

ADT 14/3
AKB. RESURS MARK

ВЕСТНИК ОФТАЛЬМОЛОГИИ

Том 137 • №4 • 2021
Издается с 1884 г.



ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ТРАНСФОРМАЦИЯ НЕВУСА ХОРИОИДЕИ В МЕЛАНОМУ

ВИСКОДИСЕКЦИЯ С КОНТРАСТИРОВАНИЕМ ЭПИРЕТИНАЛЬНЫХ МЕМБРАН В ХИРУРГИИ
ПРОЛИФЕРАТИВНОЙ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ

ЭЛЕКТРОРЕТИНОГРАФИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ СЕТЧАТКИ ПОСЛЕ
ИНДУКЦИИ АТРОФИИ РЕТИНАЛЬНОГО ПИГМЕНТНОГО ЭПИТЕЛИЯ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

РОЛЬ ХЕМОКИНОВ КЛАССОВ СХС И СС У БОЛЬНЫХ С УВЕАЛЬНОЙ МЕЛАНОМОЙ

ОПТИМИЗАЦИЯ РАСЧЕТА ИНТРАОКУЛЯРНЫХ ЛИНЗ ПРИ ПСЕВДОЭКСФОЛИАТИВНОМ
СИНДРОМЕ

АНАЛИЗ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО ЗНАЧЕНИЯ GWAS-ЗНАЧИМОГО ДЛЯ ПЕРВИЧНОЙ
ОТКРЫТОУГОЛЬНОЙ ГЛАУКОМЫ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА *CDKN2B-AS1*
(IN SILICO ИССЛЕДОВАНИЕ)

КОНФОКАЛЬНАЯ МИКРОСКОПИЯ РОГОВИЦЫ У ПАЦИЕНТОВ С ВИХРЕВИДНОЙ
КЕРАТОПАТИЕЙ ПРИ БОЛЕЗНИ ФАБРИ

ПЕРВЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКОГО АНАЛИЗА ПОСТКОВИДНОЙ
ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ НЕВРОПАТИИ

ОСОБЕННОСТИ ВЕНОЗНОГО КРОВОТОКА В СОСУДАХ ГЛАЗА ПРИ АКТИВНОЙ РЕТИНОПАТИИ
НЕДОНОШЕННЫХ

МОРФОЛОГИЯ НАРУЖНЫХ РЕТИНАЛЬНЫХ ТУБУЛЯЦИЙ В ИСХОДЕ ВЛАЖНОЙ ФОРМЫ
ВОЗРАСТНОЙ МАКУЛЯРНОЙ ДЕГЕНЕРАЦИИ ПО ДАННЫМ ОПТИЧЕСКОЙ КОГЕРЕНТНОЙ
ТОМОГРАФИИ С ФУНКЦИЕЙ АНГИОГРАФИИ

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА ОФТАЛЬМОФЕРОН ПРИ КОНЬЮНКТИВИТАХ,
АССОЦИИРОВАННЫХ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ И ТУБЕРКУЛЕЗОМ

60:40

ЛЕЧИТЬ ДАЛЬНОВИДНО



Возможность улучшения зрения с помощью проактивного дозирования в режиме «лечить и увеличивать интервал»¹

В исследовании **ALTAIR** к 96-й неделе:

- До **60%** пациентов достигли интервала между инъекциями **≥12 недель**^{1,2}
- У **>40%** пациентов был достигнут интервал между инъекциями **16 недель**²

Литература: 1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Эйлеа® (ЛП-003544 от 17.07.2020). 2. Ohji M, Ayame A, Takahashi K, Kobayashi M, Terano Y. Two different treat-and-extend dosing regimens of intravitreal aflibercept in Japanese patients with wet age-related macular degeneration: 96-week results of the ALTAIR study. Abstract and presentation: EURETINA 2018. Free Paper Sessions; September 2018; Vienna, Austria.

ЭЙЛЕА® Торговое наименование препарата: Эйлеа®. Международное непатентованное наименование: Афлиберцепт / Aflibercept. Лекарственная форма: раствор для внутриглазного введения. 1 мл препарата содержит 40 мг афлиберцепта. **Показания к применению** Препарат Эйлеа® показан взрослым пациентам для лечения: неоваскулярной («влажной» формы) возрастной макулярной дегенерации («влажной» формы ВМД); снижения остроты зрения, вызванного макулярным отеком вследствие окклюзии вен сетчатки (центральной вены (ОЦВС) или ее ветвей (ОВЦВС)); снижения остроты зрения, вызванного диабетическим макулярным отеком (ДМО); снижения остроты зрения, вызванного миопической хориоидальной неоваскуляризацией (миопической ХНВ). **Противопоказания** Повышенная чувствительность к афлиберцепту или любому другому компоненту, входящему в состав препарата; активная или подозреваемая интра- или периокулярная инфекция; активное тяжелое внутриглазное воспаление; беременность и период грудного вскармливания, за исключением случаев, когда потенциальная польза для матери превышает потенциальный риск для плода; возраст до 18 лет. **С осторожностью** При лечении пациентов с плохо контролируемой глаукомой (не следует вводить препарат Эйлеа® при внутриглазном давлении ≥ 30 мм рт. ст.); у пациентов, перенесших инсульт, транзиторную ишемическую атаку или инфаркт миокарда в течение последних 6 месяцев (при лечении ОЦВС, ОВЦВС, ДМО или миопической ХНВ); у пациентов с факторами риска нарушения целостности пигментного эпителия сетчатки. **Способ применения и дозы** Препарат Эйлеа® предназначен только для введения в стекловидное тело. Содержимое флакона следует использовать только для одной инъекции. Препарат Эйлеа® должен вводить только врач, имеющий соответствующую квалификацию и опыт интравитреальных инъекций. Рекомендованная доза препарата Эйлеа® составляет 2 мг афлиберцепта, что эквивалентно 50 мкл раствора. Подробная информация о способе применения и дозы, а также о частоте инъекций содержится в полной версии инструкции препарата Эйлеа®. **Побочное действие** Наиболее распространенные нежелательные реакции включали субконъюнктивальное кровоизлияние, снижение остроты зрения, боль в глазу, катаракту, повышение внутриглазного давления, отслойку стекловидного тела и плавающие помутнения стекловидного тела. **Частота:** разрыв пигментного эпителия сетчатки*, отслойка пигментного эпителия сетчатки, дегенерация сетчатки, кровоизлияния в стекловидное тело, кортикальная катаракта, ядерная катаракта, субкапсулярная катаракта, эрозия роговицы, микроэрозии роговицы, затуманивание зрения, боль в месте введения, чувство инородного тела в глазу, слезотечение, отек века, кровоизлияния в месте введения, точечный кератит, инъекция конъюнктивы век, инъекция конъюнктивы глазного яблока. *Состояния, связанные, как известно, с «влажной» формой ВМД. Наблюдались только в исследованиях с «влажной» формой ВМД. Регистрационный номер: ЛП-003544. Актуальная версия инструкции от 17.07.2020. **Наименование и адрес юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение:** Байер АГ, Лeverкузен, Германия. **Производитель (Выпускающий контроль качества):** Байер АГ, Берлин, Германия.

Отпускается по рецепту. Подробная информация содержится в инструкции по применению.

АО «БАЙЕР», 107113, Россия, Москва,
Ул. 3-я Рыбинская д.18, стр.2
Тел: +7 (495) 234 20 00
www.bayer.ru
PP-EVL-RU-0060-1

ЭЙЛЕА®
(афлиберцепт для интравитреальных инъекций)

ИЮЛЬ—АВГУСТ

ВЕСТНИК ОФТАЛЬМОЛОГИИ

4'2021

Том 137

Двухмесячный
научно-практический
журнал

(Russian Annals of Ophthalmology)

Издаётся с 1884 г.

«Вестник офтальмологии» — научно-практический рецензируемый медицинский журнал. Выходит 6 раз в год. Издаётся с 1884 г.

«Vestnik oftalmologii» (Russian Annals of Ophthalmology) is a bimonthly peer-reviewed medical journal published by MEDIA SPHERA Publishing Group. Founded in 1884.

Журнал представлен в следующих международных базах данных и информационно-справочных изданиях: РИНЦ (Российский индекс научного цитирования), Web of Science (Russian Science Citation Index — RSCI), Scopus, PubMed/Medline, Index Medicus, Current Work in the History of Medicine, Chemical Abstracts, Helminthological Abstracts, Dokumentation Arbeitsmedizin, International Aerospace Abstracts, EBSCOhost, Ulrich's Periodicals Directory, Google Scholar.

Издательство «Медиа Сфера»:

127238 Москва,
Дмитровское ш., д. 46, корп. 2, этаж 4
Тел.: +7 (495) 482-4329
Факс: +7 (495) 482-4312
e-mail: info@mediasphera.ru
www.mediasphera.ru
Отдел рекламы: +7 (495) 482-06-04
e-mail: reklama@mediasphera.ru
Отдел подписки: +7 (495) 482-53-36
e-mail: zakaz@mediasphera.ru

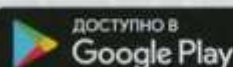
Адрес для корреспонденции:

127238 Москва, а/я 54, «Медиа Сфера»

Адрес редакции:

119021 Москва, ул. Россолимо,
д. 11/АБ, ФГБНУ НИИ ГБ
Тел.: +7 (499) 110-45-45 (доб.21-48)
e-mail: vestnik.oftalmologii@gmail.com
Зав. редакцией Н.П. Соловьева

Оригинал-макет изготовлен
издательством «Медиа Сфера»
Компьютерный набор и верстка:
О.В. Ненашева, В.В. Карасева



Подписной индекс по каталогу «Почты России» ПМ005

Подписано в печать 17.08.21
Формат 60×90 1/8. Тираж 2500 экз.
Усл. печ. л. 19. Заявл. 21-Z-1252
Отпечатано в ООО «МЕДИАКОЛОР»

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Главный редактор С.Э. АВETИСОВ, акад. РАН, д.м.н., проф.

Заместитель главного редактора В.М. ШЕЛУДЧЕНКО, д.м.н., проф.

Заместитель главного редактора М.Н. ИВАНОВ, д.м.н.

Ответственный секретарь Н.Л. ШЕРЕМЕТ, д.м.н.

М.М. БИКБОВ, д.м.н., проф. (Уфа)

Э.В. БОЙКО, д.м.н., проф. (Санкт-Петербург)

А.Ф. БРОВКИНА, акад. РАН, проф. (Москва)

М.В. БУДЗИНСКАЯ, д.м.н. (Москва)

М.Р. ГУСЕВА, д.м.н., проф. (Москва)

Е.А. ЕГОРОВ, д.м.н., проф. (Москва)

В.П. ЕРИЧЕВ, д.м.н., проф. (Москва)

Т.П. КАЩЕНКО, д.м.н., проф. (Москва)

И.Е. ПАНОВА, д.м.н., проф. (Санкт-Петербург)

Н.К. СЕРОВА, д.м.н., проф. (Москва)

В.В. СТРАХОВ, д.м.н., проф. (Ярославль)

Е.П. ТАРУТТА, д.м.н., проф. (Москва)

С.И. ХАРЛАП, д.м.н. (Москва)

А.Г. ШУКО, д.м.н., проф. (Иркутск)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

А.-Г.Д. АЛИЕВ, д.м.н., проф. (Махачкала)

Л.И. БАЛАШЕВИЧ, д.м.н., проф. (Санкт-Петербург)

Д. ВЭРИТИ, д-р медицины, консультант (Лондон, Великобритания)

М.Л. ДВАЛИ, д.м.н., проф. (Тбилиси, Грузия)

Ч.Д. ДЖАРУЛЛА-ЗАДЕ, д.м.н., проф. (Баку, Азербайджан)

Ю.А. ИВАНИШКО, д.м.н., проф. (Ростов-на-Дону)

Л.А. КАТАРГИНА, д.м.н., проф. (Москва)

Н.И. КУРЫШЕВА, д.м.н., проф. (Москва)

Л.К. МОШЕТОВА, д.м.н., проф., акад. РАН (Москва)

М.А. МЕДВЕДЕВ, д.м.н., проф. (Бишкек, Кыргызстан)

Ш. МЕЛАМЕД, д.м.н., проф. (Тель-Авив, Израиль)

В.В. НЕРОЕВ, акад. РАН, проф. (Москва)

Н.В. ПАСЕЧНИКОВА, д.м.н., проф. (Одесса, Украина)

А.Н. САМОЙЛОВ, д.м.н., проф. (Казань)

В. ЯШИНСКАС, д.м.н., проф. (Каунас, Литва)

Решением Высшей аттестационной комиссии (ВАК) Министерства образования и науки РФ журнал «Вестник офтальмологии» включен в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых рекомендована публикация основных результатов диссертационных исследований на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Точка зрения авторов может не совпадать с мнением редакции. К публикации принимаются только статьи, подготовленные в соответствии с правилами для авторов. Направляя статью в редакцию, авторы принимают условия договора публичной оферты. С правилами для авторов и договором публичной оферты можно ознакомиться на сайте: www.mediasphera.ru. Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения издателя — издательства «Медиа Сфера».

Уважаемые авторы!

Редакция журнала оставляет за собой право изменять название статьи, руководствуясь задачами, поставленными авторами в тексте.

JULY—AUGUST

Russian Annals of Ophthalmology

4'2021

Vol. 137

Bi-monthly
fundamental and practical
journal
Founded in 1884

“Vestnik oftalmologii” (Russian Annals of Ophthalmology) is a bimonthly peer-reviewed medical journal published by MEDIA SPHERA Publishing Group. Founded in 1884.

Journal is indexed in: Web of Science (Russian Science Citation Index — RSCI), Scopus, PubMed/Medline, Index Medicus, Current Work in the History of Medicine, Chemical Abstracts, Helminthological Abstracts, Dokumentation Arbeitsmedizin, International Aerospace Abstracts, EBSCOhost, Ulrich's Periodicals Directory, Google Scholar.

«MEDIA SPHERA» Publishing Group:

Dmitrovskoe sh. 46-2, floor 4, Moscow,
127238 Russia
Tel. +7 (495) 482-43-29
Fax: +7 (495) 482-43-12
E-mail: info@mediasphera.ru
www.mediasphera.ru

Correspondence address:

“Media Sphera”
Moscow, P.O. Box 54, 127238, Russia

Advertising department: +7 (495) 482-06-04
E-mail: reklama@mediasphera.ru
Subscription department: +7 (495) 482-53-36
E-mail: zakaz@mediasphera.ru

Address of the editorial office:

119021, Russia, Moscow, 11/AB Rossolimo St.
FSBIS “Research Institute of Eye Diseases”
Tel.: +7 (499) 110-45-45 (ex. 21-48)
e-mail: vestnik.ofthalmologii@gmail.com
Managing editor: N.P. Solov'eva

Art and Layout: «MEDIA SPHERA»
Publishing Group

EDITORIAL BOARD:

Editor-in-Chief S.E. Avetisov, acad. of RAS, MD, PhD, professor

Deputy Editor-in-Chief V.M. SHELUDCHENKO, MD, PhD, professor

Deputy Editor-in-Chief M.N. IVANOV, MD, PhD

Responsible secretary N.L. SHEREMET, MD, PhD

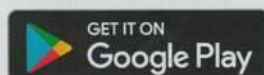
M.M. BIKBOV, MD, PhD, professor (Ufa)
E.V. BOYKO, MD, PhD, professor (Saint-Petersburg)
A.F. BROVKINA, acad. of RAS, professor (Moscow)
M.V. BUDZINSKAYA, MD, PhD (Moscow)
M.R. GUSEVA, MD, PhD, professor (Moscow)
E.A. EGOROV, MD, PhD, professor (Moscow)
V.P. ERICHEV, MD, PhD, professor (Moscow)
T.P. KASHCHENKO, MD, PhD, professor (Moscow)
I.E. PANOVA, MD, PhD, professor (Saint-Petersburg)
N.K. SEROVA, MD, PhD, professor (Moscow)
V.V. STRAKHOV, MD, PhD, professor (Yaroslavl)
E.P. TARUTTA, MD, PhD, professor (Moscow)
S.I. KHARLAP, MD, PhD (Moscow)
A.G. SHCHUKO, MD, PhD, professor (Irkutsk)

EDITORIAL COUNCIL:

A.-G.D. ALIEV, MD, PhD, professor (Makachkala)
L.I. BALASHEVICH, MD, PhD, professor (Saint-Petersburg)
D. VERITY, MD, PhD, consultant (London, United Kingdom)
M.L. DVALI, MD, PhD, professor (Tbilisi, Georgia)
Ch.D. JARULLA-ZADE, MD, PhD, professor (Baku, Azerbaijan)
YU.A. IVANISHKO, MD, PhD, professor (Rostov-on-Don)
L.A. KATARGINA, MD, PhD, professor (Moscow)
N.I. KURYSHEVA, MD, PhD, professor (Moscow)
L.K. MOSHETOVA, professor, acad. of RAS (Moscow)
M.A. MEDVEDEV, MD, PhD, professor (Bishkek, Kyrgyzstan)
SH. MELAMED, MD, PhD, professor acad. of RAS (Tel Aviv, Israel)
V.V. NEROEV, acad. of RAS, professor (Moscow)
N.V. PASECHNIKOVA, MD, PhD, professor (Odessa, Ukraine)
A.N. SAMOYLOV, MD, PhD, professor (Kazan)
V. YASHINSKAS, MD, PhD, professor (Kaunas, Lithuania)

As decreed by the State Commission for Academic Degrees and Titles of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation, the Russian Annals of Ophthalmology has been included into the List of leading peer-reviewed journals issued in Russia and recommended for publishing the principal data of thesis papers by academic degree applicants.

The Editorial Board is not responsible for the content of advertising materials. Editorial opinion does not always coincide with the opinion of the authors. Only the articles prepared according to the authors' guidelines are accepted for publication. Submitting an article to the editorial board the authors accept the terms and conditions of the public offer agreement. Authors' guidelines and public offer agreement may be found on the web-site: www.mediasphera.ru. Complete or partial reproduction of the materials is allowed only by written permission of the Publisher — MEDIA SPHERA Publishing Group.



ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Бровкина А.Ф., Стоюхина А.С., Мусаткина И.В. Трансформация невуса хориоидеи в меланому	5
Петрачков Д.В., Будзинская М.В., Матющенко А.Г., Сидамонидзе А.Л., Филиппов В.М. Вискодиссекция с контрастированием эпиретинальных мембран в хирургии пролиферативной диабетической ретинопатии	18
Нероев В.В., Нероева Н.В., Зуева М.В., Катаргина Л.А., Цапенко И.В., Илюхин П.А., Лосанова О.А., Кармокова А.Г., Рогов С.В. Электроретинографические признаки ремоделирования сетчатки после индукции атрофии ретинального пигментного эпителия в эксперименте	24
Мякошина Е.Б., Куликова И.Г., Балацкая Н.В., Катаргина Л.А., Саакян С.В. Роль хемокинов классов СХС и СС у больных с увеальной меланомой	31
Белов Д.Ф., Потемкин В.В., Николаенко В.П. Оптимизация расчета интраокулярных линз при псевдоэкзофальтивном синдроме	38
Елисеева Н.В., Пономаренко И.В., Чурносоев М.И. Анализ функционального значения GWAS-значимого для первичной открытоугольной глаукомы полиморфизма гена <i>CDKN2B-AS1</i> (in silico исследование)	43
Исмаилова Д.С., Митичкина Т.С., Тао Е.А., Моисеев А.С. Конфокальная микроскопия роговицы у пациентов с вихревидной кератопатией при болезни Фабри	51
Аветисов С.Э., Сурнина З.В., Ахмеджанова Л.Т., Георгиев С. Первые результаты клинико-диагностического анализа постковидной периферической невропатии	58
Трифаненкова И.Г., Терещенко А.В., Ерохина Е.В. Особенности венозного кровотока в сосудах глаза при активной ретинопатии недоношенных	65
Курышева Н.И., Перерва О.А., Иванова А.А. Морфология наружных ретинальных тубуляций в исходе влажной формы возрастной макулярной дегенерации по данным оптической когерентной томографии с функцией ангиографии	72
Мордык А.В., Багшиева Н.В., Небесная Е.Ю., Хлебцова Н.В., Ситникова С.В., Нестерова К.И., Трухан Д.И., Моисеева М.В. Опыт применения препарата Офальмоферон при конъюнктивитах, ассоциированных с ВИЧ-инфекцией и туберкулезом	82

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Митичкина Т.С., Воронин Г.В., Буятова Л.Р., Асламазова А.Э. Возможности повышения переносимости контактной коррекции при кератоконусе (клиническое наблюдение) ...	90
Шаймова В.А., Носуль Ю.В., Кучильдина С.Х., Куликов А.Н., Мальцев Д.С., Шаймов Т.Б., Шаймов Р.Б., Головнева Е.С., Кравченко Т.Г., Холопова А.Ю., Ермилов В.В., Бердников Р.Б. Ретролентальный амилоидоз стекловидного тела (клиническое наблюдение)	98

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

Булгар С.Н., Ахметшин Р.Ф., Абдулаева Э.А., Ризванов А.А. COVID-19: возможен ли путь передачи через глаза?	104
Матющенко 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	110
Черданова В.Р., Потешкин Ю.Е. Моноклональные антитела в лечении эндокринной офтальмопатии	116
Тарасенков А.О. Классификация, диагностика и лечение ювенильной глаукомы	123
Труфанов С.В., Шахбазян Н.П., Зайцев А.В., Резинова В.Н. Хирургические методы лечения инфекционных кератитов	128
Чехонин Е.С., Файзрахманов Р.Р., Суханова А.В., Босов Э.Д. Анти-VEGF-препараты в лечении диабетической ретинопатии	136
Шурыгина М.Ф., Хотеева А.М. Диагностика наследственных дистрофий сетчатки с позиций генной терапии	145

ORIGINAL ARTICLES

<i>Brovkina A.F., Stoyukhina A.S., Musatkina I.V.</i> Transformation of choroidal nevus into melanoma	5
<i>Petrachkov D.V., Budzinskaya M.V., Matyushchenko A.G., Sidamonidze A.L., Filippov V.M.</i> Viscodissection with staining of epiretinal membranes in surgery of proliferative diabetic retinopathy	18
<i>Neroev V.V., Neroeva N.V., Zueva M.V., Katargina L.A., Tsapenko I.V., Ilyukhin P.A., Losanova O.A., Karmokova A.G., Rogov S.V.</i> Electroretinographic signs of retinal remodeling after experimental induction of retinal pigment epithelium atrophy	24
<i>Myakoshina E.B., Kulikova I.G., Balatskaya N.V., Katargina L.A., Saakyan S.V.</i> The role of CXCL and CC chemokines in patients with uveal melanoma	31
<i>Belov D.E., Potemkin V.V., Nikolaenko V.P.</i> Optimization of intraocular lens power calculation in pseudoexfoliation syndrome	38
<i>Eliseeva N.V., Ponomarenko I.V., Churnosov M.I.</i> Analysis of the functional role of polymorphism in the <i>CDKN2B-AS1</i> gene GWAS-significant for primary open-angle glaucoma (an <i>in-silico</i> study)	43
<i>Ismailova D.S., Mitichkina T.S., Tao E.A., Moiseev A.S.</i> Corneal confocal microscopy in Fabry patients with cornea verticillata	51
<i>Avetisov S.E., Surmina Z.V., Ahmedzhanova L.T., Georgiev S.</i> First results of clinical diagnostic analysis of post-COVID peripheral neuropathy	58
<i>Trifanenkova I.G., Tereshchenko A.V., Erokhina E.V.</i> Venous blood flow in ocular vessels of patients with active retinopathy of prematurity	65
<i>Kuryshcheva N.I., Pererva O.A., Ivanova A.A.</i> Morphology of outer retinal tubulations in the outcome of exudative age-related macular degeneration according to optical coherence tomography angiography	72
<i>Mordyk A.V., Bagisheva N.V., Nebesnaya E.Yu., Khlebova N.V., Sitnikova S.V., Nesterova K.I., Trukhan D.I., Moiseeva M.V.</i> The use of the medicine Ophthalmoferon for the treatment of conjunctivitis in patients with HIV-infection and tuberculosis	82

GUIDELINES FOR PRACTITIONER

<i>Mitichkina T.S., Voronin G.V., Bunyatova L.R., Aslamazova A.E.</i> Possibilities of increasing contact lens tolerance in keratoconus (a clinical case study)	90
<i>Shaimova V.A., Nasul Yu.V., Kuchkildina S.Kh., Kulikov A.N., Maltsev D.S., Shaimov T.B., Shaimov R.B., Golovneva E.S., Kravchenko T.G., Kholopova A.Yu., Ermilov V.V., Berdnikov R.B.</i> Retrolental amyloidosis of the vitreous body (case study)	98

LITERATURE REVIEWS

<i>Bulgar S.N., Akhmetshin R.F., Abdulaeva E.A., Rizvanov A.A.</i> COVID-19: is transmission through eye contact possible?	104
<i>Matyushchenko A.G., Budzinskaya M.V., Petrachkov D.V.</i> Modern understanding of structural and biochemical characteristics of the vitreous in eyes with normal and increased axial length	110
<i>Cheredanova V.R., Poteshkin Y.E.</i> Monoclonal antibodies in the treatment of thyroid eye disease	116
<i>Tarasenkov A.O.</i> Classification, diagnosis and treatment of juvenile glaucoma	123
<i>Trufanov S.V., Shakhbazyan N.P., Zaitsev A.V., Rozhnova V.N.</i> Surgical management of infectious keratitis	128
<i>Chekhonin E.S., Fayzrakhmanov R.R., Sukhanova A.V., Bosov E.D.</i> Anti-VEGF therapy for diabetic retinopathy	136
<i>Shurygina M.F., Khoteeva A.M.</i> Diagnostics of inherited retinal degenerations by gene therapy	145

Трансформация невуса хориоидеи в меланому

© А.Ф. БРОВКИНА¹, А.С. СТОЮХИНА², И.В. МУСАТКИНА³

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней», Москва, Россия;

³ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина» Департамента здравоохранения Москвы, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Риск развития меланомы хориоидеи из предсуществующего невуса хориоидеи (НХ) колеблется в пределах 0,78–7%. Отсутствие общепринятой единой терминологии и четких диагностических критериев, характеризующих маленькую меланому *de novo* и необычный НХ, порой затрудняют выбор лечения и прогнозирование будущего больного.

Цель исследования. Изучить особенности клинической картины и роль визуализирующих методов исследования в диагностике трансформации прогрессирующего НХ в меланому.

Материал и методы. Проанализированы клиническая картина и результаты визуализирующих методов исследования 11 больных с первоначальными диагнозами невус хориоидеи ($n=3$) и прогрессирующий невус хориоидеи ($n=8$).

Результаты и обсуждение. В процессе обследования и наблюдения у семи пациентов диагностирована меланوما, развившаяся из НХ (в двух случаях подтверждено гистологически). Сроки трансформации НХ в меланому — от 4 до 13 лет с медианой 5 [4; 12] лет. У двух больных диагностирована первичная меланнома (меланомы *de novo*), прогрессирующий НХ — также у двух больных. При прогрессирующих НХ, трансформирующихся в меланому, зрительные расстройства появились в срок от 6 мес до 13 лет у шести из семи пациентов. Исходная проминенция прогрессирующих НХ при первом посещении — $1,9 \pm 0,68$ мм (от 0,9 до 2,67 мм), на момент диагностики меланомы из невуса — $2,52 \pm 0,99$ мм (от 1,1 до 3,67 мм). Отличительными особенностями перехода прогрессирующего НХ в начальную меланому являются: 1) асимметрия формы скатов расширенного хориоидального комплекса; 2) наличие зон повреждения хориокапиллярного слоя, прямых и косвенных признаков нарушения целостности мембраны Бруха; 3) зоны скопления умеренно гиперрефлективного субретинального экссудата; 4) наличие интратетинальных гиперрефлективных включений. Признаки, отличающие первичную меланому хориоидеи от меланомы из трансформированного НХ: 1) отсутствие зон с характерной для невуса томографической картиной; 2) более выраженная по сравнению с меланомой из НХ асимметрия формы скатов; 3) наличие кист при больших размерах опухоли по сравнению с меланомой из НХ.

Заключение. Все пациенты с НХ обязательно должны находиться под диспансерным наблюдением.

Ключевые слова: невус хориоидеи, прогрессирующий невус хориоидеи, меланомы хориоидеи, трансформация невуса хориоидеи в меланому, оптическая когерентная томография.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Бровкина А.Ф. — e-mail: anab@list.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6870-1952>

Стоюхина А.С. — <https://orcid.org/0000-0002-4517-0324>

Мусаткина И.В. — <https://orcid.org/0000-0002-2012-5105>

Автор, ответственный за переписку: Бровкина А.Ф. — e-mail: anab@list.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Бровкина А.Ф., Стоюхина А.С., Мусаткина И.В. Трансформация невуса хориоидеи в меланому. *Вестник офтальмологии*. 2021;137(4):5–17. <https://doi.org/10.17116/oftalma20211370415>

Transformation of choroidal nevus into melanoma

© A.F. BROVKINA¹, A.S. STOYUKHINA², I.V. MUSATKINA³

¹Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow, Russia;

²Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russia;

³S.P. Botkin City Clinical Hospital, Moscow, Russia

ABSTRACT

The risk of choroidal melanoma developing from choroidal nevus (CN) varies in range of 0.78–7%. Absence of a common terminology and distinct diagnostic criteria characterizing small melanoma *de novo* and unusual CN often complicates treatment choice and patient prognosis.

Purpose — to study the clinical features and the role of visualization methods in the diagnosis of CN transformation into melanoma.

Material and methods. The study analyzes the clinical picture and visualization results of 11 patients with initial diagnosis of «choroidal nevus» ($n=3$) and «suspicious choroidal nevus» ($n=8$).

Results and discussion. Examination and continued observation revealed 7 patients to have melanoma that had developed from CN (2 of them confirmed with histological studies). The time before CN transformed into melanoma varied between 4 and 13 years, with median 5 [4; 12] years. Two patients were diagnosed with primary melanoma (melanoma *de novo*), two other patients —

with suspicious CN. In progressive CN transforming into melanoma, visual impairments occurred between 6 months and 13 years in 6 out of 7 patients. Initial prominence of suspicious CN at the first visit was 1.9 ± 0.68 mm (0.9 mm to 2.67 mm). The characteristic features of suspicious CN transforming into initial melanoma are: 1) asymmetric shape of the edges of expanded choroidal complex; 2) presence of areas of damaged choriocapillaris layer, direct and indirect signs of loss of integrity of the Bruch's membrane; 3) areas of accumulation of moderately hyperreflective subretinal exudate; 4) presence of intraretinal hyperreflective inclusions. The signs distinguishing primary choroidal melanoma from melanoma that had developed from CN are: 1) absence of areas with tomography pattern characteristic of nevi; 2) more pronounced asymmetry of the shape of edges, compared to melanoma developed from CN; 3) presence of cysts in larger tumors, compared to melanoma developed from CN.

Conclusion. All patients with CN should be regularly followed up by an ophthalmologist.

Keywords: choroidal nevus, suspicious choroidal nevus, choroidal melanoma, choroidal nevus transformation to melanoma, optical coherence tomography.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Brovkina A.F. — e-mail: anab@list.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6870-1952>

Stoyukhina A.S. — <https://orcid.org/0000-0002-4517-0324>

Musatkina I.V. — <https://orcid.org/0000-0002-2012-5105>

Corresponding author: Brovkina A.F. — e-mail: anab@list.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Brovkina AF, Stoyukhina AS, Musatkina IV. Transformation of choroidal nevus into melanoma. *The Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftalmologii*. 2021;137(4):5–17. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/oftalma20211370415>

Невус хориоидеи (НХ) развивается из меланоцитов, которые являются производными нервного гребня, и локализуется в ее наружных слоях [1, 2]. Большая часть невусов возникают с рождения, однако их чаще обнаруживают случайно на четвертом-пятом десятилетии жизни. Прицельно исследуя морфологически хориоидею и цилиарное тело во время общей аутопсии, P.N. Halle и соавторы в 1965 г. выявили невусы в 6,5% глаз. В то же время опубликованные в последние годы сведения о частоте НХ вариабельны: показатели колеблются в пределах 0,2–30% в популяции [2–7]. Отмечена большая редкость НХ (1,4–2,9%) в азиатской популяции [1, 2, 8].

Обнаруженный случайно во время офтальмоскопии, НХ чаще на протяжении длительного периода наблюдения остается стабильным по внешнему виду, размеру и равномерности окраски [1, 5, 9, 10]. Это связано с тем, что все типы доброкачественных хориоидальных меланоцитарных поражений (невусы, меланоцитомы, меланоцитоз, доброкачественная диффузная увеальная меланоцитарная пролиферация) первоначально имеют меланоцитарную дифференцировку [11]. Однако нельзя исключать злокачественную трансформацию НХ [3, 9, 12]. Ранее существовало мнение, что риск развития меланомы из предсуществующего НХ, по расчетам, составляет 1:8845, у лиц старше 70 лет этот показатель превышает 1:3000 [9]. На протяжении жизни, по мнению T.T. Kivelä и S. Eskelin [13], частота трансформации НХ в меланому увеличивается до 1:500. Риск развития меланомы из предсуществующего НХ колеблется в пределах 0,78–7%, что требует детализации их клинической картины. Следует отметить, что НХ подвержены злокачественной трансформации у представителей любой расы, это необходимо учитывать при мониторинге роста в процессе наблюдения за пациентами [14].

Офтальмоскопически выявляемые нетипичные невусы, имеющие признаки и невуса, и меланомы, во второй половине XX в. A.B. Reese (1957), W.R. Green (1985), E. Albers (1997) рассматривали как «доброкачественную меланому». В настоящее время значительную долю меланоцитарных опухолей хориоидеи классифицируют как «подозрительные невусы», «невомы» [4, 15]. В отечественной литературе подобные необычные НХ называют «прогрессирующими невусами» [16]. При первичном обращении их порой трудно дифференцировать от начальной меланомы. Ранее НХ определяли как одиночное пигментированное поражение хориоидеи синевато-серого или серого цвета с максимальным диаметром до 500 микрон. Средний наибольший диаметр НХ, представленный в исследовании P. Sumich и соавт. [8], достигал всего 1,25 мм.

В последние годы появилась тенденция относить к НХ и пигментные новообразования, превышающие указанные параметры в 11–32 раза [12]. Нельзя не согласиться с мнением одного из ведущих экспертов по увеальным меланомам A.D. Singh, утверждающего, что отсутствие общепринятой единой терминологии и четких диагностических критериев, характеризующих маленькую меланому *de novo* и необычный НХ, порой затрудняют выбор лечения и прогнозирование будущего больного [17].

Цель исследования — изучить особенности клинической картины и роль визуализирующих методов исследования в диагностике трансформации прогрессирующего НХ в меланому.

Материал и методы

Проанализированы клиническая картина и результаты визуализирующих методов исследования

11 больных (семь женщин и четыре мужчины) с первоначальными диагнозами невус хориоидеи ($n=3$) и прогрессирующий невус хориоидеи ($n=8$). Во всех случаях невус был пигментированным. Возраст пациентов на момент первого обращения к врачу варьировал от 40 до 70 лет, средний возраст составил $54 \pm 8,92$ года (у мужчин — $56 [51; 61,75]$ лет, у женщин — $54 [41; 62]$ года). Больных наблюдали на протяжении от 18 мес до 19 лет. Медиана наблюдения составила 5 [4; 10] лет.

До уточнения диагноза все больные были обследованы 2–5 раз. Большие интервалы между осмотрами обусловлены нарушением пациентами сроков явки на обследование. Наряду со стандартным офтальмологическим обследованием всем пациентам проводили цифровую фоторегистрацию глазного дна. При повторных посещениях результаты сопоставляли с данными архивных фотографий глазного дна. При ультразвуковом исследовании прицельно сканировали зону локализации образования с обязательной эхобиометрией в трех измерениях. Для детализации дополнительных включений в зоне интереса выполняли исследование аутофлюоресценции глазного дна в коротковолновом диапазоне и флуоресцентную ангиографию (ФАГ) глазного дна. Очаг поражения на глазном дне оценивали по следующим параметрам: его локализация (в том числе удаленность от макулярной зоны), форма, степень интенсивности окраски, наличие или отсутствие друз, других включений на поверхности невуса. Начиная с 2014 г. всем пациентам выполняли оптическую когерентную томографию (ОКТ) сетчатки и хориоидеи (OCT Spectralis; Heidelberg Engineering, Германия). Для более детальной визуализации мембраны Бруха и слоя хориокапилляров исследование выполняли в режиме получения изображения в глубине тканей (enhanced depth imaging, EDI). Анализ томограмм проводили в режиме оттенков серого, который является более информативным для оценки тонких изменений [18]. За хориоидальный комплекс принимали расстояние между наружной границей ретинального пигментного эпителия (РПЭ) и гиперрефлективной линией снаружи от слоя крупных сосудов хориоидеи, что предположительно можно считать границей между хориоидеей и склерой [19].

Статистический анализ производили в программе IBM SPSS Statistics 23.0. Описательная статистика выполнена с вычислением минимального и максимального значений, среднего значения и среднеквадратичного отклонения (при нормальном распределении) или медианы и межквартильного интервала (при ненормальном распределении). Нормальность распределения оценивали путем расчета критерия Колмогорова—Смирнова (при $p < 0,05$ распределение считали ненормальным).

Результаты и обсуждение

Случайно пигментный очаг на глазном дне был выявлен при первом обращении у девяти человек. Двое пациентов обратились с жалобами через 1–9 мес после появления сероватого пятна перед глазом. Повторно семь человек обратились с жалобами на снижение зрения с временным интервалом от 7 мес до 13 лет (в среднем $7,77 \pm 4,74$ года). В трех случаях жалобы на зрительные расстройства отсутствовали. В процессе обследования и наблюдения у семи пациентов диагностирована меланома, развившаяся из НХ. Меланома из трансформированного невуса подтверждена морфологически в двух случаях (после первичной и вторичной энуклеации). У двух больных диагностирована первичная меланома (меланома *de novo*), еще у двух — прогрессирующий НХ.

По локализации прогрессирующие НХ преобладали по ходу верхневисочной аркады (шесть глаз), реже по нижневисочной аркаде (один глаз), над фовеолой (один глаз) и по наружной границе макулы (один глаз). В случаях с меланомой *de novo* опухоль локализовалась по ходу верхневисочной аркады (один глаз) и вблизи наружной границы фовеолы (один глаз).

Из 10 случаев с первичным диагнозом «прогрессирующий НХ» в восьми жалобы на зрительные расстройства в виде центральных или парацентральных скотом появились спустя 7 мес — 13 лет после первого обращения (в среднем $7,77 \pm 4,74$ года). Время появления зрительных расстройств в этих случаях совпало с появлением всех признаков меланомы, развившейся из предсуществующего невуса (шесть человек), меланомы *de novo* (один пациент), прогрессирующего невуса (один пациент). Появление сероватого пятна перед глазом как первопричина обращения к нам имело место у трех больных. В одном случае через 1 мес после появления зрительных расстройств был диагностирован прогрессирующий НХ размером $1,43 \times 8,56$ мм, спустя 4 года трансформировавшийся в меланому; один пациент обратился за помощью через 9 мес после ухудшения зрения, диагностирована меланома *de novo* (размер опухоли $1,96 \times 8,64$ мм), еще в одном случае меланома *de novo* диагностирована у пациентки, обратившейся через 1 мес после появления серого пятна перед глазом. У двух больных снижение зрения было обусловлено катарактой, нормальное зрение сохранено у одной пациентки при сроке наблюдения до 18 мес.

В литературе высказано мнение, что появление симптомов снижения зрения встречается у 10% пациентов с НХ [3]. Вероятно, это так и есть, если иметь в виду всю группу НХ. Что касается прогрессирующих невусов, трансформирующихся в меланому, то симптомы появления зрительных расстройств (нарушения центрального зрения, переходящие в скотомы) появились в процессе наблюдения в нашем

исследовании у шести из семи пациентов в сроки от 6 мес до 13 лет (в среднем в течение $7,58 \pm 4,86$ года). Выявленные сроки трансформации НХ в меланому — от 4 до 13 лет с медианой 5 [4; 12] лет — соответствуют данным литературы [20; 21].

