12.038
9. Shields JA, Shields CL, Honavar SG, Demirci H, Cater J. Classification and management of Coats disease: the 2000 Proctor Lecture. *Am J Ophthalmol.* 2001 May; 131 (5): 572–83. doi: 10.1016/s0002-9394(01)00896-0
10. Jones JH, Kroll AJ, Lou PL, Ryan EA. Coats' disease. *Int Ophthalmol Clin.* 2001 Fall; 41 (4): 189–98. doi: 10.1097/00004397-200110000-00017
11. Shields JA, Shields CL. Review: coats disease: the 2001 LuEsther T. Mertz lecture. *Retina.* 2002 Feb; 22 (1): 80–91. doi: 10.1097/00006982-200202000-00014
12. Shields JA, Shields CL, Honavar SG, Demirci H. Clinical variations and complications of Coats disease in 150 cases: the 2000 Sanford Gifford Memorial Lecture. *Am J Ophthalmol.* 2001 May; 131 (5): 561–71. doi: 10.1016/s0002-9394(00)00883-7
13. Imre G. Coats' disease and hyperlipemic retinitis. *Am J Ophthalmol.* 1967 Oct; 64 (4): 726–33. doi: 10.1016/0002-9394(67)92855-3
14. Tripathi R, Ashton N. Electron microscopic study of Coat's disease. *Br J Ophthalmol.* 1971 May; 55 (5): 289–301. doi: 10.1136/bjo.55.5.289
15. Zhao Q, Peng XY, Chen FH, et al. Vascular endothelial growth factor in Coats' disease. *Acta Ophthalmol.* 2014 May; 92 (3): e225-8. doi: 10.1111/aos.12158
16. Feng J, Zheng X, Li B, Jiang Y. Differences in aqueous concentrations of cytokines in paediatric and adult patients with Coats' disease. *Acta Ophthalmol.* 2017 Sep; 95 (6): 608–612. doi: 10.1111/aos.13151
17. Kase S, Rao NA, Yoshikawa H, et al. Expression of vascular endothelial growth factor in eyes with Coats' disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013 Jan 7; 54 (1): 57–62. doi: 10.1167/iiov.12-10613
18. Zhang J, Jiang C, Ruan L, Huang X. Associations of cytokine concentrations in aqueous humour with retinal vascular abnormalities and exudation in Coats' disease. *Acta Ophthalmol.* 2019 May; 97 (3): 319–24. doi: 10.1111/aos.13971
19. Liang T, Xu Y, Zhu X, et al. Aqueous humour cytokines profiles in eyes with Coats disease and the association with the severity of the disease. *BMC Ophthalmol.* 2020 May 5; 20 (1): 178. doi: 10.1186/s12886-020-01421-0
20. Sen M, Shields CL, Honavar SG, Shields JA. Coats disease: An overview of classification, management and outcomes. *Indian J Ophthalmol.* 2019 Jun; 67 (6): 763–71. doi: 10.4103/ijo.IJO_841_19
21. Pesch KJ, Meyer-Schwickerath G. Light coagulation in morbus Coats and Leber's retinitis. *Klin Monbl Augenheilkd.* 1967; 151 (6): 846–53. PMID: 5592979.
22. Egerer I, Tasman W, Tomer TT. Coats disease. *Arch Ophthalmol.* 1974 Aug; 92 (2): 109–12. doi: 10.1001/archophth.1974.01010010115006
23. Ridley ME, Shields JA, Brown GC, Tasman W. Coats' disease. Evaluation of management. *Ophthalmology.* 1982 Dec; 89 (12): 1381–7. doi: 10.1016/s0161-6420(82)34634-5
24. McGrand JC. Photocoagulation in Coats' disease. *Trans Ophthalmol Soc UK.* 1970; 90: 47–56. PMID: 5283418.
25. Шуко А.Г., Букина В.В., Юрьева Т.Н., и др. Тактика ведения пациентов с болезнью Коатса. *Современные технологии в офтальмологии.* 2017; 14 (1): 359–62. [Shchuko A.G., Bukina V.V., Yuryeva T.N., et al. Tactics of managing patients with Coats' disease. *Modern technologies in ophthalmology.* 2017; 14 (1): 359–62 (In Russ.).]
26. Adam RS, Kertes PJ, Lam WC. Observations on the management of Coats' disease: less is more. *Br J Ophthalmol.* 2007 Mar; 91 (3): 303–6. doi: 10.1136/bjo.2006.103382
27. Glaser BM, Vidaurri-Leal J, Michels RG, Campochiaro PA. Cryotherapy during surgery for giant retinal tears and intravitreal dispersion of viable retinal pigment epithelial cells. *Ophthalmology.* 1993 Apr; 100 (4): 466–70. doi: 10.1016/s0161-6420(93)31620-9
28. Nagy JA, Benjamin L, Zeng H, Dvorak AM, Dvorak HF. Vascular permeability, vascular hyperpermeability and angiogenesis. *Angiogenesis.* 2008; 11 (2): 109–19. doi: 10.1007/s10456-008-9099-z

29. Vavvas D, D'Amico DJ. Pegaptanib (Macugen): treating neovascular age-related macular degeneration and current role in clinical practice. *Ophthalmol Clin North Am*. 2006 Sep; 19 (3): 353–60. doi: 10.1016/j.ohc.2006.05.008
30. Bai J, Song Z, Li G, Dong L, Zhang C. Efficacy and safety of anti-vascular endothelial growth factor drugs for Coats' disease treatment: A systematic review. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2023 Sep; 39 (7): 418–29. doi: 10.1089/jop.2023.0028
31. Ramasubramanian A, Shields CL. Bevacizumab for Coats' disease with exudative retinal detachment and risk of vitreoretinal traction. *Br J Ophthalmol*. 2012 Mar; 96 (3): 356–9. doi: 10.1136/bjophthalmol-2011-300141
32. Bhat V, D'Souza P, Shah PK, Narendran V. Risk of tractional retinal detachment following intravitreal Bevacizumab along with subretinal fluid drainage and cryotherapy for stage 3B Coats' Disease. *Middle East Afr J Ophthalmol*. 2016 Apr-Jun; 23 (2): 208–11. doi: 10.4103/0974-9233.175895
33. Jun JH, Kim YC, Kim KS. Resolution of severe macular edema in adult Coats' disease with intravitreal triamcinolone and bevacizumab injection. *Korean J Ophthalmol*. 2008 Sep; 22 (3): 190–3. doi: 10.3341/kjo.2008.22.3.190
34. Jarin RR, Teoh SC, Lim TH. Resolution of severe macular oedema in adult Coats' syndrome with high-dose intravitreal triamcinolone acetonide. *Eye (Lond)*. 2006 Feb; 20 (2): 163–5. doi: 10.1038/sj.eye.6701828
35. Othman IS, Moussa M, Bouhaimed M. Management of lipid exudates in Coats disease by adjuvant intravitreal triamcinolone: effects and complications. *Br J Ophthalmol*. 2010 May; 94 (5): 606–10. doi: 10.1136/bjo.2009.168013
36. Jonas JB. Intravitreal triamcinolone acetonide as treatment for extensive exudative retinal detachment. *Br J Ophthalmol*. 2004 Apr; 88 (4): 587–8. doi: 10.1136/bjo.2003.028688
37. Böhm MR, Uhlig CE. Use of intravitreal triamcinolone and bevacizumab in Coats' disease with central macular edema. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2011 Jul; 249 (7): 1099–101. doi: 10.1007/s00417-011-1629-5
38. Martínez-Castillo S, Gallego-Pinazo R, Dolz-Marco R, Marín-Lambies C, Díaz-Llopis M. Adult Coats' disease successfully managed with the dexamethasone intravitreal implant (ozurdex®) combined with retinal photocoagulation. *Case Rep Ophthalmol*. 2012 Jan; 3 (1): 123–7. doi: 10.1159/000337481
39. Kumar K, Raj P, Chandnani N, Agarwal A. Intravitreal dexamethasone implant with retinal photocoagulation for adult-onset Coats' disease. *Int Ophthalmol*. 2019 Feb; 39 (2): 465–70. doi: 10.1007/s10792-018-0827-0
40. Chen Q, Liang S, Wang X, et al. Efficacy and safety outcomes of intravitreal dexamethasone implant therapy for the treatment of adult Coats' disease. *J Ophthalmol*. 2020 Oct 1; 2020: 9131908. doi: 10.1155/2020/9131908
41. Suesskind D, Altpeter E, Schrader M, Bartz-Schmidt KU, Aisenbrey S. Pars plana vitrectomy for treatment of advanced Coats' disease — presentation of a modified surgical technique and long-term follow-up. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2014 Jun; 252 (6): 873–9. doi: 10.1007/s00417-013-2512-3
42. Mrejen S, Metge F, Denion E, et al. Management of retinal detachment in Coats disease. Study of 15 cases. *Retina*. 2008 Mar; 28 (3 Suppl): S26–32. doi: 10.1097/IAE.0b013e31816b3158. Erratum in: *Retina*. 2009 Jan; 29 (1): 127. PMID: 18317340.
43. Li AS, Capone A Jr, Trese MT, et al. Long-term outcomes of total exudative retinal detachments in stage 3B Coats disease. *Ophthalmology*. 2018 Jun; 125 (6): 887–93. doi: 10.1016/j.ophtha.2017.12.010. Epub 2018 Feb 1. PMID: 29361355.
44. Stanga PE, Jaberansari H, Bindra MS, Gil-Martinez M, Biswas S. Transcleral drainage of subretinal fluid, anti-vascular endothelial growth factor, and wide-field imaging-guided laser in Coats exudative retinal detachment. *Retina*. 2016 Jan; 36 (1): 156–62. doi: 10.1097/IAE.0000000000000669
45. Cai X, Zhao P, Zhang Q, Jin H. Treatment of stage 3 Coats' disease by endolaser photocoagulation via a two-port pars plana nonvitrectomy approach. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2015 Jul; 253 (7): 999–1004. doi: 10.1007/s00417-015-2984-4
46. Yoshizumi MO, Kreiger AE, Lewis H, Foxman B, Hakakha BA. Vitrectomy techniques in late-stage Coats'-like exudative retinal detachment. *Doc Ophthalmol*. 1995; 90 (4): 387–94. doi: 10.1007/BF01268124
47. Kusaka S. Surgical management of Coats disease. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*. 2018 May-Jun; 7 (3): 156–9. doi: 10.22608/APO.201867
48. Jumper JM, Pomerleau D, McDonald HR, et al. Macular fibrosis in Coats disease. *Retina*. 2010 Apr; 30 (4 Suppl): S9–14. doi: 10.1097/iae.0b013e3181cfd3e7
49. Shukla D, Chakraborty S, Behera UC, Kim R. Vitrectomy for epimacular membrane secondary to adult-onset Coats' disease. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2008 May-Jun; 39 (3): 239–41. doi: 10.3928/15428877-20080501-15
50. Sigler EJ, Randolph JC, Calzada JI, Wilson MW, Haik BG. Current management of Coats disease. *Surv Ophthalmol*. 2014 Jan-Feb; 59 (1): 30–46. doi: 10.1016/j.survophthal.2013.03.007