Средний возраст пациентов с прогрессирующим НХ составил $57,2 \pm 7,87$ года, а меланомы, развившаяся из невуса, была диагностирована у них в среднем в $65,43 \pm 9,22$ года (от 52 до 76 лет). Это не случайно: возраст считают гораздо более сильным предиктором роста, чем другие факторы риска [9, 17, 22]. Связано это с тем, что клеточная микросреда увеального тракта по мере увеличения возраста все больше теряет способность ограничивать рост увеального меланоцита, в нем развивается мутация, появляется все больше свидетельств того, что изменения в тканях, обусловленные старением, обеспечивают субстрат для разрастания ранее скрытых мутантных клеток [22]. Частота таких превращений подозрительных (прогрессирующих) НХ в меланому в течение 5 лет достигает 10,3% [20]. Полагают, что одним из факторов риска трансформации невуса в меланому является его толщина более 2 мм [12, 23].

Исходные параметры прогрессирующих НХ в наших наблюдениях при первом посещении достигали в проминенции 0,9—2,67 мм (среднее значение — $1,9 \pm 0,68$ мм), на момент диагностики меланомы из невуса средние показатели толщины опухоли составляли $2,52 \pm 0,99$ мм (от 1,1 до 3,67 мм). Таким образом, проминенция НХ в процессе наблюдения увеличилась в среднем на $1,32 \pm 0,41$ мм (0,98—2,04 мм). Увеличение толщины невуса сопровождалось появлением зрительных расстройств, как правило, в виде центральных или парацентральных скотом соответственно очагу поражения.

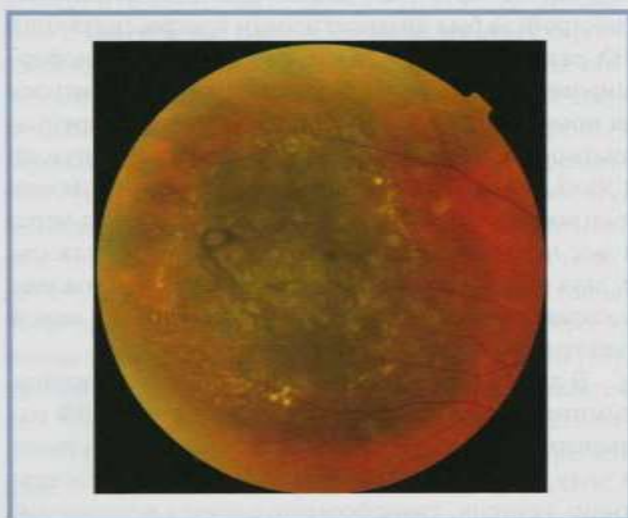


Рис. 1. Фотография глазного дна пациентки Б., 51 год. Диагноз — прогрессирующий НХ.

Fig. 1. Eye fundus photo of patient B., 51 years old. Diagnosis — suspicious CN.

Основанием для офтальмоскопического диагноза прогрессирующего НХ считали изменение окраски (появление на его поверхности зон более светлого цвета), наличие друз на поверхности и по границе, изменение четкости границ (рис. 1). Ранее было показано, что к томографическим признакам прогрессирования НХ следует относить появление на его поверхности субретинальной жидкости и друз [10]. В настоящем исследовании только у двух пациентов сохранился диагноз прогрессирующего НХ при сроке наблюдения до 18 мес. В этих же случаях помимо описанных ранее ОКТ-признаков прогрессирования НХ выявлена неровность передней (внутренней) поверхности хориоидального комплекса, присутствие гиперрефлективных депозитов на поверхности РПЭ (один глаз), участков шелевидной отслойки РПЭ (два глаза) и мелких кист на уровне ядерных слоев сетчатки (два глаза; рис. 2). Все эти признаки свидетельствуют о вторичных изменениях в сетчатке, обусловленных механическим воздействием длительно существующего невуса, на что в свое время указывали G. Espinoza и соавт. [24].

В трех случаях первоначально очаг на глазном дне, согласно данным анамнеза, трактовали как случайно выявленный плоский НХ. В процессе нашего наблюдения в двух из них через 5 и 10 лет НХ трансформировался в меланому. У третьего пациента стационарный НХ приобрел признаки прогрессирования через 9 лет, спустя еще 13 лет диагностировали меланому хориоидеи. Общий срок наблюдения за больной — 22 года.

Для меланомы, развившейся из прогрессирующего НХ, как считают, характерно появление типичных признаков (факторов риска). К ним относят: толщину опухоли более 2 мм, вторичные изменения сетчатки и ее пигментного эпителия, которые маскируют друзы (симптом исчезновения друз), появление оранжевого пигмента на поверхности образования [12, 25]. Присутствие трех или более из этих факторов риска дает высокую вероятность (свыше 50%) трансформации НХ в меланому [12]. Без сомнения, появление симптома оранжевого пигмента, «исчезновение» друз на фоне формирующейся субретинальной жидкости делают диагноз меланомы более достоверным. Сложности возникают, когда эти симптомы отсутствуют, но на фоне маленьких опухолей (до 2 мм толщиной) возникают зрительные нарушения, что имели возможность наблюдать и мы у трех пациентов. В подобных случаях все же решающее слово остается за ОКТ-исследованием.

Для уточнения различий офтальмоскопической, ФАГ- и ОКТ-картины был проведен отдельный анализ шести глаз с меланомами, развившимися из трансформированного НХ и имевших проминенцию до 2 мм (четыре случая со смешанной пигментацией очага) и опухолей более 2 мм (два случая с умеренной пигментацией очага и присутствием

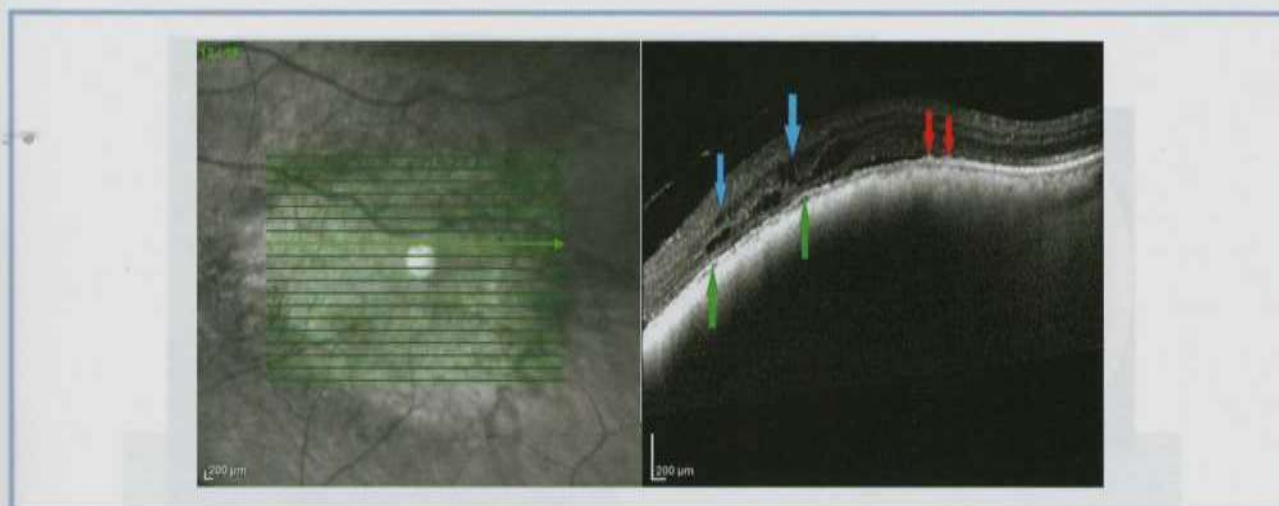


Рис. 2. ОКТ-изображения глаза пациента Т., 70 лет. Горизонтальный срез через прогрессирующий НХ в зоне наибольших изменений сетчатки.

Стрелки: зеленые — щелевидная отслойка РПЭ, красные — гиперрефлективные депозиты на уровне РПЭ, синие — интравитреальные кисты.

Fig. 2. OCT images of the eye of patient T., 70 years old. Horizontal section through the suspicious CN at the area with most pronounced changes in the retina. Arrows: green — slit-like RPE detachment, red — hyperreflective deposits at the level of RPE, blue — intraretinal cysts.

«фиброзных» изменений в центре опухоли). Оказалось, что при малых размерах меланомы (проминенция до 2 мм), развившейся из НХ, соотношения пигментированной и беспигментной частей опухоли варьировало в сторону преобладания как пигментации (один глаз), так и беспигментной части (три глаза). Сопоставление офтальмоскопической картины с результатами ФАГ и исследования аутофлюоресценции выявило блокирование флюоресценции и изоаутофлюоресценцию в пигментированных зонах очагов, что, по нашему мнению, может свидетельствовать об отсутствии малигнизации на данных участках. В то же время в беспигментной части очага в этих глазах имела пятнистая гиперфлюоресценция в раннюю и среднюю фазы ФАГ с диффузным прокрашиванием и наличием «hot spot» по краям, проявляющихся в позднюю фазу (рис. 3). Это свидетельствует как о нарушении целостности РПЭ, так и о наличии отслойки нейроэпителия (ОНЭ) [15], а присутствие гипераутофлюоресценции в данных зонах указывает на скопление липофусцина, что можно расценивать как начало формирования симптома «оранжевого пигмента».

Анализ снимков ОКТ проведен также с учетом наличия пигментированной и беспигментной зон. Во всех случаях выявлена асимметрия формы скатов опухоли (крутой и пологий края), что является характерным для меланомы хориоидеи [16].

По данным ОКТ, пигментированная часть очага характеризовалась умеренной элевацией хориоидального комплекса с умеренно гиперрефлективной его структурой, но более интенсивной, чем окружающие ткани. На уровне внутренних слоев хориоидеи выявлены неправильной формы единичные поло-

сти. Мембрана Бруха на всем протяжении данной зоны сохранена, на ее поверхности видны участки утолщения РПЭ и его щелевидной отслойки. Дифференцировка слоев сетчатки незначительно затруднена за счет интравитреального отека. Соответственно беспигментным зонам опухолей имела место значительная элевация хориоидального комплекса с умеренно гиперрефлективной его структурой и полостями различной (в том числе линейной) формы, расположенными на уровне не только внутренних, но и средних слоев хориоидеи. Наряду с этим в беспигментной зоне выявлены участки нарушения дифференцировки мембраны Бруха с интравитреальными кистами в надлежащей сетчатке. Есть основания полагать, что эти признаки можно расценивать как косвенное свидетельство прорастания опухоли в сетчатку (рис. 4) [26]. Толщина опухоли 1,75 мм сопровождалась появлением «плато» в зоне максимальной проминенции. В надлежащей сетчатке присутствовали скопления умеренно-гиперрефлективного экссудата на уровне нейросенсорных слоев (рис. 5) и наличие интравитреальных гиперрефлективных включений, являющихся признаками повреждения РПЭ [27]. Именно эти изменения и лежали в основе развития симптомов зрительных нарушений в наших наблюдениях.

При средних размерах опухоли (два глаза с проминенцией ≥ 3 мм) оценить симметричность формы скатов не представилось возможным. В центральной части очага имела место выраженная элевация хориоидального комплекса с интенсивно гиперрефлективной структурой, участками нарушения дифференцировки мембраны Бруха, где выявлена плотная связь хориоидеи с наружными слоями сетчатки

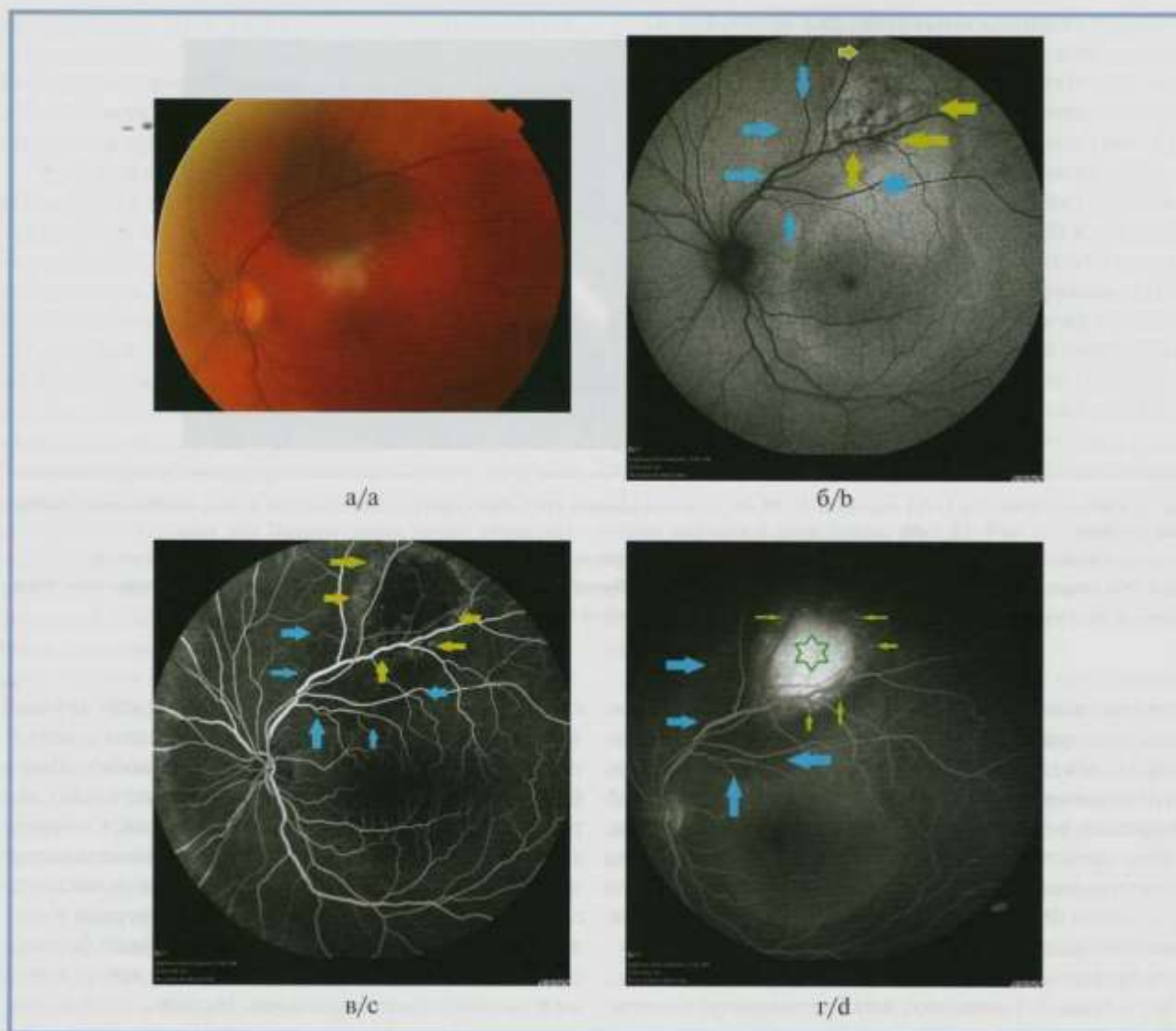


Рис. 3. Пациентка С., 61 год: фотография глазного дна (а), исследование в режиме аутофлуоресценции (б), ФАГ — средняя (в) и поздняя (г) фазы.

Стрелки: синие — границы пигментированной части, желтые — границы беспигментной части; звездочкой отмечена сливная гиперфлуоресценция в беспигментной части очага.

Fig. 3. Patient S., 61 years old: eye fundus photo (a), autofluorescence examination (b), fluorescein angiography — middle (c) and late (d) phases.

Arrows: blue — border of the pigmented part, yellow — border of the non-pigmented part; asterisk shows confluent hyperfluorescence in the non-pigmented part of the foci.

(симптомы инвазии опухоли в сетчатку), по краям зоны прорастания — ОНЭ с отеком и разрывом фоторецепторов.

У пациента с анамнезом заболевания 5,5 года над зоной дефекта в мембране Бруха выявлена протяженная щелевидная отслойка РПЭ, над ней — умеренно-гиперрефлективное содержимое с единичными полостями и точечными интенсивно-гиперрефлективными включениями, которые, скорее всего, являются пигментными гранулами, что опосредованно свидетельствует о нарушении целостности РПЭ. Между «горбами» опухоли — ОНЭ с признаками отека и разрыва фоторецепторов. По нижнему краю очага выявлены единичные полости непосред-

ственно под мембраной Бруха (эктазированные сосуды; рис. 6).

У пациентки с более длительным анамнезом (15 лет) над зоной дефекта в мембране Бруха имелись грубые кисты с нарушением дифференцировки подлежащих слоев сетчатки (рис. 7). По краю опухоли визуализировали измененный хориокапиллярный слой и полости на уровне средних слоев хориоидеи, мелкие друзы в надлежащей сетчатке и признаки интра-ретиального отека. С контралатеральной стороны — высокая ОНЭ с отеком и разрывом фоторецепторов над утолщенной и измененной по структуре (компрессия хориокапилляров и нарушение дифференцировки наружных слоев) хориоидеи.

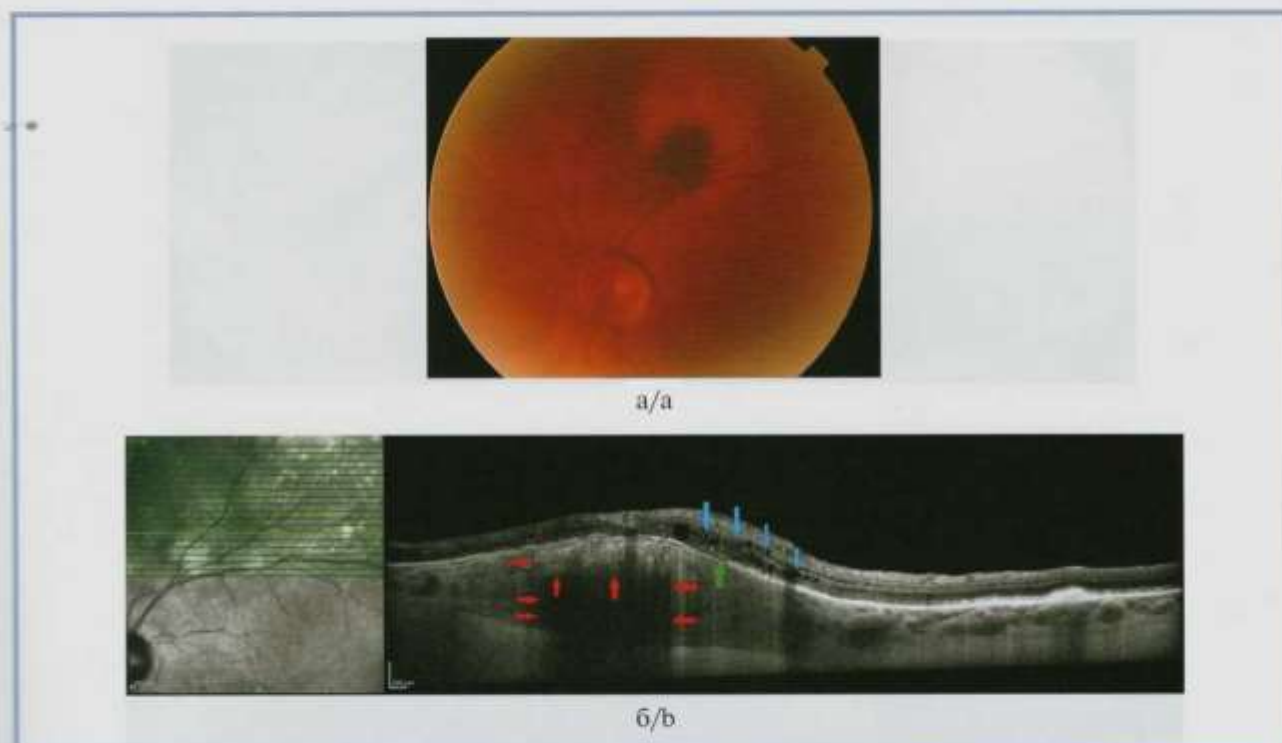


Рис. 4. Пациентка Д., 80 лет: фотография глазного дна (а) и ОКТ-изображение (б) — горизонтальный срез на границе пигментированной и беспигментной зон меланомы хориоидеи с проминенцией 1,1 мм.

Стрелки: красные — интенсивно гиперрефлективный хориоидальный комплекс, зеленая — зона нарушения дифференцировки мембраны Бруха, синие — интравитреальные кисты.

Fig. 4. Patient D., 80 years old: eye fundus photo (a) and OCT scan image (b) — horizontal section at the border between the pigmented and non-pigmented parts of choroidal melanoma with prominence of 1.1 mm.

Arrows: red — extensively hyperreflective choroidal complex, green — area of semi-differentiated Bruch's membrane, blue — intraretinal cysts.

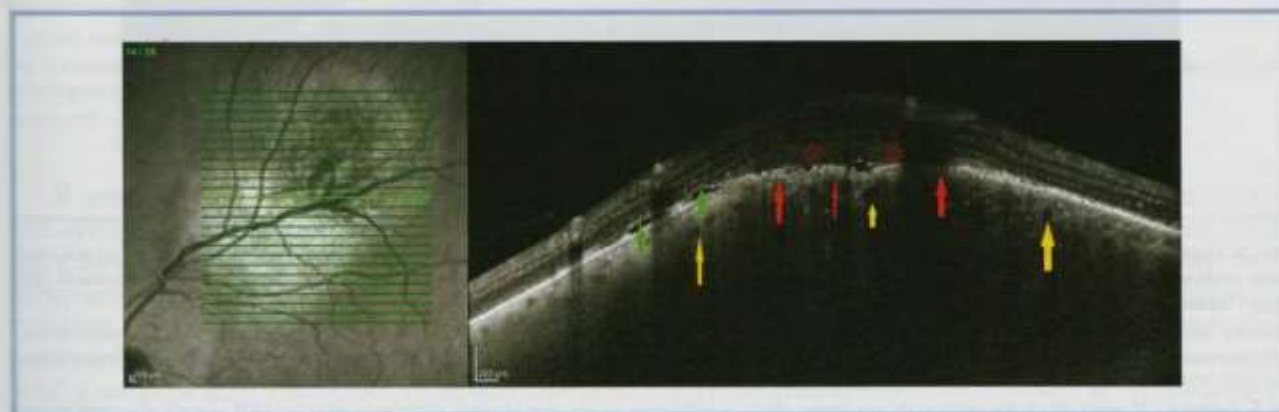


Рис. 5. ОКТ-изображение глаза пациентки С., 61 год: горизонтальный срез на границе пигментированной и беспигментной зон меланомы хориоидеи с проминенцией 1,75 мм.

Стрелки: красные — плато, желтые — полости на уровне внутренних слоев хориоидеи, зеленые — отслойка РПЭ; звездочками отмечен субретинальный гиперрефлективный экссудат.

Fig. 5. OCT image of the eye of patient S., 61 years old: horizontal section at the border between the pigmented and non-pigmented parts of choroidal melanoma with prominence of 1.75 mm.

Arrows: red — plateau, yellow — cavities at the level of inner choroidal layers, green — RPE detachment; asterisks indicate subretinal hyperreflective exudate.

Таким образом, пигментированную зону малых опухолей на основании офтальмоскопической, аутофлуоресцентной, а также ФАГ-картины можно расценивать как сохранившуюся зону НХ. Но от ОКТ-картины невуса ее отличает присут-

ствие единичных полостей под мембраной Бруха, а также наличие умеренного интравитреального отека [10], что свидетельствует об активности длительно существующего объемного процесса в хориоиде.

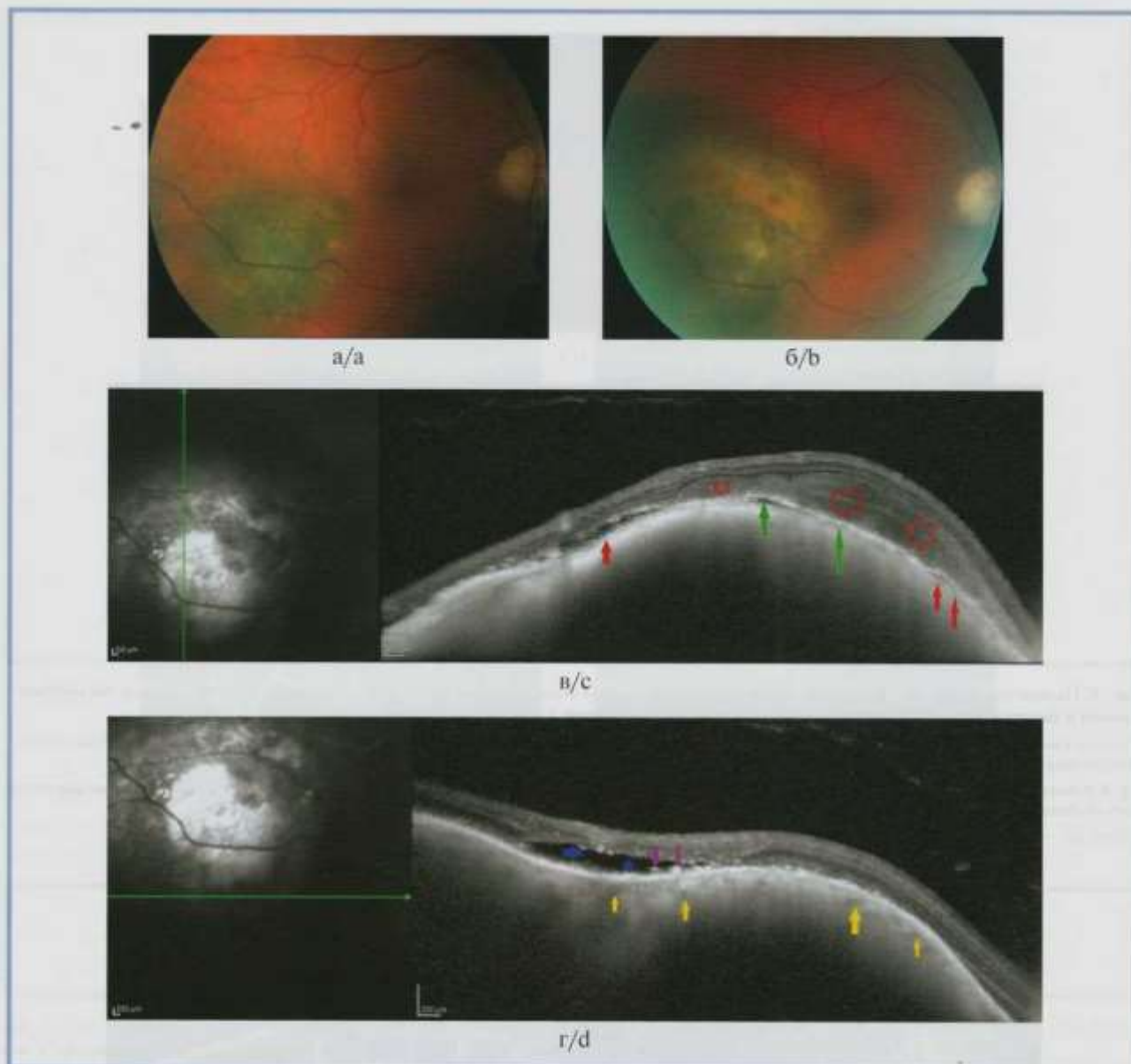


Рис. 6. Пациент К., 58 лет (на момент первичного обращения): фотография глазного дна — при первичном обращении (а) и на момент появления зрительных жалоб (б); ОКТ — вертикальный срез через зону максимальной prominences (в) и горизонтальный срез через нижнюю часть меланомы хориоидеи (г).

Стрелки: желтые — полости на уровне внутренних слоев хориоидеи, зеленые — отслойка РПЭ; красные — дефект мембраны Бруха, фиолетовые — гиперрефлективные депозиты на уровне РПЭ; красная звездочка — субретинальный гиперрефлективный экссудат, синяя звездочка — ОНЭ с отеком и разрывом фоторецепторов.

Fig. 6. Patient K., 58 years old (at the initial visit): eye fundus photo — initial visit (a) and time of vision complaints onset (b); OCT — vertical section through the area of highest prominence (c) and horizontal section through the inferior part of choroidal melanoma (d).

Arrows: yellow — cavities at the level of inner choroidal layers, green — RPE detachment; red — defect of the Bruch's membrane, purple — hyperreflective deposits at the level of RPE; red asterisk — subretinal hyperreflective exudate, blue asterisk — neuroepithelial detachment with edema and tearing of photoreceptors.

В последние годы в литературе появились сведения о существовании НХ, инвазирующих сетчатку [28]. Нельзя согласиться с авторами. Если речь идет об истинных НХ, которые относятся к группе доброкачественных новообразований, не обладающих инвазивным (инфильтративным) ростом, — возражений нет. Об этом свидетельствуют вышеприведенные ОКТ-признаки прогрессирующих НХ. Что касается меланом, то они действительно инва-

зируют сетчатку и характеризуются неконтролируемым ростом [29, 30].

В двух случаях основанием для постановки диагноза меланомы *de novo* наряду с отсутствием анамнестических данных о выявлении НХ послужил короткий анамнез нарушения зрительных функций, сочетающийся с картиной, характерной для меланомы хориоидеи по данным визуализирующих исследований [31].

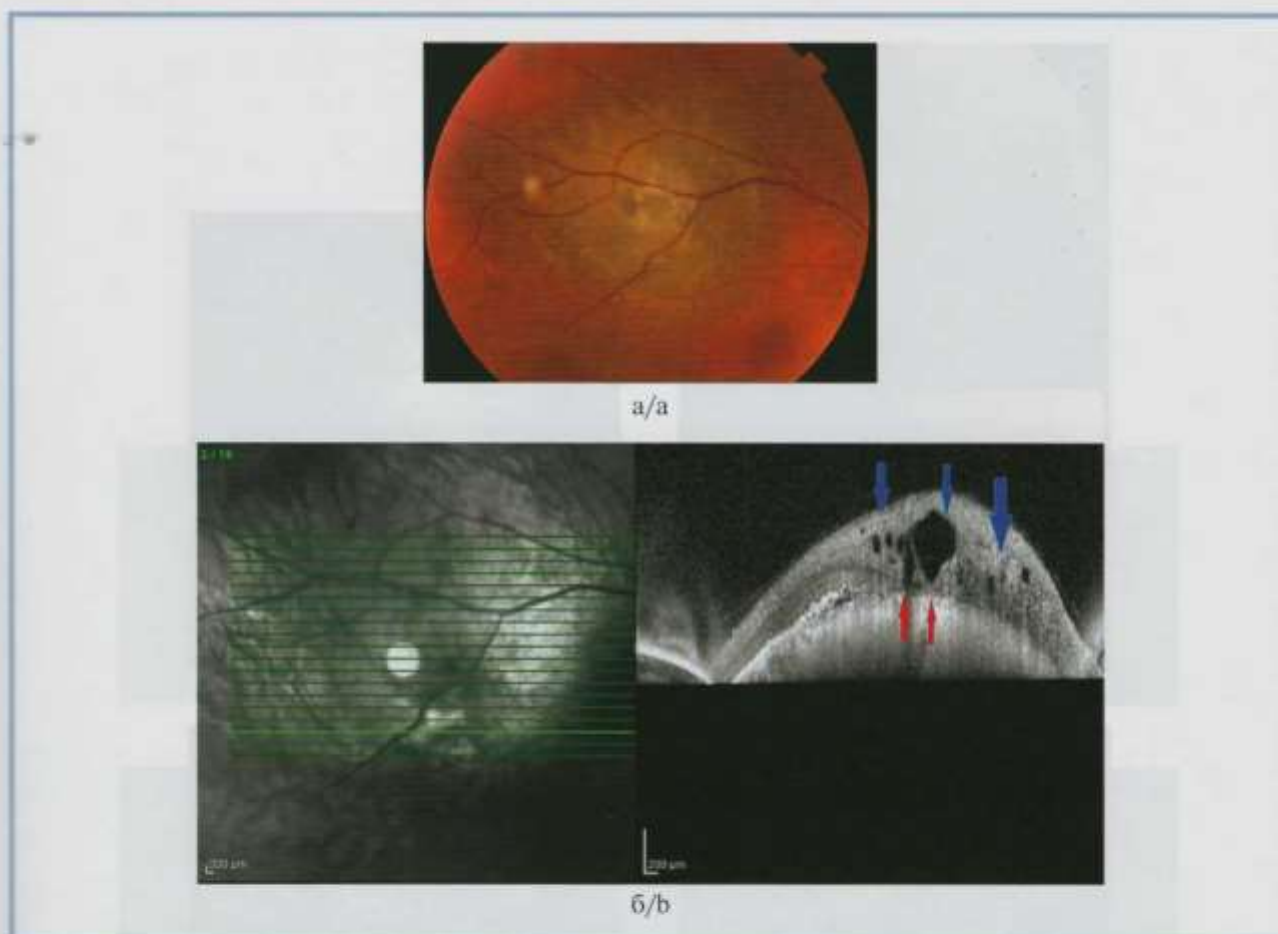


Рис. 7. Пациентка Ж., 55 лет (на момент проведения ОКТ): фотография глазного дна (а) и ОКТ — горизонтальный срез через зону прорастания меланомы хориоидеи в сетчатку (б).

Стрелки: красные — дефект мембраны Бруха, синие — интравитреальные кисты.

Fig. 7. Patient Zh., 55 years old (at the moment of OCT examination): eye fundus photo (a) and OCT — horizontal section through the area of choroidal melanoma growing into the retina (b).

Arrows: red — defect of the Bruch's membrane, blue — intraretinal cysts.

В этих случаях по результатам исследования аутофлуоресценции и ФАГ не было выявлено зон с характерной для НХ картиной — при исследовании аутофлуоресценции в зоне образования отсутствовали участки изоаутофлуоресценции, а блокирование флуоресценции в раннюю и среднюю фазу ФАГ к поздней фазе сменялось гиперфлуоресценцией за счет ОНЭ (рис. 8).

При проведении ОКТ обращали на себя внимание выраженная асимметрия формы скатов увеличенного хориоидального комплекса с неровным профилем его внутренней (передней) поверхности. Гиперрефлективные депозиты на поверхности РПЭ, соответствующие полям оранжевого пигмента на фото, носили более выраженный характер, чем при меланом хориоидеи, развившихся из трансформированного невуса (рис. 9). В одном случае в зоне максимальной проминенции опухоли выявлено скопление субретиального гиперрефлективного экссудата (рис. 10). Кистозных изменений в сетчатке в данных случаях выявлено не было.

Как показали наши исследования, выявленные при первичных меланом хориоидеи более выраженная асимметрия формы скатов, резко выраженная неровность профиля внутренней поверхности хориоидального комплекса, а также большее проявление гиперрефлективных депозитов на уровне РПЭ по сравнению с меланомой из трансформированного НХ свидетельствуют о более быстром и агрессивном росте опухолей, развивающихся *de novo*.

Ранее было показано, что при первичных меланом хориоидеи кисты появляются при проминенции опухоли от 1,5 мм [31]. В настоящем исследовании выявлены кисты при меланом, развившихся из НХ, с проминенцией от 1,1 мм, а также при прогрессирующих невусах. Есть основание расценивать это как свидетельство большей длительности воздействия объемного процесса в хориоидеи на подлежащую сетчатку.

Суммируя полученные результаты и используя выявленные ранее признаки меланом хориоидеи

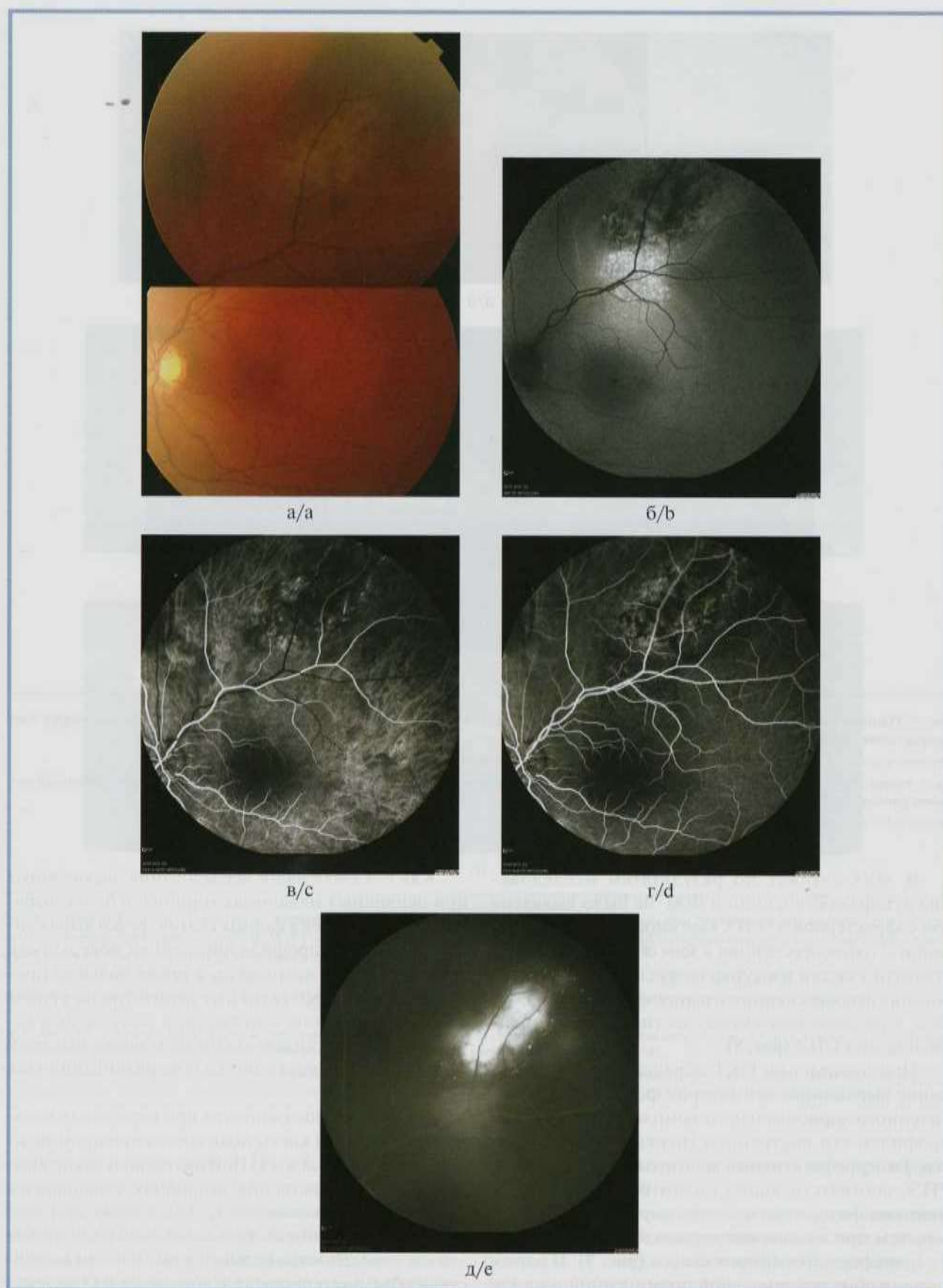


Рис. 8. Пациентка Л., 40 лет: фотография глазного дна (а), исследование в режиме аутофлюоресценции (б), ФАГ — ранняя (в), средняя (г) и поздняя (д) фазы.

Fig. 8. Patient L., 40 years old: eye fundus photo (a), autofluorescence examination (b), fluorescein angiography — early (c), middle (d) and late (d) phases.

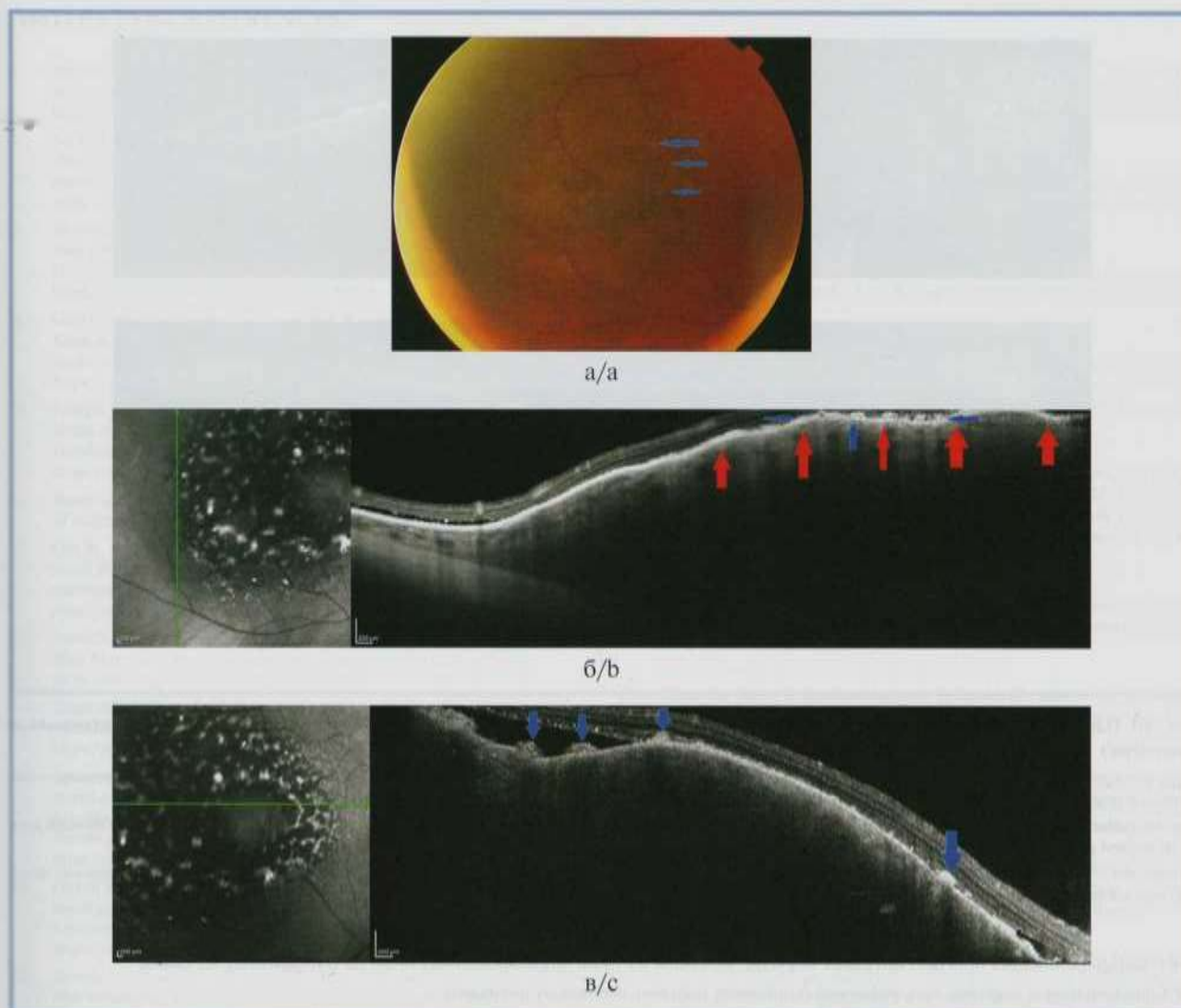


Рис. 9. Пациент Г., 67 лет: фотография глазного дна (а); ОКТ — вертикальный скан через латеральный край меланомы хориоидеи (б) и горизонтальный скан через ее центр (в).

Стрелки: красные — выраженная неровность передней поверхности хориоидального комплекса, синие — гиперрефлективные депозиты, соответствующие полям оранжевого пигмента на фотографии.

Fig. 9. Patient G., 67 years old: eye fundus photo (a); OCT — vertical section through the lateral border of choroidal melanoma (b) and horizontal section through its center (c).

Arrows: red — pronounced irregularity of anterior surface of the choroidal complex, blue — hyperreflective deposits corresponding to orange-pigmentation areas on the photo.

деи [31], позволим себе сформулировать отличительные признаки прогрессирующих невусов, меланом из трансформированных невусов и первичных меланом (см. таблицу).

Заключение

Наибольшую опасность развития меланомы представляют прогрессирующие невусы, озлокачествление которых наступает в среднем через $7,58 \pm 4,86$ года. Субъективным признаком для пациента и объективным показателем для врача могут быть возникающие монокулярные зрительные расстройства, коррелирующие с очагом по-

ражения на глазном дне. Объективные офтальмо-скопические признаки: изменения окраски НХ, регистрируемые в процессе наблюдения, увеличение количества друз на его поверхности и по краю или, напротив, их уменьшение за счет маскирующего эффекта формирующейся отслойки сетчатки. ОКТ-признаки свидетельствуют о начальных деструктивных изменениях в надлежащем хориокапиллярном слое и наружных слоях сетчатки. Визуализация оранжевого пигмента офтальмоскопически или раннее выявление на ОКТ зон гиперрефлективных отложений на уровне РПЭ — свидетельство трансформации НХ в меланому. С учетом достаточно длительного периода трансформации прогрессирующего

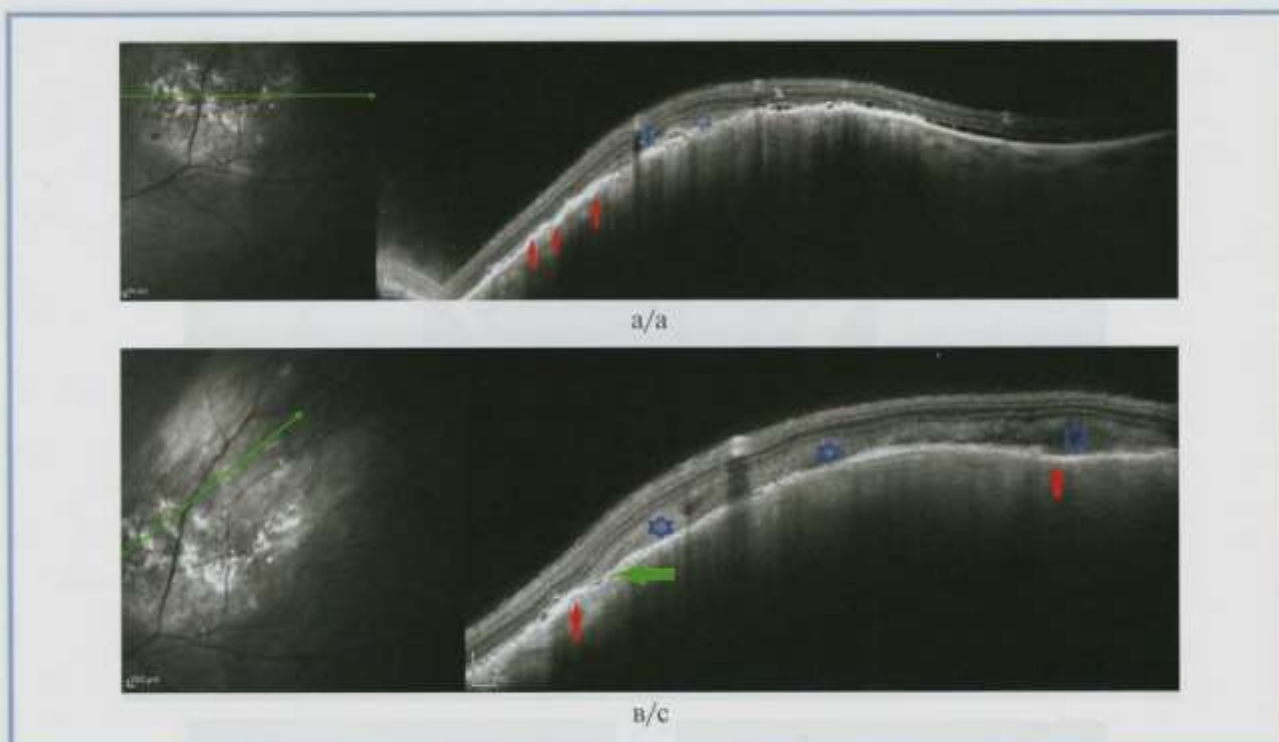


Рис. 10. Пациентка А., 40 лет: ОКТ — горизонтальные сканы через центр (а) и верхний край меланомы хориоидеи (б) и радиальный скан через зону ее максимальной prominции (в).

Стрелки: красные — выраженная неровность передней поверхности хориоидального комплекса, синие — гиперрефлективные депозиты, зеленая — нарушение мембраны Бруха; звездочками обозначен субретинальный гиперрефлективный экссудат.

Fig. 10. Patient L., 40 years old: OCT — horizontal section through the center (a) and superior border of choroidal melanoma (b) and radial scan through area of its highest prominence (c).

Arrows: red — pronounced irregularity of anterior surface of the choroidal complex, blue — hyperreflective deposits, green — compromised Bruch's membrane; asterisks indicate subretinal hyperreflective exudate.

ОКТ-дифференциация прогрессирующих невусов, меланом из трансформированных невусов и первичных меланом OCT-differentiation of suspicious nevi, melanomas transforming from nevi, and primary melanomas

Топография признака	Прогрессирующий невус	Меланома из невуса	Первичная меланома
Асимметрия формы скатов расширенного хориоидального комплекса (крутой и пологий)	Нет	Есть	Более выраженная, чем при меланоме из НХ
Состояние хориоидального комплекса	Хориокапиллярный слой и мембрана Бруха сохранены	Наличие зон повреждения хориокапиллярного слоя, прямые и косвенные признаки нарушения целостности мембраны Бруха	Отсутствие зон сохранной структуры хориокапилляров
Гиперрефлективный субретинальный экссудат	Нет	Скопление в зонах с наибольшей prominцией опухоли	Зоны скопления экссудата, менее выраженные или отсутствуют
Интраретинальные гиперрефлективные включения	Нет	Есть	Есть
Кисты в надлежащей сетчатке	Есть	Есть	Есть при размерах опухоли, превышающих размеры меланомы из НХ

НХ в меланому (при максимальных сроках наблюдения до 13 лет), все пациенты с НХ должны находиться под диспансерным наблюдением. Периодичность наблюдения для пациентов со стационарными НХ — один раз в год, с прогрессирующими НХ — один раз в 3–6 мес пожизненно. Пациентов следует информировать об обязательном исполнении рекомендаций врача о наблюдении.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: А.Б., А.С.

Сбор и обработка материала: А.С., И.М.

Статистическая обработка: А.С.

Написание текста: А.Б., А.С.

Редактирование: А.Б.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Jonas JB, You QS, Xu L, Wang YX. Choroidal nevi in adult Chinese. *Ophthalmology*. 2008;115(6):1102-1102.e1. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2007.12.022>
- Ng CH, Wang JJ, Mitchell P, Amirul Islam FM, Wong TY. Prevalence and characteristics of choroidal nevi in an Asian vs white population. *Arch Ophthalmol*. 2009;127(3):314-319. <https://doi.org/10.1001/archophth.127.3.314>
- Shields CL, Furuta M, Mashayekhi A, Berman EL, Zahler JD, Hoberman DM, Dinh DH, Shields JA. Visual acuity in 3422 consecutive eyes with choroidal nevi. *Arch Ophthalmol*. 2007;125(11):1501-1507. <https://doi.org/10.1001/archophth.125.11.1501>
- Greenstein MB, Myers CE, Meuer SM, Klein BEK, Cotch MF, Wong TY, Klein R. Prevalence and characteristics of choroidal nevi: The multi-ethnic study of atherosclerosis. *Ophthalmology*. 2011;118(12):2468-2473. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2011.05.007>
- Nangia V, Jonas JB, Agarwal S, Khare A, Lambat S, Panda-Jonas S. Choroidal nevi in adult Indians: The central India eye and medical study. *Br J Ophthalmol*. 2012;96(11):1443-1444. <https://doi.org/10.1136/bjophth.2012-302164>
- Baderca F, Solovay C, Boghian L. Epidemiological and morphological data of ocular melanocytic lesions. *Rom J Morphol Embryol*. 2013;54(1):77-83.
- Qiu M, Shields CL. Choroidal nevi in the United States adult population: racial disparities and associated factors in the national health and nutrition examination survey. *Ophthalmology*. 2015;122(10):2071-2083. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2015.06.008>
- Sumich P, Mitchell P, Wang JJ. Choroidal nevi in a white population: The Blue Mountains Eye Study. *Arch Ophthalmol*. 1998;116(5):645-650. <https://doi.org/10.1001/archophth.116.5.645>
- Singh AD, Kalyani P, Topham A. Estimating the risk of malignant transformation of a choroidal nevus. *Ophthalmology*. 2005;112(10):1784-1789. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2005.06.011>
- Бровкина А.Ф., Стоюхина А.С., Попова З.С. Невусы хориоидеи: особенности клинического течения. *Вестник офтальмологии*. 2015;131(1):5-11. Brovkina AF, Stoyukhina AS, Popova ZS. Choroidal nevi: clinical features. *Vestnik oftalmologii*. 2015;131(1):5-11. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/oftalma201513115-11>
- Onken MD, Ehlers JP, Worley LA, Makita J, Yokota Y, Harbour JW. Functional gene expression analysis uncovers phenotypic switch in aggressive uveal melanomas. *Cancer Res*. 2006;66(9):4602-4609. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-05-4196>
- Shields CL, Furuta M, Berman EL, et al. Choroidal nevus transformation into melanoma: analysis of 2514 consecutive cases. *Arch Ophthalmol*. 2009;127(8):981-987. <https://doi.org/10.1001/archophth.127.8.981>
- Kivelä T, Eskelin S. Transformation of Nevus to Melanoma. *Ophthalmology*. 2006;113(5):887-888. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2006.01.047>
- Marous CL, Shields CL, Yu MD, Dalvin LA, Ancona-Lezama D, Shields JA. Malignant transformation of choroidal nevi according to race in 3334 consecutive patients. *Indian J Ophthalmol*. 2019;67(12):2035-2042. https://doi.org/10.4103/ijo.IJO_1217_19
- Butler P, Char DH, Zarbin M, Kroll S. Natural History of Indeterminate Pigmented Choroidal Tumors. *Ophthalmology*. 1994;101(4):710-717. [https://doi.org/10.1016/S0161-6420\(94\)31274-7](https://doi.org/10.1016/S0161-6420(94)31274-7)
- Бровкина А.Ф., ред. *Офтальмоонкология: Руководство для врачей*. М.: Медицина; 2002. Brovkina AF, ed. *Ophthalmooncology: A Guide for Physicians*. M.: Medicina; 2002 (In Russ.).
- Singh AD, Mokashi AA, Bena JF, Jacques R, Rundle PA, Rennie IG. Small Choroidal Melanocytic Lesions. Features Predictive of Growth. *Ophthalmology*. 2006;113(6):1032-1039. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2006.01.053>
- Lumbroso B, Rispoli M. *Practical Handbook of OCT (Retina, Choroid, Glaucoma)*. Jaypee Brothers Medical Publishers; 2012;205. <https://doi.org/10.5005/jp/books/11576>
- Huynh E, Chandrasekera E, Bukowska D, McLenachan S, Mackey DA, Chen FKF. Past, Present, and Future Concepts of the Choroidal Scleral Interface Morphology on Optical Coherence Tomography. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*. 2017;6(1):94-103. <https://doi.org/10.22608/APO.201698>
- Kaiserman I, Kaiserman N, Pe'er J. Long term ultrasonic follow up of choroidal naevi and their transformation to melanomas. *Br J Ophthalmol*. 2006;90(8):994-998. <https://doi.org/10.1136/bjo.2006.090738>
- You QS, Xu L, Jonas JB, Wang S, Yang H. Change in choroidal nevi during a 5-year follow-up study: The Beijing eye study. *Br J Ophthalmol*. 2010;94(5):575-578. <https://doi.org/10.1136/bjo.2009.165720>
- Harbour JW, Paez-Escamilla M, Cai L, Walter SD, Augsburger JJ, Correa ZM. Are Risk Factors for Growth of Choroidal Nevi Associated With Malignant Transformation? Assessment With a Validated Genomic Biomarker. *Am J Ophthalmol*. 2019;197:168-179. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2018.08.045>
- Shields CLC, Dalvin LA, Ancona-Lezama D, Yu MD, Nicola MD, Williams BK, Lucio-Alvarez A, Ang SM, Maloney S, Welch RJ, Shields JA. Choroidal Nevus Imaging Features in 3,806 Cases and Risk Factors for Transformation into Melanoma in 2,355 Cases: The 2020 Taylor R. Smith and Victor T. Curtin Lecture. *Retina*. 2019;39(10):1840-1851. <https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000002440>
- Espinoza G, Rosenblatt B, Harbour J. Optical coherence tomography in the evaluation of retinal changes associated with suspicious choroidal melanocytic tumors. *Am J Ophthalmol*. 2004;137(1):90-95. [https://doi.org/10.1016/S0002-9394\(03\)00868-7](https://doi.org/10.1016/S0002-9394(03)00868-7)
- Chien JL, Sioufi K, Surakiatchanukul T, Shields JA, Shields CL. Choroidal nevi: A review of prevalence, features, genetics, risks, and outcomes. *Curr Opin Ophthalmol*. 2017;28(3):228-237. <https://doi.org/10.1097/ICU.0000000000000361>
- Патент РФ на изобретение №2703979 22.10.19. Бюл. №30. Стоюхина А.С., Бровкина А.Ф., Будзинская М.В. Способ прижизненного выявления прорастания меланомы хориоидеи в сетчатку. Ссылка активна на 28.08.20. Patent RF na izobretenie №2703979 22.10.19 Byul. №30. Stoyukhina AS, Brovkina AF, Budzinskaya MV. *Sposob prizhiznennogo vyivleniya prorastaniya melanoma horioidi v setchatku*. Accessed 28.08.2020 (In Russ.). <https://patents.google.com/patent/RU2703979C1/ru>
- Balaratnasingam C, Messinger JD, Sloan KR, Yannuzzi LA, Freund KB, Curcio CA. Histologic and Optical Coherence Tomographic Correlates in Drusenoid Pigment Epithelium Detachment in Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*. 2017;124(5):644-656. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2016.12.034>
- Weiss SJ, Stathopoulos C, Shields CL. Choroidal Nevus with Retinal Invasion in 8 Cases. *Ocul Oncol Pathol*. 2019;5(5):369-378. <https://doi.org/10.1159/000495841>
- Шепкалова В.М., Хорасян-Тадэ А.А., Дислер О.Н. *Внутриглазные опухоли*. Атлас. М.: Медицина; 1969. Shepkalova VM, Khorasyan-Tade AA, Disler ON. *Vnutriglaznye opukholi*. Atlas [Intraocular tumors. Atlas]. M.: Medicina; 1969 (In Russ.).
- Бровкина А.Ф., Стоюхина А.С., Нечеснюк С.Ю., Мусаткина И.В. Меланома хориоидеи и изменения сетчатки. *Вестник офтальмологии*. 2019;135(6):4-10. Brovkina AF, Stoyukhina AS, Nechesnyuk SYu., Musatkina IV. Choroidal melanoma and retinal changes. *Vestnik oftalmologii*. 2019;135(6):4-10 (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/oftalma20191350614>
- Стоюхина А.С., Мусаткина И.В. Морфогенез меланом хориоидеи в свете оптической когерентной томографии. *Вестник офтальмологии*. 2018;134(5):186-194. Stoyukhina AS, Musatkina IV. Morphogenesis of choroidal melanomas in OCT imaging. *Vestnik oftalmologii*. 2018;134(5):186-194. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/oftalma2018134051186>

Поступила 29.08.2020

Received 29.08.2020

Принята к печати 12.03.2021

Accepted 12.03.2021

Вискодиссекция с контрастированием эпиретинальных мембран в хирургии пролиферативной диабетической ретинопатии

© Д.В. ПЕТРАЧКОВ, М.В. БУДЗИНСКАЯ, А.Г. МАТЮШЕНКО, А.Л. СИДАМОНИДЗЕ, В.М. ФИЛИПОВ

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней», Москва Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Разработка и оценка эффективности и безопасности способа вискодиссекции с контрастированием эпиретинальных мембран в хирургии пролиферативной диабетической ретинопатии (ПДР).

Материал и методы. В исследовании приняли участие 30 пациентов с сахарным диабетом (СД) 1-го типа и ПДР с тракционной отслойкой сетчатки (ТОС). Все пациенты были разделены на две группы. В основной группе выполняли вискодиссекцию с контрастированием эпиретинальных структур с последующей сегментацией и удалением мембран, в контрольной группе сегментация и удаление мембран были выполнены при помощи витреотома и эндовитреального пинцета.

Результаты. При динамическом наблюдении у всех пациентов была отмечена положительная динамика морфофункциональных показателей. При одинаковом количестве интраоперационных этапов общее время операции у пациентов основной группы было значительно ниже ($p \leq 0.001$), чем у пациентов контрольной группы (основная — $41,3 \pm 2,8$ мин, контрольная — $53,8 \pm 6,2$ мин). При равенстве показателя количества точек фиксации задней гиаловидной мембраны к внутренней пограничной мембране в обеих группах ятрогенные разрывы сетчатки значительно реже встречались у пациентов основной группы (основная — $0,6 \pm 0,7$, контрольная — $3,1 \pm 2,9$; $p \leq 0.001$). В связи с этим среди пациентов контрольной группы в подавляющем большинстве случаев пришлось прибегнуть к тампонаде силиконовым маслом (60%) или газовой воздушной смесью (33%), в то время как в основной группе основными послеоперационными средами были стерильный раствор BSS (73%) и газовоздушная смесь (27%).

Заключение. Использование данного метода достоверно сокращает общее время операции. Также повышается качество визуального контроля над процессом отделения измененной задней гиаловидной мембраны (ЗГМ) от ретиальной поверхности, что в свою очередь минимизирует риск возникновения ятрогенных ретиальных разрывов.

Ключевые слова: сахарный диабет, пролиферативная диабетическая ретинопатия, витреоретинальная хирургия, вискодиссекция.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Петрачков Д.В. — e-mail: petrachkov@doctor.com; <https://orcid.org/0000-0003-4757-5584>

Будзинская М.В. — e-mail: m_budzinskaya@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5507-8775>

Матюшенко А.Г. — e-mail: ag-matyushchenko@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-0263-4096>

Сидамонидзе А.Л. — e-mail: ssidamonidze78@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-4956-1146>

Филипов В.М. — e-mail: vmfilippov712@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0408-5369>

Автор, ответственный за переписку: Матюшенко А.Г. — e-mail: ag-matyushchenko@gmail.com

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Петрачков Д.В., Будзинская М.В., Матюшенко А.Г., Сидамонидзе А.Л., Филипов В.М. Вискодиссекция с контрастированием эпиретинальных мембран в хирургии пролиферативной диабетической ретинопатии. *Вестник офтальмологии*. 2021;137(4):18–23. <https://doi.org/10.17116/oftalma202113704118>

Viscodissection with staining of epiretinal membranes in surgery of proliferative diabetic retinopathy

© D.V. PETRACHKOV, M.V. BUDZINSKAYA, A.G. MATYUSHCHENKO, A.L. SIDAMONIDZE, V.M. FILIPPOV

Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russia

ABSTRACT

Purpose — to develop a method of viscodissection involving staining of epiretinal membranes, and to evaluate its efficacy and safety in surgical treatment of proliferative diabetic retinopathy (PDR).

Material and methods. The study included 30 patients with type 1 diabetes mellitus and PDR with tractional retinal detachment (TRD). All patients were divided into two groups. In the first (main) group, at the initial stages of the operation, viscodissection with staining of epiretinal structures was performed, followed by segmentation and removal of membranes; in the second (control) group, segmentation and removal of membranes was performed using a vitreotome and endovitreous forceps.

Results. During the follow-up, all patients showed positive trends of morphological and functional indicators. While the number of intraoperative stages was the same in both groups, the total operation time in patients of the main group was significantly lower ($p \leq 0.001$) than in patients of the control group (main — 41.3 ± 2.8 min; control — 53.8 ± 6.2 min). With equal number of posterior hyaloid membrane to inner limiting membrane (PHM to ILM) fixation points in both groups, iatrogenic retinal rupture occurred significantly less frequently in patients of the main group (main — 0.6 ± 0.7 , control — 3.1 ± 2.9) ($p \leq 0.001$). In this regard, among the patients of the control group, in the overwhelming majority of cases, it was necessary to use a silicone oil tamponade (60%)

or gas-air mixture (33%), while in the first group the main postoperative media were sterile BSS solution (73%) and gas-air mixture (27%).

Keywords: diabetes mellitus, proliferative diabetic retinopathy, vitreoretinal surgery, viscodissection.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Petrachkov D.V. — e-mail: petrachkov@doctor.com; <https://orcid.org/0000-0003-4757-5584>

Budzinskaya M.V. — e-mail: m_budzinskaya@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5507-8775>

Matyushchenko A.G. — e-mail: ag.matyushchenko@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-0263-4096>

Sidamonidze A.L. — e-mail: ssidamonidze78@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-4956-1146>

Filippov V.M. — e-mail: vmfilippov712@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0408-5369>

Corresponding author: Matyushchenko A.G. — e-mail: ag.matyushchenko@gmail.com

TO CITE THIS ARTICLE:

Petrachkov DV, Budzinskaya MV, Matyushchenko AG, Sidamonidze AL, Filippov VM. Viscodissection with staining of epiretinal membranes in surgery of proliferative diabetic retinopathy. *The Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii*. 2021;137(4):18–23. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/oftalma202113704118>

Термин «сахарный диабет» (СД) объединяет группу метаболических заболеваний, характеризующихся хронической гипергликемией вследствие нарушения секреции инсулина и/или недостаточности его эффектов (так называемая инсулинорезистентность) [1]. По данным Международной федерации диабета (International Diabetes Federation, IDF), на 2019 г. в мире насчитывалось более 463 млн больных СД среди лиц в возрасте от 20 до 79 лет, что составляет 9,3% от численности населения данной возрастной группы [2]. Согласно прогностической модели, к 2030 г. число заболевших составит 578 млн человек (10,2%), а к 2045 г. достигнет отметки в 700 млн человек (10,9%). По информации, представленной на портале Федерального реестра больных сахарным диабетом, по состоянию на октябрь 2020 г. на учете в Российской Федерации состоят 4,882 млн больных. Число новых случаев, выявленных в течение года, приближается к 275 тыс. человек [3].

Для клинической картины СД характерны специфические осложнения, обусловленные хронической гипергликемией и сопутствующими ей патологическими изменениями в органах и тканях. К ним, в частности, относят диабетическую ретинопатию (ДР) — позднее микрососудистое осложнение СД, характеризующееся поражением сетчатки и способное привести к значительному снижению зрения (вплоть до его потери) [1]. Установлено, что среди всех пациентов с СД ДР выявляется у 35,4% больных, а почти у 12% (2,6–3,7 млн пациентов, по данным разных авторов) она является причиной тяжелых нарушений зрения [максимальная скорректированная острота зрения (МКОЗ) от 0,33 до 0,02] и слепоты (МКОЗ менее 0,02 на лучше видящем глазу). Данные крупных исследований и метаанализов показывают, что ДР является ведущей причиной слепоты среди лиц трудоспособного возраста, входит в пятерку ведущих причин тяжелых нарушений зрения и слепоты в мире [4–7].

Пролиферативная диабетическая ретинопатия (ПДР) является одной из наиболее актуальных

проблем витреоретинальной хирургии. Основная сложность хирургического лечения ПДР заключается в наличии плотного сращения между измененной задней гиалондной мембраной (ЗГМ) и сетчаткой с формированием эпиретинальных сосудистых мостиков. При механическом разделении этих структур возможно развитие массивного кровотечения, а также высока вероятность формирования разрывов сетчатки. На сегодняшний день существует несколько подходов к минимизации риска возникновения интраоперационных осложнений. К ним относят следующие техники и методики:

1. Так называемая щадящая хирургия, при которой часть сосудистых мостиков не удаляют и подвергают коагуляции [8].

2. Использование перфторорганических соединений (ПФОС) по принципу создания «третьей руки» с целью стабилизации сетчатки; тотальное окрашивание ретинальных мембран при помощи специальных методик [9].

3. Разделение сетчатки и ЗГМ при помощи высокоэластичных препаратов [10, 11].

Тем не менее риск возникновения ятрогенных разрывов и массивных кровотечений остается высоким.

Цель исследования — разработать и оценить новый способ вискодиссекции с контрастированием эпиретинальных мембран в хирургии ПДР.

Материал и методы

В процессе работы с пациентами — участниками исследования — соблюдались этические принципы, установленные Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki).

В исследовании приняли участие 30 пациентов (17 женщин и 13 мужчин; 30 глаз) с СД 1-го типа и выраженной ПДР с наличием тракционной отслойки сетчатки (ТОС) и с катарактой. В зависимо-

сти от техники хирургического лечения пациенты были разделены на две группы. Пациентам основной группы ($n=15$) на первом этапе выполняли вискодиссекцию с контрастированием эпиретинальных структур, затем сегментацию и удаление мембран. В контрольной группе ($n=15$) сегментацию и удаление мембран выполняли с помощью витреотома и ретинального пинцета.

Характеристики пациентов представлены в табл. 1, значимых различий в указанных параметрах на момент начала лечения не было ($p>0,05$).

Всем пациентам было проведено стандартное офтальмологическое обследование, включающие определение МКОЗ с помощью таблицы ETDRS с применением стандартного набора корректирующих стекол, биомикроскопию, офтальмоскопию, пневмотонометрию, стандартную кинетическую периметрию. Также были применены специальные методы исследования — оптическая когерентная томография (ОКТ) и фоторегистрация глазного дна. ОКТ выполняли с помощью прибора SPECTRALIS HRA+OCT (Heidelberg Engineering, Германия). Для анализа состояния сетчатки в макулярной зоне определяли ее центральную толщину (ЦТ; average central macular thickness), а также общий макулярный объем (total macular volume). Угол сканирования составлял 30° , угловая ориентация — 0° . Сканирование выполняли в 25 сечениях с шагом в 240 мкм. Толщину нейросенсорной сетчатки определяли с помощью встроенного программного обеспечения. Расчет проводился автоматически по принципу вычисления расстояния от внутренней пограничной мембраны (ВПМ) до мембраны Бруха. Сканы формировались с помощью функции ART mean — автоматического усреднения изображения. Установку яркости проводили в ручном режиме в зависимости от степени прозрачности оптических сред до равномерного освещения изображения. Регистрацию исследуемых параметров осуществляли с помощью программного обеспечения ретинального томографа.

Техника операции. Всем пациентам выполняли стандартное хирургическое вмешательство в формате 25G с использованием дополнительного осветителя типа «люстра». Оперативное лечение вклю-

чало несколько этапов: на первом этапе пациентам обеих групп выполняли фактоэмульсификацию с имплантацией интраокулярной линзы, после чего проводили центральную витрэктомию. В контрольной группе выполняли отделение периферических отделов стекловидного тела (СТ) от центра и обработку периферии сетчатки, включая базис СТ, после чего проводили сегментацию центральной мембраны с использованием пинцета и витреотома, при необходимости применяли коагуляцию источников кровотечения. У пациентов основной группы периферические отделы СТ не отделяли от центральных, а возле диска зрительного нерва (ДЗН) формировали небольшое отверстие витреотомом с последующим введением в него смеси вискоэластика (гиалуронат натрия 2–3%) и ретинального красителя для выполнения вискодиссекции с одномоментным контрастированием. Одновременно выполняли аспирацию сбалансированного солевого раствора (BSS) из витреальной полости. Данная манипуляция была выполнена с целью поддержания постоянства объема и давления в витреальной полости. После вискодиссекции проводили сегментацию по следующему принципу: в первую очередь освобождали ДЗН и при необходимости осуществляли гемостаз. Далее в радиальном направлении от ДЗН выполняли рассечение ЗГМ и проводили обработку периферических отделов СТ. В контрольной группе при наличии частичной задней отслойки СТ (ЗОСТ) после центральной витрэктомии осуществляли устранение тангенциальных тракций от базиса СТ на центральные отделы сетчатки. При отсутствии ЗОСТ сразу переходили к этапу периферической витрэктомии, которая включала тщательную обработку периферических отделов сетчатки и базиса СТ со склерокомпрессией. Далее в местах существующей ЗОСТ выполняли окрашивание преретинальных структур с использованием ретинального красителя с последующим рассечением мембраны и далее — диссекцию и деламинацию фиброваскулярных мембран. При наличии плотных сращений фиброваскулярную ткань отсекали вокруг точки фиксации мембраны. При наличии геморрагий выполняли диатермокоагуляцию источников кровотечения. В обеих груп-

Таблица 1. Дооперационные характеристики групп

Table 1. Preoperative characteristics of the study groups

Показатель	Основная группа ($n=15$)	Контрольная группа ($n=15$)
Стаж СД, годы	$23,8 \pm 4,9$	$22 \pm 6,7$
Возраст, годы	$35,2 \pm 10,3$	$36,9 \pm 9,1$
Время, прошедшее после снижения остроты зрения (последнего эпизода), нед	$7,7 \pm 2,9$	$6 \pm 2,4$
Гликированный гемоглобин (HbA1c), %	$8,8 \pm 1,4$	$8,8 \pm 1,0$
Гипертоническая болезнь, n (%)	11 (60)	12 (80)
Болезни почек, n (%)	10 (73)	11 (73,3)
Инфаркты, инсульты, n (%)	2 (13,3)	2 (13,3)

пах на последнем этапе проводили панретинальную лазеркоагуляцию сетчатки в необходимом объеме.

Математическую и статистическую обработку полученных в ходе исследований данных проводили с использованием стандартных пакетов программ (Microsoft Excel 2016; IBM SPSS Statistics 20.0).

Результаты

У всех пациентов, включенных в исследование, не было выявлено значимых интра- и послеоперационных осложнений. При динамическом наблюдении была отмечена положительная динамика МКОЗ и морфофункциональных изменений центральной толщины роговицы (ЦТР) по данным ОКТ, однако эти показатели не имели значимых различий в исследуемых группах (табл. 2).

Важно отметить, что при одинаковом количестве интраоперационных этапов общее время операции у пациентов в основной группе было значительно меньше, чем при проведении хирургического лечения у пациентов в контрольной группе (основная — $41,3 \pm 2,8$ мин, контрольная — $53,8 \pm 6,2$ мин). Из табл. 3 видно, что сокращение продолжительности хирургического вмешательства было достигнуто за счет уменьшения времени, необходимого для от-

сепаровки ЗГМ (в основной группе — $5,9 \pm 1,9$ мин, в контрольной — $17,6 \pm 5,4$ мин).

При хирургическом лечении у пациентов в основной группе с применением вискодиссекции с контрастированием такое грозное интраоперационное осложнение, как ятрогенный разрыв сетчатки, достаточно часто отмечаемое при отделении фиброваскулярных пролиферативных мембран традиционным способом, встречалось достоверно реже (основная группа — $0,6 \pm 0,7$, контрольная группа — $3,1 \pm 2,9$ (табл. 4). В то же время при проведении сравнения между группами не было установлено достоверного различия по показателю «количество точек фиксации ЗГМ к ВПМ».

У пациентов в группе контроля в большинстве случаев (60%) пришлось прибегнуть к эндотампонаде силиконовым маслом (СМ) в связи с возникшими ятрогенными ретинальными разрывами. Тампонада газовоздушной смесью выполнялась в контрольной группе в 33% случаев, заполнение витреальной полости стерильным раствором BSS на заключительных этапах эндовитреального вмешательства не удалось ни в одном случае. Распределение по виду эндотампонады в основной группе было иным: в 73% случаев удалось выполнить эндотампонаду полости СТ стерильным раствором BSS, в 27% — газовоздуш-

Таблица 2. Морфофункциональные изменения до и через 1 мес после хирургического лечения

Table 2. Morphological and functional indicators before and 1 month after surgical treatment

Показатель	Основная группа (n=15)		Контрольная группа (n=15)	
	до операции	через 1 мес	до операции	через 1 мес
ЦТР, мкм	798,5±65,6	503,9±72,9*†	757,4±80,7	486,6±64,4*
МКОЗ	33,2±15,5	65,9±15,5*†	33,5±20,2	60,4±17,8*

Примечание. * — значимое различие ($p < 0,05$) в сравнении с результатами до лечения; † — значимое различие ($p < 0,05$) в сравнении с контрольной группой.

Таблица 3. Сравнительные характеристики этапов операции в основной и контрольной группах

Table 3. Comparative characteristics of surgical stages in the main and control groups

Показатель	Основная группа (n=15)	Контрольная группа (n=15)	p
Время операции общее, мин	41,3±2,8	53,8±6,2	<0,001
«Потеря времени», мин	5,2±0,8	5,7±0,9	0,25
Этап фактоэммульсификации, мин	7±0,8	6,6±0,9	0,412
Центральная витрэктомия, мин	5,4±0,8	6±0,7	0,174
Периферическая витрэктомия, мин	6±3,1	5,8±1,1	0,486
Отсепаровка ЗГМ, мин	5,9±1,9	17,6±5,4	<0,001
эндолазеркоагуляция, мин	11,6±1,2	10,6±1,8	0,436

Таблица 4. Сравнение интраоперационных предикторов морфофункциональных результатов лечения

Table 4. Comparison of intraoperative predictors of morphological and functional outcomes

Показатель	Основная группа (n=15)	Контрольная группа (n=15)
Наличие гемофтальма, n (%)	10 (66,6)	9 (60)
Количество точек фиксации ЗГМ к ВПМ	17±2,6	12±2,1
Количество ятрогенных разрывов	0,6±0,7	3,1±2,9
Эндотампонада газом, n (%)	4 (26,6)	5 (33,3)
Эндотампонада BSS, n (%)	11 (73,2)	1 (6,6)
Эндотампонада СМ, n (%)	0	9 (60)

ной смесью, силиконовая тампонада не понадобилась ни в одном случае (см. табл. 4).

Обсуждение

В настоящее время эндотампонада СМ широко применяется витреоретинальными хирургами при эндовитреальных вмешательствах по поводу ПДР [12, 13]. Однако данный метод, помимо неудобств, связанных с необходимостью повторного эндовитреального вмешательства для экстррузии СМ из витреальной полости, несет в себе угрозу других нежелательных и зачастую тяжелых осложнений, таких как развитие быстропрогрессирующего эпиретинального фиброза с тангенциальным тракционным компонентом, который влечет за собой возникновение рецидива ТОС. Причиной указанного пролиферативного процесса может быть кровоизлияние, «запечатанное» в пространстве между сетчаткой и СМ, а также присоединение некоторого количества воспалительного экссудата вследствие проведенной ПКЛС с повторным образованием фиброваскулярной ткани и последующим ее сокращением [14–17].

Отсутствие серьезных геморрагических осложнений на этапе отсепаровки ЗГМ и нарушения целостности сетчатки в основной группе позволило избежать эндотампонады СМ у всех пациентов. У пациентов контрольной группы мы, напротив, вынуждены были прибегнуть к использованию данного вида эндотампонады в 60% случаев, что доказывает несомненное преимущество отсепаровки измененной ЗГМ от ВПМ с помощью вискодиссекции с контрастированием в сравнении с традиционными методиками.

Помимо уменьшения общей продолжительности операции за счет экономии времени на этапе отсепаровки ЗГМ, методика обладает еще рядом преимуществ. Так, в связи с одномоментным окрашиванием эпиретинальных структур при вискодиссекции отсутствует необходимость дополнительных действий для улучшения визуализации ВМП и ее последующего удаления. Данный фактор дополнительно

уменьшает затраты времени за счет отсутствия необходимости в описанных выше интраоперационных манипуляциях. Уменьшение времени хирургического вмешательства является принципиально важным моментом в хирургии ПДР, в первую очередь за счет возможности выполнения хирургического вмешательства в условиях местной анестезии, что несомненно важно, учитывая тяжесть состояния пациентов и особенности их соматического статуса. Во-вторых, при длительном хирургическом вмешательстве ухудшается прозрачность оптических сред. Данное обстоятельство создает существенные неудобства в работе хирурга и дополнительно увеличивает время операции за счет манипуляций, направленных на восстановление качественной визуализации. Также следует отметить, что уменьшение времени и объема манипуляций в полости глаза снижает вероятность возникновения осложнений в послеоперационном периоде и сокращает период послеоперационной реабилитации пациентов.