Вклад авторов в работу: Н.В. Нероева — формулировка идеи обзора, редактирование и финальное утверждение обзора; В.Э. Танковский — концепция, дизайн и редактирование обзора; А.И. Ушаков — сбор и анализ литературы, написание обзора.
Authors' contribution: N.V. Neroeva — idea of the review, final editing and approval of the review; V.E. Tankovskiy — concept, design and editing of the review; A.I. Ushakov — literature collection and analysis, writing of the review.

Поступила: 12.11.2024. Переработана: 13.11.2024. Принята к печати: 15.12.2024
 Originally received: 12.11.2024. Final revision: 13.11.2024. Accepted: 15.12.2024

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

Наталья Владимировна Нероева — д-р мед. наук, руководитель отдела патологии сетчатки и зрительного нерва, ORCID 0000-0003-1038-2746

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

Александр Игоревич Ушаков — младший научный сотрудник отдела патологии сетчатки и зрительного нерва, ORCID 0000-0003-0556-0149

Для контактов: Александр Игоревич Ушаков, winter215@yandex.ru

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

Natalia V. Neroeva — Dr. of Med. Sci., head of the department of pathology of the retina and optic nerve, ORCID 0000-0003-1038-2746

Vladimir E. Tankovskiy — Dr. of Med. Sci., senior researcher of the department of pathology of the retina and optic nerve, associate professor of chair of continuing medical education

Alexander I. Ushakov — junior researcher of the department of retina and optic nerve pathology, ORCID 0000-0003-0556-0149

For contacts: Alexander I. Ushakov, winter215@yandex.ru

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2025-18-4-190-195>



Целесообразность старта гипотензивной терапии первичной глаукомы с фиксированной комбинации простагландина и тимолола

С.Ю. Петров✉, О.И. Маркелова

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

Глаукома является наиболее частой причиной необратимой слепоты во всем мире. Причинами высокого растущего уровня инвалидизации населения вследствие глаукомы являются низкий диагностический охват населения, назначение некорректных схем местной гипотензивной терапии и низкий уровень приверженности лечению глаукомных пациентов. Классическая рекомендованная стартовая терапия с одного препарата на практике зачастую не позволяет достигнуть целевых значений офтальмотонуса при развитой и далеко зашедшей стадии глаукомы с высоким стартовым уровнем внутриглазного давления (ВГД), что, согласно клиническим рекомендациям, является показанием для назначения комбинированной терапии. Начальная терапия с фиксированной комбинации латанопроста и тимолола в данной клинической ситуации позволяет добиться значимого снижения ВГД и повысить приверженность пациента за счет оптимизации числа закапываний, уменьшения суммарной стоимости лечения, снижения общего объема инстиллируемого консерванта, отсутствия эффекта вымывания и ожидания между закапыванием двух препаратов.

Ключевые слова: глаукома; фиксированная комбинация; приверженность; стартовая терапия; латанопрост; тимолол

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: С.Ю. Петров, О.И. Маркелова. Целесообразность старта гипотензивной терапии первичной глаукомы с фиксированной комбинации простагландина и тимолола. Российский офтальмологический журнал. 2025; 18 (4): 190-5. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2025-18-4-190-195>

Feasibility of a prostaglandin-timolol fixed combination first-line treatment of primary glaucoma

Sergey Yu. Petrov✉, Oksana I. Markelova

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

Glaucoma is the most common cause of irreversible blindness worldwide. The reasons for the high and growing level of blindness due to glaucoma are low diagnostic population coverage, the incorrect hypotensive therapy and low glaucoma patient's adherence. In practice, the recommended initial monotherapy does not allow achieving target IOP at moderate and advanced glaucoma with a high IOP level, which, according to clinical guidelines, is an indication for the initial combination therapy. Starting with a latanoprost-timolol fixed combination allows achieving a significant IOP decrease and increasing patient compliance by optimizing the number of instillations, reducing the total treatment cost, the total preservative volume, the absence of a washout effect and waiting between instillation of two drugs.

Keywords: glaucoma; fixed combination; adherence; initial therapy; latanoprost; timolol

Conflict of interests: there is no conflict of interest.

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

For citation: Petrov S.Yu., Markelova O.I. Feasibility of a prostaglandin-timolol fixed combination first-line treatment of primary glaucoma. Russian ophthalmological journal. 2025; 18 (4): 190-5 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2025-18-4-190-195>

Глаукома представляет группу оптических нейропатий, характеризующихся прогрессирующей дегенерацией зрительного нерва и ганглиозных клеток сетчатки. Данная офтальмопатия является наиболее частой причиной необратимой слепоты во всем мире [1, 2]. Ее распространенность в возрастной группе старше 40 лет составляет в среднем около 3,5% [3]. Заболеваемость глаукомой обладает прямой возрастной зависимостью: по данным Всемирной организации здравоохранения, у лиц 40–50 лет данная патология выявляется в 1%, 60–70 лет — в 2,8%, а старше 80 лет — в 14,3% случаев [4]. Прогнозируемое увеличение распространенности первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) в мире оценивается с 76,0 млн по данным на 2020 г. до 111,8 млн к 2040 г. [5]. В Российской Федерации (РФ) в настоящее время зарегистрировано 1 302 999 больных глаукомой. Показатель общей заболеваемости имеет устойчивую тенденцию к росту: за 10 лет данный показатель увеличился на 30% [6].

Принципы терапии глаукомы описаны в ряде соответствующих международных руководств: «Terminology and guidelines for glaucoma» Европейского глаукомного общества, «Primary Open-Angle Glaucoma Preferred Practice Pattern Guidelines» Американской академии офтальмологов, «Guidelines for Glaucoma Eye Care» Международного совета офтальмологов, Asia Pacific Glaucoma Guidelines [7–10]. В РФ определяющее значение имеют Клинические рекомендации, утвержденные Министерством здравоохранения для ПОУГ, первичной закрытоугольной глаукомы, вторичных глауком и подозрения на глаукому [11–14]. Базовые принципы терапии глаукомы в существующих вышеуказанных руководствах и рекомендациях полностью сопоставимы.

Общепризнанным стартовым методом терапии глаукомы является назначение местных инстилляционных гипотензивных препаратов, которые применяют 86% пациентов с глаукомой [12, 15, 16]. Доказана высокая эффективность гипотензивной терапии, способной при своевременном назначении замедлить прогрессирование глаукомы как минимум на 60% [17, 18]. При недостаточной эффективности медикаментозного лечения рассматривают проведение лазерных или хирургических вмешательств [6].

Однако, несмотря на доступность информации по базовым принципам терапии и наличие на отечественном рынке широкой линейки гипотензивных препаратов различных ценовых категорий, практически во всех регионах РФ глаукома продолжает занимать первое место среди причин инвалидности по зрению, которая в среднем на 2024 г. составляет 47%, что на 10% выше, чем в 2018 г. [6].

По данным аналитической оценки профессора клиники Кембриджского университета R. Bourne, ведущими причинами высокого уровня слепоты от глаукомы следует считать низкий диагностический охват вследствие отсутствия жалоб на начальных стадиях, назначение некорректных схем местной гипотензивной терапии и низкий уровень приверженности лечению глаукомных пациентов [2, 19, 20].

Так, по данным исследований Y. Shaikh, A. Coleman [21] и F. Torouzis и соавт. [22], недиагностированными остается от 57 до 78% пациентов. В РФ отмечается ежегодный при-

рост первичной заболеваемости глаукомой примерно в 3 тыс. пациентов в год, однако говорить о точных показателях реальной заболеваемости затруднительно [6].

Международная статистика назначений гипотензивных лекарственных препаратов весьма разнообразна вследствие различного социально-экономического уровня оцениваемых стран/регионов, включая степень развития фармацевтической отрасли. Данные международных маркетинговых агентств позволяют проводить усредненный анализ продаж лекарственных препаратов различных групп. В 2024 г. Global Market Insight опубликовало мировую статистику продаж препаратов местной гипотензивной терапии, согласно которой большая часть (33,6%) приходится на аналоги простагландинов, на втором месте — ингибиторы карбоангидразы, далее — альфа-адреномиметики и бета-блокаторы [23]. По данным маркетингового агентства IMS health, на 2024 г. лидером назначений в РФ остаются бета-блокаторы (26%), латанопрост же занимает только второе место (19%). Статистика назначений препаратов не может в полной мере характеризовать эффективность назначаемой терапии, которая определяется уровнем достигаемого целевого внутриглазного давления (ВГД), определенным Клиническими рекомендациями для каждой стадии глаукомной нейропатии: 16–18 мм рт. ст. для начальной, 15–16 мм рт. ст. для развитой и 12–14 мм рт. ст. для далеко зашедшей стадии [12]. Достижение данных величин ВГД не гарантирует стабилизации патологического процесса, но с высокой степенью вероятности позволяет остановить прогрессию нейропатии. По данным мультицентрового анализа, в странах СНГ и Грузии (10 стран, 2470 глаз), у пациентов с глаукомой, состоящих на учете в различных клинических учреждениях, отмечается в среднем недостаточное снижение уровня ВГД для всех стадий: 20,28 ± 3,29 мм рт. ст. для начальной, 20,98 ± 4,41 мм рт. ст. для развитой и 21,58 ± 6,95 мм рт. ст. для далеко зашедшей стадии, что полностью исключает шансы на стабилизацию зрительных функций [24, 25]. По данным анализа 591 пациента с глаукомой на базе 28 научно-клинических центров Беларуси, Казахстана, России и Узбекистана, в целом «клиницисты были удовлетворены показателями компенсации 19–20 мм рт. ст., именно в этом случае назначения режимов продолжались» [26].

Поскольку глаукома часто протекает бессимптомно и требует пожизненного лечения, которое не приводит к субъективному улучшению, пациенты подвергаются повышенному риску несоблюдения режима лечения [27, 28]. Приверженность лечению определяется как сотрудничество между пациентом и врачом [10]. Неприверженность означает принятие или пропуск назначенных лекарств и/или неявку на повторные визиты. Согласно данным литературы, процент пациентов, приверженных лечению глаукомы, варьируется от 5 до 80% [29]. Среди факторов, влияющих на приверженность, отмечают возраст, пол, образование, место жительства и личностные психологические особенности [30, 31]. В «Terminology and guidelines for glaucoma» Европейского глаукомного общества выделены 4 основные группы факторов, препятствующих соблюдению пациентом рекомендаций по лечению глаукомы [15]:

– факторы, связанные с назначенным препаратом (высокая стоимость, побочные эффекты, сложный режим закапывания);

– ситуационные/внешние факторы (некое важное событие или образ жизни, предполагающий частые путешествия);

– факторы, связанные с общим состоянием пациента (сопутствующие патологии, несерьезное отношение к болезни);

– факторы, связанные с врачом (например, недостаточное информирование пациента).

Подчеркивается также, что мужчины более склонны к несоблюдению рекомендаций, а пациенты с менее развитым заболеванием обычно проявляют меньшую приверженность лечению [15]. В последнем исследовании 2024 г. наиболее комплаентным пациентом названа образованная городская женщина моложе 68 лет [32].

Значимый положительный эффект на приверженность оказывает упрощение инстилляционного режима: не более 2 препаратов в разных флаконах для закапывания максимум 2 раза в сутки. По данным отечественного многоцентрового исследования приверженности гипотензивной терапии с опросом 616 пациентов, ведущими факторами нарушения инстилляционного режима являются количество флаконов и сложный режим закапывания, приводящие к нарушению привычного образа жизни, а также стоимость лекарств и наличие побочных эффектов [33]. Очевидно, что сложный комбинированный гипотензивный режим способен снизить приверженность возрастного пациента, как правило, уже принимающего комплекс системных препаратов для коррекции общесоматических заболеваний. По данным Н. Varnebey, приверженность пациентов, инстиллировавших фиксированную комбинацию аналога простагландина и тимолола, значительно превышала таковую в группе с нефиксированной комбинацией в сроки 1, 3, 6, и 12 мес: 71/38, 53/30, 45/16 и 32/11% соответственно [34].

Действительно, объединение препаратов в фиксированные комбинации (ФК) является значимым шагом на пути решения проблемы комплаентности [35]. За последние три десятилетия на рынке гипотензивных средств для терапии глаукомы появилось большое количество фиксированных комбинаций, существенно повышающих эффективность, безопасность и комплаентность лечения [18, 36, 37]. Применение ФК имеет целый ряд важных преимуществ в сравнении с раздельной комбинированной терапией: минимизация доз активных ингредиентов, консервантов и вспомогательных веществ улучшает переносимость медикаментозной терапии в долгосрочной перспективе [38]. На сегодняшний день ФК не обладают специфическими нежелательными явлениями, а описанные клинические побочные эффекты в целом аналогичны их отдельным компонентам в комбинированной терапии. Большинство ФК демонстрируют меньшую частоту возникновения и меньшую тяжесть нежелательных явлений по сравнению с нефиксированной терапией [38]. Согласно «Primary Open-Angle Glaucoma Preferred Practice Pattern Guidelines» Американской академии офтальмологов, «добавление второго препарата снижает приверженность лечению глаукомы, фиксированная комбинированная терапия может улучшить приверженность пациентов и снизить воздействие консервантов» [9].

Отдельной причиной нарушения комплаентности, как было указано выше, является цена применяемых препаратов. Объединение нескольких действующих веществ в одном флаконе в данной ситуации позволяет снизить общую стоимость терапии и повысить приверженность пациента [39–41].

Определяя место ФК в современной терапии глаукомы, следует задаться вопросом о реальном количестве пациентов, применяющих несколько препаратов, поскольку известно, что рекомендованная стартовая терапия подразумевает назначение одного лекарственного средства, как правило аналога простагландина [9, 12, 15].

По данным рандомизированного клинического исследования The Ocular Hypertension Treatment Study, спустя 5 лет медикаментозной терапии около 40% пациентов нуждались в 2 препаратах для достижения 20% снижения ВГД от исходного уровня, а каждый десятый пациент — в 3 и более препаратах [42, 43]. Согласно Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study, после 2 лет монотерапии более 75% пациентов нуждались в 2 или более антиглаукомных препаратах для компенсации уровня ВГД и стабилизации зрительных функций [44]. По данным вышеупомянутого анализа 591 пациента с глаукомой, средняя продолжительность использования первого стартового режима (до перехода к следующему) составила 1,20 (0,40; 2,60) года, второго — 1,30 (0,50; 2,50) года, третьего — 1,10 (0,50; 2,40) года, четвертого — 1,80 (0,90; 4,20) года. Таким образом, продолжительность использования одного режима в среднем не превышает 2 лет, а зачастую ограничена и более короткими сроками [26].

Рекомендованная монотерапия простагландинами способна снизить уровень ВГД в среднем на 30% от исходного, что подтверждено многочисленными клиническими исследованиями [45–49]. Но задачей гипотензивной терапии глаукомы является не столько снижение офтальмотонуса, сколько достижение его рекомендованных для каждой стадии величин: 16–18 мм рт. ст. для начальной, 15–16 мм рт. ст. для развитой и 12–14 мм рт. ст. для далеко зашедшей стадии [12]. Вследствие гипотензивного потенциала монотерапии в указанные 30% ее достаточная эффективность возможна только в случае исходного ВГД не выше 23–26 мм рт. ст. для начальной стадии, 21–23 мм рт. ст. для развитой и 17–20 мм рт. ст. для далеко зашедшей стадии. Очевидно, что уровень ВГД у пациентов с впервые диагностированной II и III стадией глаукомы превышает 17–23 мм рт. ст., а значит, старт с монотерапии будет клинически неэффективным. По данным вышеупомянутого анализа 591 пациента с глаукомой, «только на старте лечения средний уровень ВГД составил 28,00 (25,00; 30,00) мм рт. ст.» [26].

Это подтверждается и международными клиническими рекомендациями. Согласно «Terminology and guidelines for glaucoma» Европейского глаукомного общества, обговаривается старт с комбинированной терапии: «В отдельных случаях, таких как далеко зашедшая глаукома и/или очень высокое ВГД, при котором целевого давления вряд ли удастся достичь с помощью одного препарата, может быть целесообразна комбинированная терапия» [15]. В «Primary Open-Angle Glaucoma Preferred Practice Pattern Guidelines» Американской академии офтальмологов также указано, что «когда необходимое снижение ВГД превышает ожидаемую эффективность одного препарата, отдельным пациентам может быть назначена комбинированная терапия» [9]. В клинических рекомендациях «Глаукома первичная открытоугольная» ID 96_2 оговорено, что «у пациентов с развитой и далеко зашедшей стадиями ПОУГ и/или при исходно очень высоком уровне давления возможен более быстрый переход или старт с комбинированного лечения» [12].

Таким образом, старт с комбинированной терапии в случае со II/III стадиями и/или высоким офтальмотонусом официально регламентирован, что продиктовано клинической необходимостью достижения целевого уровня ВГД. Ключевым фактором при выборе препаратов для комбини-

рованной терапии, как правило, является их переносимость и наличие противопоказаний.

На практике чаще всего назначается аналог простагландина и бета-блокатор, чья совместная гипотензивная эффективность достигает примерно 40% от исходного уровня ВГД. Наиболее оптимальной ФК по соотношению эффективности и переносимости является ФК латанопрост/тимолол (ФКЛТ), которая более 25 лет используется офтальмологами для контроля ВГД [50–52]. Гипотензивная эффективность и безопасность применения ФКЛТ были продемонстрированы в ряде клинических исследований [53–55]. Показано эффективное снижение офтальмотонуса у пациентов с первичной открытоугольной, псевдоэкзофиалиативной, пигментной, нормотензивной и закрытоугольной глаукомой [56–58]. По данным обзорных публикаций, среднее снижение ВГД варьируется приблизительно до 39% от исходного уровня без гипотензивной терапии [59, 60]. В ряде исследований проведено сравнение эффективности ФКЛТ с другими фиксированными и нефиксированными комбинациями. По данным многоцентрового исследования Т. Намачег и соавт. [61], перевод пациентов с различных нефиксированных комбинаций (тимолол, дорзоламид и бримонидин) обеспечил значительно лучший контроль ВГД в течение 6 мес терапии. В перекрестном двойном слепом исследовании W. Stewart и соавт. [62] оценили эффективность ФКЛТ в сравнении с нефиксированной терапией бримонидином и тимололом у пациентов с ПОУГ или офтальмогипертензией. Среднее ВГД оказалось ниже на ФКЛТ: 17,9 против 19,0 мм рт. ст. В исследовании L. Magacho и соавт. [63] с переводом на ФКЛТ с нефиксированной терапии тимололом, бримонидином или местным ингибитором карбоангидразы показано значимо эффективное снижение ВГД по сравнению с первоначальной терапией. Согласно результатам А.С. Апостоловой [64], переключение пациентов с ПОУГ на ФКЛТ с различной монотерапией способствовало дополнительному снижению ВГД в среднем на 2,1 мм рт. ст.