Заключение

При использовании метода вискодиссекции с контрастированием эпиретинальных мембран в хирургическом лечении пролиферативной диабетической ретинопатии достоверно сокращается общее время операции. Также данный метод способствует повышению качества визуального контроля за процессом отделения измененной ЗГМ от ретинальной поверхности, что в свою очередь минимизирует риск возникновения ятрогенных ретинальных разрывов.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: Д.П., М.Б., А.М.
Сбор и обработка материала: Д.П., А.М., В.Ф., А.С.
Статистическая обработка: Д.П.
Написание текста: Д.П., М.Б., А.М., В.Ф., А.С.
Редактирование: Д.П., М.Б.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.**

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. Дедова И.И., Шестаковой М.В., Майорова А.Ю. 9-й вып. (доп.). М. 2019. *Algoritmy spetsializirovannoy meditsinskoy pomoshchi bol'nykh sakharnym diabetom* [Standards of specialized diabetes care]. Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu., eds, 9th ed. M. 2019. (In Russ.). <https://doi.org/10.14341/DM221S1>
2. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 9th edn. Brussels, Belgium; 2019. <https://www.diabetesatlas.org>
3. Федеральный реестр больных сахарным диабетом. Ссылка активна на 12.11.20. *Federal'nyi reestr bol'nykh sakharnym diabetom*. Accessed 12.11.20. (In Russ.). <https://www.diaregistry.ru/>
4. Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 2012;35(3):556–564. <https://doi.org/10.2337/dc11-1909>
5. Klein BE. Overview of epidemiologic studies of diabetic retinopathy. *Ophthalmic Epidemiol*. 2007;14(4):179–183. <https://doi.org/10.1080/09286580701396720>
6. Flaxman SR, Bourne RRA, Resnikoff S, et al. Global causes of blindness and distance vision impairment 1990–2020: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Global Health*. 2017;5(12):221–234. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(17\)30393-5](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(17)30393-5)
7. Leasher JL, Bourne RR, Flaxman SR, et al. Global Estimates on the Number of People Blind or Visually Impaired by Diabetic Retinopathy: A Meta-analysis From 1990 to 2010. *Diabetes Care*. 2016;39(9):1643–1649. <https://doi.org/10.2337/dc15-2171>

8. *Диабетическая ретинопатия: клиника, диагностика и лечение*. Под ред. Казайкина В.Н. М.: ООО «НПЦ Мединформ»; 2016. *Diabeticheskaya retinopatiya: klinika, diagnostika i lechenie*. Diabetic retinopathy: clinical picture, diagnosis and treatment]. Kazaikin V.N., ed. M.: ООО «NPTs Medinform»; 2016. (In Russ.).
9. Петрачков Д.В., Матюшенко А.Г. Опыт интраоперационного «тотального» окрашивания ретиальной поверхности после экстракции силиконового масла. *Современные технологии в офтальмологии*. 2020;1(32): 223-226. Petrachkov DV, Matyushchenko AG. The experience of intraoperative «total» staining of the retinal surface after silicon oil extrusion. *Sovremennye tekhnologii v oftal'mologii*. 2020;1(32):223-226. (In Russ.). <https://doi.org/10.25276/2312-4911-2020-2-223-226>
10. Grigorian RA, Castellarin A, Fegan R, et al. Epiretinal membrane removal in diabetic eyes: comparison of viscodissection with conventional methods of membrane peeling. *Br J Ophthalmol*. 2003;87(6):737-741. <https://doi.org/10.1136/bjo.87.6.737>
11. McLeod D, James CR. Viscodelamination at the vitreoretinal juncture in severe diabetic eye disease. *Br J Ophthalmol*. 1988;72(6):413-419. <https://doi.org/10.1136/bjo.72.6.413>
12. Tsui MC, Hsieh YT, Yang CM. Silicone oil removal after extended tamponade in proliferative diabetic retinopathy-a long range of follow-up. *Eye (Lond)*. 2020;34(12):2307-2314. <https://doi.org/10.1038/s41433-020-0815-2>
13. Castellarin A, Grigorian R, Bhagat N, et al. Vitrectomy with silicone oil infusion in severe diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol*. 2003;87(3):318-321. <https://doi.org/10.1136/bjo.87.3.318>
14. Barry PJ, Hiscott PS, Grierson I, et al. Reparative epiretinal fibrosis after diabetic vitrectomy. *Trans Ophthalmol Soc U K*. 1985;104 (3):285-296.
15. Yeo JH, Glaser BM, Michels RG. Silicone oil in the treatment of complicated retinal detachments. *Ophthalmology*. 1987;94(9):1109-1113. [https://doi.org/10.1016/s0161-6420\(87\)33328-7](https://doi.org/10.1016/s0161-6420(87)33328-7)
16. Rice TA, Michels RG, Rice EF. Vitrectomy for diabetic traction retinal detachment involving the macula. *Am J Ophthalmol*. 1983;95(1):22-33. [https://doi.org/10.1016/0002-9394\(83\)90330-6](https://doi.org/10.1016/0002-9394(83)90330-6)
17. Файзрахманов Р.Р. Озурдекс в терапии диабетического макулярного отека. Когда назначать? *Вестник офтальмологии*. 2019;135(4):121-127. Fayzrahmanov RR. Ozurdex in the treatment of diabetic macular edema. When to prescribe? *Vestnik oftal'mologii*. 2019;135(4):121-127. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/oftalma2019135041121>

Поступила 22.11.2020

Received 22.11.2020

Принята к печати 07.12.2020

Accepted 07.12.2020

Электроретинографические признаки ремоделирования сетчатки после индукции атрофии ретинального пигментного эпителия в эксперименте

© В.В. НЕРОЕВ, Н.В. НЕРОЕВА, М.В. ЗУЕВА, Л.А. КАТАРГИНА, И.В. ЦАПЕНКО, П.А. ИЛЮХИН, О.А. ЛОСАНОВА, А.Г. КАРМОКОВА, С.В. РОГОВ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Для изучения отдельных аспектов географической атрофии человека у лабораторных животных создаются различные модели атрофии пигментного эпителия сетчатки (РПЭ). Для исследования эффектов новых методов терапии необходимо определить объективные функциональные маркеры структурных изменений сетчатки.

Цель исследования. Определить изменения активности сетчатки, характеризующие ее ремоделирование при индукции атрофии РПЭ.

Материал и методы. На правых глазах двадцати кроликов породы новозеландский альбинос через 6–7 нед после предварительного моделирования атрофии РПЭ путем субретинального введения 0,9% раствора натрия хлорида или бевацизумаба выполняли гангфельд-электроретинографию (ЭРГ), паттерн-ЭРГ и мультифокальную ЭРГ по стандартам ISCEV.

Результаты. Описаны характерные электроретинографические признаки атрофии РПЭ и ремоделирования сетчатки. Изменения ЭРГ говорят о преимущественном угнетении функциональной активности фоторецепторов по сравнению с биполярными клетками, что объективно отражает нарушение их метаболизма, связанного с патологией РПЭ. При введении бевацизумаба показано резкое ослабление функционального симбиоза клеток Мюллера с биполярными клетками. По данным паттерн-ЭРГ, снижена функция ганглиозных клеток сетчатки. Реакция парных глаз после индукции атрофии РПЭ включала умеренное снижение амплитуды b-волны фотопических ЭРГ и активацию глио-нейрональных взаимоотношений.

Заключение. Субретинальное введение 0,9% раствора натрия хлорида и бевацизумаба является триггером изменений в сетчатке, которые отражают специфическое ремоделирование нейронов сетчатки второго и третьего порядка, характеризующее использованные модели атрофии РПЭ.

Ключевые слова: атрофия пигментного эпителия сетчатки, ремоделирование сетчатки, электроретинография, натрия хлорид, бевацизумаб.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Нероев В.В. — e-mail: secre@igb.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8480-0894>

Нероева Н.В. — e-mail: nneroeva@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-1038-2746>

Зуева М.В. — e-mail: visionlab@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0161-5010>

Катаргина Л.А. — e-mail: katargina@igb.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4857-0374>

Цапенко И.В. — e-mail: sunvision@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0148-8517>

Илюхин П.А. — e-mail: paulilukhin@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-9552-6782>

Лосанова О.А. — e-mail: oksana_losanova@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7356-7919>

Кармокова А.Г. — e-mail: karmokova.ag@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-3091-5191>

Рогов С.В. — e-mail: srogov07@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5838-1112>

Автор, ответственный за переписку: Зуева М.В. — e-mail: visionlab@yandex.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Нероев В.В., Нероева Н.В., Зуева М.В., Катаргина Л.А., Цапенко И.В., Илюхин П.А., Лосанова О.А., Кармокова А.Г., Рогов С.В. Электроретинографические признаки ремоделирования сетчатки после индукции атрофии ретинального пигментного эпителия в эксперименте. *Вестник офтальмологии*. 2021;137(4):24–30. <https://doi.org/10.17116/oftalma202113704124>

Electroretinographic signs of retinal remodeling after experimental induction of retinal pigment epithelium atrophy

© V.V. NEROEV, N.V. NEROEVA, M.V. ZUEVA, L.A. KATARGINA, I.V. TSAPENKO, P.A. ILYUKHIN, O.A. LOSANOVA, A.G. KARMOKOVA, S.V. ROGOV

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, Moscow, Russia

ABSTRACT

Various animal models of atrophy of retinal pigment epithelium (RPE) are created in order to study certain aspects of geographical atrophy in humans. To study the effects of new methods of therapy, it is necessary to determine the objective functional markers of structural changes in the retina.

Purpose — to determine the alterations in activity of the retina that characterize its remodeling in induction of RPE atrophy.

Material and methods. Full-field electroretinograms (ERG), pattern ERG, and multifocal ERG were recorded according to the IS-CEV standards from the right eyes of twenty rabbits of the New Zealand albino breed 6–7 weeks after induction of RPE atrophy by subretinal administration of 0.9% sodium chloride or bevacizumab solution.

Results. Characteristic electroretinographic signs of RPE atrophy and retinal remodeling are described. Changes in ERG indicate a predominant inhibition of the functional activity of photoreceptors compared with bipolar cells, which objectively reflects an impairment of their metabolism associated with RPE pathology. With the injection of bevacizumab, a sharp weakening of the functional symbiosis of Mueller cells with bipolar cells was observed. According to pattern ERG, the function of the retinal ganglion cells was reduced. The reaction of the paired eyes after induction of RPE atrophy included a moderate decrease in the amplitude of b-wave of photopic ERG and activation of glia-neuronal relationships.

Conclusion. Subretinal injections of 0.9% sodium chloride and bevacizumab trigger changes in the retina that reflect specific remodeling of retinal neurons of the second and third orders, which characterizes the used models of RPE atrophy.

Keywords: atrophy of retinal pigment epithelium, retinal remodeling, electroretinography, sodium chloride, bevacizumab.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Neroev V.V. — e-mail: secr@igb.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8480-0894>

Neroeva N.V. — e-mail: nneroeva@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-1038-2746>

Zueva M.V. — e-mail: visionlab@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0161-5010>

Katargina L.A. — e-mail: katargina@igb.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4857-0374>

Tsapenko I.V. — e-mail: sunvision@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0148-8517>

Ilyukhin P.A. — e-mail: paulilukhin@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-9552-6782>

Losanova O.A. — e-mail: oksana_losanova@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7356-7919>

Karmokova A.G. — e-mail: karmokova.ag@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-3091-5191>

Rogov S.V. — e-mail: srogov07@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5838-1112>

Corresponding author: Zueva M.V. — e-mail: visionlab@yandex.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Neroev VV, Neroeva NV, Zueva MV, Katargina LA, Tsapenko IV, Ilyukhin PA, Losanova OA, Karmokova AG, Rogov SV. Electroretinographic signs of retinal remodeling after experimental induction of retinal pigment epithelium atrophy. *The Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftalmologii*. 2021;137(4):24–30. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/oftalma202113704124>

Повреждение сетчатки при связанной с возрастом макулярной дегенерации (ВМД) является наиболее распространенной причиной необратимой слепоты в развитых странах [1]. Помимо структурных изменений пигментного эпителия сетчатки (РПЭ) и появления белковых и липидных отложений на ранних стадиях ВМД происходит истончение наружной сетчатки и хориоидеи [2]. Гистологические исследования донорских сетчаток пациентов с ВМД и с географической атрофией показали потерю фоторецепторов [3], связанную с дисфункцией РПЭ. Эффективное лечение географической атрофии до настоящего времени отсутствует [4], а разработка методов лечения зависит от наличия легко индуцируемых и объективно охарактеризованных моделей ВМД и атрофии РПЭ. В нашей предыдущей работе [5] описаны две хорошо воспроизводимые модели атрофии РПЭ, создаваемые с помощью 0,9% раствора натрия хлорида и бевацизумаба, и анатомические изменения в сетчатке, характеризующие эти модели. Однако, поскольку конечной целью любой терапии является сохранение и улучшение зрительных функций, важно иметь объективное представление о нарушениях ретикулярной активности при экспериментальной индукции патологии, которое связано с изменением структуры сетчатки, то есть ее ремоделированием. Объективные функциональные маркеры необходимы для изучения механизмов и мониторинга эффектов новых методов таргетной терапии.

Цель работы — изучить на созданных моделях атрофии РПЭ изменения ретикулярной функции, характеризующие структурное ремоделирование сетчатки.

Материал и методы

У 20 кроликов породы новозеландский альбинос (возраст 2,5–3,0 мес, масса 2,0–2,5 кг) на правых глазах предварительно создавались две модели атрофии РПЭ — субретикулярной инъекцией 0,9% раствора натрия хлорида (1-я группа) и раствора бевацизумаба (2-я группа), описанные нами ранее [5]. Через 6–7 нед после оперативного вмешательства в двух группах по 10 кроликов проводили электроретинографию (ЭРГ). Работа выполнена с соблюдением международных принципов Хельсинкской декларации о гуманном отношении к животным, принципов гуманности, изложенных в директиве Европейского экономического сообщества (86/609/ЕЭС), «Правил проведения работ с использованием экспериментальных животных». Исследования выполняли в экранированной кабине с помощью диагностической системы RETiport/scan21 (Roland Consult, Германия) по стандартам Международного общества клинической электрофизиологии зрения (International Society for Clinical Electrophysiology of Vision, ISCEV), которые находятся в соответствии со стандартами надлежащей лабораторной практики (good laboratory

practice, GLP) [6]. Предварительно глаза кроликов адаптировали к темноте в течение 20 мин. Зрачки расширяли комбинацией растворов 0,8% тропикамида и 5% фенилэфрина гидрохлорида.

После анестезии раствора проксиметакана 0,5% для анестезии роговицы и гидроксиметилцеллюлозы 1,4% (проводящая среда) на роговицу накладывали активный роговичный электрод — контактную линзу типа ERG-Jet (Fabrinal, Швейцария). Референтным и заземляющим электродами служили подкожные иглы, внедряемые под кожу между ушами кролика в области лба.

Оперированный (правый) глаз обследовали первым. Регистрировали ганцфельд-ЭРГ [7], фотопические ритмические ЭРГ (РЭРГ) на мелькания частотой 8,3; 10; 12 и 24 Гц [8], стационарную (steady-state) паттерн-ЭРГ (ПЭРГ) на черно-белые шахматные паттерны с размером ячеек 16°, 0,8° и 0,3° (8 реп/с, контраст 97%) [9] и мультифокальную ЭРГ (мфЭРГ) [10].

Оценивали амплитуду и время кульминации (пиковую латентность) волн ЭРГ, индексы отношения амплитуд волн b/a ЭРГ и b РЭРГ — глиальный индекс Kg [11]. Рассчитывали средние по группе значения и среднеквадратичные отклонения ($M \pm SD$) для каждого параметра; результаты, полученные для обоих глаз, сравнивали со среднестатистическими данными, полученными в исследованиях 6 здоровых кроликов (12 глаз) в возрасте 3 мес (контрольная группа).

Результаты и обсуждение

Результаты ЭРГ представлены в табл. 1–5. Через 6–7 нед после индукции атрофии РПЭ субретинальной инъекцией натрия хлорида амплитуда b-волны скотопических ЭРГ (см. табл. 1) в опытном глазу составляла чуть более 70% от значений парного глаза, но соответствовала норме в группе контроля. Амплитуда a-волны максимальной ЭРГ была снижена в большей степени, чем b-волны, и составляла 63% от значений парного глаза и 82% от средних значений нормы. Большее угнетение a-волны по сравнению с b-волной ЭРГ опытного глаза явилось причиной возрастания индекса b/a. В правых глазах с атрофией РПЭ, индуцированной введением бевацизумаба, b-волна палочковой и максимальной ЭРГ составляла в среднем 78,8 и 85,5% от ее величины в парном глазу. Амплитуда a-волны максимальной ЭРГ была на 30% ниже, чем в ЭРГ парного глаза, и составляла 64,4% от нормы. Индекс b/a был в 1,5 раза выше, чем в норме.

При проведении фотопической РЭРГ у кроликов группы 1 (см. рисунок; см. табл. 2) также отмечено большее угнетение a-волны по сравнению с b-волной, что говорит о преимущественном снижении активности колбочек по сравнению с биполярными клетками. РЭРГ на 30 Гц слабо отличалась от нормы в обоих глазах кроликов 1-й группы.

Таблица 1. Амплитуда (А, мкВ) и пиковая латентность (Т, мс) волн скотопических ганцфельд-ЭРГ на слабую вспышку (палочковая ЭРГ) и на стандартную вспышку (максимальная, или палочко-колбочковая, ЭРГ) в группах с моделированием атрофии РПЭ введением 0,9% раствора натрия хлорида (1-я группа) и бевацизумаба (2-я группа), $M \pm SD$

Table 1. Amplitude (A, μV) and peak latency (T, ms) of scotopic Ganzfeld ERG waves for a weak flash (rod ERG) and for a standard flash (maximal, or rod-cone, ERG) in groups with RPE atrophy modeled by injection of 0.9% sodium chloride solution (group 1) and bevacizumab (group 2), $M \pm SD$

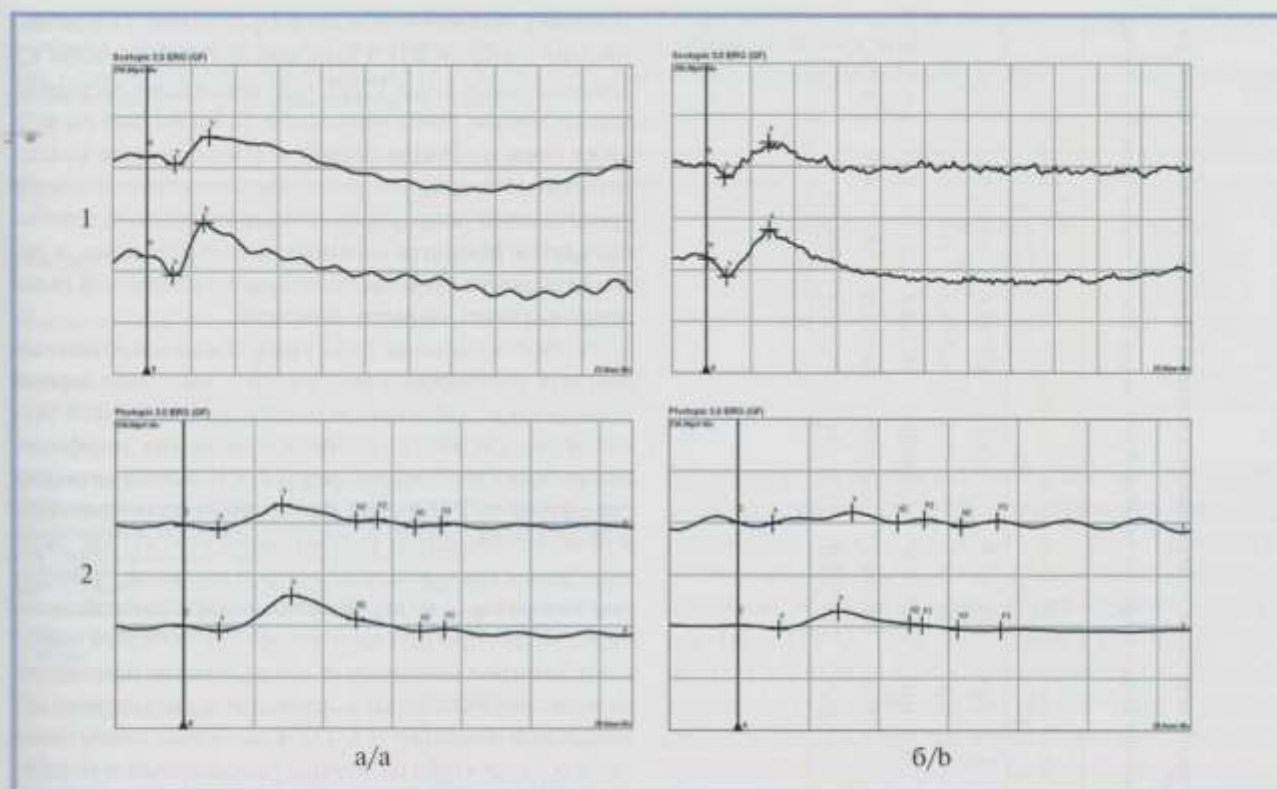
Группа	Глаз	Палочковая ЭРГ		Максимальная ЭРГ				индекс b/a
		b-волна		a-волна		b-волна		
		T	A	T	A	T	A	
1-я	OD	53,0±3,0	108,9±14,1	13,3±1,1	73,0±7,8*	38,5±5,9	188,5±21,1	2,8±0,2*
	OS	51,5±3,1	150,9±12,9	13,1±2,0	115,8±9,6	35,2±4,4	246,6±19,9	2,2±0,10
2-я	OD	46,7±5,8	145,2±19,3	12,5±1,1	57,3±10*	37,3±5,5	195,1±24,3	3,4±0,07*
	OS	42,7±4,1	184,3±14,3	12,3±0,8	82,8±8,4	36,4±2,9	228,1±28,0	2,7±0,12
Контрольная	OU	46,6±4,3	91,22±17,9	14,5±1,3	88,9±11,0	40,4±5,0	179,3±32,1	2,0±0,18

Примечание. В табл. 1–5: * — различия статистически значимы для показателей ЭРГ в опытном глазу (OD) по сравнению с нормой ($p < 0,05$).

Таблица 2. Амплитуда (А, мкВ) и пиковая латентность (Т, мс) волн фотопических ганцфельд-ЭРГ на стандартную вспышку (колбочковая ЭРГ и РЭРГ на 30 Гц) в группах с моделированием атрофии РПЭ 0,9% раствором натрия хлорида (1-я группа) и бевацизумаба (2-я группа), $M \pm SD$

Table 2. Amplitude (A, μV) and peak latency (T, ms) of photopic Ganzfeld ERG waves for a standard flash (cone ERG and flicker ERG on 30Hz) in groups with RPE atrophy modeled by injection of 0.9% sodium chloride solution (group 1) and bevacizumab (group 2), $M \pm SD$

Группа	Глаз	Колбочковая ЭРГ					РЭРГ 30 Гц	
		a-волна		b-волна		индекс b/a	Т	А
		Т	А	Т	А			
1-я	OD	11,5±1,9	21,8±2,5*	28,6±0,19	138,3±7,9	7,3±2,8	59,7±11,9	78,4±14,0
	OS	11,7±3,7	33,9±1,7	28,8±2,11	147,5±4,5	5,7±1,2	52,1±10,0	79,4±8,8
2-я	OD	19,9±1,4	43,7±2,9	23,6±1,5	125,6±13,2*	3,6±0,3	79,0±8,7	57,7±7,5
	OS	18,3±2,2	36,0±5,0	24,5±1,31	131,6±9,5	5,7±1,4	93,3±17,2	61,4±8,9
Контрольная	OU	12,4±2,9	28,2±3,6	29,0±1,56	169,0±11,0	5,9±1,9	49,5±15,2	80,0±11,5



Сравнение изменений скотопической максимальной ЭРГ (1) и колбочковой ЭРГ (2) по стандартам ISCEV в опытном и парном глазу с моделированием атрофии РПЭ 0,9% раствором натрия хлорида (а) и бевацизумабом (б).

Калибровка амплитуды — 250 мкВ на деление.

Comparison of changes in scotopic maximal ERG (1) and cone ERG (2) according to the ISCEV standards in the experimental and paired eyes with RPE atrophy modeled by injection of 0.9% sodium chloride solution (a) and bevacizumab (b).

Amplitude calibration — 250 μV per division.

Во 2-й группе амплитуда b-волны колбочковой ЭРГ была снижена в обоих глазах кроликов, но амплитуда a-волны в опытных глазах слабо отличалась от показателей парного глаза. Поэтому индекс b/a был на 37% ниже, чем в парном глазу.

Следует отметить существенное повышение амплитуды b-волны в скотопической максимальной ЭРГ для парных глаз по сравнению со средней нормой. Эта окуло-окулярная реакция может быть связана с возрастанием активности глиальных клеток Мюллера и усилением глио-нейрональных взаимодействий. Для опытных глаз увеличение амплитуды b-волны по сравнению с нормой было менее выраженным и статистически незначимым. Более того, достоверное снижение амплитуды a-волны в максимальной скотопической ЭРГ после моделирования атрофии РПЭ говорит, что снижение индекса b/a, по-видимому, отражает нарушение передачи сигнала в интерфейсе «наружная/внутренняя сетчатка».

Амплитуда низкочастотных РЭРГ на мелькание частотой 8,3 и 10 Гц (см. табл. 3) в 1-й группе составляла в среднем около 67,4 и 78,5% соответственно от значений парного глаза. Амплитуды РЭРГ правого и левого глаз для стимулов частотой 12 и 24 Гц практически не различались. Во 2-й группе

амплитуда низкочастотной РЭРГ составляла для частоты 8,3 Гц — 71,3 и 61% от значений парного глаза и группы контроля, для частоты 10 Гц — 81,8 и 79,4% и для частоты 12 Гц — 67,3 и 60,4% соответственно. Напротив, РЭРГ с частотой 24 Гц в опытном глазу была повышена по сравнению со средними значениями контрольной группы и на 20% ниже амплитуды ответа парного глаза. Поскольку доминирующим источником низкочастотных фотопических РЭРГ являются колбочки [11], это говорит о преимущественном угнетении активности фоторецепторов при моделировании атрофии РПЭ. Напротив, стабильность РЭРГ при частоте 24 Гц указывает на сохранность функции биполярных клеток.

Учитывая данные литературы о реактивности глиальных клеток Мюллера при ремоделировании сетчатки после ее отслойки [12, 13], мы также рассчитывали глиальные индексы Kg [11] для оценки глио-нейрональных взаимоотношений в сетчатке. В здоровых глазах кроликов Kg для РЭРГ на мелькание низкой частоты составлял около 1 отн. ед. Для РЭРГ на частоте 24 Гц Kg в контрольной группе достигал 1,6 отн. ед. В опытном глазу для всех кроликов первой группы Kg снижался по сравнению с группой контроля, а в парном глазу, напротив, имел тен-

Таблица 3. Амплитуда (А, мкВ) и латентность (Т, мс) основного пика фотопических РЭРГ в широком спектре частот в группах с моделированием атрофии РПЭ 0,9%, раствором натрия хлорида (1-я группа) и бевацизумаба (2-я группа), $M \pm SD$

Table 3. Amplitude (A, μV) and peak latency (T, ms) of the main peak of photopic RERG in a wide range of frequencies in groups with RPE atrophy modeled by injection of 0.9% sodium chloride solution (group 1) and bevacizumab (group 2), $M \pm SD$

Группа	Глаз	8,3 Гц			10 Гц			12 Гц			24 Гц		
		T	A	Kg	T	A	Kg	T	A	Kg	T	A	Kg
1-я	OD	66,7 $\pm$ 1,4	138,9 $\pm$ 15,4*	0,9 $\pm$ 0,4	61,3 $\pm$ 0,2	138,0 $\pm$ 11,3*	0,9 $\pm$ 0,4	83,9 $\pm$ 0,09	136,2 $\pm$ 5,9	0,9 $\pm$ 0,2	67,7 $\pm$ 1,1	105,6 $\pm$ 9,0	1,2 $\pm$ 0,2
	OS	69,7 $\pm$ 2,2	205,9 $\pm$ 16,0	1,3 $\pm$ 0,04	64,4 $\pm$ 0,4	175,7 $\pm$ 10,5	1,2 $\pm$ 0,25	86,5 $\pm$ 0,07	140,9 $\pm$ 8,1	1,5 $\pm$ 0,04	54,0 $\pm$ 1,2	114,5 $\pm$ 5,9	1,7 $\pm$ 0,5
2-я	OD	28,2 $\pm$ 0,9	102,3 $\pm$ 21,5*	1,11 $\pm$ 0,8	27,3 $\pm$ 1,8	121,2 $\pm$ 13,9*	0,94 $\pm$ 0,07	28,8 $\pm$ 0,05	108,7 $\pm$ 8,4*	1,05 $\pm$ 0,09	69,3 $\pm$ 0,4	113,3 $\pm$ 9,0	1,0 $\pm$ 0,09*
	OS	28,8 $\pm$ 1,1	143,5 $\pm$ 10,9	0,92 $\pm$ 0,1	28,2 $\pm$ 0,4	148,1 $\pm$ 12,0	0,89 $\pm$ 0,04	27,6 $\pm$ 0,05	161,6 $\pm$ 4,0	0,82 $\pm$ 0,08	69,3 $\pm$ 1,9	141,2 $\pm$ 10,3	0,93 $\pm$ 0,3
Контрольная	OU	29,2 $\pm$ 1,4	167,5 $\pm$ 18,0	1,0 $\pm$ 0,15	29,4 $\pm$ 1,0	152,7 $\pm$ 15,9	1,0 $\pm$ 0,1	29,4 $\pm$ 1,0	143,9 $\pm$ 8,0	1,0 $\pm$ 0,14	70,3 $\pm$ 1,4	99,4 $\pm$ 11,0	1,6 $\pm$ 0,4

денцию к незначительному возрастанию. После индукции атрофии РПЭ инъекцией бевацизумаба Kg для низкочастотных РЭРГ незначительно превышал норму, но для РЭРГ на частоте 24 Гц он был на 60% ниже нормы. Таким образом, наши данные свидетельствуют о том, что после введения бевацизумаба происходило ослабление функционального симбиоза клеток Мюллера с биполярными клетками, а реакция парного глаза была связана с активацией глионейрональных взаимоотношений.

Субретинальная инъекция сбалансированных солевых растворов, как известно, вызывает значительную и устойчивую дегенерацию наружной сетчатки, но также индуцирует изменения морфологии ее более глубоких слоев [12, 13]. Анатомическое смещение от РПЭ слоя фоторецепторов приводит к ремоделированию ретиальной структуры, даже если затем произошло самопроизвольное прилегание сетчатки [14, 15]. Вызванная отслойкой дегенерация фоторецепторов является ключевым событием, которое инициирует последующие изменения во всех слоях сетчатки и приводит к нарушению ретиальной функции [13, 15]. Если после прилегания сетчатки структура нейронных соединений и морфология ретиальных слоев восстановлены не полностью, сохранится дефицит ЭРГ и зрительных функций. Учитывая использование небольших объемов субретинально вводимых препаратов, мы полагаем, что в нашей работе влияние на структурные изменения собственно отслойки сетчатки, возникающей локально в месте инъекции, являлось незначительным.

Снижение функции фоторецепторов может быть связано с нарушением кинетики регенерации зрительных пигментов при атрофии РПЭ или недостаточной поддержкой кислородом и питательными веществами из хориоидеи при нарушении трофической функции РПЭ. Полученные результаты объективно отражают нарушение метаболизма зрительных клеток, связанное с патологией РПЭ. Отметим, что в нашей работе преимущественное угнетение а-волны по сравнению с b-волной скотопической ЭРГ было более выраженным для индукции атрофии РПЭ с бевацизумабом по сравнению с натрия хлоридом. Во 2-й группе в большей степени поражалась функция палочек, чем колбочек. Также характерной закономерностью являлась окуло-окулярная реакция парного глаза, которая в обеих группах наиболее ярко выявлялась для колбочковых ЭРГ.

В недавней работе [16] изучались изменения ЭРГ, отражающие ремоделирование нейронов второго и третьего порядка в сетчатке после ее экспериментальной отслойки на модели у кролика, вызванной субретинальным введением 0,1 мл сбалансированного солевого раствора. Несмотря на то что прилегание сетчатки в этой работе произошло в течение 2 нед после операции, иммуногистохимические исследования продемонстрировали характерные для от-

Таблица 4. Плотность (D, нВ/град) компонента P1 по кольцам (1—5 Rings) мфЭРГ в группах с моделированием атрофии РПЭ 0,9% раствором хлорида натрия (1-я группа) и бевацизумаба (2-я группа, подгруппы 2а и 2б), $M \pm SD$

Table 4. Density (D, nV/deg) of the P1 component along the rings (1—5 Rings) of mfERG in groups with RPE atrophy modeled by injection of 0.9% sodium chloride solution (group 1) and bevacizumab (group 2), $M \pm SD$

Группа	Глаз	Кольца				
		1	2	3	4	5
1-я	OD	267,1 $\pm$ 22,9*	118,2 $\pm$ 4,3	82,6 $\pm$ 3,9	58,9 $\pm$ 8,3	31,7 $\pm$ 4,5
	OS	279,9 $\pm$ 10,3*	107,7 $\pm$ 6,0	85,9 $\pm$ 2,0	56,3 $\pm$ 8,0	46,4 $\pm$ 1,9
Подгруппа 2а (n=8)	OD	136,7 $\pm$ 18,8	100,7 $\pm$ 8,8	97,6 $\pm$ 3,4*	67,0 $\pm$ 6,3	46,0 $\pm$ 3,3
	OS	201,0 $\pm$ 20,5	105,3 $\pm$ 7,1	85,4 $\pm$ 3,2	66,1 $\pm$ 5,6	48,5 $\pm$ 2,0
Подгруппа 2б (n=2)	OD	268,8	117,8	65,3	42,2	25,8
	OS	165,0	111,6	78,7	68,9	38,1
Контрольная	OU	156,2 $\pm$ 19,0	95,0 $\pm$ 8,3	73,1 $\pm$ 4,8	54,7 $\pm$ 10,0	39,0 $\pm$ 3,5

Таблица 5. Амплитуда от пика до пика (A, мкВ) стационарной ПЭРГ для стимулов различного углового размера в группах с моделированием атрофии РПЭ 0,9% раствором натрия хлорида (1-я группа) и бевацизумаба (2-я группа), $M \pm SD$

Table 5. Amplitude from peak to peak (A, μ V) of steady-state pattern-ERG for stimuli of various angular sizes in groups with RPE atrophy modeled by injection of 0.9% sodium chloride solution (group 1) and bevacizumab (group 2), $M \pm SD$

Группа	Глаз	Размеры ячеек		
		16°	0,8°	0,3°
1-я	OD	25,6 $\pm$ 1,0*	7,7 $\pm$ 1,3	15,4 $\pm$ 0,1
	OS	11,4 $\pm$ 0,8	9,3 $\pm$ 0,7	11,8 $\pm$ 0,9
2-я	OD	11,3 $\pm$ 2,0	10,5 $\pm$ 0,9	9,9 $\pm$ 1,4
	OS	14,4 $\pm$ 0,8	13,7 $\pm$ 0,7	10,3 $\pm$ 0,12
Контрольная	OU	14,1 $\pm$ 1,4	10,2 $\pm$ 1,0	10,2 $\pm$ 0,4

слойки устойчивые анатомические изменения в ON-и OFF-биполярах с ремоделированием их дендритного ветвления, а также реактивные клетки Мюллера. Авторы не наблюдали существенной редукции а- и b-волн ЭРГ, но резко ослаблялся вторичный волновой фронт на нисходящем склоне скотопической b-волны, что было связано с ремоделированием нейронов второго и третьего порядка, и прежде всего палочковых биполяров и их нейронных связей, которое необратимо после прилегания сетчатки. В отличие от этих данных в нашем исследовании выявлены более значительные (связанные с атрофией РПЭ) изменения ЭРГ с редукцией а-волны, отражающей сниженную метаболическую поддержку фоторецепторов от пигментного эпителия и хориоидеи, а также избирательное снижение амплитуды низкочастотных РЭРГ.

В отличие от человека у кроликов местом наименьшей остроты зрения является зрительная полоска (visual streak), горизонтально проходящая через сетчатку [17]. Эта область имеет самую высокую концентрацию зеленочувствительных М-колбочек и самую низкую концентрацию палочек. У новозеландских кроликов пик плотности палочек расположен дорсально по отношению к зрительной полоске, а колбочки достигают пика плотности в середине зрительной полосы [17]. Учитывая топографию фо-

торорецепторной мозаики сетчатки кролика и зону введения растворов для моделирования атрофии РПЭ (1,5 PD под диском зрительного нерва) [5], мы применили мфЭРГ для оценки селективных изменений в сетчатке. Основная тенденция изменений мфЭРГ (см. табл. 4) в 1-й группе состояла в угнетении плотности P1 мфЭРГ, наиболее выраженном для центрального гексагона. Во 2-й группе через 6 нед после субретинального введения бевацизумаба у двух кроликов плотность P1 в R1 была существенно выше в опытном правом глазу по сравнению с левым глазом в отличие от других животных. Поэтому мы рассчитали среднюю плотность P1 в двух подгруппах — 2а (8 глаз) и 2б (2 глаза; см. табл. 4). Результаты говорят о наличии двух закономерностей: первая (доминирующая) — резкое угнетение P1 (до 68% от мфЭРГ парного глаза) в центральном гексагоне с возрастанием P1 в кольце 3 при отсутствии изменений колец 4 и 5; вторая — превышение плотности P1 в центральном гексагоне на 63% по сравнению с парным глазом на фоне угнетения мфЭРГ в кольцах 3—5. Учитывая технически сложную процедуру субретинального введения растворов в одну и ту же зону, различия в топографии плотности P1 могут отражать вариации участков создаваемой локальной отслойки сетчатки и атрофии РПЭ.

Принимая во внимание наличие в сетчатке кролика разных типов ганглиозных клеток [17, 18], для оценки их функции проводилась запись стационарной ПЭРГ. У здоровых кроликов амплитуда ПЭРГ максимальна для крупных стимулов [18]. В нашей работе максимальная амплитуда ПЭРГ в группе контроля также была найдена для паттерна 16°. Амплитуда ПЭРГ для стимулов 16° и 0,3° в опытных глазах кроликов 1-й группы превышала значения, полученные для парных глаз и группы контроля, а для стимула 0,8° амплитуда ПЭРГ была ниже в опытном глазу (см. табл. 5). Во 2-й группе отмечена большая вариабельность амплитуды ПЭРГ обоих глаз.

Поскольку прилегание сетчатки после вызванной инъекцией локальной отслойки происходило с полным восстановлением контакта фоторецепторов с РПЭ, результаты наших исследований показывают,

что введение 0,9% раствора натрия хлорида и бевацизумаба являлось триггером специфических изменений в сетчатке, которые наиболее вероятно не связаны с отслойкой, но отражают специфическое ремоделирование нейронов второго и третьего порядка.