Однако следует учитывать, что при далеко зашедшей стадии глаукомы даже данная высокоэффективная комбинация не является гарантом достижения целевого ВГД и стабилизации зрительных функций. Так, по данным С.И. Макогон и соавт. [65], при далеко зашедшей стадии комбинация аналога простагландина и бета-блокатора только в 58,7% случаев позволила добиться снижения ВГД до рекомендуемого уровня.

В последние годы в качестве стартовой терапии вышеописанных состояний предпочтение отдают именно ФК. Очевидно, что выбор происходит в пользу простагландина и тимолола, как наиболее эффективной комбинации, поскольку гипотензивный потенциал ФК ингибитора карбоангидразы и тимолола соответствует таковому аналога простагландина, т. е. 30%. Данный клинический алгоритм продиктован всеми вышеописанными преимуществами фиксированных комбинаций: повышением комплаентности вследствие оптимизации числа закапываний, уменьшением суммарной стоимости лечения, снижением общего объема инстиллируемого консерванта, отсутствием эффекта вымывания и ожидания между закапыванием двух препаратов. К преимуществу ФКЛТ следует также отнести уменьшение применения бета-блокатора в 2 раза по сравнению с нефиксированной комбинированной терапией.

По данным N. Babic [36], при высоком ВГД его требуемое снижение может превышать диапазон эффективности стартовой монотерапии, поэтому ФК может быть использована в качестве терапии первой линии. Авторы VII Консенсуса Всемирной глаукомной ассоциации также

констатируют: «...многие врачи используют фиксированные комбинации в качестве препаратов первого выбора, особенно в тех случаях, когда с самого начала требуется достижение очень низкого уровня целевого ВГД» [66]. В пользу старта с данной комбинации свидетельствует и упомянутое исследование С.И. Макогон и соавт. [65], согласно которому недостаточно низкий уровень офтальмотонуса в развитой и далеко зашедшей стадиях требует более агрессивной терапии уже на старте терапии.

В действительности о необходимости агрессивной стартовой терапии с ФК российские исследователи говорят вследствие особенностей современных реалий медицинской практики в регионах РФ, а именно значительного дефицита специалистов, частого выявления глаукомы в продвинутых стадиях, отсутствия возможности полноценного диспансерного наблюдения больных из-за значительной удаленности медицинских учреждений от места жительства пациента, невысокой ожидаемой продолжительности жизни больных глаукомой и других факторов [26, 67, 68].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Высокий растущий уровень инвалидизации населения вследствие глаукомы ставит новые актуальные задачи перед офтальмологами практического звена. Классическая рекомендованная стартовая терапия с одного препарата на практике зачастую не позволяет достигнуть целевых значений офтальмотонуса при развитой и далеко зашедшей стадиях глаукомы с высоким стартовым уровнем ВГД, что, согласно клиническим рекомендациям, является показанием для назначения комбинированной терапии. Начальная терапия с ФКЛТ в данной клинической ситуации позволяет добиться значимого снижения ВГД и повысить приверженность пациента.

Литература/References

1. Quigley H.A., Broman A.T. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol.* 2006; 90 (3): 262–7. doi: 10.1136/bjo.2005.081224
2. Stuart KV, de Vries VA, Schuster AK, et al. Prevalence of glaucoma in Europe and projections to 2050: Findings from the European Eye Epidemiology (E3) Consortium. *Ophthalmology.* 2025 Oct; 132 (10): 1114–24. doi: 10.1016/j.opthta.2025.06.002
3. Jonas J.B., Aung T., Bourne R.R., et al. Glaucoma. *Lancet.* 2017; 390 (10108): 2183–93. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31469-1
4. World report on vision. World Health Organization. 2019 [29.02.2024]. Available from: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/blindness-and-visual-impairment/9789241516570-eng.pdf?sfvrsn=dd15adbb_3
5. 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.opthta.2014.05.013
6. Нероев В.В., Михайлова Л.А., Малишевская Т.Н., Петров С.Ю., Филиппова О.М. Эпидемиология глаукомы в Российской Федерации. *Российский офтальмологический журнал.* 2024; 17 (3): 7–12. [Neroev V.V., Mikhaylova L.A., Malishevskaya T.N., Petrov S.Yu., Filippova O.M. Glaucoma epidemiology in the Russian Federation. *Russian ophthalmological journal.* 2024; 17 (3): 7–12 (In Russ.).] doi: 10.21516/2072-0076-2024-17-3-7-12
7. Asia Pacific Glaucoma Guidelines: Kugler Publications; 2016. <https://www.apglaucomasociety.org/2024-asia-pacific-glaucoma-guidelines>
8. ICO Guidelines for Glaucoma Eye Care: International Council of Ophthalmology; 2015. <https://icoph.org/eye-care-delivery/glaucoma/>
9. Gedde SJ, Vinod K, Wright MM, et al. Primary open-angle glaucoma preferred practice pattern (R). *Ophthalmology.* 2021; 128(1): 71–150. doi: 10.1016/j.opthta.2020.10.022
10. Vrijens B, De Geest S, Hughes DA, et al. A new taxonomy for describing and defining adherence to medications. *Br J Clin Pharmacol.* 2012; 73 (5): 691–705. doi: 10.1111/j.1365-2125.2012.04167.x
11. Клинические рекомендации «Глаукома первичная закрытоугольная» ID 631_2 (16.08.2024). [Clinical Guidelines “Primary open angle glaucoma” ID 631_2 (16.08.2024) (In Russ.).] http://avo-portal.ru/documents/fkr/KR_PZYG_21_05_2020.pdf

12. Клинические рекомендации «Глаукома первичная открытоугольная» ID 96_2 (17.08.2024). [Clinical Guidelines “Primary open angle glaucoma” ID 96_2 (17.08.2024) (In Russ.)]. http://avo-portal.ru/documents/fkr/Klinicheskie_rekomendacii_POUG_2022.pdf
13. Клинические рекомендации «Глаукомы вторичные» ID 843_1 (17.12.2024). [Clinical Guidelines “Primary open angle glaucoma” ID 843_1 (17.12.2024) (In Russ.)]. <http://avo-portal.ru/doc/fkr/item/545-glaukomy-vtorichnye>
14. Клинические рекомендации «Подозрение на глаукому» ID 628_2 (09.08.2024). [Clinical Guidelines “Primary open angle glaucoma” ID 628_2 (09.08.2024) (In Russ.)]. <http://avo-portal.ru/doc/fkr/item/561-podozrenie-na-glaukomu>
15. European Glaucoma Society. Terminology and guidelines for glaucoma. 5th edition ed: Savona, Italy PublicComm; 2020. 172 p.
16. Friedman DS, Nordstrom B, Mozaffari E, Quigley H.A. Glaucoma management among individuals enrolled in a single comprehensive insurance plan. *Ophthalmology*. 2005; 112 (9): 1500–4. doi: 10.1016/j.optha.2005.02.030
17. Li T, Lindsley K, Rouse B, et al. Comparative Effectiveness of first-line medications for primary open-angle glaucoma: A systematic review and network meta-analysis. *Ophthalmology*. 2016; 123 (1): 129–40. doi: 10.1016/j.optha.2015.09.005
18. Musch DC, Lichter PR, Guire KE, Standardi CL. The Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study: study design, methods, and baseline characteristics of enrolled patients. *Ophthalmology*. 1999; 106 (4): 653–62. doi: 10.1016/s0161-6420(99)90147-1
19. Bourne RR. Worldwide glaucoma through the looking glass. *Br J Ophthalmol*. 2006; 90 (3): 253–4. doi: 10.1136/bjo.2005.083527
20. Bourne RR, Taylor HR, Flaxman SR, et al. Number of people blind or visually impaired by glaucoma worldwide and in world regions 1990–2010: A meta-analysis. *PLoS One*. 2016; 11 (10): e0162229. doi: 10.1371/journal.pone.0162229
21. Shaikh Y, Yu F, Coleman AL. Burden of undetected and untreated glaucoma in the United States. *Am J Ophthalmol*. 2014; 158 (6): 1121–9 e1. doi: 10.1016/j.ajo.2014.08.023
22. Topouzis F, Coleman AL, Harris A, et al. Factors associated with undiagnosed open-angle glaucoma: the Thessaloniki Eye Study. *Am J Ophthalmol*. 2008; 145 (2): 327–35. doi: 10.1016/j.ajo.2007.09.013
23. Glaucoma Treatment Market. Global Market Insight . 2024 [07.07.2025]. Available at: <https://www.gminsights.com/industry-analysis/glaucoma-treatment-market>
24. Егоров Е.А., Куроедов А.В. Отдельные клинко-эпидемиологические характеристики глаукомы в странах СНГ и Грузии. Результаты многоцентрового открытого ретроспективного исследования (часть 1). РМЖ. *Клиническая офтальмология*. 2011; 12 (3): 97–100. [Egorov E.A., Kuroedov A.V. Clinical and epidemiological characteristics of glaucoma in CIS and Georgia. Results of multicenter opened retrospective trial (part 1). *Russian journal of clinical ophthalmology*. 2011; 12 (3): 97–100 (In Russ.)].
25. Егоров Е.А., Куроедов А.В. Отдельные клинко-эпидемиологические характеристики глаукомы в странах СНГ и Грузии. Результаты многоцентрового открытого ретроспективного исследования (часть 2). РМЖ. *Клиническая офтальмология*. 2012; 13 (1): 19–22. [Egorov E.A., Kuroedov A.V. Clinical and epidemiological characteristics of glaucoma in CIS and Georgia. Results of multicenter opened retrospective trial (part 2). *Russian journal of clinical ophthalmology*. 2012; 13 (1): 19–22 (In Russ.)].
26. Абышева Л.Д., Александров А.С., Арапиев М.У. и др. Оптимизация лечебно-диагностического процесса у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. *Национальный журнал глаукома*. 2016; 15 (2): 19–34. [Abysheva L.D., Alexandrov A.S., Arapiev M.U., et al. Optimization of diagnosis and treatment options in primary open-angle glaucoma patients. *Russian journal of glaucoma*. 2016; 15 (2): 19–34 (In Russ.)].
27. Hoevenaars JG, Schouten JS, van den Borne B, Beckers HJ, Webers CA. Will improvement of knowledge lead to improvement of compliance with glaucoma medication? *Acta Ophthalmol*. 2008; 86 (8): 849–55. doi: 10.1111/j.1755-3768.2007.01161.x
28. Schwartz GF, Quigley HA. Adherence and persistence with glaucoma therapy. *Surv Ophthalmol*. 2008; 53 Suppl1 (S57–68). doi: 10.1016/j.survophthal.2008.08.002
29. Moore SG, Richter G, Modjtahedi BS. Factors affecting glaucoma medication adherence and interventions to improve adherence: A narrative review. *Ophthalmol Ther*. 2023; 12 (6): 2863–80. doi: 10.1007/s40123-023-00797-8
30. Нероев В.В., Золотарев А.В., Карлова Е.В. и др. Влияние приверженности к лечению на прогрессирование первичной открытоугольной глаукомы у пациентов в условиях клинической практики. *Вестник офтальмологии*. 2019; 135 (6): 42–51. [Neroev V.V., Zolotarev A.V., Karlova E.V., et al. Influence of treatment adherence on the progression of primary open-angle glaucoma in clinical setting. *Vestnik oftalmologii*. 2019; 135 (6): 42–51 (In Russ.)]. doi: 10.17116/oftalma201913506142
31. Stryker JE, Beck AD, Primo SA, et al. An exploratory study of factors influencing glaucoma treatment adherence. *J Glaucoma*. 2010; 19 (1): 66–72. doi: 10.1097/IJG.0b013e31819c4679
32. Malewicz K, Pender A, Chabowski M, Jankowska-Polanska B. Impact of sociodemographic and psychological factors on adherence to glaucoma treatment — A cross-sectional study. *Clin Ophthalmol*. 2024; 18: 2503–20. doi: 10.2147/OPTH.S475812
33. Корнеева А.В., Куроедов А.В., Завадский П.Ч. и др. Приверженность гипотензивной терапии при глаукоме: мнение пациентов о ключевых факторах низкой степени комплаенса. Результаты многоцентрового интерактивного научно-аналитического исследования. *Национальный журнал глаукома*. 2020; 19 (3): 12–21. [Korneeva A.V., Kuroyedov A.V., Zavadski P.Ch., et al. Adherence to glaucoma hypotensive therapy: patients' opinions on key factors of low compliance. Analytical multi-central study results. *National journal of glaucoma*. 2020; 19 (3): 12–21 (In Russ.)]. doi: 10.25700/NJG.2020.03.02
34. Barnebey HS, Robin AL. Adherence to fixed-combination versus unfixed Travoprost 0.004%/Timolol 0.5% for glaucoma or ocular hypertension: A randomized trial. *Am J Ophthalmol*. 2017; 176: 61–9. doi: 10.1016/j.ajo.2016.12.002
35. Poleon S, Twa M, Schoenberger-Godwin YM, Fifolt M, Racette L. A taxonomy of behavior change techniques for improving medication adherence in primary open-angle glaucoma. *J Ophthalmol*. 2025; 2025: 9917724. doi: 10.1155/joph/9917724
36. Babic N. Fixed combinations of glaucoma medications. *Srp Arh Celok Lek*. 2015; 143 (9–10): 626–31. doi: 10.2298/sarh1510626b
37. Wang T, Cao L, Jiang Q, Zhang T. Topical medication therapy for glaucoma and ocular hypertension. *Front Pharmacol*. 2021; 12:749858. doi: 10.3389/fphar.2021.749858
38. Konstas AG, Schmetterer L, Costa VP, et al. Current and emerging fixed combination therapies in glaucoma: a safety and tolerability review. *Expert Opin Drug Saf*. 2020; 19 (11): 1445–60. doi: 10.1080/14740338.2020.1826928
39. Patel SC, Spaeth GL. Compliance in patients prescribed eyedrops for glaucoma. *Ophthalmic Surg*. 1995; 26 (3): 233–6. PMID: 7651690.
40. Sleath B, Robin AL, Covert D, et al. Patient-reported behavior and problems in using glaucoma medications. *Ophthalmology*. 2006; 113 (3): 431–6. doi: 10.1016/j.optha.2005.10.034
41. Tsai JC. Medication adherence in glaucoma: approaches for optimizing patient compliance. *Curr Opin Ophthalmol*. 2006; 17 (2): 190–5. doi: 10.1097/01.icu.0000193078.47616.aa
42. Higginbotham EJ. Ocular Hypertension Treatment Study. *Arch Ophthalmol*. 2009; 127 (2): 213–5. doi: 10.1001/archophthol.2008.599
43. Kass MA, Heuer DK, Higginbotham EJ, et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 2002; 120 (6): 701–13; discussion 829–30. doi: 10.1001/archophth.120.6.701
44. Lichter PR, Musch DC, Gillespie BW, et al. Interim clinical outcomes in the Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study comparing initial treatment randomized to medications or surgery. *Ophthalmology*. 2001; 108 (11): 1943–53. doi: 10.1016/s0161-6420(01)00873-9
45. DuBiner HB, Mroz M, Shapiro AM, Dirks MS, Brimonidine vs. Latanoprost Study G. A comparison of the efficacy and tolerability of brimonidine and latanoprost in adults with open-angle glaucoma or ocular hypertension: a three-month, multicenter, randomized, double-masked, parallel-group trial. *Clin Ther*. 2001; 23 (12): 1969–83. doi: 10.1016/s0149-2918(01)80150-8
46. Emmerich KH. Comparison of latanoprost monotherapy to dorzolamide combined with timolol in patients with glaucoma and ocular hypertension. A 3-month randomised study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2000; 238 (1): 19–23. doi: 10.1007/s004170050003
47. Jampel HD, Bacharach J, Sheu WP, et al. Randomized clinical trial of latanoprost and unoprostone in patients with elevated intraocular pressure. *Am J Ophthalmol*. 2002; 134 (6): 863–71. doi: 10.1016/s0002-9394(02)01820-2
48. Kampik A, Arias-Puente A, O'Brart DP, Vuori ML, European Latanoprost Study G. Intraocular pressure-lowering effects of latanoprost and brimonidine therapy in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension: a randomized observer-masked multicenter study. *J Glaucoma*. 2002; 11 (2): 90–6. doi: 10.1097/0006198-200204000-00003
49. Stewart WC, Day DG, Stewart JA, Schuhr J, Latham KE. The efficacy and safety of latanoprost 0.005% once daily versus brimonidine 0.2% twice daily in open-angle glaucoma or ocular hypertension. *Am J Ophthalmol*. 2001; 131 (5): 631–5. doi: 10.1016/s0002-9394(00)00902-8
50. Alm A, Grunden JW, Kwok KK. Five-year, multicenter safety study of fixed-combination latanoprost/timolol (Xalacom) for open-angle glaucoma and ocular hypertension. *J Glaucoma*. 2011; 20 (4): 215–22. doi: 10.1097/IJG.0b013e3181e08121
51. Lou H, Wang H, Zong Y, Cheng JW, Wei RL. Efficacy and tolerability of prostaglandin-timolol fixed combinations: an updated systematic