Заключение

Введение 0,9% раствора натрия хлорида и бевацизумаба в наших моделях являлось триггером специфических изменений в сетчатке, которые отражают ремоделирование нейронов сетчатки второго и третьего порядка. Изменения ганцфельд-ЭРГ и РЭРГ в глазах кроликов с обеими моделями атрофии РПЭ показывают преимущественное угнетение функциональной активности фоторецепторов по сравнению с биполярными клетками. В модели

атрофии РПЭ, созданной введением бевацизумаба, ослабляется функциональный симбиоз клеток Мюллера с биполярами. Окуло-окулярная реакция парных глаз в обеих моделях атрофии РПЭ характеризуется умеренным снижением амплитуды b-волны ЭРГ и активацией глио-нейрональных взаимоотношений.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: В.Н., Н.Н.
Сбор и обработка материала М.З., И.Ц., П.И., О.Л., А.К., С.Р.
Статистическая обработка: И.Ц., О.Л.
Написание текста: М.З.
Редактирование: М.З., Л.К.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- 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):106–116. [https://doi.org/10.1016/j.s2214-109x\(13\)70145-1](https://doi.org/10.1016/j.s2214-109x(13)70145-1)
- Bhutto I, Luty G. Understanding age-related macular degeneration (AMD): relationships between the photoreceptor/retinal pigment epithelium/Bruch's membrane/choriocapillaris complex. *Mol Aspects Med*. 2012;33(4):295–317. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2012.04.005>
- Sarks JP, Sarks SH, Killingsworth MC. Evolution of geographic atrophy of the retinal pigment epithelium. *Eye (Lond)*. 1988;2(Pt 5):552–577. <https://doi.org/10.1038/eye.1988.106>
- Chew EY, Clemons TE, Agrón E, et al. Long-term effects of vitamins C and E, β -carotene, and zinc on age-related macular degeneration: AREDS report no. 35. *Ophthalmology*. 2013;120(8):1604–1611.e4. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2013.01.021>
- Нероева Н.В., Нероев В.В., Илюхин П.А., Кармокова А.Г., Лосанова О.А., Рябина М.В., Майбогин А.М. Моделирование атрофии ретинального пигментного эпителия. *Российский офтальмологический журнал*. 2020;13(4):58–63.
- Neroeva NV, Neroev VV, Ilyukhin PA, Karmokova AG, Losanova OA, Ryabina MV, Maybodin AM. Modeling atrophy of retinal pigment epithelium. *Rossiyskiy oftal'mologicheskij zhurnal*. 2020;13(4):58–63. (In Russ.).
- Rosolen SG, Rigaudière F, Le Gargasson JF, Brigell MG. Recommendations for a toxicological screening ERG procedure in laboratory animals. *Doc Ophthalmol*. 2005;110(1):57–66. <https://doi.org/10.1007/s10633-005-7344-y>
- McCulloch DL, Marmor MF, Brigell MG, et al. ISCEV Standard for full-field clinical electroretinography (2015 update) [published correction appears in *Doc Ophthalmol*. 2015;131(1):81–83]. *Doc Ophthalmol*. 2015;130(1):1–12. <https://doi.org/10.1007/s10633-014-9473-7>
- Зуева М.В., Нероев В.В., Чапенко И.В., Сарыгина О.И., Гринченко М.И., Зайцева С.И. Топографическая диагностика нарушений ретинальной функции при регматогенной отслойке сетчатки методом ритмической ЭРГ широкого спектра частот. *Российский офтальмологический журнал*. 2009;1(2):18–23.
- Zueva MV, Neroev VV, Tsapenko IV, Sarygina OI, Grinchenko MI, Zaitseva SI. Topographic diagnosis of retinal dysfunction in case of rhegmatogenous retinal detachment by the rhythmic ERG method of a wide range of frequencies. *Rossiyskiy oftal'mologicheskij zhurnal*. 2009;1(2):18–23. (In Russ.).
- Bach M, Brigell MG, Hawlina M, et al. ISCEV standard for clinical pattern electroretinography (PERG): 2012 update. *Doc Ophthalmol*. 2013;126(1):1–7. <https://doi.org/10.1007/s10633-012-9353-y>
- Hood DC, Bach M, Brigell M, et al. ISCEV standard for clinical multifocal electroretinography (mfERG) (2011 edition). *Doc Ophthalmol*. 2012;124(1):1–13. <https://doi.org/10.1007/s10633-011-9296-8>
- Зуева М.В., Чапенко И.В. Клетки Мюллера: спектр и профиль глио-нейрональных взаимодействий в сетчатке. *Российский физиологический журнал им. Сеченова*. 2004;90(8):435–436.
- Zueva MV, Tsapenko IV. Mueller cells: spectrum and profile of glio-neuronal interactions in the retina. *Rossiyskiy fiziologicheskij zhurnal im. Sechenova*. 2004;90(8):435–436. (In Russ.).
- Barliya T, Ofri R, Sandalon S, Weinberger D, Livnat T. Changes in Retinal Function and Cellular Remodeling Following Experimental Retinal Detachment in a Rabbit Model. *J Ophthalmol*. 2017;2017:4046597. <https://doi.org/10.1155/2017/4046597>
- Fisher SK, Lewis GP, Linberg KA, Verardo MR. Cellular remodeling in mammalian retina: results from studies of experimental retinal detachment. *Prog Retin Eye Res*. 2005;24(3):395–431. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2004.10.004>
- Farjo R, Peterson WM, Naash MI. Expression profiling after retinal detachment and reattachment: a possible role for aquaporin-0. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008;49(2):511–521. <https://doi.org/10.1167/jovs.07-1013>
- De Souza CF, Kalloniatis M, Polkinghorne PJ, McGhee CN, Acosta ML. Functional and anatomical remodeling in human retinal detachment. *Exp Eye Res*. 2012;97(1):73–89. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2012.02.009>
- Kim IT, Ha SM, Yoon KC. Electroretinographic studies in rhegmatogenous retinal detachment before and after reattachment surgery. *Korean J Ophthalmol*. 2001;15(2):118–127. <https://doi.org/10.3341/kjo.2001.15.2.118>
- Masland RH, Martin PR. The unsolved mystery of vision. *Curr Biol*. 2007;17(15):577–582. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2007.05.040>
- Feghali JG, Jin JC, Odom JV. Effect of short-term intraocular pressure elevation on the rabbit electroretinogram. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1991;32(8):2184–2189. Accessed 2020 June 16. https://www.researchgate.net/publication/21085362_Effect_of_short-term_intraocular_pressure_elevation_on_the_rabbit_electroretinogram

Поступила 14.07.2020
Received 14.07.2020
Принята к печати 24.08.2020
Accepted 24.08.2020

Роль хемокинов классов CXC и CC у больных с увеальной меланомой

© Е.Б. МЯКОШИНА, И.Г. КУЛИКОВА, Н.В. БАЛАЦКАЯ, Л.А. КАТАРГИНА, С.В. СААКЯН

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней имени Гельмгольца» Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Увеальная меланома (УМ) — злокачественное новообразование с высоким метастатическим потенциалом, патогенез которого активно исследуется. Хемокины играют ключевую роль не только в воспалительном ответе, но и в усилении ангиогенеза, инвазивности опухолей, увеличении пролиферативного потенциала и метастазировании.

Цель исследования. Изучить роль хемокинов семейств CXC и CC в сыворотке крови и слезной жидкости у больных с УМ.

Материал и методы. Всего в исследование включено 118 человек (средний возраст — $53,7 \pm 12,2$ года), в том числе 80 пациентов с УМ и 38 здоровых доноров. В 1-ю группу вошли 32 пациента с малыми опухолями, во 2-ю — 26 больных с опухолями среднего размера, в 3-ю — 22 пациента с большими опухолями. Методом мультиплексного анализа в сыворотке крови и слезной жидкости определяли хемокины семейств CC (CCL2/MCP-1, CCL3/MIP-1 α , CCL4/MIP-1 β , CCL5/RANTES, CCL11/Eotaxin) и CXC (CXCL1/GRO- α , CXCL8/IL-8, CXCL10/IP-10, CXCL12/SDF-1 α). Статистическую обработку проводили с использованием t-критерия Стьюдента, критерия Фишера и критерия χ^2 Пирсона, различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Установлено значимое увеличение в сыворотке крови уровней хемокинов, обладающих провоспалительным (CCL5/RANTES), пролиферативным (CXCL10/IP-10) и проангиогенным (CXCL12/SDF-1 α) свойствами, при УМ малых размеров по сравнению с содержанием медиаторов у здоровых доноров. В слезной жидкости выявлено значимое увеличение концентраций всех изучаемых провоспалительных, пролиферативных и проангиогенных хемокинов как в больном, так и в парном «здоровом» глазу в трех группах пациентов с максимальным их содержанием у больных с большими размерами опухоли.

Заключение. Полученные данные могут свидетельствовать о раннем локальном и системном иммунном дисбалансе при УМ, а выявление хемокинов может послужить поводом к разработке таргетной терапии при УМ малых размеров.

Ключевые слова: увеальная меланома, хемокины в сыворотке крови и слезной жидкости.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Мякошина Е.Б. — e-mail: myakoshina@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2087-7155>

Куликова И.Г. — <https://orcid.org/0000-0002-1005-5633>

Балацкая Н.В. — <https://orcid.org/0000-0001-8007-6643>

Катаргина Л.А. — <https://orcid.org/0000-0002-4857-0374>

Саакян С.В. — <https://orcid.org/0000-0001-8591-428X>

Автор, ответственный за переписку: Мякошина Е.Б. — e-mail: myakoshina@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Мякошина Е.Б., Куликова И.Г., Балацкая Н.В., Катаргина Л.А., Саакян С.В. Роль хемокинов классов CXC и CC у больных с увеальной меланомой. *Вестник офтальмологии*. 2021;137(4):31–37. <https://doi.org/10.17116/oftalma202113704131>

The role of CXC and CC chemokines in patients with uveal melanoma

© Е.Б. MYAKOSHINA, I.G. KULIKOVA, N.V. BALATSKAYA, L.A. KATARGINA, S.V. SAAKYAN

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, Moscow, Russia

ABSTRACT

Uveal melanoma is a malignant neoplasm with high metastatic potential; its pathogenesis is currently being studied. Chemokines play a key role not only in the inflammatory response, but also in enhancing angiogenesis, tumor invasiveness, increasing proliferative potential and metastasis.

Purpose — to study the role of chemokines of classes CXC and CC in blood serum and tear fluid of patients with uveal melanoma.

Material and methods. The study included 118 people aged 53.7 ± 12.2 years, among them 80 patients with uveal melanoma and 38 healthy donors. Group 1 included 32 patients with small tumors, group 2 (medium-sized tumors) — 26 patients; group 3 (large tumors) was comprised of 22 patients. Chemokines of classes CC (CCL2/MCP-1, CCL3/MIP-1 α , CCL4/MIP-1 β , CCL5/RANTES, CCL11/Eotaxin) and CXC (CXCL1/GRO- α , CXCL8/IL-8, CXCL10/IP-10, CXCL12/SDF-1 α) were determined by multiplex analysis of the blood serum and tear fluid. Statistical processing: Student's t-test, Fisher criteria, and Pierson's chi-squared test (χ^2), differences were considered significant at $p < 0.05$.

Results. Significantly increased level of chemokines with pro-inflammatory (CCL5/RANTES), proliferative (CXCL10/IP-10) and pro-angiogenic (CXCL12/SDF-1 α) effects was found in the blood serum of patients with small-sized uveal melanoma in comparison with healthy donors. Concentration of all studied pro-inflammatory, proliferative, and pro-angiogenic chemokines in the lacrimal fluid was found to be significantly elevated in both the affected and the paired "healthy" eyes in all 3 groups of patients, with the maximum content seen in the large tumor group.

Conclusion. The obtained data indicates that early local and systemic immune imbalance can be observed in uveal melanoma, and detection of chemokines can serve as a good reason for developing targeted therapy for small uveal melanoma.

Keywords: uveal melanoma, chemokines in blood serum and tear fluid.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Myakoshina E.B. — e-mail: myakoshina@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2087-7155>

Kulikova I.G. — <https://orcid.org/0000-0002-1005-5633>

Balatskaya N.V. — <https://orcid.org/0000-0001-8007-6643>

Katargina L.A. — <https://orcid.org/0000-0002-4857-0374>

Saakyan S.V. — <https://orcid.org/0000-0001-8591-428X>

Corresponding author: Myakoshina E.B. — e-mail: myakoshina@mail.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Myakoshina E.B., Kulikova I.G., Balatskaya N.V., Katargina L.A., Saakyan S.V. The role of CXC and CC chemokines in patients with uveal melanoma. *The Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii*. 2021;137(4):31–37. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/oftalma202113704131>

Хемокины — это разновидность низкомолекулярных регуляторных белков, обладающих разнонаправленным гомеостатическим, провоспалительным свойством и контролирующим процессы миграции и активации клеток врожденной и адаптивной иммунной системы [1].

В соответствии с данными литературы, классифицируют четыре семейства хемокинов в зависимости от расположения аминокислот цистеинов в белковой молекуле: CXC, CC, CX₃C и C, где C обозначает остатки цистеина, а X — любой другой аминокислотный остаток, разделяющий цистеины [2].

Возникновение и развитие опухолей регулируются различными молекулярными системами организма человека, включающими цитокины, хемокины и факторы роста [3]. Воспаление является одним из компонентов, сопровождающих существование новообразований [4]. Ученые доказали, что хемокины играют ключевую роль не только в воспалительном ответе, развивающемся в ответ на появление чужеродных неопластических клеток [5], но и в усилении ангиогенеза, инвазивности опухолей, увеличении пролиферативного потенциала и метастазировании [1, 6, 7]. Хемокины продуцируются как опухолевыми клетками, так и макрофагами, ассоциированными с опухолью [8].

Уvealная меланوما (УМ) — злокачественное новообразование с высоким метастатическим потенциалом, молекулярная биология которого до настоящего времени до конца не изучена [9–11]. Роль хемокинов в патофизиологии УМ исследована в немногочисленных работах [6, 8, 12–14]. Однако до настоящего времени не была проанализирована роль некоторых хемокинов семейств CXC и CC в сыворотке крови и слезной жидкости в зависимости от размеров УМ.

Цель работы — изучить роль хемокинов семейств CXC и CC в сыворотке крови и слезной жидкости у пациентов с УМ.

Материал и методы

Обследовано 118 человек (средний возраст — 53,7±12,2 года), в том числе 80 пациентов с УМ и 38 здоровых доноров. Пациентам с меланомой проведены магнитно-резонансная томография (МРТ) органов брюшной полости с контрастированием и рентгенография органов грудной клетки. Метастатическая болезнь на момент обследования исключена. Также проведено обследование с применением офтальмологических методов, включая офтальмоскопию, ультразвуковые исследования и оптическую когерентную томографию.

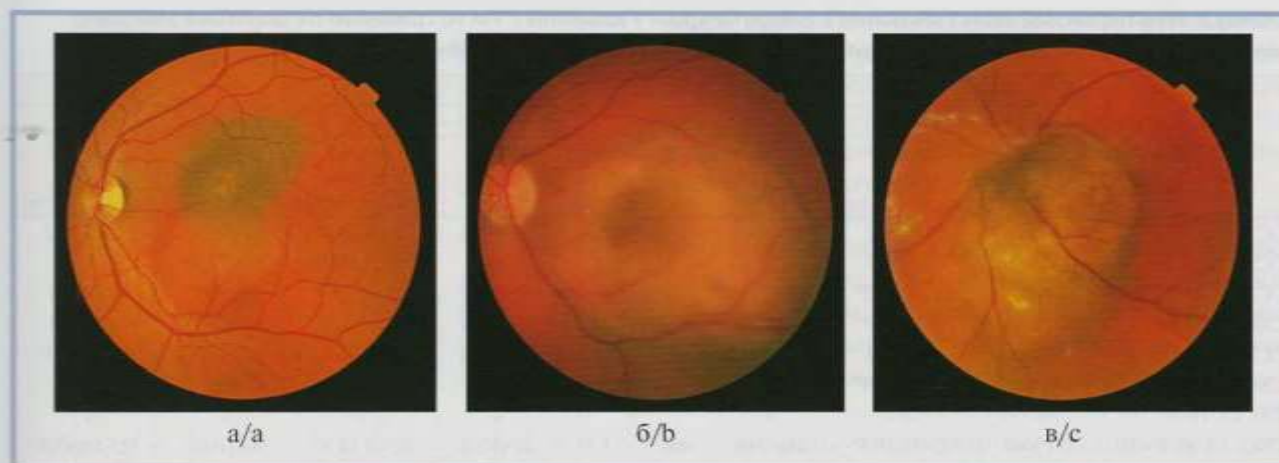
В соответствии с клиническими рекомендациями «Уvealная меланوما» (пересмотр 2020 г.) для стадирования меланомы используют классификацию TNM (tumor, nodus, metastasis) Объединенного американского комитета по раку (American Joint Committee on Cancer, AJCC), опубликованную в 2017 г., и классификацию, разработанную в 1983 г. J. Shields [15].

Согласно классификации меланомы цилиарного тела и хориоидеи, предложенной J. Shields, пациентов распределили на три группы.

В 1-ю группу (малые опухоли — проминенция до 3 мм, диаметр основания до 10 мм) вошли 32 больных, во 2-ю (опухоли среднего размера — проминенция 3–5 мм, диаметр основания 10–15 мм) — 26 пациентов, 3-ю группу (большие опухоли — проминенция >5 мм, диаметр основания >15 мм) составили 22 пациента (см. рисунок).

В 1-й группе у всех пациентов меланомы были локализованы в хориоидеи, во 2-й группе у 25 пациентов — в хориоидеи и у одного УМ распространялась на цилиарное тело, в 3-й группе у 21 больного УМ были в хориоидеи и у одного пациента отмечалась цилиохориоидальная локализация меланомы.

В группу контроля вошли 38 практически здоровых доноров, сопоставимых по возрасту и полу с пациентами основных групп, без признаков офтальмопатологии.



Уvealная меланома малого (а), среднего (б) и большого (в) размера.

Uveal melanoma of small (a), medium (b), and large (c) size.

Иммунологические исследования с целью определения хемоаттрактантных медиаторов проводили методом мультиплексного анализа по технологии xMAP (Luminex, США) в программе Xponent 3.1 с помощью магнитных флуоресцирующих микросфер и набора для определения концентрации хемокинов Procarta Plex (eBioscience, Австрия). В каждой тест-пробе сыворотки крови и слезной жидкости определяли хемокины семейств CC (CCL2/MCP-1, CCL3/MIP-1 α , CCL4/MIP-1 β , CCL5/RANTES, CCL11/Eotaxin) и CXC (CXCL1/GRO- α , CXCL8/IL-8, CXCL10/IP-10, CXCL12/SDF-1 α).

Статистическая обработка данных проведена с помощью программного комплекса Professional BioStat для Windows Version 2009 (t-критерий Стьюдента, критерии Фишера и χ^2 Пирсона), уровень статистической значимости — $p < 0,05$.

Результаты

Все изучаемые хемокины разделены по их преимущественному действию на следующие группы: провоспалительные (CCL2/MCP-1, CCL3/MIP-1 α , CCL5/RANTES); обладающие пролиферативным эффектом и способствующие раннему метастазированию (CXCL10/IP-10, CCL11/Eotaxin); усиливающие неоангиогенез (CXCL1/GRO- α , CXCL8/IL-8, CXCL12/SDF-1 α); ингибирующие ангиогенез (CCL4/MIP-1 β).

Результаты мультиплексного анализа у пациентов с УМ показали значительное повышение концентраций хемокинов, усиливающих пролиферацию опухолевых клеток и обладающих провоспалительным эффектом.

Уровень провоспалительного хемокина семейства CC (CCL2/MCP-1), участвующего в хроническом воспалении, оказался резко увеличен в слезной жидкости больного и парного здорового глаз (более чем в 10 раз) и в сыворотке крови (в 1,5 раза)

у больных с УМ малых, средних и больших размеров по сравнению с его содержанием у здоровых доноров ($p < 0,05$; табл. 1, 2).

Содержание хемокина CCL3/MIP-1 α , активно участвующего в воспалительных реакциях, нарастало в слезной жидкости обоих глаз в трех исследуемых группах в 4 раза по сравнению с его концентрацией в слезе здоровых людей ($p < 0,05$). Однако в сыворотке крови его увеличение в 2 раза отмечено только у пациентов с УМ больших размеров (см. табл. 1, 2).

Уровень провоспалительного хемоаттрактантного медиатора CCL5/RANTES оказался увеличен почти в 2 раза в слезной жидкости больного и парного «здорового» глаз у пациентов с УМ малых размеров по сравнению с его концентрацией у здоровых доноров ($p < 0,05$). Те же тенденции отмечены у больных с опухолями средних и больших размеров. При этом в сыворотке крови выявлено также увеличение содержания хемокина, участвующего в воспалительных процессах, более чем в 3 раза во всех трех группах пациентов по сравнению с аналогичным показателем у здоровых людей ($p < 0,05$).

Хемокины CXCL10/IP-10 и CCL11/Eotaxin обладают выраженным пролиферативным эффектом и способствуют раннему метастазированию опухолей [5].

Уровень CXCL10/IP-10 в слезной жидкости больного и парного здорового глаз оказался в 3 раза выше у пациентов с УМ малых, средних и больших размеров по сравнению с его концентрацией у здоровых людей ($p < 0,05$). В сыворотке крови у пациентов всех трех групп отмечали значимое увеличение более чем в 2 раза хемокина CXCL10/IP-10 по сравнению с его концентрацией у здоровых людей ($p < 0,05$).

Показатели хемокина CCL11/Eotaxin были увеличены в сыворотке крови у больных 1-й ($54,5 \pm 5,2$ пкг/мл), 2-й ($60,7 \pm 6,1$ пкг/мл) и 3-й ($53,8 \pm 5,4$ пкг/мл) групп с УМ по сравнению со здоровыми лицами ($43,4 \pm 8,97$ пкг/мл). Кроме того, со-

Таблица 1. Мультиплексный анализ хемокинов в сыворотке крови у пациентов с УМ по сравнению со здоровыми донорами
Table 1. Multiplex analysis of serum chemokines in patients with uveal melanoma compared with healthy donors

Хемокины	Группа							
	1-я (n=32)		2-я (n=26)		3-я (n=22)		контроль (n=38)	
	частота, абс. (%)	средний уровень, пкг/мл, $M \pm m$	частота, абс. (%)	средний уровень, пкг/мл, $M \pm m$	частота, абс. (%)	средний уровень, пкг/мл, $M \pm m$	частота, абс. (%)	средний уровень, пкг/мл, $M \pm m$
CCL2/MCP-1	30 (94)	84,6 $\pm$ 9,2	26 (100)	72,6 $\pm$ 10,5	22 (100)	61,6 $\pm$ 9,9	34 (89,5)	51,2 $\pm$ 16,2
CCL3/MIP-1 α	23 (72)	10,1 $\pm$ 1,7	19 (73)	11,5 $\pm$ 2,1	20 (91)	20,4 $\pm$ 4,3	15 (39,5)	9,7 $\pm$ 3,4
CCL5/RANTES	32 (100)	62,04 $\pm$ 6,2*	26 (100)	54,2 $\pm$ 2,1*	22 (100)	59,4 $\pm$ 1,8*	38 (100)	19,7 $\pm$ 5,6
CXCL10/IP-10	32 (100)	39,2 $\pm$ 3,5*	26 (100)	31,5 $\pm$ 3,5*	22 (100)	33,7 $\pm$ 3,5*	34 (89,5)	14,1 $\pm$ 2,8
CCL11/Eotaxin	32 (100)	54,5 $\pm$ 5,2	26 (100)	60,7 $\pm$ 6,1	22 (100)	53,8 $\pm$ 5,4	38 (100)	43,4 $\pm$ 8,97
CXCL1/GRO- α	11 (34)	11,09 $\pm$ 1,7	3 (12)	7,4 $\pm$ 2,5	4 (18)	9,9 $\pm$ 2,3	0	0
CXCL8/IL-8	0	0	0	0	0	0	0	0
CXCL12/SDF-1 α	32 (100)	555,7 $\pm$ 20,9*	26 (100)	466,7 $\pm$ 23,3*	22 (100)	539,1 $\pm$ 1,8*	38 (100)	285,6 $\pm$ 45,9
CCL4/MIP-1 β	21 (66)	46,7 $\pm$ 5,2	12 (46)	55,7 $\pm$ 11,8	17 (77)	48,3 $\pm$ 5,7	19 (50)	67,2 $\pm$ 18,3

Примечание. * — значимое отличие от контроля ($p < 0,05$).

держание его в слезной жидкости больного и парного глаз при малых (27,4 $\pm$ 3,5 и 27,5 $\pm$ 3,5 пкг/мл соответственно), средних (24,8 $\pm$ 3,01 и 24,6 $\pm$ 3,3 пкг/мл соответственно) и больших (25,9 $\pm$ 3,4 и 28,2 $\pm$ 3,4 пкг/мл соответственно) размерах опухоли оказалось значимо выше по сравнению с показателями донорской слезы (12,8 $\pm$ 3,4 пкг/мл; $p < 0,05$).

Хемокинами, усиливающими неоангиогенез (что открывает большую возможность для гематогенного метастазирования злокачественных опухолей), являются CXCL1/GRO- α , CXCL8/IL-8, CXCL12/SDF-1 α [5].

В группах исследуемых нами пациентов с УМ выявлено наличие хемокина CXCL1/GRO- α с максимальной концентрацией при опухолях малых размеров (1-я группа; 11,09 $\pm$ 1,7 пкг/мл) и незначительным снижением у больных 2-й (7,4 $\pm$ 2,5 пкг/мл) и 3-й (9,9 $\pm$ 2,5 пкг/мл) групп; в то же время у здоровых доноров в сыворотке крови он не определялся. При опухолях малых, средних и больших размеров в слезной жидкости больного глаза (315 $\pm$ 35,2; 315,9 $\pm$ 34,9 и 253,7 $\pm$ 34,9 пкг/мл соответственно) и здорового парного глаза (355,7 $\pm$ 60,5; 294,8 $\pm$ 26,9 и 315,7 $\pm$ 56,3 пкг/мл соответственно) отмечали значимое увеличение уровня изучаемого хемокина по сравнению с таковым у здоровых людей (152,9 $\pm$ 20,9 пкг/мл; $p < 0,05$).

В группе исследуемых нами пациентов CXCL8/IL-8 не обнаружен в сыворотке крови ни у одного больного, однако отмечено его увеличение в 4 раза в слезной жидкости больного и парного глаз у пациентов с УМ по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$).

Уровень проангиогенного хемокина CXCL12/SDF-1 α оказался значимо выше в сыворотке крови у пациентов с УМ малых (555,7 $\pm$ 20,9 пкг/мл), средних (466,7 $\pm$ 23,3 пкг/мл) и больших (539,1 $\pm$ 1,8 пкг/мл) размеров по сравнению с его содержанием у здоровых людей (285,6 $\pm$ 45,9 пкг/мл; $p < 0,05$).

В слезной жидкости также отмечено увеличение концентрации CXCL12/SDF-1 α у больных 1-й,

2-й и 3-й групп, как в больном, так и в парном глазу по сравнению со здоровыми донорами.

В большей степени к ингибирующим ангиогенез относят хемокин CCL4/MIP-1 β [5]. В сыворотке крови отмечено уменьшение его содержания при всех стадиях УМ по сравнению с группой контроля. У здоровых доноров в слезной жидкости CCL4/MIP-1 β не выявлен, однако у больных с УМ малых, средних и больших размеров в больном и здоровом глазу исследуемый хемокин обнаружен (см. табл. 1, 2).

Обсуждение

УМ является наиболее частым внутриглазным злокачественным новообразованием с неблагоприятным витальным прогнозом из-за высокой частоты метастазирования [16, 17]. Несмотря на то что в настоящее время разработаны и применяются локальные методы лечения УМ, течение опухолевого заболевания может быть непредсказуемым и смертность от метастатической болезни достаточно высока [16]. В современной медицине остро стоит вопрос о более углубленном изучении молекулярных механизмов, участвующих в прогрессировании и метастазировании опухоли, с целью улучшения витального прогноза при УМ [18].

Еще в 2000 г. D. Hanahan и R.A. Weinberg [19] предложили шесть основных концепций роста злокачественной опухоли (поддержание пролиферативной передачи сигналов, уклонение от влияния антиростовых факторов, сопротивление апоптозу, безграничный репликативный потенциал, индукция ангиогенеза, активация инвазивного роста и метастазирования), которые почти через 10 лет были дополнены F. Colotta и соавт. [4] седьмым показателем — наличием воспалительного микроокружения.

Многие исследователи считают, что воспалительные реакции и прогрессирование злокачественной опухоли связаны между собой [1, 3, 4, 11]. Меди-

Таблица 2. Мультиплексный анализ хемокинов в слезной жидкости у пациентов с УМ по сравнению со здоровыми донорами
Table 2. Multiplex analysis of chemokines in the lacrimal fluid of patients with uveal melanoma compared with healthy donors

Хемокины	Группа											
	1-я (n=32)				2-я (n=26)				3-я (n=22)			
	больной глаз	парный здоровый глаз	больной глаз	парный здоровый глаз	больной глаз	парный здоровый глаз	больной глаз	парный здоровый глаз	больной глаз	парный здоровый глаз	больной глаз	парный здоровый глаз
	частота, абс. (%)	средний уровень, пкг/мл, M±m	частота, абс. (%)	средний уровень, пкг/мл, M±m	частота, абс. (%)	средний уровень, пкг/мл, M±m	частота, абс. (%)	средний уровень, пкг/мл, M±m	частота, абс. (%)	средний уровень, пкг/мл, M±m	частота, абс. (%)	средний уровень, пкг/мл, M±m
CCL2/MCP-1	31 (97)	407,7±75,5*	31 (97)	386,01±61,1*	26 (100)	444,05±90,02*	26 (100)	411±88,1*	22 (100)	559,5±85*	22 (100)	486,1±66,5*
CCL3/MIP-1α	31 (97)	24,3±3,6*	30 (94)	22,3±3,1*	26 (100)	29,8±7,4*	26 (100)	30,4±7,6*	22 (100)	22,7±5,8*	22 (100)	20,1±2,5*
CCL5/RANTES	31 (97)	33,05±5,7*	31 (97)	38,6±7,5*	26 (100)	28,1±6*	26 (100)	31,04±5,5*	22 (100)	21±2,8*	22 (100)	28,6±9,7*
CXCL10/IP-10	32 (100)	728,9±100,9*	30 (94)	771,5±86,2*	26 (100)	738,6±95,4*	26 (100)	720,3±89,2*	22 (100)	824,7±173,8*	22 (100)	760,3±95,7*
CCL11/Eotaxin	32 (100)	27,4±3,5*	31 (97)	27,5±3,5*	26 (100)	24,8±3,01*	26 (100)	24,6±3,3*	22 (100)	25,9±3,4*	22 (100)	28,2±3,4*
CXCL1/GRO-α	31 (97)	315±35,2*	31 (97)	355,7±60,5*	26 (100)	315,9±34,9*	26 (100)	294,8±26,9*	22 (100)	253,7±34,5*	22 (100)	315,7±56,3*
CXCL8/IL-8	31 (97)	376,1±61,7*	31 (97)	374,7±53,8*	26 (100)	461,6±65,9*	26 (100)	367,4±32,9*	22 (100)	517±129,5*	22 (100)	537,7±107*
CXCL12/SDF-1α	31 (97)	1192,3±103,8*	30 (94)	1199,8±87,9*	26 (100)	1073,1±102,2*	26 (100)	1123,1±86,2*	22 (100)	864,6±86,6*	22 (100)	1026,7±150,7*
CCL4/MIP-1β	29 (91)	188,7±40,1	30 (94)	154,8±28,2	26 (100)	202,9±46,9	25 (96,2)	194±46,2	20 (91)	210±44,5	21 (95)	168±26,8
												0

Примечание. * — значимое отличие показателей от контроля (p<0,05).

аторы воспаления, по их мнению, могут регулировать направленную миграцию и инвазию как лейкоцитов, так и опухолевых клеток. Получены свидетельства прямой роли хемокинов, направляющих опухолевые клетки при метастазировании непосредственно к определенному органу-мишени [20].

Причиной появления этих симптомов служат генетические мутации, воспаление, перепрограммирование энергетического обмена, уклонение от влияния иммунных клеток хозяина, воздействие измененных нормальных клеток организма, создающих опухолевое микроокружение [11, 19].

В настоящее время представляет интерес изучение указанных молекулярных механизмов на ранних стадиях развития УМ с целью разработки таргетной терапии. Лишь немногочисленные источники отечественной и зарубежной литературы описывают роль хемокинов, которые потенциально регулируют миграцию клеток УМ [21–25]. Ранее были изучены некоторые хемокины при УМ. В исследовательской работе В.Г. Лихванцевой [21] проведен анализ содержания интерлейкина-8 (IL-8) и отмечено, что при малых опухолях у семи включенных в исследование пациентов его содержание в слезной жидкости практически не отличалось от такового в группе контроля, а при развитых стадиях выявлено резкое нарастание его уровня; в сыворотке крови — значимое повышение по сравнению с группой контроля.

Исследование L. Lattanzio и соавт. [22] показало, что IL-8 может быть активирован микроокружением меланомы и способствовать активному ангиогенезу. Повышение уровня ИФНγ-индуцируемого белка-10 (IP-10) коррелировало с увеличением инфильтрации регуляторных Т-лимфоцитов (T_{reg}) [14].

Моноцитарный хемотаксический протеин-1 (MCP-1) направляет опухолеассоциированные макрофаги из циркулирующих моноцитов в ткань меланомы [23]. Некоторые исследователи обнаружили значительное повышение уровня MCP-1 в крови, что коррелировало с опухолеассоциированными макрофагами [24]. Кроме того, доказана роль MCP-1 в усилении ангиогенеза на модели мышей [25].

Нами проведен мультиплексный анализ содержания 9 хемокинов класса CC (CCL2/MCP-1, CCL3/MIP-1α, CCL4/MIP-1β, CCL5/RANTES, CCL11/Eotaxin) и CXC (CXCL1/GRO-α, CXCL8/IL-8, CXCL10/IP-10, CXCL12/SDF-1α) при УМ на значительном числе больных. Уже при опухолях малых размеров отмечено увеличение уровней провоспалительных, проангиогенных хемокинов и доказано их нарастание не только в слезной жидкости больного и парного глаза, но и в сыворотке крови. Те же тенденции отмечены в отношении концентрации хемоаттрактантных медиаторов, обеспечивающих метастазирование. Особого внимания заслуживает провоспалительный хемокин CCL2/MCP-1, уровень которого повышался в слезной жидкости пациентов с меланомой малых

размеров в 10 раз по сравнению с группой контроля и который может быть предиктором выраженных воспалительных неопластических реакций при УМ.

Определенная закономерность отмечена при изучении динамики содержания медиаторов при разных размерах меланомы. Так, при малых размерах опухоли отмечено повышение содержания хемокинов, при образованиях средних размеров — некоторое снижение относительно значений этого показателя при УМ малых размеров, а при опухолях больших размеров — вновь нарастание уровня белковых молекул. Возможно, это связано с некоторой адаптацией организма при средних стадиях опухоли и подготовке метастатических ниш.

В настоящем исследовании отмечено, что ингибирующий ангиогенез хемокина CCL4/MIP-1 β снижался в сыворотке крови во всех группах пациентов, тем самым открывая возможность для формирования сосудистых сетей опухоли. Собственные исследования показали, что CCL4/MIP-1 β отсутствовал у здоровых доноров и определялся в слезной жидкости при манифестации меланомы на значительном уровне.

Интересным фактом, выявленным в результате проведенных исследований, стало значимое повышение уровней хемокинов в парном глазу у больных с опухолями малых размеров по сравнению с показателями у здоровых пациентов. Это явление можно объяснить феноменом содружественной иммунологической реакции [26].

Одним из ключевых звеньев, обеспечивающих иммунную привилегированность органа зрения, является феномен «иммунного отклонения, связанного с передней камерой глаза» (ИОПК, англ. anterior chamber associated immune deviation, ACAID) [27]. Результаты фундаментальных экспериментальных исследований свидетельствуют о том, что в норме ИОПК обеспечивается комплексом «пассивных» (морфоструктурных) и «активных» (растворимых) факторов, присутствующих во влаге передней камеры и обладающих «иммуносупрессивными» свойствами [27]. Реализация ИОПК осуществляется посредством цепи сигнальных «цитокиновых» эффектов, проходящих через фильтрующую зону трабекулы и достигающих селезенки, что приводит к селективной антиген-специфической супрессии системного Th1-клеточного иммунного ответа и гиперчувствительности замедленного типа.

При сопровождающих опухоль патологических изменениях оболочек глаза в переднюю камеру попадают антигены, вызывающие иммунные реакции посредством активированных CD8⁺ Т-цитотоксических лим-

фоцитов [28]. При этом изменяется проницаемость гематофтальмического барьера, белки плазмы крови переходят в переднюю камеру, ингибируя ее иммуносупрессивные свойства и запуская воспалительный процесс не только в больном, но и в парном здоровом глазу. Дисфункция гематофтальмического барьера, вызванная провоспалительными цитокинами, была доказана в эксперименте L. Claudio и соавт. [29], которые смогли инициировать ее с помощью интравитреальной инъекции IL-1 и фактора некроза опухоли, после чего меченные пероксидазой сывороточные белки были обнаружены в перипицитах, мюллеровских и периваскулярных микроглиальных клетках.

Резюмируя вышеизложенное, можно сказать, что происходит нарушение иммунорегуляции с ослаблением иммуносупрессивных, антипролиферативных факторов и сдвигом в сторону усиления хемотаксических реакций и факторов иммунного воспаления. Таким образом, изучение хемокинов имеет важное значение в понимании молекулярных механизмов опухолевого роста и его прогрессирования.

Заключение

Проведенный комплексный мультиплексный анализ 9 хемокинов семейств CC (CCL2/MCP-1, CCL3/MIP-1 α , CCL5/RANTES, CCL11/Eotaxin) и CXC (CXCL1/GRO- α , CXCL8/IL-8, CXCL10/IP-10, CXCL12/SDF-1 α) показал их дисбаланс при УМ, который играет роль в патофизиологии опухолевого процесса. Доказано, что в слезной жидкости и сыворотке крови при УМ малых размеров отмечено значимое увеличение изучаемых хемотаксических медиаторов, обладающих провоспалительным, проангиогенным и пролиферативным, вызывающим метастазирование, действием. Этот факт может свидетельствовать о раннем локальном и системном нарушении иммунитета при УМ, а выявление изучаемых хемокинов может послужить поводом для разработки таргетной терапии для пациентов с опухолями малых размеров.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: Е.М., И.К., Н.Б., Л.К., С.С.

Сбор и обработка материала: Е.М., И.К.

Статистическая обработка: И.К.

Написание текста: Е.М.