- review and meta-analysis. *Curr Med Res Opin.* 2015; 31 (6): 1139–47. doi: 10.1185/03007955.2015.1039504
52. Rigollet JP, Ondategui JA, Pasto A, Lop L. Randomized trial comparing three fixed combinations of prostaglandins/prostamide with timolol maleate. *Clin Ophthalmol.* 2011; 5: 187–91. doi: 10.2147/OPTH.S16666
 53. Feldman RM. An evaluation of the fixed-combination of latanoprost and timolol for use in open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Expert Opin Pharmacother.* 2004; 5 (4): 909–21. doi: 10.1517/14656566.5.4.909
 54. Higginbotham EJ, Feldman R, Stiles M, Dubiner H, Fixed Combination Investigative G. Latanoprost and timolol combination therapy vs monotherapy: one-year randomized trial. *Arch Ophthalmol.* 2002; 120 (7): 915–22. doi: 10.1001/archophth.120.7.915
 55. Inoue K, Fujimoto T, Higa R, et al. Efficacy and safety of a switch to latanoprost 0.005% + timolol maleate 0.5% fixed combination eyedrops from latanoprost 0.005% monotherapy. *Clin Ophthalmol.* 2012; 6: 771–5. doi: 10.2147/OPTH.S31085
 56. Cheng JW, Cai JP, Li Y, Wei RL. A meta-analysis of topical prostaglandin analogs in the treatment of chronic angle-closure glaucoma. *J Glaucoma.* 2009; 18 (9): 652–7. doi: 10.1097/IJG.0b013e31819c49d4
 57. Cheng JW, Cai JP, Wei RL. Meta-analysis of medical intervention for normal tension glaucoma. *Ophthalmology.* 2009; 116 (7): 1243–9. doi: 10.1016/j.ophtha.2009.01.036
 58. Tabet R, Stewart WC, Feldman R, Konstas AG. A review of additivity to prostaglandin analogs: fixed and unfixed combinations. *Surv Ophthalmol.* 2008; 53 Suppl1: S85-92. doi: 10.1016/j.survophthal.2008.08.011
 59. Quaranta L, Biagioli E, Riva I, et al. Prostaglandin analogs and timolol-fixed versus unfixed combinations or monotherapy for open-angle glaucoma: a systematic review and meta-analysis. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2013; 29 (4): 382–9. doi: 10.1089/jop.2012.0186
 60. Webers CA, Beckers HJ, Zeegers MP, et al. The intraocular pressure-lowering effect of prostaglandin analogs combined with topical beta-blocker therapy: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology.* 2010; 117 (11): 2067-74 e1-6. doi: 10.1016/j.ophtha.2010.03.024
 61. Hamacher T, Schinzel M, Scholzel-Klatt A, et al. Short term efficacy and safety in glaucoma patients changed to the latanoprost 0.005%/timolol maleate 0.5% fixed combination from monotherapies and adjunctive therapies. *Br J Ophthalmol.* 2004; 88 (10): 1295–8. doi: 10.1136/bjo.2004.043232
 62. Stewart WC, Stewart JA, Day D, Sharpe ED. Efficacy and safety of timolol maleate/latanoprost fixed combination versus timolol maleate and brimonidine given twice daily. *Acta Ophthalmol Scand.* 2003; 81 (3): 242–6. doi: 10.1034/j.1600-0420.2003.00065.x
 63. Magacho L, Reis R, Shetty RK, Santos LC, Avila MP. Efficacy of latanoprost or fixed-combination latanoprost-timolol in patients switched from a combination of timolol and a nonprostaglandin medication. *Ophthalmology.* 2006; 113 (3): 442–5. doi: 10.1016/j.ophtha.2005.11.011
 64. Апостолова А.С. Сравнительное исследование эффективности препаратов Ксалаган и Ксалаком (Pfizer, США) в лечении псевдоэкссфолиативной глаукомы. *Офтальмологические ведомости.* 2013; 6 (3): 71–4. [Apostolova A.S. A comparative study of Xalatan and Xalacom (Pfizer, USA) efficacy in the treatment of pseudoexfoliative glaucoma. *Ophthalmology reports.* 2013; 6 (3): 71–4 (In Russ.)].
 65. Макогон С.И., Онищенко А.Л., Яценко Л.Л., Карманова О.А. Стартовая терапия в лечении впервые выявленной первичной глаукомы. *Национальный журнал глаукома.* 2018; 17 (2): 28–37. [Makogon S.I., Onishchenko A.L., Yatsenko L.L., Karmanova O.A. The efficacy of first-choice therapy in the treatment of newly diagnosed primary glaucoma. *Russian journal of glaucoma.* 2018; 17 (2): 28–37 (In Russ.)].
 66. Weinreb RN, Libermann J. Медикаментозное лечение глаукомы. VII Консенсус Всемирной глаукомной ассоциации. СПб.: Изд-во Н-Л; 2014. [Weinreb R.N., Libermann J. Drug treatment of glaucoma. The 7th Consensus of the World Glaucomatous Association. SPb.: Publishing House of NL; 2014 (In Russ.)].
 67. Макогон С.И., Макогон А.С. Особенности первичной и повторной инвалидности вследствие глаукомы у лиц старше трудоспособного возраста в Алтайском крае. *Российский офтальмологический журнал.* 2017; 10 (3): 42–8. [Makogon S.I., Makogon A.S. Primary and recurrent glaucoma-induced disability in senior working-age population in the Altai territory. *Russian ophthalmological journal.* 2017; 10 (3): 42–8 (In Russ.)]. doi: 10.21516/2072-0076-2017-10-3-42-48
 68. Онищенко А.Л., Исаков И.Н., Колбаско А.В., Макогон С.И. Стартовая комбинированная терапия первичной открытоугольной глаукомы. *Вестник офтальмологии.* 2019; 135 (2): 32–8. [Onishchenko A.L., Isakov I.N., Kolbasko A.V., Makogon S.I. Initial combination therapy for primary open-angle glaucoma *Vestnik oftal'mologii.* 2019; 135 (2): 32–8 (In Russ.)]. doi: 10.17116/oftalma201913502132

Вклад авторов в работу: С.Ю. Петров, О.И. Маркелова — сбор и анализ данных, написание и редактирование статьи.

Authors' contribution: S.Yu. Petrov, O.I. Markelova — data collection and analysis, writing and editing of the article.

Поступила: 17.07.2025. Переработана: 03.08.2025. Принята к печати: 04.08.2025

Originally received: 17.07.2025. Final revision: 03.08.2025. Accepted: 04.08.2025

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

Сергей Юрьевич Петров — д-р мед. наук, начальник отдела глаукомы, ORCID 0000-0001-6922-0464

Оксана Игоревна Маркелова — младший научный сотрудник отдела глаукомы, ORCID 0000-0002-8090-6034

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 the glaucoma department, ORCID 0000-0001-6922-0464

Oksana I. Markelova — junior researcher, glaucoma department, ORCID 0000-0002-8090-6034

For contacts: Petrov Sergey, glaucomatosis@gmail.com

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2025-18-4-196-200>



К 100-летию со дня рождения профессора Ю.З. Розенблюма (1925–2008)

О.В. Проскурина , Е.П. Тарутта, Е.Н. Иомдина

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

Статья посвящена 100-летию юбилею известного российского ученого-офтальмолога Юрия Захарьевича Розенблюма, его жизненному пути и основным научным достижениям.

Ключевые слова: Юрий Захарьевич Розенблюм; история офтальмологии; оптометрия; рефракция глаза; аккомодация; офтальмоэргономика

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Проскурина О.В., Тарутта Е.П., Иомдина Е.Н. К 100-летию со дня рождения профессора Юрия Захарьевича Розенблюма. Российский офтальмологический журнал. 2025; 18 (4): 196-200. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2025-18-4-196-200>

On the 100th anniversary of the birth of professor Yuri Z. Rosenblum

Olga V. Proskurina , Elena P. Tarutta, Elena N. Iomdina

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

The article is dedicated to the 100th anniversary of the famous Russian ophthalmologist Yuri Z. Rosenblum, his life path and main scientific achievements.

Keywords: Yuri Z. Rosenblum; history of ophthalmology; optometry; refraction; accommodation; ophthalmoeconomics

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

Financial disclosure: no authors have a financial interest in the presented materials and methods.

For citation: Proskurina O.V., Tarutta E.P., Iomdina E.N. On the 100th anniversary of the birth of professor Yuri Z. Rosenblum. Russian ophthalmological journal. 2025; 18 (4): 196-200 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2025-18-4-196-200>

30 октября 2025 г. профессору Ю.З. Розенблюму исполнилось бы 100 лет. Юрий Захарьевич Розенблюм — коллега, дорогой учитель, любимый шеф, уникальный и потрясающе эрудированный человек, выдающийся ученый, талантливый педагог, основатель отечественной оптометрической школы — важный для нашей жизни человек, которого нам очень не хватает.

Юрий Захарьевич родился 30 октября 1925 г. в Ленинграде. Связать свою жизнь с медицинской наукой ему было, вероятно, предначертано свыше. Он был врачом в третьем поколении. Его дед, Илья Романович Розенблюм, был земским врачом, и, судя по стихам Юрия Захарьевича (да, он писал прекрасные стихи!), он, по-видимому, принимал роды у его матери («Я боялся явиться на суетный свет, и щипцами из чрева ташил меня дед»). Отец, Захарий Ильич, был выдающимся врачом-терапевтом. Те, кто его знал, отмечают его широкую эрудицию и невероятную врачебную интуицию. Мать Юрия Захарьевича, Надежда Исаевна Михельсон, ученица великого Леона Абгаровича Орбели, была талантливым физиологом.

В 1948 г. Юрий Захарьевич, как когда-то и его отец, окончил Военно-медицинскую академию им. С.М. Кирова, и затем служил войсковым врачом в гарнизонных госпиталях.

Свою научную деятельность он начал позднее, на кафедре офтальмологии Военно-медицинской академии под руководством легенды отечественной офтальмологии — профессора Бориса Львовича Поляка (рис. 1). Вдохновленный идеями энтузиаста оптической коррекции — врача-офтальмолога и физика-оптика Ивана Павловича Кричагина, он подготовил кандидатскую диссертацию «Исследования некоторых современных методов определения астигматизма». Работа была защищена в 1961 г., в ней проявился острый ум и бесспорный исследовательский талант Юрия Захарьевича. Он предложил исследовать рефракцию глаза в состоянии равномерно-смешанного астигматизма — прием, ставший основой (классической) оптометрического исследования, который используют оптометристы всего мира. Тогда же Юрий Захарьевич предложил таблицу колец Ландольта с



Рис. 1. Ю.З. Розенблюм — сотрудник кафедры офтальмологии Военно-медицинской академии

Fig. 1. Yu.Z. Rosenblum — employee of chair of Ophthalmology of the Military Medical Academy

8 направлениями разрывов и геометрической прогрессией строк. В 1986 г. такой подход был включен в стандарты ISO.

С 1969 г. и почти до конца жизни Ю.З. Розенблюм работал в Московском НИИ глазных болезней им. Гельмгольца, бок о бок с проф. Э.С. Аветисовым, проф. С.Л. Шаповаловым, проф. Т.П. Кашенко.