Редактирование: Е.М., И.К., Н.Б., Л.К., С.С.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Mantovani A. Chemokines in neoplastic progression. *Semin Cancer Biol.* 2004;14:147-148. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2003.10.010>
2. Bacon K, Baggiolini M, Broxmeyer H, Horuk R, Lindley I, Mantovani A, Maysushima K, Murphy P, Nomiyama H, Oppenheim J, Rot A, Schall T, Tsang M, Thorpe R, van Damme J, Wadhwa M, Yoshie O, Zlotnik A,

- Zoon K. Chemokine/chemokine receptor nomenclature. *J Interferon Cytokine Res.* 2002;22:1067-1068. <https://doi.org/10.1089/107999002760624305>
3. Карагодин В.П., Мельниченко А.А., Орехов А.Н. Белки-хемокины: роль в канцерогенезе и воспалении. *Патогенез.* 2015;13(4):28-33. Karagodin VP, Mel'nichenko AA, Orekhov AN. Chemokine proteins: a role in carcinogenesis and inflammation. *Patogenez.* 2015;13(4):28-33. (In Russ.).
4. Colotta F, Allavena P, Sica A, Garlanda C, Mantovani A. Cancer-related inflammation, the seventh hallmark of cancer: links to genetic instability. *Carcinogenesis.* 2009;30:1073-1081. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgp127>
5. Арсентьева Н.А., Семенов А.В., Жебрун Д.А., Васильева Е.В., Тотолян Арег А. Роль хемокинового рецептора CXCR3 и его лигандов при некоторых иммунопатологических состояниях. *Медицинская иммунология.* 2019;21(4):617-632. Arsent'eva NA, Semenov AV, Zhebrun DA, Vasilyeva EV, Totolyan Areg A. Role of CXCR3 chemokine receptor and its ligands in certain diseases. *Meditsinskaya immunologiya.* 2019;21(4):617-632. (In Russ.). <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2019-4-617-632>
6. Лихванцева В.Г. Нарушение продукции интерлейкина-8 у пациентов с увеальной меланомой. *Медицинская иммунология.* 2000;2(3):305-310. Likhvantseva VG. The disturbances in IL-8 production in patients with uveal melanoma. *Meditsinskaya immunologiya.* 2000;2(3):305-310. (In Russ.).
7. Ejaidei AA, Craft BS, Punecky LV, Lewis RE, Cruse JM. Hormone receptor-independent CXCL10 production is associated with the regulation of cellular factors linked to breast cancer progression and metastasis. *Exp Mol Pathol.* 2015;99(1):163-172. <https://doi.org/10.1016/j.yexmp.2015.06.002>
8. Gratchev A, Kzhyskowska J, Utikal J, Goerdt S. Interleukin-4 and dexamethasone counterregulate extracellular matrix remodeling and phagocytosis in type-2 macrophages. *Scand J Immunol.* 2005;61:10-17. <https://doi.org/10.12691/ajidm-3-2-4>
9. 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):765-772. Saakyan SV, Balatskaya NV, Katargina LA, Kulikova IG, Myakoshina EB. Subpopulation profile of peripheral blood lymphocytes in uveal melanoma. *Meditsinskaya immunologiya.* 2019;21(4):765-772. (In Russ.). <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2019-4-765-772>
10. Саакян С.В., Мякошина Е.Б., Кричевская Г.И., Слепова О.С., Пантелева О.Г., Андрияшин А.С., Хорошилова-Маслова И.П., Захарова Г.П. Обследование больных увеальной меланомой на наличие герпес-вирусных инфекций. *Вопросы вирусологии.* 2016;61(6):284-287. Saakyan SV, Myakoshina EB, Krachevskaya GI, Slepova OS, Panteleeva OG, Andryushin AS, Khoroshilova-Maslova IP, Zakharova GP. Examination of patients with uveal melanoma for the presence of herpes viral infection. *Voprasy virusologii.* 2016;61(6):284-287. (In Russ.). <https://doi.org/10.18821/0507-4088-2016-61-6-284-287>
11. Саакян С.В., Захарова Г.П., Мякошина Е.Б. Тучные клетки в микроокружении увеальной меланомы. *Архив патологии.* 2019;81(6):63-70. Saakyan SV, Zakharova G.P., Myakoshina E.B. Mast cells in the microenvironment of uveal melanoma. *Arkhiv patologii.* 2019;81(6):63-70. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/patol20198106163>
12. Bi J, Li P, Li C, He J, Wang Y, Zhang H, Fan X, Jia R, Ge S. The SDF-1/CXCR4 chemokine axis in uveal melanoma cell proliferation and migration. *Tumour Biol.* 2016;37(3):4175-4182. <https://doi.org/10.1007/s13277-015-4259-4>
13. Franco R, Botti G, Mascolo M, Loquercio G, Liguori G, Iardi G, Losito S, Mura AL, Calemma R, Ierano C, Bryce J, D'Alterio C, Scalaet S. CXCR4-CXCL12 and VEGF correlate to uveal melanoma progression. *Front Biosci (Elite Ed).* 2010;2:13-21. <https://doi.org/10.2741/e60>
14. Nagarkatti-Gude N, Bronkhorst IH, van Duinen SG, Luyten GP, Jager MJ. Cytokines and chemokines in the vitreous fluid of eyes with uveal melanoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012;53:6748-6755. <https://doi.org/10.1167/iovs.12-10123>
15. Клинические рекомендации «Увеальная меланнома», 2020. Ссылка активна на 15.06.21. Klinicheskie rekomendatsii «Uveal'naya melanoma», 2020. Accessed 15.06.21. (In Russ.). https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/uvealnaya_melanoma.pdf
16. Krantz BA, Dave N, Komatsubara KM, Marr BP, Carvajal RD. Uveal melanoma: epidemiology, etiology, and treatment of primary disease. *Clin Ophthalmol.* 2017;11:279-289. <https://doi.org/10.2147/OPHT.S89591>
17. Saminai JM, Ribes J, Cleries R, Ibáñez N, Arias L, Piulats JM, Pera J, Gutierrez C, Arruga J. Relative survival of patients with uveal melanoma managed in a single center. *Melanoma Res.* 2012;22:271-277. <https://doi.org/10.1097/CMR.0b013e328353ef30>
18. Саакян С.В., Амирян А.Г., Цыганков А.Ю., Склярлова Н.В., Залетаев Д.В. Клинические, патоморфологические и молекулярно-генетические особенности увеальной меланомы с высоким риском метастазирования. *Российский офтальмологический журнал.* 2015;8(2):47-52. Saakyan SV, Amiryani AG, Tsygankov AY, Sklyarova NV, Zaletaev DV. Clinical, pathological and molecular genetic features of uveal melanoma with a high risk of metastasis. *Rossiyskiy oftalmologicheskii zhurnal.* 2015;8(2):47-52. (In Russ.).
19. Hanahan D, Weinberg RA. The Hallmarks of Cancer. *Cell.* 2000;100:57-70. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)81683-9](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)81683-9)
20. Wang JM, Chertov O, Proost P, Li JJ, Menton P, Xu L, Sozzani S, Mantovani A, Gong W, Schirmacher V, van Damme J, Oppenheim JJ. Purification and identification of chemokines potentially involved in kidney-specific metastasis by a murine lymphoma variant: induction of migration and NFkB activation. *Int J Cancer.* 1998;75:900-907. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-0215\(19980316\)75:6<900::aid-ijc13>3.0.co;2-6](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0215(19980316)75:6<900::aid-ijc13>3.0.co;2-6)
21. Лихванцева В.Г. Роль цитокинов в патогенезе и прогнозе увеальной меланомы. *Цитокины и воспаление.* 2002;1(4):27-33. Likhvantseva VG. The role of cytokines in the pathogenesis and prognosis of uveal melanoma. *Tsitokiny i vospalenie.* 2002;1(4):27-33. (In Russ.).
22. Lattanzio L, Tonissi F, Torta I, Gianello L, Russi E, Milano G, Merlano M, Nigro CL. Role of IL-8 induced angiogenesis in uveal melanoma. *Invest New Drugs.* 2013;31:1107-1114. <https://doi.org/10.1007/s10637-013-0005-1>
23. Lee CS, Jun IH, Kim TI, Byeon SH, Koh HJ, Lee SC. Expression of 12 cytokines in aqueous humour of uveal melanoma before and after combined Ruthenium-106 brachytherapy and transpupillary thermotherapy. *Acta Ophthalmol.* 2012;90:314-320. <https://doi.org/10.1111/j.1755-3768.2012.02392.x>
24. Ly LV, Bronkhorst IH, van Beelen E, Vrolijk J, Taylor AW, Versluis M, Luyten GPM, Jager MJ. Inflammatory cytokines in eyes with uveal melanoma and relation with macrophage infiltration. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010;51:5445-5451. <https://doi.org/10.1167/iovs.10-5526>
25. Koga M, Kai H, Egami K, Murohara T, Ikeda A, Yasuoka S, Egashira K, Matsuishi T, Kai M, Kataoka Y, Kuwano M, Imaizumi T. Mutant MCP-1 therapy inhibits tumor angiogenesis and growth of malignant melanoma in mice. *Biochem Biophys Res Commun.* 2008;365:279-284. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2007.10.182>
26. Слепова О.С., Каламкаргов Г.Р., Славинская Н.С., Быковская Г.Н., Кушнир В.Н., Катаргина Л.А., Шевченко Т.Ф., Островский М.А. Патент РФ на изобретение №2148260/12.10.1998. Бюл. №33. Способ прогнозирования риска заболеваний второго глаза при эндогенных увеитах. Ссылка активна на 22.04.20. Slepova OS, Kalamkarov GR, Slavinskaya NS, Bykovskaya GN, Kushnir VN, Katargina LA, Shevchenko TF, Ostrovskiy MA. Patent RF na izobretenie №2148260/12.10.1998. Byul. №33. Spособ prognostirovaniya riska zabolevaniy vtorogo glaza pri endogennykh uveitakh [RF patent for invention №2148260/12.10.1998. Bul. No. 33. A method for predicting the risk of diseases of the second eye in endogenous uveitis]. Accessed 22.04.20. (In Russ.). https://yandex.ru/patents/doc/RU2148260C1_20000427
27. Stein-Streilein J, Streilein JW. Anterior chamber associated immune deviation (ACAID): regulation, biological relevance, and implications for therapy. *Int Rev Immunol.* 2002;21:123-152. <https://doi.org/10.1080/088301802102066>
28. Ashour HM, Niederkorn JY. Peripheral tolerance via the anterior chamber of the eye: role of B cells in MHC class I and II antigen presentation. *J Immunol.* 2006;176(10):5950-5957. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.176.10.5950>
29. Claudio L, Martiny JA, Brosnan CF. Ultrastructural studies of the blood-retina barrier after exposure to interleukin-1 beta or tumor necrosis factor-alpha. Laboratory Investigation. *J Techn Meth Pathol.* 1994;70(6):850-861.

Поступила 24.06.2020

Received 24.06.2020

Принята к печати 06.09.2020

Accepted 06.09.2020

Оптимизация расчета интраокулярных линз при псевдоэксфолиативном синдроме

© Д.Ф. БЕЛОВ¹, В.В. ПОТЕМКИН^{1,2}, В.П. НИКОЛАЕНКО^{1,3}

¹СПб ГБУЗ «Городская многопрофильная больница №2», Санкт-Петербург, Россия;

²ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

³ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Изучить влияние псевдоэксфолиативного синдрома (ПЭС) на точность расчета интраокулярных линз (ИОЛ).

Материал и методы. Из 243 перенесших фактоэмульсификацию (ФЭ) пациентов были сформированы две группы: исследуемая ($n=112$; с признаками ПЭС) и контрольная ($n=131$; без признаков ПЭС). Расчет ИОЛ производился по формуле Barrett Universal II с помощью оптической биометрии (IOL-Master 500). Для оценки точности предоперационных расчетов через месяц после ФЭ показатель сферозвивалента рефракции сравнивали с целевой рефракцией.

Результаты. У пациентов с ПЭС выявлено статистически значимое уменьшение глубины передней камеры ($2,86 \pm 0,43$ против $3,0 \pm 0,43$ мм; $p=0,003$) и некоторое усиление преломляющей силы роговицы ($44,31 \pm 1,5$ против $43,7 \pm 2,59$ дптр; $p=0,052$). Обнаружена значимая ($p=0,004$) разница ошибки расчета ИОЛ в исследуемой группе ($0,17 \pm 0,55$ дптр) по сравнению с контрольной ($-0,02 \pm 0,45$ дптр). Наличие ПЭС приводило к значимому снижению предсказуемости рефракционных результатов ФЭ, что выразилось в большей абсолютной ошибке расчета ИОЛ ($0,44 \pm 0,38$ против $0,35 \pm 0,28$ дптр; $p=0,045$). Тип имплантируемой ИОЛ (AcrySof SA60AT или Akreos Adapt AO) не влиял на точность расчета в контрольной группе. Однако у пациентов с ПЭС имплантация SA60AT приводила к появлению слабой гиперметропической ошибки по сравнению с Akreos ($0,3 \pm 0,57$ против $0,04 \pm 0,51$ дптр; $p=0,01$). С помощью линейной регрессии были оптимизированы A-константы данных моделей ИОЛ для их использования на фоне ПЭС (118,83 для SA60AT и 118,44 для Akreos).

Заключение. Высокие рефракционные результаты ФЭ должны достигаться и в осложненных ПЭС случаях. Нежелательных ошибок расчета ИОЛ можно избежать, используя предложенные нами оптимизированные A-константы.

Ключевые слова: псевдоэксфолиативный синдром, катаракта, фактоэмульсификация, расчет интраокулярной линзы, биометрия, A-константа, Barrett Universal II formula, слабость цилиарных связок, подвывих хрусталика.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Белов Д.Ф. — e-mail: belovd1990@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-0776-4065>

Потемкин В.В. — <https://orcid.org/0000-0001-7807-9036>

Николаенко В.П. — <https://orcid.org/0000-0008-6393-1289>

Автор, ответственный за переписку: Белов Д.Ф. — e-mail: belovd1990@gmail.com

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Белов Д.Ф., Потемкин В.В., Николаенко В.П. Оптимизация расчета интраокулярных линз при псевдоэксфолиативном синдроме. Вестник офтальмологии. 2021;137(4):38–42. <https://doi.org/10.17116/oftalma202113704138>

Optimization of intraocular lens power calculation in pseudoexfoliation syndrome

© D.F. BELOV¹, V.V. POTEKIN^{1,2}, V.P. NIKOLAENKO^{1,3}

¹Saint Petersburg Multifield Hospital No. 2, St. Petersburg, Russia;

²Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (Pavlov University), St. Petersburg, Russia

³Saint Petersburg State University, St. Petersburg, Russia

ABSTRACT

Purpose — to assess the impact of pseudoexfoliation syndrome (PEX) on the accuracy of intraocular lens (IOL) power calculation.

Material and methods. The study included 243 patients who underwent phacoemulsification (PE); they were divided into the control (no PEX signs, $n=131$) and study (signs of PEX, $n=112$) groups. Barrett Universal II formula was used for IOL calculation by optical biometry (IOL-Master 500). Obtained refraction (autorefractometer Topcon-8800) was compared with target refraction to assess IOL calculation accuracy 1 month after PE.

Results. Patients with PEX had significantly shallower anterior chamber compared to the control group (2.86 ± 0.43 versus 3.0 ± 0.43 mm, $p=0.003$) and steeper corneal curvature (44.31 ± 1.5 versus 43.7 ± 2.59 D, $p=0.052$). There was significant difference in absolute error of IOL calculation between the groups (-0.02 ± 0.45 versus 0.17 ± 0.55 D for control and study groups, respectively, $p=0.004$). There was no difference in IOL calculation error depending on the implanted IOL models (AcrySof SA60AT and Akreos Adapt AO) in the control group. However, implantation of SA60AT in the study group showed significant difference in IOL calculation error compared with Akreos (0.3 ± 0.57 versus 0.04 ± 0.51 D, $p=0.01$). Using linear regression, optimized A-constants were suggested for these types of IOLs for patients with PEX (118.83 for SA60AT and 118.44 for Akreos).

Keywords: pseudoexfoliation syndrome, PEX, cataract, phacoemulsification, IOL power calculation, biometry, A-constant, Barrett Universal II formula, zonular weakness, lens subluxation.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Belov D.F. — <https://orcid.org/0000-0003-0776-4065>Potemkin V.V. — <https://orcid.org/0000-0001-7807-9036>Nikolaenko V.P. — <https://orcid.org/0000-0008-6393-1289>Corresponding author: Belov D.F. — e-mail: belovd1990@gmail.com

TO CITE THIS ARTICLE:

Belov DF, Potemkin VV, Nikolaenko VP. Optimization of intraocular lens power calculation in pseudoexfoliation syndrome. *The Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii*. 2021;137(4):38–42. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/ofalma202113704138>

Выполнение фактоэмульсификации (ФЭ) при сопутствующем псевдоэкзофлиативном синдроме (ПЭС) сопровождается рядом сложностей, обусловленных слабостью связочного аппарата хрусталика [1], узким зрачком и атрофией радужки [2], а также, как правило, плотным ядром [3]. Эти особенности являются несомненным фактором риска возникновения осложнений, как интраоперационных (зонулодиализ и выпадение волокон стекловидного тела, разрыв задней капсулы, смещение фрагментов хрусталикового вещества в витреальную полость [4]), так и послеоперационных (дислокация интраокулярной линзы — ИОЛ, фимоз капсулы). Однако большинства из перечисленных выше проблем можно избежать с помощью вспомогательных приспособлений: использования ирис-ретракторов, имплантации капсульных колец.

Гораздо менее изученным аспектом хирургии катаракты при ПЭС является точность расчета ИОЛ. В доступной литературе имеются единичные работы, свидетельствующие об отсутствии влияния ПЭС на достоверность результатов биометрии [5, 6]. В то же время получены доказательства постепенного увеличения глубины передней камеры (ГПК) в послеоперационном периоде у пациентов с ПЭС, что приводит к гиперметропизации клинической рефракции за счет смещения эффективного положения линзы кзади [7, 8].

Скудность и неоднозначность фактов, касающихся точности расчета ИОЛ на фоне ПЭС, неуклонное повышение требований к рефракционным исходам ФЭ [9] определяют актуальность темы исследования.

Цель работы — изучить влияние ПЭС на точность расчета ИОЛ.

Материал и методы

Исследование проведено на базе офтальмологического центра СПб ГБУЗ «Городская многопрофильная больница №2».

Из 243 пациентов, перенесших ФЭ, были сформированы две группы: исследуемая ($n=112$; с признаками ПЭС) и контрольная ($n=131$; без них).

Расчет ИОЛ производился по формуле Barrett Universal II с помощью оптической биометрии (IOL-

Master 500, Carl Zeiss, Германия). Для оценки точности предоперационных расчетов через месяц после ФЭ показатель сферозэквивалента рефракции (авто-рефрактометр Торсон-8800, Торсон, Япония) сравнивался с целевой рефракцией.

Критерии включения: наличие катаракты, снижающей качество зрения и жизни пациента, готовность последнего соблюдать протокол исследования.

Критерии исключения: низкая острота зрения (отсутствие фиксации взора), невозможность выполнения оптической биометрии, изменения переднего отрезка (предшествующие рефракционные операции, помутнения роговицы), витреальные вмешательства в анамнезе, интраоперационные (разрыв задней капсулы, выпадение стекловидного тела, потребовавшее витрэктомии), а также послеоперационные (увеит, сублюксация и люксация ИОЛ) осложнения.

Техника операции: стандартная ФЭ (через разрез 2,2 мм и два парацентеза по 1,2 мм) выполнялась одним хирургом, используя аппарат Alcon INFINITI System (Alcon (США)). Имплантировались следующие модели ИОЛ: Alcon AcrySof SA60AT, Bausch & Lomb Akreos Adapt AO. В послеоперационном периоде все пациенты получали топическую терапию левофлорксацином 0,5% и дексаметазоном 0,1% по 1 капле 4 раза в день в течение 2 нед.

Статистическая обработка производилась в программе Jamovi (The Jamovi Project (2020). Jamovi (Version 1.2 [Computer Software]). Использовались следующие статистические методики: критерий Шапиро—Уилка, односторонний дисперсионный анализ (one-way ANOVA Welch's), непараметрический дисперсионный анализ (one-way ANOVA Kruskal—Wallis), методика линейной регрессии. Различия при $p<0,05$ расценивались как статистически значимые.

Результаты

В табл. 1 представлены средние значения предоперационных биометрических параметров, силы ИОЛ и расчетной рефракции по формуле Barrett Universal II в контрольной и исследуемой группах.

Анализ полученных данных выявил статистически незначимое ($p=0,052$) усиление преломляющей силы роговицы ($44,31\pm 1,5$ дптр) у пациентов с ПЭС по сравнению с показателем контрольной группы

Таблица 1. Средние значения биометрических параметров, силы ИОЛ и расчетной рефракции в контрольной и исследуемой группах
Table 1. Mean biometric values, IOL power and target refraction in the control and study groups

Параметр	Контрольная группа (без ПЭС)	Исследуемая группа (ПЭС)	p
Кератометрия, дптр	43,7±2,59	44,31±1,5	0,052
Переднезадняя ось, мм	23,81±1,54	23,69±1,6	0,348
ГПК, мм	3,0±0,43	2,86±0,43	0,003
Сила ИОЛ, дптр	20,7±3,1	20,4±4,02	0,596
Рефракция цели, дптр	-0,77±1,09	-0,89±1,16	0,41

Таблица 2. Средние значения ошибки расчета ИОЛ и ее абсолютного значения, клинической рефракции у пациентов контрольной и исследуемой групп
Table 2. Mean and absolute IOL calculation error and spherical equivalent of refraction in the control and study groups

Параметр	Контрольная группа (без ПЭС)	Исследуемая группа (ПЭС)	p
Ошибка расчета ИОЛ, дптр	-0,02±0,45	0,17±0,55	0,004
Абсолютная ошибка расчета ИОЛ, дптр	0,35±0,28	0,44±0,38	0,045
Клиническая рефракция (сферозэквивалент), дптр	-0,79±1,29	-0,72±1,33	0,676

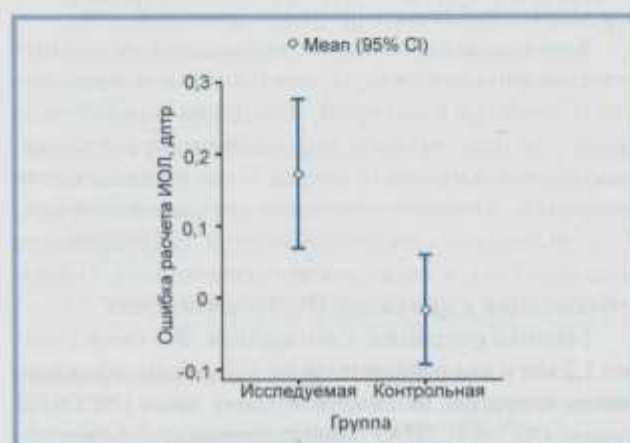


Рис. 1. Ошибка расчета ИОЛ в контрольной и исследуемой группах.
Fig. 1. IOL calculation error in the control and study groups.

(43,7±2,59 дптр). Аксиальная длина, сила рассчитанной ИОЛ и рефракция цели по формуле Barrett Universal II достоверно не различались. Обращала на себя внимание значимо меньшая ГПК у пациентов с ПЭС (2,86±0,43 против 3,0±0,43 мм, $p=0,003$).

В табл. 2 представлены средние и абсолютные значения ошибки расчета ИОЛ, а также клиническая рефракция после ФЭ в контрольной и исследуемой группах.

В исследуемой группе выявлена значимая гиперметропическая ошибка расчета ИОЛ (0,17±0,55 против -0,02±0,45 дптр; $p=0,004$; рис. 1). Также у пациентов с ПЭС была достоверно выше абсолютная ошибка расчета (0,44±0,38 против 0,35±0,28 дптр, $p=0,045$), что говорит о меньшей предсказуемости попадания в рефракцию цели. Клиническая рефракция спустя месяц после ФЭ была сопоставима в обеих группах.

В табл. 3 представлены средние значения ошибки расчета ИОЛ и ее абсолютного значения, клиническая рефракция в контрольной и исследуемой группах в зависимости от модели имплантируемой ИОЛ.

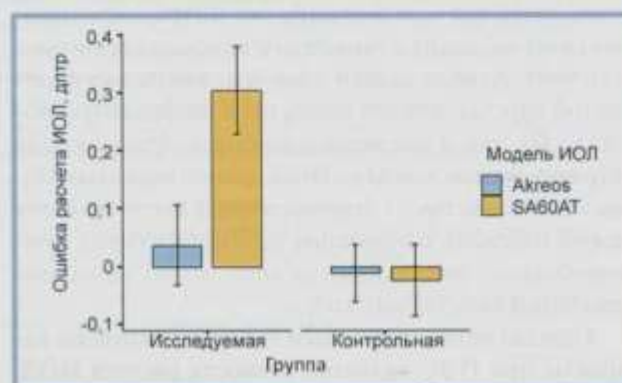


Рис. 2. Сравнение средних значений ошибки расчета ИОЛ в контрольной и исследуемой группах в зависимости от модели имплантируемой ИОЛ.

Fig. 2. Comparison of mean IOL calculation error in the control and study groups depending on the implanted IOL models.

Статистический анализ показал отсутствие в контрольной группе значимой разницы по всем исследуемым критериям. У пациентов с ПЭС наблюдалась достоверно большая гиперметропическая ошибка расчета при имплантации ИОЛ SA60AT по сравнению с Akreos (0,3±0,57 против 0,04±0,51 дптр; $p=0,01$). Однако сравнение абсолютной ошибки расчета при использовании двух моделей ИОЛ значимых различий не выявило (0,47±0,44 и 0,4±0,32 дптр; $p=0,374$), что говорит о равной предсказуемости результатов их имплантации.

Обращает на себя внимание значимая разница ($p=0,002$) клинической рефракции при имплантации Akreos (-1,11±1,51 дптр) по сравнению с SA60AT (-0,34±1,01 дптр). Данный факт обусловлен более часто встречающейся миопической рефракцией цели (-3,0 дптр) при имплантации Akreos ($n=19$), чем при использовании SA60AT ($n=8$). На рис. 2 представлено сравнение средней ошибки расчета ИОЛ в исследуемой и контрольной группах в зависимости от использованной модели искусственного хрусталика.

Таблица 3. Средние значения ошибки расчета ИОЛ и ее абсолютного значения, клинической рефракции в контрольной и исследуемой группах в зависимости от модели имплантируемой ИОЛ

Table 3. Mean and absolute IOL calculation error and spherical equivalent of refraction in the control and study groups depending on the implanted IOL models

Группа	Параметр	Модели ИОЛ		p
		Akreos	SA60AT	
Контрольная (без ПЭС)	Ошибка расчета ИОЛ, дптр	-0,01±0,46	-0,02±0,45	0,885
	Абсолютная ошибка расчета ИОЛ, дптр	0,35±0,28	0,35±0,28	0,982
	Клиническая рефракция (сферозэквивалент), дптр	-0,75±1,32	-0,85±1,26	0,679
Исследуемая (ПЭС)	Ошибка расчета ИОЛ, дптр	0,04±0,51	0,3±0,57	0,01
	Абсолютная ошибка расчета ИОЛ, дптр	0,4±0,32	0,47±0,44	0,374
	Клиническая рефракция (сферозэквивалент), дптр	-1,11±1,51	-0,34±1,01	0,002

Таблица 4. Заявленная и оптимизированная А-константы для использования некоторых моделей ИОЛ при ПЭС

Table 4. Nominal and optimized A-const for using the specified IOL models in PEX patients

Модель ИОЛ	Заявленная А-константа	Оптимизированная А-константа при ПЭС
Akreos	118,4	118,44
SA60AT	118,53	118,83

На основании данных линейной регрессии были выведены представленные в виде уравнения поправки к заявленным А-константам (табл. 4) использовавшихся моделей ИОЛ: прибавка к А-константе = K (коэффициент регрессии = 0 при наличии ПЭС; = -0,39 при отсутствии ПЭС для SA60AT и = -0,05 для Akreos) $\times I + B$ (интерсепт = 0,3 для SA60AT и = 0,04 для Akreos).

Обсуждение

По результатам нашего исследования, совпадающим с данными I.F. Herpen и соавт. [10], ПЭС ассоциируется с некоторым усилением преломляющей силы роговицы, возможно, из-за большей ее толщины в центральной зоне [11].

Другой находкой явилась меньшая по сравнению с контролем ГПК, обусловленная более толстым хрусталиком [12, 13].

У пациентов исследуемой группы выявлена значимо большая гиперметропическая ошибка расчета ИОЛ по сравнению с контрольной группой. Данный эффект обусловлен смещением эффективного положения линзы кзади после ФЭ, что приводит к умеренному ослаблению рефракции [7]. Полученные нами результаты свидетельствуют о меньшей предсказуемости расчета искусственного хрусталика при ПЭС. Как следствие, абсолютная ошибка расчета ИОЛ также была больше в исследуемой группе.

Имплантация обеих моделей ИОЛ (Akreos Adapt АО и Acrysof SA60AT) не привела к существенной

разнице в ошибке расчета и ее абсолютного значения в контрольной группе, чего нельзя сказать о пациентах с сопутствующим ПЭС, у которых наблюдалась достоверная разница между данными типами искусственных хрусталиков. Установка SA60AT приводила к большей ошибке расчета ИОЛ, чем Akreos. С помощью линейной регрессии была проведена оптимизация А-констант данных линз для получения более точных рефракционных результатов хирургического лечения катаракты при сопутствующем ПЭС.

Заключение

Высокие рефракционные результаты ФЭ должны достигаться и в осложненных слабостью связочного аппарата хрусталика случаях, характерных для ПЭС. В ходе нашего исследования выявлена значимая гиперметропическая ошибка расчета ИОЛ при ПЭС, появления которой можно избежать при использовании предложенных нами оптимизированных А-констант.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: Д.Б., В.Н., В.П.
Сбор и обработка материала: Д.Б.
Статистическая обработка: Д.Б.
Написание текста: Д.Б., В.Н., В.П.
Редактирование: В.Н., В.П.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Потемкин В.В., Агеева Е.В. Нестабильность связочного аппарата хрусталика у пациентов с псевдоэкзофальмическим синдромом: анализ 1000 последовательных фактоэмюльсификаций. *Офтальмологические ведомости*. 2018;11(1):41-46.
- Potemkin VV, Ageeva EV. Zonular instability in patients with pseudoexfoliative syndrome: the analysis of 1000 consecutive phacoemulsifications. *Ophthalmologicheskiye vedomosti = Ophthalmology Journal*. 2018;11(1):41-46. (In Russ.)
<https://doi.org/10.17816/OV11141-46>

2. Fine IH, Hoffman RS. Phacoemulsification in the presence of pseudoexfoliation: challenges and options. *J Cataract Refract Surg.* 1997;23(2):160-165. [https://doi.org/10.1016/s0886-3350\(97\)80336-7](https://doi.org/10.1016/s0886-3350(97)80336-7)
3. Govetto A, Lorente R, Vázquez de Parga P, Rojas L, Moreno C, Lagoa F, Lorente B. Frequency of pseudoexfoliation among patients scheduled for cataract surgery. *J Cataract Refract Surg.* 2015;41(6):1224-1231. <https://doi.org/10.1016/j.jcrs.2014.09.039>
4. Потемкин В.В., Гольцман Е.В. Хирургия катаракты при псевдоэкзофолиативном синдроме. *Офтальмологические ведомости.* 2020;13(1):37-42. Potemkin VV, Goltzman EV. Cataract surgery in pseudoexfoliation syndrome. *Oftalmologicheskiye vedomosti = Ophthalmology Journal.* 2020;13(1):37-42. (In Russ.).
5. Malekshahi M, Kazemi S, Sharifipour F, Ostadian F, Mahdian Rad A, Mirdehghan MS. Effect of capsular tension ring implantation on predicted refractive error after cataract surgery in patients with pseudoexfoliation syndrome. *Int J Ophthalmol.* 2020;13(4):587-590. <https://doi.org/10.18240/ijo.2020.04.09>
6. Ishikawa N, Hayashi Y, Miyamoto T, Saika S. Errors in the prediction of postoperative refraction following intraocular lens implantation in eyes with pseudoexfoliation syndrome. *J Cataract Refract Surg.* 2013;39(4):649-650. <https://doi.org/10.1016/j.jcrs.2013.02.023>
7. Fallah Tafti MR, Abdollah Beiki H, Mohammadi SF, Latifi G, Ashrafi E, Fallah Tafti Z. Anterior chamber depth change following cataract surgery in pseudoexfoliation syndrome: a preliminary study. *J Ophthalmic Vis Res.* 2017;12(2):165-169.
8. Gür Güngör S, Akman A, Asena L, Aksoy M, Sargül Sezenöz A. Changes in anterior chamber depth after phacoemulsification in pseudoexfoliative eyes and their effect on accuracy of intraocular lens power calculation. *Türk J Ophthalmol.* 2016;46(6):255-258. <https://doi.org/10.4274/tjo.56659>
9. Meffes RB, Holladay JT, Chang WJ. Accuracy of intraocular lens calculation formulas. *Ophthalmology.* 2018;125(2):169-178. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2017.08.027>
10. Hepsen IF, Yücel R, Keskin U. Corneal curvature and central corneal thickness in eyes with pseudoexfoliation syndrome. *Can J Ophthalmol.* 2007;42(5):677-680. <https://doi.org/10.3129/ij07-145>
11. Özcür F, Aydın S, Dayanir V. Central corneal thickness and corneal curvature in pseudoexfoliation syndrome with and without glaucoma. *J Glaucoma.* 2011;20(7):410-413. <https://doi.org/10.1097/IJG.0b013e31817afb8>
12. Ünsal E, Elutar K, Muftuoğlu I, Akçetin TA, Acar Y. Ultrasound biomicroscopy in patients with unilateral pseudoexfoliation. *Int J Ophthalmol.* 2015;8(4):754-758. <https://doi.org/10.3980/j.issn.2222-3959.2015.04.20>
13. Güneş A, Yigit M, Tok L, Tok O. Evaluation of anterior segment parameters in patients with pseudoexfoliation syndrome using Scheimpflug imaging. *Arq Bras Oftalmol.* 2016;79(3):177-179. <https://doi.org/10.5935/0004-2749.20160051>

Поступила 14.10.2020

Received 14.10.2020

Принята к печати 26.02.2021

Accepted 26.02.2021

Анализ функционального значения GWAS-значимого для первичной открытоугольной глаукомы полиморфизма гена *CDKN2B-AS1* (*in silico* исследование)

© Н.В. ЕЛИСЕЕВА, И.В. ПОНОМАРЕНКО, М.И. ЧУРНОСОВ

ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, Россия

РЕЗЮМЕ

Первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ) — самая распространенная форма глаукомы, в развитии которой значимую роль играют генетические факторы. По данным полногеномных исследований (Genome Wide Association Studies, GWAS), с ПОУГ ассоциирован ген *CDKN2B-AS1*.

Цель исследования. Изучить *in silico* функциональное значение GWAS-значимого для первичной открытоугольной глаукомы полиморфизма гена *CDKN2B-AS1*.

Материал и методы. Для анализа *in silico* на основе данных GWAS-каталога были отобраны пять полиморфных локусов гена *CDKN2B-AS1* (rs1063192, rs7865618, rs2157719, rs944800, rs4977756), ассоциированных с ПОУГ. Изучены регуляторный потенциал, связь с экспрессией и альтернативным сплайсингом генов полиморфизма гена *CDKN2B-AS1*. В работе использовались мировые базы данных по функциональной геномике — HaploReg и GTExportal.

Результаты. Выявлено важное функциональное значение полиморфных локусов rs1063192, rs7865618, rs2157719, rs944800, rs4977756 гена *CDKN2B-AS1*. Данные локусы находятся в области гистонов, маркирующих энхансеры в регионе гиперчувствительности к DNase I более чем в десяти различных органах и тканях, в области регуляторных мотивов ДНК к пяти факторам транскрипции (AIRE, GATA, Tgfr1, Pou2f2 и Zfp187), ассоциированы с экспрессией трех генов (*CDKN2B-AS1*, *CDKN2B*, *CDKN2A*) и альтернативным сплайсингом транскриптов двух генов (*CDKN2B-AS1* и *RP11-149I2.4*) в патогенетически значимых для формирования глаукомы культурах клеток, органах, тканях.

Заключение. Полиморфизм гена *CDKN2B-AS1* (rs1063192, rs7865618, rs2157719, rs944800, rs4977756) имеет важное функциональное значение — связан с экспрессией и альтернативным сплайсингом генов, имеет значимый регуляторный потенциал, что может лежать в основе его ассоциации с ПОУГ.

Ключевые слова: первичная открытоугольная глаукома, *CDKN2B-AS1*, полиморфизм, функциональное значение.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Елисеева Н.В. — e-mail: pbvjdtw@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0707-9714>

Пonomarenko И.В. — <https://orcid.org/0000-0002-5652-0166>

Чурносos М.И. — <https://orcid.org/0000-0003-1254-6134>

Автор, ответственный за переписку: Елисеева Н.В. — e-mail: pbvjdtw@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Елисеева Н.В., Пonomarenko И.В., Чурносos М.И. Анализ функционального значения GWAS-значимого для первичной открытоугольной глаукомы полиморфизма гена *CDKN2B-AS1* (*in silico* исследование). Вестник офтальмологии. 2021;137(4):43–50. <https://doi.org/10.17116/oftalma202113704143>

Analysis of the functional role of polymorphism in the *CDKN2B-AS1* gene GWAS-significant for primary open-angle glaucoma (an *in-silico* study)

© N.V. ELISEEVA, I.V. PONOMARENKO, M.I. CHURNOSOV

Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia

ABSTRACT

Primary open-angle glaucoma (POAG) is the most common form of glaucoma in which genetic factors play a significant role. According to genome-wide studies (GWAS), the *CDKN2B-AS1* gene is associated with POAG.

Purpose — to study *in silico* the functional significance of the *CDKN2B-AS1* gene polymorphism GWAS-significant for primary open-angle glaucoma.

Material and methods. The *in-silico* analysis was based on data from the GWAS catalog, five polymorphic loci of the *CDKN2B-AS1* gene (rs1063192, rs7865618, rs2157719, rs944800, rs4977756) associated with POAG were selected. The study evaluated the regulatory potential, the relationship with the expression and alternative splicing of genes of the *CDKN2B-AS1* gene polymorphism using modern databases for functional genomics — HaploReg and GTExportal.

Results. An important functional significance of the polymorphic loci rs1063192, rs7865618, rs2157719, rs944800, rs4977756 of the *CDKN2B-AS1* gene was revealed. These loci are located in the region of histones marking enhancers and in the region of hypersensitivity to DNase-I, can be found in more than ten different organs and tissues, in the regions of regulatory DNA motifs to five transcription factors (AIRE, GATA, Tgfr1, Pou2f2, and Zfp187), and are associated with expression of three genes

(*CDKN2B-AS1*, *CDKN2B*, *CDKN2A*) and alternative splicing of transcripts of two genes (*CDKN2B-AS1* and *RP11-149I2.4*) in cell cultures, organs and tissues with pathogenic significance for glaucoma development.

Conclusion. Polymorphism of the *CDKN2B-AS1* gene (rs1063192, rs7865618, rs2157719, rs944800, rs4977756) has significant regulatory potential and is associated with the expression and alternative splicing of genes, which possibly underlies its association with primary open-angle glaucoma.

Keywords: primary open-angle glaucoma, *CDKN2B-AS1*, polymorphism, functional significance.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Eliseeva N.V. — e-mail: pbvjdtw@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0707-9714>

Ponomarenko I.V. — <https://orcid.org/0000-0002-5652-0166>

Churnosov M.I. — <https://orcid.org/0000-0003-1254-6134>

Corresponding author: Eliseeva N.V. — e-mail: pbvjdtw@mail.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Eliseeva NV, Ponomarenko IV, Churnosov MI. Analysis of the functional role of polymorphism in the *CDKN2B-AS1* gene GWAS-significant for primary open-angle glaucoma (an *in-silico* study). *The Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftalmologii*. 2021;137(4):43–50. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/oftalma202113704143>

Глаукома — наиболее распространенное глазное заболевание, которое приводит к серьезным необратимым изменениям и значительной потере зрения, вплоть до полной слепоты [1]. В Российской Федерации количество глаукомных больных превышает 1 млн человек [1], а в мире их число составляет свыше 60 млн, и, по прогнозам, распространенность заболевания в ближайшие десятилетия существенно возрастет, так что к 2040 г. численность больных превысит 110 млн человек [2]. Среди всех форм глауком на долю первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) приходится от 72 до 96% [1, 3, 4].

Проведенные к настоящему времени молекулярно-генетические исследования ПОУГ продемонстрировали важную роль в формировании заболевания генетических факторов [5–13]. Результаты многочисленных полногеномных ассоциативных исследований (Genome Wide Association Studies, GWAS) свидетельствуют о связи полиморфных локусов гена *CDKN2B-AS1* с ПОУГ и различными характеристиками оптического диска (вертикальный размер диска зрительного нерва — ДЗН, площадь экскавации и др.) [10, 14–23].

Выявлено, что рисковое значение для развития ПОУГ имеют аллели A rs4977756 *CDKN2B-AS1* (ОШ=1,48 для населения Европы [23]), A rs7865618 *CDKN2B-AS1* (ОШ=1,56 для японской популяции [16]), тогда как протективная роль в формировании ПОУГ показана для аллелей G rs1063192 *CDKN2B-AS1* (ОШ=0,75 для населения Японии [14]), G rs2157719 *CDKN2B-AS1* (ОШ=0,69–0,71 для популяций различного этнического состава — азиаты, европейцы, афроамериканцы [19, 20]), A rs944800 *CDKN2B-AS1* (ОШ=0,75 в мультиэтнической популяции — европеоиды, азиаты, афроамериканцы [10]; табл. 1). Следует отметить, что рисковые для ПОУГ генетические варианты полиморфных локусов гена *CDKN2B-AS1* (A rs4977756, A rs7865618, A rs1063192, A rs2157719, G rs944800),

по данным проекта «1000 геномов» (представлены в табл. 2), в сравнении с «нерисковыми» аллельными вариантами этих локусов встречаются среди населения значительно чаще: в популяциях Европы частоты рисковых для ПОУГ аллелей составляют в целом 0,57–0,68, тогда как в азиатских и афроамериканских популяциях их частоты достигают максимальных значений и составляют уже 0,82–0,90 и 0,67–0,99 соответственно. О высокой распространенности среди населения рисковых для ПОУГ аллелей гена *CDKN2B-AS1* свидетельствуют и данные ранее проведенных полногеномных исследований [10, 22]. Так, в работе K. Burdon и соавт. [22] показано, что аллельный вариант A rs4977756 встречается среди больных открытоугольной глаукомой с частотой 0,76, а в контрольной группе — 0,74 (ОШ=1,14). В исследовании Y. Shiga и соавт. [10], в котором была изучена мультиэтническая популяция, включающая европейцев, азиатов, афроамериканцев, выявлено, что аллель G rs944800, ассоциированный с повышенным риском развития ПОУГ, регистрируется у 88% больных и 85% лиц группы контроля.