В 1973 г. Э.С. Аветисовым и Ю.З. Розенблюмом была выпущена в свет новаторская для того времени книга «Вопросы офтальмологии в кибернетическом освещении». Эта книга описывает способы переработки информации в зрительной системе, распознавание зрительных образов, процессы регулирования в оптомоторных системах наведения и иных системах, обеспечивающих зрение, значение развиваемых представлений для трактовки вопросов патофизиологии глазных заболеваний и роли зрительных иллюзий в процессах управления машинами. В 1974 г. Юрий Захарьевич подготовил сборник «Проблема рефракции глаза» — уникальное издание, хорошо знакомое каждому офтальмологу, интересующемуся этим вопросом. Весьма популярные в то время сборники научных работ содержали чрезвычайно интересные научные статьи, некоторые из них сформировали наши нынешние представления об офтальмологии как о медицинской науке.

В 1976 г. под руководством проф. Э.С. Аветисова Юрий Захарьевич подготовил докторскую диссертацию «Адаптация к аметропиям и принципы их коррекции», где им был предложен и сформулирован функционально-возрастной подход к коррекции аметропии, который стал традиционным и общепринятым для отечественной офтальмологии. Такой подход базировался на закономерностях развития рефракции в течение жизни.

В книге воспоминаний о Ю.З. Розенблюме «Жизнь как поэма», изданной в 2014 г., редактор сухо пишет, что Юрий Захарьевич работал над диссертацией по классической схеме — усердно и систематически. Сам он говорил, что работал над диссертацией с «сумасшедшим интересом». Такую увлеченную работу, пожалуй, лучше всего иллюстрируют слова С.Л. Шаповалова, сказанные в той же книге: «Увлекался научными проблемами, как приключениями. Обладая огромной эрудицией, он пытался превратить научные исследования в роман».

В 1987 г. Ю.З. Розенблюм организовал Лабораторию офтальмоэргономики водительского труда. Однако круг изучаемых в лаборатории проблем оказался значительно шире и фактически охватывал все сферы трудовой деятельности человека. В лаборатории изучались условия работы при зрительно-напряженных видах труда, механизмы зрительного утомления и методы его профилактики, были сформулированы требования к органу зрения для лиц различных профессий. Эти требования вошли в соответствующие документы по профессиональному отбору. Описана новая форма патологии, возникающая при длительном зрительном перенапряжении, — профессиональная офтальмопатия, и разработаны методы ее профилактики и лечения.

В 1990 г. лаборатория была переименована в Лабораторию офтальмоэргономики и оптометрии (рис. 2).

Многие из научных исследований Юрия Захарьевича и его учеников были проведены в стенах этой лаборатории. Тогда же была написана книга «Оптометрия». До сегодняшнего дня она остается лучшим изданием по этой теме в России. Книга выдержала 3 издания и перекочевала в Интернет. Написанную Юрием Захарьевичем брошюру «Наши глаза и их помощники», рассчитанную «на массового читателя, владеющего знанием физики в объеме средней школы», молодые специалисты, делающие свои первые шаги в офтальмологии

и оптометрии, нередко используют в качестве стартового учебного пособия. Эта брошюра живо иллюстрирована, в том числе и собственными оригинальными рисунками автора (рис. 3).

Известный журнал «Вестник оптометрии» был основан в 2001 г. коллективом редакции под руководством проф. Ю.З. Розенблюма и проф. А.А. Киваева. Юрий Захаревич

до конца жизни оставался членом его редакционного совета. Сейчас членами редакционного совета являются его ученики — кандидаты медицинских наук У.В. Дядина и Н.П. Парфенова.

Термин «спектральная коррекция зрения» является авторской находкой Ю.З. Розенблюма. Ему принадлежала и идея разработки этого нового направления в офтальмо-

логии. Исследования проводились по поручению Минздрава СССР (сейчас это называют госзаданием) совместно с Институтом биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН и оптической фирмой «Лорнет-М». Со стороны лаборатории основными участниками этой работы были докт. мед. наук Т.С. Егорова и канд. мед. наук Е.В. Бора, в то время аспирантка, которые проводили зрительное тестирование образцов светофильтров. Со стороны Института биохимической физики участниками исследования были академик РАН М.А. Островский и докт. биол. наук П.П. Зак, со стороны «Лорнет-М» — П.Е. Голиков. Работа была доведена до логического завершения с получением патента и созданием пробного набора светофильтров, организацией их производства и изданием в 2005 г. книги «Спектральная коррекция зрения».

Профессором Ю.З. Розенблюмом подготовлено 8 докторов и 20 кандидатов наук. Многие хорошо известны своим весомым вкладом в научную и прикладную офтальмологию. Некоторые из диссертационных работ его учеников были настолько новаторскими для своего времени, что на них до сих пор ссылаются как на первоисточники. Это работа Е.В. Бора — первая по спектральной коррекции зрения; работа Н.П. Парфеновой, разъяснившая все про прогрессирующую оптическую коррекцию; работа О.Н. Онуфрийчука по рефрактогенезу астигматических глаз. Свою кандидатскую диссертацию



Рис. 2. Профессор Ю.З. Розенблюм с сотрудниками лаборатории офтальмоэргоники и оптометрии и отдела охраны зрения (внизу в центре — Ю.З. Розенблюм, во втором ряду слева направо — Т.С. Смирнова, Т.А. Корнюшина, Р.В. Самсоненко; в верхнем ряду слева направо — М.В. Максимова, Н.Ю. Кушнаревич, Н.В. Ходжабекян, Т.Н. Плисова, У.В. Дядина, А.А. Фейгин)

Fig. 2. Professor Yu.Z. Rosenblum with the staff of the ophthalmoeconomics and optometry laboratory and the vision protection department (bottom center — Yu.Z. Rosenblum, in the second row from left to right — T.S. Smirnova, T.A. Korniyushina, R.V. Samsonenko; in the top row from left to right — M.V. Maksimova, N.Yu. Kushnarevich, N.V. Khodzhabekyan, T.N. Plisova, U.V. Dyadina, A.A. Feigin)

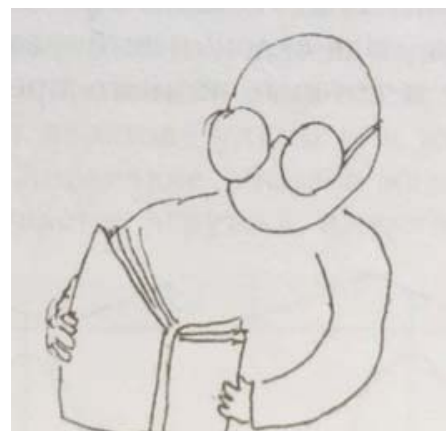
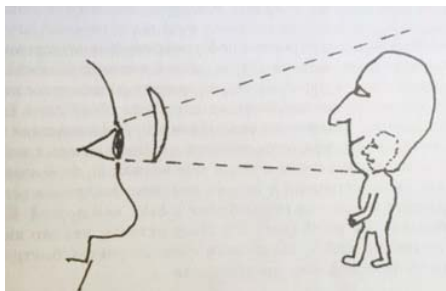


Рис. 3. Собственноручные иллюстрации Ю.З. Розенблюма к его книге «Наши глаза и их помощники»

Fig. 3. Illustrations by Yu.Z. Rosenblum for his book "Our eyes and their helpers"

проф. И.Б. Алексеев также подготовил под руководством Ю.З. Розенблюма. Юрием Захарьевичем создана Школа ученых-врачей-исследователей — специалистов в области коррекции зрения, которые успешно работали и продолжают работать в разных уголках нашей страны: это проф. В.М. Шелудченко (Москва), проф. А.-Г. Д. Алиев (Махачкала), проф. Г.И. Осипов (Новосибирск), проф. С.Г. Чернышева (Москва), докт. биол. наук Т.А. Корнюшина (Москва), докт. мед. наук Т.С. Егорова (Москва), канд. мед. наук О.Н. Онуфрийчук (Когалым, Санкт-Петербург), канд. мед. наук Т.Г. Тлупова (Нальчик), канд. мед. наук Н.П. Парфенова (Москва), канд. мед. наук У.В. Дядина (Москва), канд. мед. наук Н.Ю. Кушнаревич (Москва), докт. мед. наук О.В. Проскурина (Москва).

Юрием Захарьевичем была создана и другая школа — Московская школа оптометрии. Создание школы было продиктовано двумя приказами МЗ СССР: «Об утверждении положения о кабинете по оптометрии и фельдшере (меди-

цинской сестре) по оптометрии» (1983 г.) и «Об организации кабинетов сложной и специальной коррекции зрения» (1989 г.). Таким образом, в 1983 г., в том числе благодаря усилиям Ю.З. Розенблюма, в Советском Союзе впервые заговорили об оптометрии как об особой области знаний. Была предпринята первая осторожная попытка создать службу оптометрии в Советском Союзе. Кроме московской школы, оптометристы готовились в школах оптометрии в Самаре, Нижнем Новгороде, Красноярске и Санкт-Петербурге. Московская школа оптометрии на базе МНИИ ГБ им. Гельмгольца заработала в 1986 г. Юрий Захарьевич сформировал высококвалифицированную команду преподавателей — оптиков и врачей-офтальмологов, что позволило ежедневно очно в течение 3,5 месяцев обучать 4 группы слушателей. Учебный процесс шел очень активно, готовились курсовые работы, сдавались экзамены, вручались дипломы. Все это успешно работало потому, что Юрию Захарьевичу были свойственны недюжинные и, на первый взгляд, незамет-

ные организаторские способности. Кстати, задачи, придуманные Юрием Захарьевичем для школы оптометрии и написанные его рукой на небольших карточках, до сих пор используются в обучении ординаторов, аспирантов и врачей-курсантов постдипломного повышения квалификации.

Сам Юрий Захарьевич с большим удовольствием и азартом участвовал в учебном процессе. На его занятия под любым предлогом пытались проникнуть ординаторы, аспиранты и даже сотрудники института. Успех школы оптометрии заключался еще и в том, что Юрий Захарьевич умел просто сказать о сложных вещах, а его лекции и в особенности практические занятия были необычайно увлекательными.