В ряде полногеномных исследований также показаны ассоциации полиморфных локусов гена *CDKN2B-AS1* с различными значимыми в отношении ПОУГ характеристиками оптического диска — вертикальным размером диска зрительного нерва (ДЗН; rs1063192 [15], rs7865618 [17], rs2157719 [21]) и площадью экскавации (rs7865618 [18]; см. табл. 1). При этом важно подчеркнуть, что протективные для ПОУГ аллельные варианты гена *CDKN2B-AS1* связаны с меньшими значениями вертикального размера ДЗН и площади экскавации, что соответствует современным представлениям об этиопатогенезе ПОУГ [1, 4]. Так, например, аллели G rs1063192 и G rs2157719 гена *CDKN2B-AS1* ассоциированы с низким риском ПОУГ (ОШ=0,75 [14] и ОШ=0,69–0,71 [19, 20] соответственно) и меньшим вертикальным размером ДЗН ($\beta = -0,014 \text{ мм}^2$ [15] и $\beta =$

Таблица 1. Данные литературы об ассоциациях полиморфных локусов гена *CDKN2B-AS1* (9p21.3), включенных в исследование, с глаукомой и характеристиками оптического диска (результаты полногеномных исследований, <https://www.ebi.ac.uk/gwas/>)

Table 1. Data from research papers on association of polymorph loci of the gene *CDKN2B-AS1* (9p21.3) included in the study with glaucoma and characteristics of the optic nerve head (results of genome-wide studies, <https://www.ebi.ac.uk/gwas/>)

Локус	Фенотип	Показатель ассоциации (уровень значимости) (ассоциированный аллель)	Источник
rs1063192	ПОУГ	ОШ=0,75 ($p=5 \cdot 10^{-11}$) (G)	[14]
	Вертикальный размер ДЗН	$\beta = -0,014 \text{ мм}^2$ ($p=6 \cdot 10^{-11}$) (G)	[15]
rs7865618	ПОУГ	ОШ=1,56 ($p=2 \cdot 10^{-9}$) (A)	[16]
	Вертикальный размер ДЗН	$\beta = -0,013$ ($p=3 \cdot 10^{-20}$) (G)	[17]
	Площадь экскавации	$\beta = -0,023$ ($p=1 \cdot 10^{-21}$) (G)	[18]
rs2157719	ПОУГ	ОШ=0,69 ($p=2 \cdot 10^{-18}$) (G)	[19]
	ПОУГ	ОШ=0,71 ($p=3 \cdot 10^{-13}$) (G)	[20]
	Вертикальный размер ДЗН	$\beta = -0,013$ ($p=4 \cdot 10^{-15}$) (G)	[21]
rs944800	ПОУГ	ОШ=0,75 ($p=4 \cdot 10^{-14}$) (A)	[10]
rs4977756	Открытоугольная глаукома	ОШ=1,50 ($p=4,7 \cdot 10^{-9}$) (A)	[22]
	ПОУГ	ОШ=1,48 ($p=7 \cdot 10^{-30}$) (A)	[23]

Примечание. ОШ — отношение шансов, β — коэффициент линейной регрессии.

Таблица 2. Материалы о функциональном значении (эпигенетические эффекты) GWAS-значимого для ПОУГ ресурса HaploReg (v4.1) (<http://archive.broadinstitute.org/mammals/haploreg/>)

Table 2. Information on functional role (epigenetic effects) of GWAS-significant for POAG from the HaploReg (v4.1) database (<http://archive.broadinstitute.org/mammals/haploreg/>)

Полиморфизм	Позиция (hg38)	Ref	Alt	Частота альтернативного аллеля (alt) в различных этно-территориальных группах (данные проекта «1000 геномов»)				Enhancer histone marks*	DNase*	Motifs	GRASP QTL	dbSNP func annot
				Африка	Америка	Азия	Европа					
rs1063192	22003368	G	A	0,99	0,79	0,82	0,57		1	AIRE, GATA, Tgfr1	3	3'-UTR
rs7865618	22031006	G	A	0,99	0,80	0,90	0,58	2			4	intronic
rs2157719	22033367	C	T	0,99	0,80	0,90	0,58	2	6	Pou2f2, Zfp187	4	intronic
rs944800	22050899	A	G	0,99	0,86	0,90	0,68	12	4	GATA		intronic
rs4977756	22068653	G	A	0,67	0,78	0,79	0,60		1		2	intronic

Примечания. ref — референсный аллель; alt — альтернативный аллель; Enhancer histone marks — расположение полиморфизма в регионе энхансера; DNase* — расположение полиморфизма в регионе гиперчувствительности к DNКазе I; * — приведено количество органов и/или тканей, в которых данный полиморфизм проявляет эпигенетические эффекты; Motifs — расположение полиморфизма в регионе регуляторного мотива ДНК; GRASP QTL — данные о связи полиморфизма с экспрессией генов (указано количество значимых ассоциаций); dbSNP func annot — расположение полиморфизма в функциональном участке гена *CDKN2B-AS1*.

–0,013 [21] соответственно). Аналогично аллель G rs7865618 *CDKN2B-AS1* имеет протективное значение для ПОУГ (для альтернативного ему аллеля A ОШ=1,56 [16]) и связан с меньшими значениями вертикального размера ДЗН ($\beta = -0,013$ [17]) и площади экскавации ($\beta = -0,023$ [18]).

Следует отметить, что полиморфные локусы гена *CDKN2B-AS1*, ассоциированные с ПОУГ, находятся в интронных участках этого гена (т.е. не приводят к изменению аминокислотной последовательности в кодируемом полипептиде и не влияют на его активность), и поэтому до настоящего времени в значительной степени остаются неизвестными биологические механизмы, лежащие в основе ассоциаций полиморфизма гена *CDKN2B-AS1* с ПОУГ.

Цель работы — изучение *in silico* функционального значения GWAS-значимого для ПОУГ полиморфизма гена *CDKN2B-AS1*.

Материал и методы

В соответствии с целью настоящей работы для исследования были отобраны пять полиморфных локусов гена *CDKN2B-AS1* (rs1063192, rs7865618, rs2157719, rs944800, rs4977756), ассоциированных с ПОУГ, а также с различными характеристиками оптического диска (вертикальный размер ДЗН, площадь экскавации) по данным полногеномных исследований (см. табл. 1) [10, 14–21, 23]. Для поиска полиморфных локусов использовался каталог полногеномных исследований National Human Genome Research Institute (<http://www.genome.gov/gwastudies/>). Среди включенных в настоящее исследование пяти полиморфных локусов гена *CDKN2B-AS1* уровень патогенности в базе данных Clinvar National Center for Biotechnology Information (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>) представлен лишь для одного

полиморфизма — rs1063192 (протективный фактор для заболеваний сосудов сердца), а по остальным четырем локусам информация в базе данных Clinvar отсутствует.

На следующем этапе работы *in silico* был проведен анализ функционального значения этих полиморфных локусов — изучались их эпигенетические эффекты, ассоциации с экспрессией генов (eQTL) и альтернативным сплайсингом транскриптов генов (sQTL) [24]. В работе использовались следующие современные мировые базы данных по функциональной геномике: 1) изучение эпигенетических эффектов — программа HaploReg (v4.1) (<http://archive.broadinstitute.org/mammals/haploreg/>) [25] (рассматривалась модель Core 25-state model using 12 imputed marks); 2) связь SNPs с экспрессией генов в различных органах и тканях — база данных GTExportal (<http://www.gtexportal.org/>) [26]; 3) ассоциации SNPs с уровнем альтернативного сплайсинга генов — база данных GTExportal (<http://www.gtexportal.org/>) [26]. В онлайн-базе данных GTExportal приведены результаты международного проекта Genotype-Tissue Expression (GTEx) [26], демонстрирующие показатели экспрессии и альтернативного сплайсинга генов в 15 201 образце из 49 различных органов и тканей 838 индивидуумов (dbGaP Accession phs000424.v8.p2). При изучении связи аллельных вариантов исследуемых полиморфных локусов с изменением аффинности мотивов ДНК к транскрипционным факторам, их ассоциации с уровнем транскрипции генов и альтернативным сплайсингом транскриптов генов использовались методики, представленные в ранее опубликованных работах [27—31]. Для оценки ассоциации рассматриваемых референсных и альтернативных аллелей изучаемых полиморфизмов гена *CDKN2B-AS1* с уровнем экспрессии и альтернативного сплайсинга различных генов применялся коэффициент линейной регрессии (β), который описывает изменение в сторону уменьшения (отрицательное значение показателя) или увеличения (положительное значение показателя) нормализованного значения величины экспрессии гена или сплайсинга интронного участка гена на один минорный (альтернативный) генетический вариант (в работу включались статистически значимые eQTL и sQTL при $p < 8 \cdot 10^{-5}$ и $p_{FDR} \leq 0,05$).

Результаты и обсуждение

Регуляторные эффекты (regSNP). При изучении эпигенетических эффектов пяти полиморфных локусов гена *CDKN2B-AS1* выявлено (см. табл. 2), что три полиморфизма (rs7865618, rs2157719, rs944800) находятся в регионе модифицированных гистоновых белков, маркирующих энхансеры в различных культурах клеток, органах и тканях (культуры клеток мезодермы, эктодермы и энтодермы, мезен-

химные стволовые клетки, фибробласты, ядра адипоцитов и др.). Четыре SNPs: rs1063192, rs2157719, rs944800, rs4977756 — локализируются в регионе гиперчувствительности к ДНКазе I более чем в 10 различных культурах клеток, органах и тканях (разные отделы головного мозга взрослого, головной мозг плода, первичная культура нейросфер, культура клеток — предшественников нейронов и др.). Три полиморфизма (rs1063192, rs2157719, rs944800) расположены в регионе пяти регуляторных мотивов ДНК к факторам транскрипции (AIRE, GATA, Tgfr1, Pou2f2 и Zfp187).

По данным HaploReg (v4.1), аллель G rs1063192 гена *CDKN2B-AS1* повышает аффинность к факторам транскрипции AIRE [различие между LOD scores аллелей G (alt) и A (ref) составляет 12,0], GATA [различие между LOD scores аллелей G (alt) и A (ref) составляет 12,0] и снижает аффинность к транскрипционному фактору Tgfr1 [различие между LOD scores аллелей G (alt) и A (ref) составляет -11,8]. Аллель G rs2157719 снижает сродство регуляторного мотива ДНК к факторам транскрипции Pou2f2 [различие между LOD scores аллелей G (alt) и A (ref) составляет -2,0] и Zfp187 [различие между LOD scores аллелей G (alt) и A (ref) составляет -5,4], а аллель A rs944800 повышает аффинность к транскрипционному фактору GATA [различие между LOD scores аллелей A (alt) и G (ref) составляет 12,0].

Влияние на транскрипцию генов (eQTL-данные).

На основе данных проекта Genotype-Tissue Expression установлены значимые ($\beta < 8 \cdot 10^{-5}$, $p_{FDR} \leq 0,05$) ассоциации четырех из пяти рассматриваемых нами полиморфных локусов гена *CDKN2B-AS1* (rs1063192, rs7865618, rs2157719, rs944800) с уровнем транскрипции трех генов (*CDKN2B-AS1*, *CDKN2B*, *CDKN2A*). Лишь полиморфизм rs4977756 не имеет самостоятельного eQTL-значения.

Выявлено, что аллель A rs944800 ассоциирован с низкой экспрессией гена *CDKN2B-AS1* в культуре клеток фибробластов (для аллеля G этого полиморфного локуса $\beta = 0,26$, $p = 2,60 \cdot 10^{-6}$, $p_{FDR} \leq 0,05$), а аллели G rs1063192, rs7865618 и rs2157719 гена *CDKN2B-AS1* связаны с пониженной экспрессией гена *CDKN2A* в коре головного мозга (для аллелей A этих полиморфных локусов $\beta = 0,33$, $p = 3,10 \cdot 10^{-5}$, $p_{FDR} \leq 0,05$, $\beta = 0,33$, $p = 4,50 \cdot 10^{-5}$, $p_{FDR} \leq 0,05$ и $\beta = 0,33$, $p = 4,50 \cdot 10^{-5}$, $p_{FDR} \leq 0,05$ соответственно) и повышенной транскрипцией гена *CDKN2B* в скелетной мускулатуре (для аллелей A этих полиморфных локусов $\beta = -0,14$, $p = 5,10 \cdot 10^{-5}$, $p_{FDR} \leq 0,05$, $\beta = -0,14$, $p = 8,50 \cdot 10^{-5}$, $p_{FDR} \leq 0,05$ и $\beta = -0,14$, $p = 9,0 \cdot 10^{-5}$, $p_{FDR} \leq 0,05$ соответственно).

Ассоциации с альтернативным сплайсингом транскриптов генов (sQTL-данные). Выявлены ассоциации изучаемых нами полиморфных локусов гена *CDKN2B-AS1* с уровнем альтернативного сплайсинга транскрипта двух генов (*CDKN2B-AS1* и *RP11-149I2.4*)

в гипофизе ($p < 8 \cdot 10^{-5}$, $p_{\text{FDR}} < 0,05$) (для всех пяти полиморфизмов ID интрона 21995161:22046751:clu_55270). Следует отметить, что с низким уровнем альтернативного сплайсинга транскрипта генов *CDKN2B-AS1* и *RP11-149I2.4* в гипофизе ассоциированы аллели G rs1063192 (для аллеля A $\beta=0,47$, $p=7,90 \cdot 10^{-9}$, $p_{\text{FDR}} < 0,05$), rs7865618 (для аллеля A $\beta=0,47$, $p=1,20 \cdot 10^{-8}$, $p_{\text{FDR}} < 0,05$), rs2157719 (для аллеля A $\beta=0,47$, $p=1,30 \cdot 10^{-8}$, $p_{\text{FDR}} < 0,05$), rs4977756 (для аллеля A $\beta=0,43$, $p=9,30 \cdot 10^{-8}$, $p_{\text{FDR}} < 0,05$) и аллель A rs944800 (для аллеля G $\beta=0,40$, $p=4,00 \cdot 10^{-6}$, $p_{\text{FDR}} < 0,05$).

Таким образом, согласно полученным нами данным, полиморфные локусы rs1063192, rs7865618, rs2157719, rs944800 и rs4977756 гена *CDKN2B-AS1* имеют значимый регуляторный потенциал и важное eQTL- и sQTL-значение. Следует отметить, что пять изученных нами полиморфных локусов гена *CDKN2B-AS1*, несмотря на то что находятся на значительном расстоянии друг от друга (63,5 kb), достаточно сильно сцеплены между собой ($r^2 \geq 0,57$, $D' \geq 0,90$) и вследствие этого их функциональные эффекты могут «перекрываться». Данные полиморфные локусы расположены в области гистонов, маркирующих энхансеры и регионе гиперчувствительности к ДНКазе I более чем в 10 различных органах и тканях, области регуляторных мотивов ДНК к пяти факторам транскрипции (AIRE, GATA, Tgfr1, Pou2f2 и Zfp187), ассоциированы с экспрессией трех генов (*CDKN2B-AS1*, *CDKN2B*, *CDKN2A*) и альтернативным сплайсингом транскриптов двух генов (*CDKN2B-AS1* и *RP11-149I2.4*). Важно отметить, что свои функциональные эффекты (эпигенетические, eQTL, sQTL) эти локусы проявляют в патогенетически значимых для формирования ПОУГ культурах клеток, органах и тканях: фибробластах, центральной нервной системе (кора головного мозга, гипофиз) и др.

В настоящем исследовании *in silico* установлено, что аллель G rs1063192 гена *CDKN2B-AS1* (согласно данным литературы, имеющий протективное значение для развития ПОУГ среди населения Японии [14]) повышает аффинность к факторам транскрипции AIRE и GATA, снижает сродство к транскрипционному фактору Tgfr1, связан с более низкой экспрессией гена *CDKN2A* в коре головного мозга и повышенной транскрипцией гена *CDKN2B* в скелетной мускулатуре, определяет пониженный уровень альтернативного сплайсинга транскрипта генов *CDKN2B-AS1* и *RP11-149I2.4* в гипофизе. Аналогичное влияние на экспрессию генов *CDKN2A* и *CDKN2B* в коре головного мозга и скелетной мускулатуре, а также на уровень альтернативного сплайсинга транскрипта генов *CDKN2B-AS1* и *RP11-149I2.4* в гипофизе, согласно полученным нами данным, оказывает и аллель G rs7865618 гена *CDKN2B-AS1* (по данным литературы, он является протективным фактором развития ПОУГ в японской популяции [16]). Нами выявлено, что аллель G rs2157719 (согласно ра-

нее проведенным полногеномным исследованиям, ассоциированный с низким риском развития ПОУГ в популяциях различного этнического состава — азиаты, европейцы, афроамериканцы [19, 20]) снижает сродство регуляторного мотива ДНК к факторам транскрипции Pou2f2 и Zfp187, связан с низкой транскрипцией гена *CDKN2A* в коре головного мозга и высокой экспрессией гена *CDKN2B* в скелетной мускулатуре, определяет пониженный уровень альтернативного сплайсинга транскрипта генов *CDKN2B-AS1* и *RP11-149I2.4* в гипофизе. Также в результате настоящего исследования установлено, что аллель G rs4977756 (данные литературы свидетельствуют о протективном значении этого генетического варианта для развития ПОУГ среди европеоидного населения [23]) связан с низким уровнем альтернативного сплайсинга транскрипта генов *CDKN2B-AS1* и *RP11-149I2.4* в гипофизе. Полученные нами результаты указывают на то, что аллель A rs944800 (согласно материалам ранее проведенных полногеномных исследований, служащий протективным фактором развития ПОУГ в популяциях различного этнического состава — азиаты, европейцы, афроамериканцы [10]) повышает аффинность к транскрипционному фактору GATA, ассоциирован с низкой экспрессией гена *CDKN2B-AS1* в культуре клеток фибробластов и низким уровнем альтернативного сплайсинга транскрипта генов *CDKN2B-AS1* и *RP11-149I2.4* в гипофизе.

Итак, протективные для ПОУГ, согласно результатам проведенных ранее полногеномных исследований [10, 14, 16, 19, 20, 23], полиморфные варианты гена *CDKN2B-AS1* — аллели G rs4977756, G rs7865618, G rs1063192, G rs2157719, A rs944800, в соответствии с полученными нами *in silico* данными, повышают аффинность к факторам транскрипции AIRE и GATA, снижают сродство к транскрипционным факторам Tgfr1, Pou2f2 и Zfp187, ассоциированы с низкой экспрессией гена *CDKN2B-AS1* в культуре клеток фибробластов и гена *CDKN2A* в коре головного мозга, повышенной транскрипцией гена *CDKN2B* в скелетной мускулатуре, связаны с низким уровнем альтернативного сплайсинга транскрипта генов *CDKN2B-AS1* и *RP11-149I2.4* в гипофизе. Эти функциональные эффекты полиморфных локусов rs1063192, rs7865618, rs2157719, rs944800 и rs4977756 гена *CDKN2B-AS1* могут являться медико-биологической основой их ассоциаций с ПОУГ.

В данной работе нами *in silico* выявлена связь полиморфизма гена *CDKN2B-AS1* с уровнем экспрессии этого гена в культуре клеток фибробластов. Следует отметить, что фибробласты, являясь одним из основных структурных элементов соединительной ткани организма, играют ключевую роль в образовании белков коллагена и эластина, а также других компонентов внеклеточного матрикса (протеоглики и др.), которые, согласно данным литературы, имеют

важное значение в этиопатогенезе глаукомы [32]. Соединительная ткань играет существенную роль в возникновении заболевания в рамках механической теории патогенеза ПОУГ, при этом наблюдается дисбаланс в образовании компонентов экстрацеллюлярного матрикса (коллагена, протеогликанов, молекул клеточной адгезии), что в результате обуславливает повышение жесткости и снижение эластических свойств роговицы и склеры глаза [4, 32]. Снижение ригидности фиброзных оболочек глаза и внутриглазных структур (трабекулярной и решетчатой диафрагм) — один из важных локальных факторов риска возникновения ПОУГ [1]. Считается, что нарастающая дезорганизация, деструкция соединительной ткани как переднего, так и заднего отдела глаза является начальным звеном патогенеза первичной глаукомы [4].

В результате проведенного *in silico* анализа мы показали связь GWAS-значимых для ПОУГ полиморфных локусов гена *CDKN2B-AS1* с экспрессией гена *CDKN2A* в коре головного мозга и уровнем альтернативного сплайсинга транскрипта генов *CDKN2B-AS1* и *RP11-149I2.4* в гипофизе, что согласуется с современными представлениями о ключевой роли различных отделов центральной нервной системы (кора головного мозга, гипофиз) в регуляции всех процессов, происходящих в организме, в том числе имеющих важное значение для патофизиологии глаукомы (метаболических, сосудистых и др.) [4]. Такие хронические системные заболевания, как гипертензия, сахарный диабет и ожирение, вовлеченность в развитие которых коры головного мозга и гипофиза в настоящее время не вызывает сомнений, могут коррелировать с ключевыми патогенетическими процессами ПОУГ — повышением внутриглазного давления и нарушением сосудистого снабжения головки зрительного нерва [33]. Вазоспазм, артериальная гипертензия и гипотензия, ночное снижение артериального давления являются важными факторами риска развития ПОУГ в рамках сосудистой концепции патогенеза заболевания [4]. Метаболические нарушения в организме, согласно данным литературы, повышают риск развития глаукомы и играют ключевую роль в патофизиологии заболевания [1, 4]. Современные данные свидетельствуют об общих «генетических основах» ряда хронических системных заболеваний и ПОУГ. Так, в полногеномном исследовании Y. Shiga и соавт. [10] установлены значимые генетические корреляции между ПОУГ и такими заболеваниями, как сахарный диабет 2-го типа ($r^2=0,27$; $p=0,0002$), инфаркт миокарда ($r^2=0,20$; $p=0,02$), ишемический инсульт ($r^2=0,27$; $p=0,04$).

Материалы базы данных GeneCards: The Human Gene Database свидетельствуют о том, что ген *CDKN2B-AS1* (относится к группе генов, кодирующих lncRNA) расположен в кластере генов *CDKN2B*

и *CDKN2A* на хромосоме 9p21 и кодируемая им lncRNA, взаимодействуя с поликомбинированными репрессивными комплексами 1 (PRC1) и 2 (PRC2), приводит к значительным эпигенетическим изменениям: PRC2 метилирует гистон H3 на лизине 27, т.е. приводит к появлению модифицированных гистоновых белков H3K27me3 — маркер «молчащей» ДНК, а PRC1, взаимодействуя с H3K27me3 и моноубиквитинируя гистоны H2A на лизине 119 (H2AK119Ub1), ингибирует активированную форму комплекса преиницирования РНК-полимеразы II, что обеспечивает сохранение длительного эпигенетического «молчания» хроматина. Конечный результат этих процессов — подавление экспрессии генов, так как происходят значительные изменения структуры хроматина, при которых транскрипционные факторы не могут связываться с промоторными последовательностями ДНК. Следует отметить, что с интронного участка гена *CDKN2B-AS1*, согласно базе данных GTExportal, транскрибируется еще один ген — *RP11-149I2.4*, для которого sQTL-значение имеют исследуемые нами полиморфные локусы. *RP11-149I2.4* относится к генам, контролирующим образование длинных некодирующих РНК (lncRNAs) (<http://www.ensembl.org/>), информация о нем в базах данных GeneCards: The Human Gene Database и Ensembl не представлена.

По данным GeneCards: The Human Gene Database (<https://www.genecards.org/>), ген *CDKN2A* (*cyclin dependent kinase inhibitor 2A*) кодирует несколько (не менее трех) вариантов транскрипта, которые различаются своими первыми экзонами. Два из них кодируют структурно родственные изоформы, известные как ингибиторы циклин-зависимой киназы CDK4. Третий транскрипт содержит альтернативную открытую рамку считывания и кодирует белок, который является стабилизатором белка — супрессора опухоли p53 (за счет взаимодействия с E3 убиквитин-белковой лигазой MDM2 и белком, ответственным за деградацию p53). Несмотря на структурные и функциональные различия, белки, кодируемые геном *CDKN2A*, имеют сходное функциональное значение: за счет регуляторной роли CDK4 и p53 контролируют G1-фазу клеточного цикла и тем самым служат важными регуляторами роста клеток.

Ген *CDKN2B* кодирует ингибитор 2B циклин-зависимых киназ (CDK), который, образуя комплекс с CDK4 или CDK6, предотвращает активацию этих киназ. Кодируемый геном *CDKN2B* белок, контролируя G1-фазу клеточного цикла, является важным регулятором роста клеток. В индукцию экспрессии этого гена вовлечен трансформирующий фактор роста β (TGF- β), и именно с CDKN2B связывают индуцированное TGF- β ингибирование роста. Имеются данные о двух вариантах альтернативного сплайсинга

транскрипта этого гена, которые кодируют различные белки (<https://www.genecards.org/>).

Заключение

В результате проведенного *in silico* исследования выявлено важное функциональное значение GWAS-значимых для ПОУГ полиморфных локусов rs1063192, rs7865618, rs2157719, rs944800 и rs4977756 гена *CDKN2B-AS1*. Эти полиморфные локусы расположены в области гистонов, маркирующих энхансеры, в регионе гиперчувствительности к ДНКазе I более чем в 10 различных органах и тканях, области регуляторных мотивов ДНК к пяти факторам транскрипции (AIRE, GATA, Tgfr1, Pou2f2 и Zfp187), ассоциированы с экспрессией трех генов (*CDKN2B-AS1*, *CDKN2B*, *CDKN2A*) и альтерна-

тивным сплайсингом транскриптов двух генов (*CDKN2B-AS1* и *RP11-149I2.4*) в патогенетически значимых для формирования ПОУГ культурах клеток, органах и тканях. Установленные нами медико-биологические эффекты полиморфных локусов гена *CDKN2B-AS1* могут лежать в основе их ассоциации с глаукомой, что расширяет представления об отдельных механизмах патофизиологии заболевания.

Участие авторов:

Концепция и дизайн: Н.Е., М.Ч., И.П.

Сбор и обработка материала: Н.Е., М.Ч., И.П.

Написание текста: Н.Е., М.Ч.

Редактирование: М.Ч., Н.Е.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Egorov E.A. *Национальное руководство по глаукоме: для практикующих врачей*. Под ред. Егорова Е.А., Астахова Ю.С., Еричева В.П. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015.
Egorov E.A. *Natsional'noe rukovodstvo po glaukome: dlya praktikuyushchih vrachej* [National Guidelines for Glaucoma: For Medical Practitioners]. Egorov E.A., Astakhov Yu.S., Erichev V.P., eds. M.: GEOTAR-Media; 2015. (In Russ.).
- Starikova D, Ponomarenko I, Reshetnikov E, Dvornik V, Churnosov M. Novel data about association of the functionally significant polymorphisms of the MMP-9 gene with exfoliation glaucoma in the Caucasian population of Central Russia. *Ophthalmic Res.* [published online ahead of print, 2020 Oct 23]. <https://doi.org/10.1159/000512507>
- Кирилenco М.Ю., Тикunова Е.В., Сиротина С.С., Полоников А.В., Бушуева О.Ю., Чурносos М.И. Изучение ассоциаций генетических полиморфизмов факторов роста с развитием первичной открытоугольной глаукомы. *Вестник офтальмологии*. 2017;133(3):9-15.
Kirilenko MYu, Tikunova EB, Sirotina SS, Polonikov AV, Bushueva OYu, Churnosov MI. Study of the associations of genetic polymorphisms of growth factors with the development of primary open-angle glaucoma. *Vestnik oftal'mologii*. 2017;133(3):9-15. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/oftalma201713339-15>
- Tikunova E, Ovtcharova V, Reshetnikov E, et al. Genes of tumor necrosis factors and their receptors and the primary open angle glaucoma in the population of central Russia. *Int J Ophthalmol*. 2017;10(10):1490-1494.
- Shiga Y, Akiyama M, Nishiguchi KM, et al. Genome-wide association study identifies seven novel susceptibility loci for primary open-angle glaucoma. *Hum Mol Genet*. 2018;27(8):1486-149. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddy053>
- Eliseeva N, Ponomarenko I, Reshetnikov E, Dvornik V, Churnosov M. The LOXL1 gene polymorphisms candidate for exfoliation glaucoma are also associated with a risk for primary open-angle glaucoma in a Caucasian population of Central Russia. *Mol Vis*. 2021; в печати.
- Свинарева Д.И. Вклад ген-генных взаимодействий полиморфных локусов матриксных металлопротеиназ в подверженность к первичной открытоугольной глаукоме у мужчин. *Научные результаты биомедицинских исследований*. 2020;6(1):63-77.
Svinareva DI. The contribution of gene-gene interactions of polymorphic loci of matrix metalloproteinases to susceptibility to primary open-angle glaucoma in men. *Nauchnyye rezultaty biomeditsinskikh issledovaniy = Research Results in Biomedicine*. 2020;6(1):63-77. (In Russ.). <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2020-6-1-0-6>
- Елисеєва Н.В., Чурносos М.И. Полногеномные исследования первичной открытоугольной глаукомы. *Вестник офтальмологии*. 2020;136(5):129-135.
Eliseeva NV, Churnosov MI. Genome-wide studies of primary open-angle glaucoma. *Vestnik oftal'mologii*. 2020;136(5):129-135. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/oftalma2020136051129>
- Osman W, Low SK, Takahashi A, Kubo M, Nakamura Y. A genome-wide association study in the Japanese population confirms 9p21 and 14q23 as susceptibility loci for primary open angle glaucoma. *Hum Mol Genet*. 2012;21(12):2836-2842. <https://doi.org/10.1093/hmg/dds103>
- Ramdas WD, van Koolwijk LM, Ikram MK, et al. A genome-wide association study of optic disc parameters. *PLoS Genet*. 2010;6(6):e1000978. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1000978>
- Nakano M, Ikeda Y, Tokuda Y, et al. Common variants in CDKN2B-AS1 associated with optic-nerve vulnerability of glaucoma identified by genome-wide association studies in Japanese. *PLoS One*. 2012;7(3):e33389. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0033389>
- Springelkamp H, Höhn R, Mishra A, et al. Meta-analysis of genome-wide association studies identifies novel loci that influence cupping and the glaucomatous process. *Nat Commun*. 2014;5:4883.
- Springelkamp H, Mishra A, Hysi PG, et al. Meta-analysis of Genome-Wide Association Studies Identifies Novel Loci Associated With Optic Disc Morphology. *Genet Epidemiol*. 2015;39(3):207-216. <https://doi.org/10.1002/gepi.21886>
- Wiggs JL, Yaspan DL, Hauser MA, et al. Common variants at 9p21 and 8q22 are associated with increased susceptibility to optic nerve degeneration in glaucoma. *PLoS Genet*. 2012;8(4):e1002654. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1002654>
- Li Z, Allingham RR, Nakano M, et al. A common variant near TGFB3 is associated with primary open angle glaucoma. *Hum Mol Genet*. 2015;24(13):3880-3892. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddv128>
- Springelkamp H, Iglesias AI, Mishra A, et al. New insights into the genetics of primary open-angle glaucoma based on meta-analyses of intraocular pressure and optic disc characteristics. *Hum Mol Genet*. 2017;26:438-453.
- Burdon KP, Macgregor S, Hewitt AW, et al. Genome-wide association study identifies susceptibility loci for open angle glaucoma at TMCO1 and CDKN2B-AS1. *Nat Genet*. 2011;43:574-578.
- Charahkhani P, Burdon RK, Fogarty R, et al. Common variants near ABCA1, AFAP1 and GMD5 confer risk of primary open-angle glaucoma. *Nat Genet*. 2014;46(10):1120-112. <https://doi.org/10.1038/ng.3079>
- Ponomarenko I, Reshetnikov E, Altuchova O, et al. Association of genetic polymorphisms with age at menarche in Russian women. *Gene*. 2019;(686):228-236.
- Ward LD, Kellis M. HaploReg v4: systematic mining of putative causal variants, cell types, regulators and target genes for human complex traits and disease. *Nucleic Acids Res*. 2016;44(D1):877-881.
- GTEx Consortium. The GTEx Consortium atlas of genetic regulatory effects across human tissues. *Science*. 2020;369(6509):1318-1330. <https://doi.org/10.1126/science.aaz1776>

22. Пономаренко И.В., Полоников А.В., Чурносов М.И. Поллиморфные локусы гена LHCGR, ассоциированные с развитием миомы матки. *Акушерство и гинекология*. 2018;(10):86-91. Ponomarenko IV, Polonikov AV, Churnosov MI. Polymorphic LHCGR gene loci associated with the development of uterine fibroids. *Akusherstvo i Ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2018;(10):86-91. (In Russ.). <https://doi.org/doi.org/10.86-91>
23. Пономаренко И.В., Решетников Е.А., Полоников А.В., Чурносов М.И. Поллиморфный локус rs314276 гена LIN28B ассоциирован с возрастом менархе у женщин Центрального Черноземья России. *Акушерство и гинекология*. 2019;(2):98-104. Ponomarenko IV, Reshetnikov EA, Polonikov AV, Churnosov MI. The polymorphic locus rs314276 of the LIN28B gene is associated with the age of menarche in women of the Central Black Earth Region of Russia. *Akusherstvo i Ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2019;(2):98-104. (In Russ.).
24. Ponomarenko I, Reshetnikov E, Polonikov A, et al. Candidate genes for age at menarche are associated with endometrial hyperplasia. *Gene*. 2020;757:144933. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2020.144933>
25. Ponomarenko I, Reshetnikov E, Polonikov A, et al. Candidate genes for age at menarche are associated with endometriosis. *Reprod Biomed Online*. 2020; 41(5):943-956. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2020.04.016>
26. Ponomarenko I, Reshetnikov E, Polonikov A, et al. Candidate genes for age at menarche are associated with uterine leiomyoma. *Front Genet*. 2021;11:512940. <https://doi.org/10.3389/fgene.2020.512940>
27. Свиная Д.И., Чурносов М.И. Роль матриксных металлопротеиназ в патогенезе первичной открытоугольной глаукомы. *Вестник офтальмологии*. 2020;136(4):146-150. Svinareva DI, Churnosov MI. The role of metalloproteinases in the development of primary open-angle glaucoma. *Vestnik oftalmologii*. 2020;136(4):146-150. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/oftalmu2020136041146>
28. Tham YC, Cheng CY. Associations between chronic systemic diseases and primary open angle glaucoma: an epidemiological perspective. *Clin Exp Ophthalmol*. 2017;45:24-32.

Поступила 24.02.2021

Received 24.02.2021

Принята к печати 13.04.2021

Accepted 13.04.2021

Конфокальная микроскопия роговицы у пациентов с вихревидной кератопатией при болезни Фабри

© Д.С. ИСМАИЛОВА¹, Т.С. МИТИЧКИНА¹, Е.А. ТАО², А.С. МОИСЕЕВ³

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней», Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия;

³ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Изучить микроструктурные изменения, а также изменения нервных волокон роговицы у пациентов с вихревидной кератопатией при болезни Фабри.

Материал и методы. В исследование были включены пациенты с подтвержденным диагнозом болезни Фабри. Все пациенты прошли стандартное офтальмологическое обследование. В случае выявления вихревидной кератопатии при осмотре за щелевой лампой дополнительно проводили конфокальную микроскопию роговицы.

Результаты. Вихревидная кератопатия была обнаружена у 64,5% пациентов. При конфокальной микроскопии у всех пациентов с вихревидной кератопатией были выявлены типичные изменения эпителия роговицы. Характерными признаками были десквамация эпителиоцитов с участками отсутствия эпителиальных клеток поверхностного слоя, а также гиперрефлексивные внутриклеточные включения в базальном слое роговицы. В строме у 25,8% пациентов были выявлены изменения кератоцитов в виде белых точек, окружающих ядро. Эндотелиальный слой роговицы у всех пациентов с вихревидной кератопатией не был изменен и имел нормальные плотность клеток, рефлективность и морфологию.

Заключение. Конфокальная микроскопия роговицы является ценным диагностическим методом при обследовании пациентов с болезнью Фабри, а также может иметь важное значение в оценке прогрессирования заболевания и мониторинге эффективности лечения.

Ключевые слова: болезнь Фабри, конфокальная микроскопия, вихревидная кератопатия.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Исмаилова Д.С. — e-mail: d_ismailova@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3460-9191>

Митичкина Т.С. — e-mail: t.mitichkina@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8124-4001>

Тао Е.А. — e-mail: karovaikinaea@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-0621-7054>

Моисеев А.С. — e-mail: moiseev7alexey@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-4390-4467>

Автор, ответственный за переписку: Исмаилова Д.С. — e-mail: d_ismailova@bk.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Исмаилова Д.С., Митичкина Т.С., Тао Е.А., Моисеев А.С. Конфокальная микроскопия роговицы у пациентов с вихревидной кератопатией при болезни Фабри. *Вестник офтальмологии*. 2021;137(4):51–57. <https://doi.org/10.17116/oftalma202113704151>

Corneal confocal microscopy in Fabry patients with cornea verticillata

© D.S. ISMAILOVA¹, T.S. MITICHKINA¹, E.A. TAO², A.S. MOISEEV³

¹Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russia;

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

³Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

ABSTRACT

Purpose — to study the changes in corneal microstructure and nerve fibers in patients with cornea verticillata in Fabry disease.

Material and methods. The study included patients with a confirmed diagnosis of Fabry disease. All patients underwent standard ophthalmological examination. Corneal confocal microscopy was performed when slit-lamp examination revealed cornea verticillata.

Results. Cornea verticillata was found in 64.5% of patients. Corneal microscopy revealed hyperreflective deposits in the basal cell layer of corneal epithelium in all patients with cornea verticillata. Characteristic features were desquamation of epithelial cells with islands of epithelial cells deficiency, as well as hyperreflective intracellular deposits in the basal layer. Changes in keratocytes in the form of perinuclear white microdots were found in the stroma of 25.8% of patients. Endothelial layer was not changed and had normal cell density, reflectivity and morphology in all patients with cornea verticillata.

Conclusion. Corneal confocal microscopy is a valuable diagnostic tool in patients with Fabry disease and may be important in evaluation of disease progression and monitoring of treatment efficacy.

Keywords: Fabry disease, corneal confocal microscopy, cornea verticillata.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Ismailova D.S. — e-mail: d_ismailova@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3460-9191>
Mitichkina T.S. — e-mail: t.mitichkina@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8124-4001>
Tao E.A. — e-mail: karovaikinaea@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-0621-7054>
Moiseev A.S. — e-mail: moiseev7alexey@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-4390-4467>
Corresponding author: Ismailova D.S. — e-mail: d_ismailova@bk.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Ismailova DS, Mitichkina TS, Tao EA, Moiseev AS. Corneal confocal microscopy in Fabry patients with cornea verticillata. *The Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii*. 2021;137(4):51–57. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/oftalma202113704151>

Болезнь Фабри — это редкая лизосомальная болезнь накопления с X-сцепленным типом наследования, которая связана с мутацией гена α -галактозидазы A (*GLA*) [1]. В результате происходит накопление продуктов распада сфинголипидов (глоботриазилцерамида — Gb3) в плазме и лизосомах клеток различных органов и тканей, в том числе органа зрения. При классическом варианте болезни Фабри первые симптомы, в частности нейропатическая боль, ангиокератомы, снижение или отсутствие потоотделения, желудочно-кишечные нарушения, появляются в детском или подростковом возрасте, а в возрасте 20–40 лет развивается поражение внутренних органов, в том числе сердца (гипертрофия миокарда), почек (протеинурия и прогрессирующее снижение скорости клубочковой фильтрации) и центральной нервной системы (транзиторные ишемические атаки и инсульт) [2, 3].