Но законодательство менялось, и в 2004 г. школа выпустила последних слушателей. Однако до конца жизни Юрий Захарьевич не оставлял попыток наладить подготовку специалистов в области оптометрии, а также настойчиво пропагандировал знания в области коррекции зрения среди врачей-офтальмологов. Именно проблемам коррекции зрения посвящены его многочисленные лекции и научные доклады. Последние отличались остротой темы и неординарным взглядом исследователя. Вот лишь некоторые темы его последних выступлений: «Временная коррекция зрения», «Есть ли у очков будущее?», «Хроматическая коррекция зрения», «Разрешающая способность человеческого глаза» — доклад, построенный в форме вопросов, “Computer diagnostics of diplopia” (XXIX Международный офтальмологический конгресс, 2002 г., Сидней, Австралия), “A two-year follow-up study of refraction, accommodation and axial length of schoolchildren in the far north region” (Международная конференция по миопии, 2004 г., Кембридж, Велико-

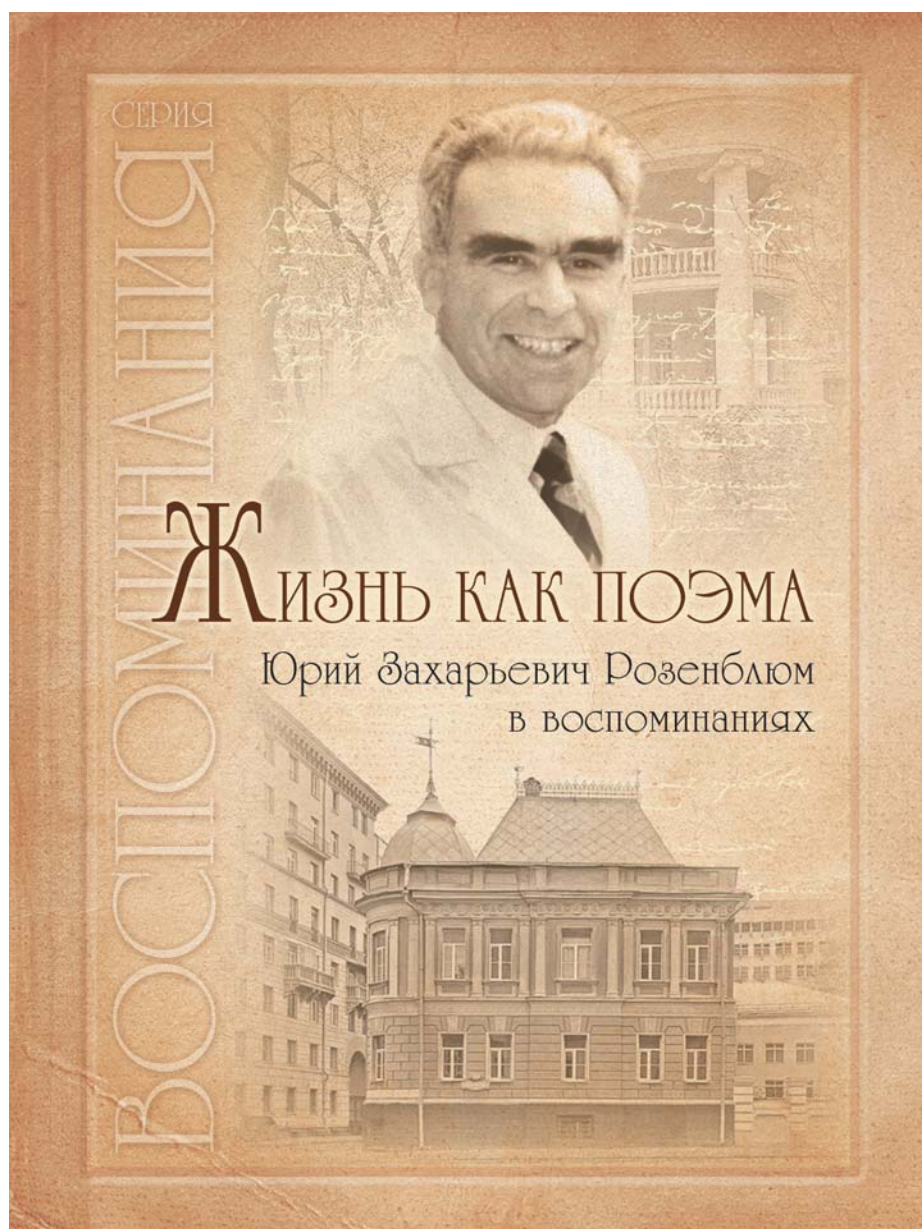


Рис. 4. Обложка книги воспоминаний о профессоре Ю.З. Розенблюме (2014 г.)
Fig. 4. Cover of the book of memoirs about Professor Yu.Z. Rosenblum (2014)

британия). Юрий Захарьевич был хорошо известен за рубежом. Его часто приглашали с лекциями и выступлениями. В его известности за рубежом часто убеждались наши сотрудники, участвовавшие в международных конференциях. Когда зарубежные коллеги слышали название Института Гельмгольца, они неизменно вспоминали Э.С. Аветисова и Ю.З. Розенблюма.

Свой последний доклад он сделал на конференции, посвященной юбилею профессора Э.С. Аветисова, которая проходила в сентябре 2007 г. в Москве. Доклад назывался «Перспективы развития оптометрии»; в нем Юрий Захарьевич наметил 9 направлений, по которым будет развиваться оптическая коррекция. С тех пор прошло 18 лет, некоторые из этих направлений стали нашей повседневной практикой.

Научная и практическая деятельность Юрия Захарьевича была на стыке офтальмологии и оптометрии. Он с одинаковым интересом участвовал в форумах Всемирного совета по оптометрии и офтальмологических конференциях и конгрессах в разных уголках мира, удачно сочетая свою страсть к науке о зрении и к путешествиям.

Еще одной страстью Юрия Захарьевича было сложение «стихов для чтения вслух». Одни стихи он посвящал своим родным, друзьям, коллегам — Э.С. Аветисову: «Мелькают съезды, пленумы, конгрессы, вы всюду там, где блеск идей и стран: от Риги, Акапулько до Одессы, от *Place Concord* до озера Севан»; Р.А. Гундоровой: «Возникла школа в вашей власти, в ней больше мужиков, чем жен, в ней каждый — личность, каждый — мастер, и каждый в вас чуть-чуть влюблен»; и даже диссертантам («диссертанты, диссертанты из Кавказа, из Москвы... Воспоем же их таланты и сациви, и пловы»). Другие были навеяны путешествиями («Голландия, вся плоская, как блин, и древняя, как Лейденская банка. Мой пароход — плавучий исполин, каналы, словно Мойка и Фонтанка»), событиями в стране и мире, размышлениями о жизни («Мы дышим ожиданьем чуда и ищем, кто б его принес: Конфуций, Маркс, Егова, Будда, или Чумак, или Христос»). Стихи объединены в два сборника. Первый — «Стихи для чтения вслух» — вышел в 1995 г., второй — «Круги

общения» — в 2003 г. Этот сборник Юрий Захарьевич в шутку называл старыми песнями на новый лад. Большое число стихотворений Юрий Захарьевич посвятил науке о зрении, «единоизбранной богине» — своей профессии. Недаром замечательная книга воспоминаний друзей и коллег Юрия Захарьевича была названа «Жизнь как поэма» (рис. 4).

Моя профессия

Мы однолюбы в медицине,
Великой страстью зажжены,
Единоизбранной богине,
Покуда дышим, мы верны.

Ее мы любим в самой сути —
И ас, и свежий ученик,
Идем к больным, чтобы вернуть им
И прелесть звезд, и мудрость книг.

И все, что только заблестело
На горизонте от наук,
Мы раньше всех пустили в дело:
И лазер-луч, и ультразвук.

Плывем мы в те края и эти,
Куда не плавал Магеллан,
Средь эскулапов на планете
Мы самый дружноспетый клан!

Мы фантазеры в вечном беге,
Хотим мы счастья смертным всем,
Недаром были нам коллеги
И Конан Дойл, и Сунь Ятсен.

Спросите, кто мы. Мы ответим,
Здравши кончик бороды:
«Мы оф-таль-мо-ло-ги», и этим
Безумной гордостью горды.

Вклад авторов в работу: О.В. Проскурина — сбор материала, написание статьи; Е.П. Тарутта — редактирование статьи; Е.Н. Иомдина — идея публикации, редактирование и финальная подготовка статьи к публикации.

Authors' contribution: O.V. Proskurina — data collection, writing of the article, E.P. Tarutta — editing of the article, E.N. Iomdina — idea of the publication, editing and final preparation of the article for publication.

Поступила: 16.06.2025. Переработана: 30.06.2025. Принята к печати: 01.07.2025

Originally received: 16.06.2025. Final revision: 30.06.2025. Accepted: 01.07.2025

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

Ольга Владимировна Проскурина — д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник отдела патологии рефракции, бинокулярного зрения и офтальмоэргономики, ORCID 0000-0002-2496-2533

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

Елена Наумовна Иомдина — д-р биол. наук, главный научный сотрудник отдела патологии рефракции, бинокулярного зрения и офтальмоэргономики, ORCID 0000-0001-8143-3606

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

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

Olga V. Proskurina — Dr. of Med. Sci., leading researcher, department of refraction pathology, binocular vision and ophthalmoeconomics, ORCID 0000-0002-2496-2533

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

Elena N. Iomdina — Dr. of Biol. Sci., professor, principal researcher, department of refraction pathology, binocular vision and ophthalmoeconomics, ORCID 0000-0001-8143-3606

For contacts: Olga V. Proskurina, proskourina@mail.ru