Проявления поражения органа зрения при болезни Фабри включают вихревидную кератопатию (*cornea verticillata*), извитость сосудов конъюнктивы и/или сетчатки и катаракту [4]. Вихревидная кератопатия — самое частое глазное проявление заболевания, встречающееся более чем у половины пациентов [4, 5]. Она представляет собой помутнение в эпителиальных слоях роговицы белого, коричневатого или золотистого цвета, имеющее характерный паттерн в виде воронки с центром в нижней трети роговицы. Вихревидная кератопатия часто встречается и у бессимптомных носителей болезни Фабри, нередко оказываясь единственным проявлением генетического дефекта. Сходные изменения в роговице могут наблюдаться при лечении некоторыми лекарственными препаратами, в частности амиодароном, тамоксифеном или гидроксихлорохином [6].

Технические достижения последних десятилетий позволили клиницистам еще более детально изучать морфологические изменения роговицы *in vivo* при помощи конфокальной микроскопии. В иностранной литературе встречаются описания морфологической картины роговицы при вихревидной кератопатии у пациентов с болезнью Фабри, однако количество пациентов не превышало 10 человек [7–10]. В отечественной литературе есть лишь единственное описание клинического случая пациента с подобной патологией [11].

Цель исследования — изучить микроструктурные изменения, а также изменения нервных волокон роговицы у пациентов с вихревидной кератопатией при болезни Фабри.

Материал и методы

В исследование был включен 31 пациент с подтвержденным диагнозом болезни Фабри, проходивший обследование и лечение в УКБ №3 Сеченовского университета (Клиника им. Е.М. Тареева). Все пациенты прошли офтальмологическое обследование в ФГБНУ «НИИ глазных болезней». Критериями включения в исследование были установленный диагноз болезни Фабри и наличие вихревидной кератопатии при биомикроскопии роговицы. Критерием исключения был прием препаратов, вызывающих вихревидную кератопатию, таких как амиодарон, гидроксихлорохин и др. Исследование выполнено в соответствии с положениями Хельсинкской декларации.

Диагноз болезни Фабри ставили на основании данных об активности α -галактозидазы A (у мужчин) в высушенных каплях крови или лейкоцитах и о наличии патогенной мутации гена *GLA*, а также наличия по крайней мере одного типичного симптома болезни Фабри, в том числе нейропатической боли (эпизоды жгучей боли в кистях и стопах, возникающей при лихорадке, физической нагрузке, стрессе и быстрых изменениях температуры окружающей среды, при отсутствии других причин нейропатии, в частности сахарного диабета или хронической алкогольной интоксикации) или ангиокератом (поверхностные ангиомы, локализующиеся на передней брюшной стенке, в частности внутри или вокруг пупка, в паховой области, на ягодицах, верхних конечностях, губах). При отсутствии указанных симптомов необходимыми критериями диагноза были наличие классического варианта болезни Фабри у родственников пациента, результаты гистологического исследования ткани почек (зевровидные включения при электронной микроскопии) и/или повышение содержания глоботриаозилсфингозина (lyso-GL3) в высушенных каплях крови.

Активность α -галактозидазы A измеряли методом тандемной масс-спектрометрии. Ферментное

и молекулярно-генетическое исследования проводили в лабораториях Национального научно-практического центра здоровья детей Минздрава России или Медико-генетического научного центра. Содержание lyso-GL3 измеряли методом tandemной масс-спектрометрии в лабораториях Centogene AG (Потсдам, Германия) или Archimed Life Science GmbH (Вена, Австрия).

Все пациенты прошли стандартное офтальмологическое обследование. В случае выявления вихревидной кератопатии при осмотре за щелевой лампой дополнительно проводили конфокальную микроскопию роговицы щелевым сканирующим конфокальным микроскопом Confoscan 4 (Nidek, Япония). Данное исследование позволяет неинвазивно визуализировать *in vivo* гистологическую структуру роговицы. Исследование проводили в условиях инстилляционной анестезии, в качестве связующей среды между роговицей пациента и поверхностью датчика использовали гелеобразные препараты, такие как корнергель и видисик. Сканирование выполняли на периферии роговицы (нижняя треть около 1 мм от лимба) и в центральной зоне. В каждой области получали 100 изображений на 12, 3, 6 и 9 часах условного циферблата. Анализировали все слои роговицы, особое внимание уделяли эпителиальному слою и характеристике нервных волокон.

Результаты

В исследование был включен 31 пациент с подтвержденным диагнозом болезни Фабри, в том числе 20 (64,5%) мужчин и 11 (35,5%) женщин. Медиана возраста составила 36 [27; 47] лет и была сопоставимой у мужчин и женщин. Из классических симптомов болезни Фабри наиболее часто отмечалась нейропатическая боль (74,2%), несколько реже наблюдались ангиокератомы и снижение потоотделения (см. таблицу).

У большинства пациентов уже имелись осложнения основного заболевания, такие как поражение почек (87,1%), нарушения со стороны головного мозга (51,6%) и патология сердца (54,8%).

Вихревидная кератопатия была обнаружена у 20 (64,5%) пациентов; в одном случае она была односторонней (рис. 1). Только у двух пациентов (6,4%) вихревидная кератопатия была единственным классическим симптомом болезни Фабри, в то время как у остальных определялись ангиокератомы, нейропатическая боль и/или гипогидроз. Из других офтальмологических проявлений у 21 (67,7%) пациента были обнаружены извитость и микроаневризмы сосудов конъюнктивы, у 14 (45,2%) — катаракта Фабри и у 10 (32,3%) — извитость и неравномерность калибра сосудов сетчатки.

При конфокальной микроскопии у всех пациентов с вихревидной кератопатией были выявлены ти-

Клинико-демографическая характеристика пациентов (n=31) с болезнью Фабри

Clinical and demographic characteristics of study patients (n=31) with Fabry disease

Показатель	Значение
Возраст, годы, медиана [25-й; 75-й перцентили]	36 [27; 47]
Поражение органа зрения, n (%):	
вихревидная кератопатия	20 (64,5)
извитость/микроаневризмы сосудов конъюнктивы	21 (67,7)
катаракта Фабри	14 (45,2)
извитость сосудов сетчатки	10 (32,3)
Типичные симптомы, n (%):	
нейропатическая боль	23 (74,2)
ангиокератомы	10 (32,3)
ангидроз/гипогидроз	19 (61,3)
Поражение почек, n (%)	27 (87,1)
Поражение головного мозга, n (%)	16 (51,6)
Поражение сердца, n (%)	17 (54,8)

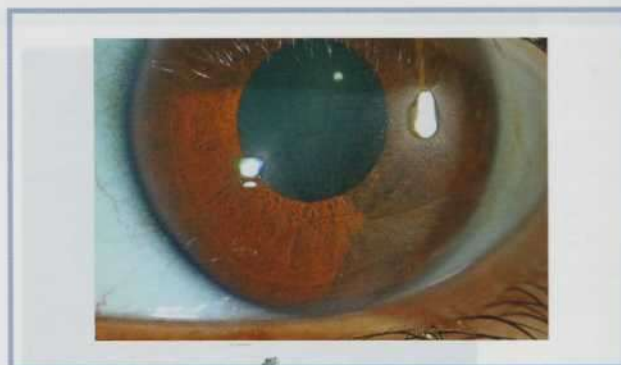


Рис. 1. Биомикроскопическая картина роговицы при болезни Фабри.

Fig. 1. Biomicroscopic examination of the cornea in Fabry disease.

пичные изменения эпителия роговицы. Характерными признаками были десквамация эпителиоцитов с участками отсутствия эпителиальных клеток поверхностного слоя (рис. 2, а), а также гиперрефлективные внутриклеточные включения в базальном слое роговицы (рис. 2, б). При этом плотность и количество гиперрефлективных включений были различны в зависимости от выраженности вихревидной кератопатии.

Под боуменовой мембраной визуализировались клетки Лангерганса (светлые корпускулярные частицы с морфологией дендритических клеток; рис. 3, а, б).

На конфокальном микроскопическом изображении стромы представлены яркие кератоциты овальной формы, с четкими границами, на фоне темно-серого бесклеточного матрикса. Плотность кератоцитов была больше в передних слоях стромы и постепенно уменьшалась в направлении к задним слоям стромы (рис. 4, а, б). В строме роговицы 8 (25,8%) пациентов были выявлены изменения кератоцитов в виде белых точек, окружающих ядро.

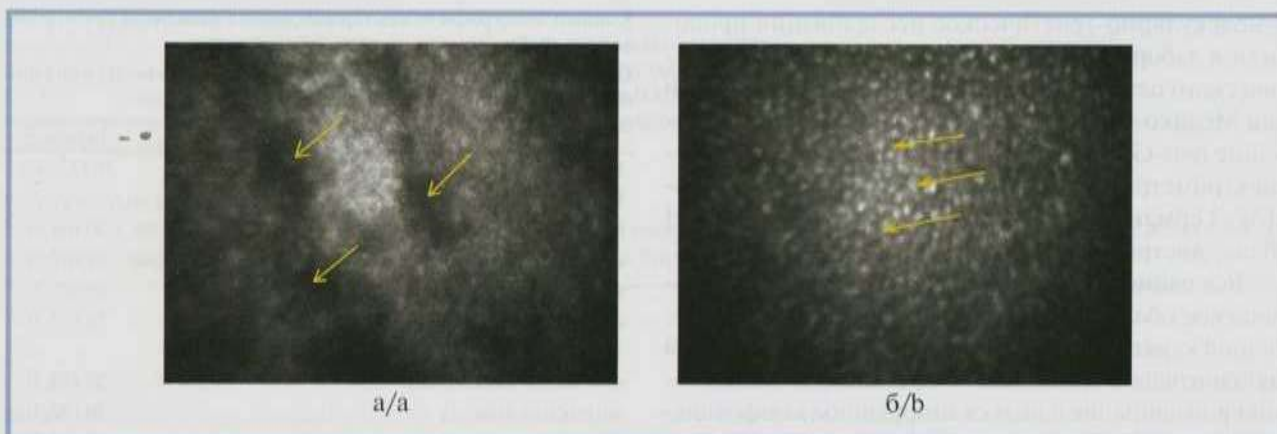


Рис. 2. Конфокальная микроскопия роговицы.

а — десквамация эпителиоцитов поверхностного слоя (стрелки); б — повышенная гиперрефлексивность базального слоя.

Fig. 2. Confocal microscopy of the cornea.

a — desquamation of epithelial cells of the superficial layer (arrows); b — increased hyperreflectivity of the basal layer.

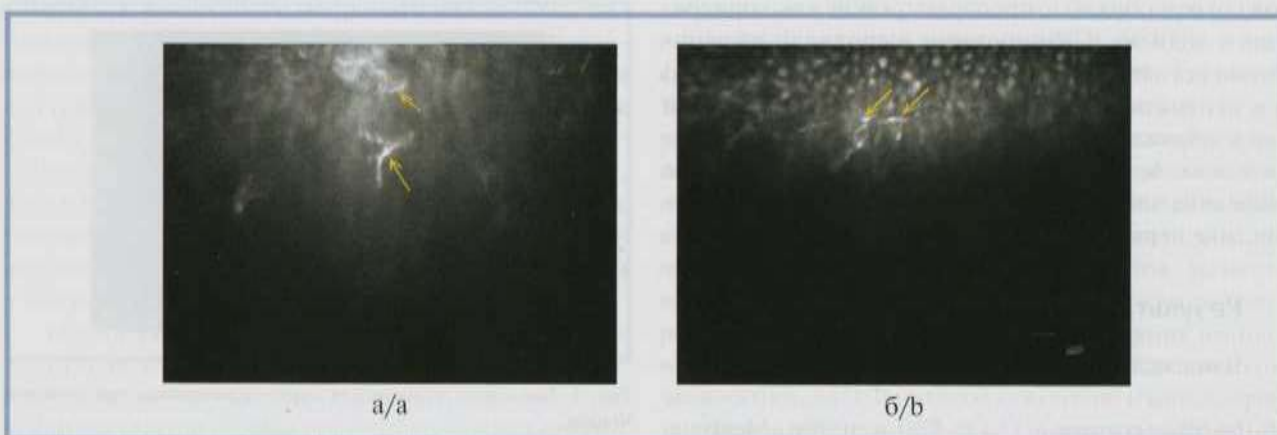


Рис. 3. Конфокальная микроскопия роговицы.

а, б — клетки Лангерганса с небольшими дендритическими отростками под Боуеновой мембраной (стрелки).

Fig. 3. Confocal microscopy of the cornea.

a, b — Langerhans cells with short dendritic processes under the Bowman's membrane (arrows).



Рис. 4. Конфокальная микроскопия роговицы.

Плотность кератоцитов в передних (а) и задних (б) слоях стромы.

Fig. 4. Confocal microscopy of the cornea.

Density of keratocytes in the anterior (a) and posterior (b) stromal layers.

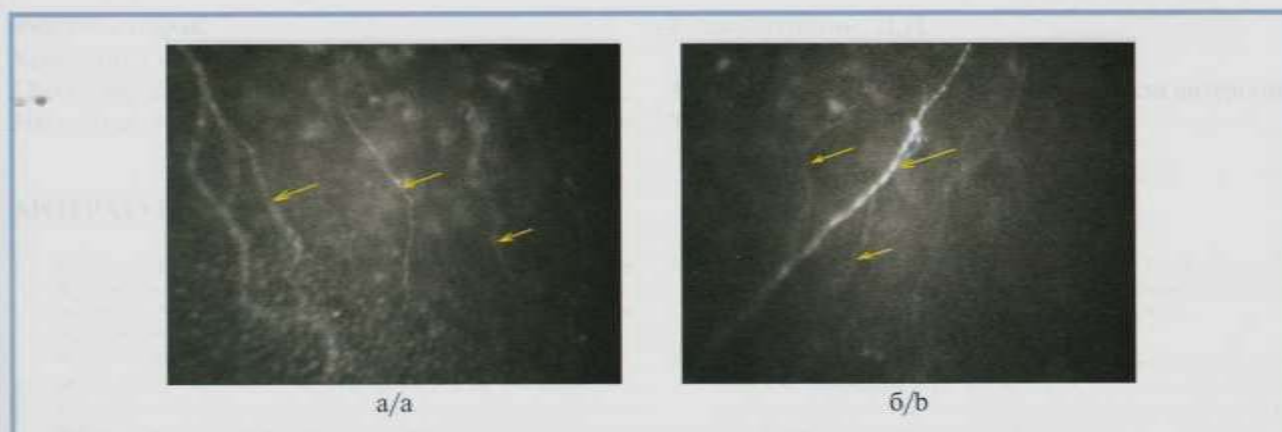


Рис. 5. Конфокальная микроскопия субэпителиальных нервных волокон.

а, б — волокна тонкие, имеют параллельный ход и неровные края (стрелки).

Fig. 5. Confocal microscopy of subepithelial nerve fibers.

a, b — the fibers are thin, with parallel course, uneven edges (arrows).

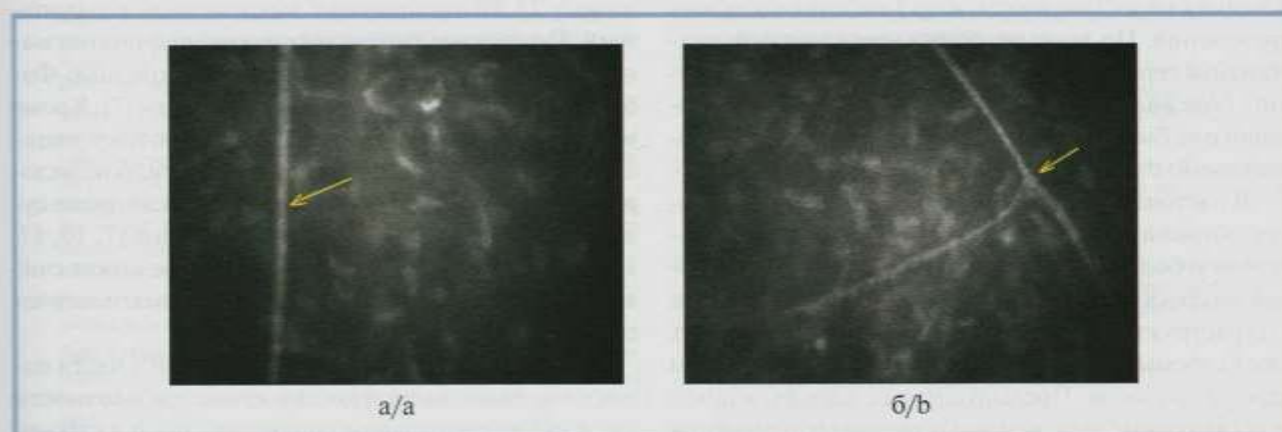


Рис. 6. Конфокальная микроскопия стромальных нервов роговицы.

а — стромальный нерв с четкими границами, линейной формы (стрелка); б — Y-образная бифуркация стромального нерва (стрелка).

Fig. 6. Confocal microscopy of stromal corneal nerves.

a — stromal nerve with clearly seen borders, linear in shape (arrow); b — Y-shaped bifurcation of the stromal nerve (arrow).

При анализе стромальных изменений отдельно изучали состояние нервных волокон, а именно — плотность волокон и их ветвей, а также их длину. Светлые тонкие нервные волокна субэпителиального нервного сплетения имели параллельный ход и неровные края (рис. 5, а, б). Извитость и изогнутость нервных волокон являются признаками полинейропатии.

При проведении конфокальной микроскопии стромы, особенно передних и средних ее слоев, были обнаружены нервные волокна на фоне ярких овальных ядер кератоцитов. Стромальные нервы имели вид толстых вытянутых высокорефлективных структур с четкими границами, чаще линейной формы, но встречались и Y-образные бифуркации (рис. 6, а, б).

У одного пациента были обнаружены микродепозиты в задних слоях стромы (рис. 7, а), полимегати́зм

и полиморфизм клеток заднего эпителия роговицы (рис. 7, б). По всей вероятности, эти изменения связаны с ношением мягких контактных линз и не могут быть отнесены к типичным при болезни Фабри.

Эндотелиальный слой роговицы у всех пациентов с вихревидной кератопатией не был изменен и имел нормальные плотность клеток, рефлективность и морфологию.

Обсуждение

Вихревидная кератопатия — самое частое глазное проявление болезни Фабри. В различных исследованиях не было выявлено связи этого симптома с другими проявлениями заболевания [4, 5], а также его тяжестью. Так, *cornea verticillata* часто выявляют у бессимптомных носителей заболевания, в то время как многие пациенты с тяжелым течением (инсульты,

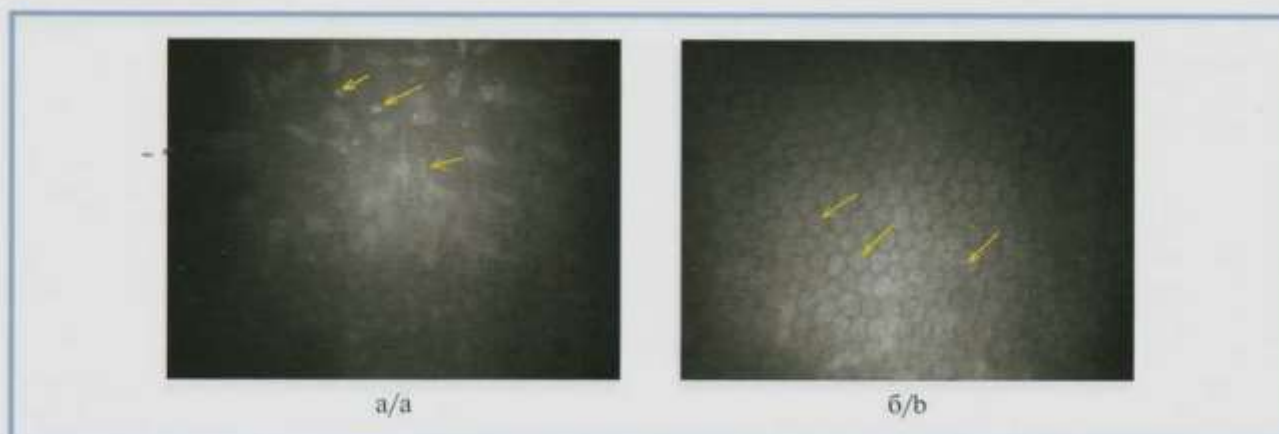


Рис. 7. Высокорекфлексивные микродепозиты (стрелки) в задних слоях стромы (а), полимегагизм и полиморфизм клеток заднего эпителия роговицы (б).

Fig. 7. Hyperreflective microdeposits (arrows) in the posterior stromal layers (a), polymegathism and polymorphism of the posterior corneal epithelial cells (b).

почечная недостаточность и др.) не имеют глазных проявлений. По данным разных исследований, вихревидная кератопатия встречается у 40–90% пациентов с болезнью Фабри [4, 5, 12, 13]. В нашем исследовании она была выявлена у 64,5% пациентов, что сопоставимо с данными литературы.

В настоящем исследовании мы изучали изменения роговицы у пациентов с вихревидной кератопатией и болезнью Фабри при помощи конфокальной микроскопии. Последовательно анализировали ультраструктуру эпителия роговицы и различных слоев стромы, а также особенности хода и структуры нервных волокон. Предыдущие исследования показали, что самые выраженные и типичные изменения при вихревидной кератопатии происходят в базальном слое эпителия роговицы [7–9, 14]. Наша работа подтверждает эти данные: у всех наших пациентов с вихревидной кератопатией в базальном слое эпителия были выявлены характерные гиперрефлексивные включения, представляющие собой отложения Gb3 в лизосомах эпителиоцитов [15]. В нескольких исследованиях было показано, что эти изменения выявляют и при отсутствии кератопатии при биомикроскопии у пациентов с болезнью Фабри [7, 8, 16]. Подобные включения выявляют также при амиодароновой кератопатии, которая при биомикроскопии не отличается от таковой при болезни Фабри [7, 8]. Однако при конфокальной микроскопии выявляются различия в локализации отложений: так, при болезни Фабри они находятся только в базальном слое эпителия, а при амиодароновой кератопатии — еще и на уровне субэпителиального нервного сплетения и эндотелия [8]. Описанное различие позволяет дифференцировать эти два вида кератопатии при помощи конфокальной микроскопии.

В передних слоях стромы были выявлены изменения кератоцитов в виде мелких точек вокруг ядра (микропятна), однако этот признак присутствовал

лишь у 25,8% пациентов с вихревидной кератопатией. По данным литературы, такие микропятна выявляют примерно у 50% пациентов с болезнью Фабри, независимо от наличия кератопатии [7]. Кроме того, аналогичные изменения встречаются у пациентов, принимающих амиодарон или гидроксихлорохин, при ношении контактных линз, синдроме сухого глаза, а также у здоровых индивидов [7, 10, 17, 18]. Таким образом, данный признак не может считаться патогномоничным и не имеет диагностической ценности.

При исследовании нервных волокон у части пациентов было выявлено снижение их плотности как в субэпителиальном сплетении, так и в строме, нервные волокна имели извитой ход и Y-образные бифуркации, что может быть признаком нейропатии. В исследовании M. Tavakoli и соавт. [19] было показано, что у пациентов с полинейропатией при болезни Фабри снижена чувствительность роговицы и изменена морфология нервных волокон роговицы, а также их длина.

Ограничением данного исследования является отсутствие контрольной группы и статистического анализа. Работа носит описательный характер. К несомненным достоинствам можно отнести большое количество проанализированных случаев (учитывая чрезвычайную редкость болезни Фабри), а также тот факт, что исследование является первым подобным опытом в нашей стране.

Заключение

Конфокальная микроскопия роговицы является ценным диагностическим методом при обследовании пациентов с болезнью Фабри, а также может иметь важное значение в оценке прогрессирования заболевания и мониторинге эффективности лечения.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: Д.И.

Сбор и обработка материала: Т.М., Д.И., Е.Т., А.М.

Написание текста: Т.М., Д.И., Е.Т., А.М.

Редактирование: Д.И.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Моисеев С.В., Новиков П.И., Фомин В.В. Лечение болезни Фабри. *Клиническая фармакология и терапия*. 2016;25(4):63-70. Moiseev SV, Novikov PI, Fomin VV. Treatment of Fabry disease. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2016;25(4):63-70. (In Russ.). <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-eular.2757>
2. Моисеев С.В., Мершина Е.А., Синицын В.Е. и др. Магнитно-резонансная томография в диагностике поражения сердца при болезни Фабри. *Клиническая фармакология и терапия*. 2017;26(3):13-20. Moiseev SV, Merzhina EA, Sinitsyn VE, et al. Magnetic resonance imaging in the diagnosis of heart disease in Fabry disease. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2017;26(3):13-20. (In Russ.). <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy565.2356>
3. Mehta A, Ricci R, Widmer U, et al. Fabry disease defined: baseline clinical manifestations of 366 patients in the Fabry outcome survey. *Eur J Clin Invest*. 2004;34:236-242. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.2004.01309.x>
4. Sodi A, Ioannidis AS, Mehta A, Davey C, Beck M, Pitz S. Ocular manifestations of Fabry's disease: data from the Fabry Outcome Survey. *Brit J Ophthalmol*. 2007;91(2):210-214. <https://doi.org/10.1136/bjo.2006.100602>
5. Моисеев С.В., Исмаилова Д.С., Моисеев А.С., Буланов Н.М., Каровайкина Е.А., Носова Н.Р., Фомин И.И. Вихревидная кератопатия (cornea verticillata) при болезни Фабри. *Терапевтический архив*. 2018;30(12):17-22. Moiseev SV, Ismatlova DS, Moiseev AS, Bulanov NM, Karovajkina EA, Nosova NR, Fomin II. Vortex keratopathy (cornea verticillata) with Fabry disease. *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2018;30(12):17-22. (In Russ.). <https://doi.org/10.26442/00403660.2018.12.000003>
6. Nielsen CE, Andreassen F, Bjerregaard P. Amiodarone induced cornea verticillata. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1983;61(3):474-480.
7. Falke K, Büttner A, Schittkowski M, et al. The microstructure of cornea verticillata in Fabry disease and amiodarone-induced keratopathy: a confocal laser-scanning microscopy study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2009;247:523-534. <https://doi.org/10.1007/s00417-008-0962-9>
8. Wasilek-Poslednik J, Pfeiffer N, Reinke J, Pitz S. Confocal laser-scanning microscopy allows differentiation between Fabry disease and amiodarone-induced keratopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2011;249(11):1689-1696. <https://doi.org/10.1007/s00417-011-1726-5>
9. Ikegawa Y, Shiranishi A, Hayashi Y, Ogimoto A, Ohashi Y. In Vivo Confocal Microscopic Observations of Vortex Keratopathy in Patients with Amiodarone-Induced Keratopathy and Fabry Disease. *J Ophthalmol*. 2018;21:531-537. <https://doi.org/10.1155/2018/5315137>
10. Mastropasqua L, Nubile M, Lanzini M, Carpineto P, Toto L, Ciancaglini M. Corneal and conjunctival manifestations in Fabry disease: in vivo confocal microscopy study. *Am J Ophthalmol*. 2006;141(4):709-718. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2005.11.053>
11. Харлап С.И., Харлап М.С., Салихова А.Р., Митичкина Т.С., Сурнина Э.В., Мирошник Н.В., Аветисов С.Э. Клинико-морфологические аспекты изменения глаза при болезни Фабри (клинический случай). *Вестник офтальмологии*. 2019;135(3):78-89. Harlap SI, Harlap MS, Salihova AR, Mitichkina TS, Surnina ZV, Miroshnik NV, Avetisov SE. Clinical and morphological aspects of eye changes in Fabry disease (clinical case). *Vestnik oftalmologii*. 2019;135(3):78-89. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/oftalma201913503178>
12. Orsaud C, Dufier JL, Germain DP. Ocular manifestations in Fabry disease: a survey of 32 hemizygous male patients. *Ophthalmic Genet*. 2003;24:129-139. <https://doi.org/10.1076/opge.24.3.129.15609>
13. Sher NA, Letson RD, Desnick RJ. The ocular manifestations in Fabry's disease. *Arch Ophthalmol*. 1979;97:671-676.
14. Mastropasqua L, Nubile M, Lanzini M, Carpineto P, Toto L, Ciancaglini M. Corneal and Conjunctival Manifestations in Fabry Disease: In Vivo Confocal Microscopy Study. *Am J Ophthalmol*. 2006;141(4):709-718. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2005.11.053>
15. MacDermot KD, Holmes A, Miners AH. Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 60 obligate carrier females. *J Med Genet*. 2001;38(11):769-775. <https://doi.org/10.1136/jmg.38.11.769>
16. Leonardi A, Carraro G, Modugno RL, Rossomundo V, Scalora T, Lazzarini D, Calò L. Cornea verticillata in Fabry disease: a comparative study between slit-lamp examination and in vivo corneal confocal microscopy. *Br J Ophthalmol*. 2020;104(5):718-722. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2019-314249>
17. Guthoff RF, Baudouin C, Stave J. *Atlas of confocal laser scanning in-vivo microscopy in ophthalmology*. Berlin—Heidelberg—New York: Springer; 2006.
18. Bastion ML, Mohamad MH. Study of the factors associated with the presence of white dots in the corneas of regular soft contact lens users from an Asian country. *Eye Contact Lens*. 2006;32:223-227. <https://doi.org/10.1097/01Jel.0000199891.35160.68>
19. Tavakoli M, Marshall A, Thompson L, Kenney M, Waldek S, Efron N, Malik RA. Corneal Confocal Microscopy: A Novel Noninvasive Means to Diagnose Neuropathy in Patients With Fabry Disease. *Muscle Nerve*. 2009;40(6):976-984. <https://doi.org/10.1002/mus.21383>

Поступила 28.12.2020

Received 28.12.2020

Принята к печати 13.03.2021

Accepted 13.03.2021

Первые результаты клинко-диагностического анализа постковидной периферической невропатии

© С.Э. АВЕТИСОВ^{1,2}, З.В. СУРНИНА¹, Л.Т. АХМЕДЖАНОВА², С. ГЕОРГИЕВ¹

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней» РАМН, Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Анализ глазных проявлений COVID-19, которые могут иметь место как в острый, так и в постковидный период, в основном ориентирован на патологические изменения, связанные с гиперкоагуляцией: тромбозы центральной вены сетчатки, окклюзии центральной артерии сетчатки, снижение перипапиллярной перфузии. Потенциальные изменения нервных волокон роговицы (НВР) при коронавирусной инфекции на сегодняшний день остаются мало изученными. Между тем, в ранее проведенных исследованиях показана возможность использования НВР в качестве биомаркеров полиневропатии (ПНП).

Цель исследования. Клинко-диагностический анализ постковидной ПНП.

Материал и методы. Обследовано 9 пациентов (все — женщины) в возрасте от 32 лет до 51 года, которые перенесли инфекцию, вызванную SARS-CoV-2, различной степени тяжести. Обследуемые были поделены на две группы: 1-ю составили шесть пациенток с клиническими проявлениями ПНП в виде невропатических болей, 2-ю — три пациентки без клинических проявлений. Больным 1-й группы проводили комплексное исследование, включавшее неврологическое обследование, конфокальную микроскопию роговицы (КМР), электромиографию нервов верхних и нижних конечностей, количественное сенсорное тестирование в зоне болезненных ощущений, а больным 2-й группы — только КМР.

Результаты. У всех пациенток 1-й группы в течение 5–40 дней после начала болезни появились симптомы поражения различных отделов нервной системы (периферические нервы, грудные спинномозговые корешки, тройничный нерв). Основным и в большинстве случаев единственным симптомом заболевания был невропатический болевой синдром. При синдроме Гийена—Барре впервые с помощью КМР были выявлены следующие изменения: увеличение клеток Лангенгарса, выраженный уменьшение НВР и их отростков, наличие неврома.

Заключение. Стандартное неврологическое обследование пациентов с постковидной невропатией должно включать методы структурно-функциональной оценки состояния периферических нервов. КМР обеспечивает возможность неинвазивной оценки изменений тонких НВР и при накоплении определенного объема наблюдений может быть включена в алгоритм диагностики постковидной ПНП.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция, постковидная периферическая невропатия, нервные волокна роговицы, конфокальная микроскопия роговицы

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Аветисов С.Э. — <https://orcid.org/0000-0001-7115-4275>

Сурнина З.В. — e-mail: medzoe@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5692-1800>

Ахмеджанова Л.Т. — <https://orcid.org/0000-0002-7384-6715>

Георгиев С. — <https://orcid.org/0000-0002-5201-299X>

Автор, ответственный за переписку: Сурнина З.В. — e-mail: medzoe@yandex.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Аветисов С.Э., Сурнина З.В., Ахмеджанова Л.Т., Георгиев С. Первые результаты клинко-диагностического анализа постковидной периферической невропатии. *Вестник офтальмологии*. 2021;137(4):58–64. <https://doi.org/10.17116/oftalma202113704158>

First results of clinical diagnostic analysis of post-COVID peripheral neuropathy

© S.E. AVETISOV^{1,2}, Z.V. SURNINA¹, L.T. AHMEDZHANOVA², S. GEORGIEV¹

¹Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russia;

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

ABSTRACT

This analysis of ocular manifestations of the COVID-19 that can occur both in the acute and the post-COVID period focuses on pathological changes associated with hypercoagulation: thrombosis of the central retinal vein, occlusion of the central retinal artery, and decreased peripapillary perfusion. Potential changes in corneal nerve fibers (CNF) associated with coronavirus infection remain poorly understood. Meanwhile, previous studies have shown the possibility of using CNF as biomarkers of polyneuropathy (PNP).

Purpose — to study clinical and diagnostic features of post-COVID PNP.

Material and methods. We examined 9 female patients aged 32 to 51 years who had suffered an infection caused by SARS-CoV-2 of varying severity. The patients were divided into two groups: the first consisted of 6 patients with clinical manifestations of PNP in the form of neuropathic pain, the second — 3 patients without clinical manifestations. Patients of group 1 underwent

comprehensive examination including neurological examination, confocal microscopy of the cornea (*in vivo* CM), electroneuro-myography (ENMG) of the nerves of the upper and lower extremities, quantitative sensory testing in the zone of painful sensations, while patients of group 2 only underwent *in vivo* CM.

Results. All patients of the first group, within 5–40 days after the onset of infection caused by SARS-CoV-2, exhibited symptoms of damage to various parts of the nervous system (peripheral nerves, thoracic spinal roots, trigeminal nerve). The main — and in most cases the only — symptom of the disease was neuropathic pain syndrome. In Guillain-Barré syndrome, for the first time using *in vivo* CM, the following changes were revealed: enlargement of in Langerhans cells, shortening of CNF and their processes, presence of neuromas.

Conclusion. The standard neurological examination of patients with post-COVID neuropathy should be supplemented with special diagnostic methods for assessment of structural and functional state of the peripheral nerves. The *in vivo* CM method is capable of non-invasive assessment of changes in thin CNF and, with accumulation of empirical data, can be included in the algorithm for diagnosing post-COVID PNP.

Keywords: coronavirus infection, post-COVID peripheral polyneuropathy, corneal nerve fibers, *in vivo* confocal microscopy.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Avetisov S.E. — <https://orcid.org/0000-0001-7115-4275>

Surnina Z.V. — e-mail: medzoe@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5692-1800>

Ahmedzhanova L.T. — <https://orcid.org/0000-0002-7384-6715>

Georgiev S. — <https://orcid.org/0000-0002-5201-299X>

Corresponding author: Surnina Z.V. — e-mail: medzoe@yandex

TO CITE THIS ARTICLE:

Avetisov SE, Surnina ZV, Ahmedzhanova LT, Georgiev S. First results of clinical diagnostic analysis of post-COVID peripheral neuropathy. *The Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii*. 2021;137(4):58–64. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/oftalma202113704158>

В 2020 г. мир столкнулся с пандемией, вызванной вирусом SARS-CoV-2, приводящей к развитию тяжелого острого респираторного дистресс-синдрома. В зависимости от времени возникновения симптомов в настоящее время принято различать три варианта течения заболевания: острый COVID-19 (возникновение симптомов в течение 4 нед от начала заболевания), длительный COVID-19, или long COVID-19 (симптомы, которые возникли и сохраняются в период от 4 до 12 нед от момента заболевания), и постковидный синдром (симптомы, которые возникли в период острого или длительного COVID-19, сохраняются более 12 нед и не могут быть объяснены другими причинами) [1]. Наличие возбудителя, по данным диагностических тестов, подразумевает острый период коронавирусной инфекции. В постковидный период изменения с большей вероятностью связаны с аутоиммунными процессами, спровоцированными коронавирусной инфекцией. Постковидный синдром внесен в Международную классификацию болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) в формулировке «Post COVID-19 condition».

Вирус SARS-CoV-2 обладает нейротропным эффектом, при этом клинические симптомы могут быть самыми разными: от поражения головного мозга с развитием ишемического инсульта до изменений периферических нервов и мышц. Развитие гипо- и аносмии связано с поражением клеток реснитчатого эпителия обонятельного анализатора. При поражении центральной нервной системы обсуждают гематогенный (инфицирование эндотелиальных клеток, лейкоцитов) или транснейрональный (через обонятельный тракт или другие череп-

ные нервы) пути распространения. В результате возможно развитие неврологических симптомов (гипо-/агевзия, аносмия, головная боль, несистемное головокружение), а также дизиммунных проявлений (миелит, энцефалит, синдром Гийена—Барре) и гиперкоагуляции, приводящей к последующим цереброваскулярным осложнениям [2, 3]. На основе публикаций можно сделать вывод о непрямом повреждении мозговых оболочек циркулирующими аутоантителами, образующимися в результате инфицирования SARS-CoV-2 [4, 5]. При поражении вирусом SARS-CoV-2 периферического нейромоторного аппарата в патологический процесс могут быть вовлечены все отделы: нервные корешки, периферические нервы, нервно-мышечный синапс и мышцы. Наиболее тяжелым вариантом поражения периферических нервов является развитие синдрома Гийена—Барре, аутоиммунной полиневропатии (ПНП), которая характеризуется диффузной слабостью мышц рук и ног, нередко с вовлечением дыхательной мускулатуры. Кроме этого могут иметь место различные варианты болевых ПНП вследствие поражения тонких маломиелинизированных и немиелинизированных Аδ- и С-волокон периферических нервов [6–12].

На сегодняшний день в механизме повреждения периферических нервов выделяют следующие факторы: 1) прямое нейротоксическое действие; 2) аутоиммунное поражение (при этом вирус SARS-CoV-2 запускает патологическую аутоиммунную реакцию выработки аутоантител против компонентов периферических нервов; 3) эндотелиальная дисфункция вследствие взаимодействия вируса SARS-CoV-2 с рецепторами ангиотензинпревращаю-

щего фермента II на эндотелий сосудов и нарушения микроциркуляции с образованием тромбов.

Как уже указано выше, анализ глазных проявлений COVID-19, которые могут иметь место как в острый, так и в постковидный период, в основном ориентирован на патологические изменения, связанные с гиперкоагуляцией: тромбозы центральной вены сетчатки, окклюзии центральной артерии сетчатки, снижение перипапиллярной перфузии [13]. Потенциальные изменения нервных волокон роговицы (НВР) при коронавирусной инфекции на сегодняшний день остаются мало изученными. Между тем в ранее проведенных исследованиях показана возможность использования НВР в качестве биомаркеров ПНП [14, 15].

На сегодняшний день электронейромиография (ЭНМГ) остается основным методом диагностики ПНП, с помощью которого подтверждают поражение периферических нервов, а также оценивают степень и характер поражения. Недостатком данного метода является возможность анализа функционального состояния только толстых миелинизированных нервных волокон, в то время как у большинства пациентов, перенесших COVID-19, наблюдаются невропатические боли, свидетельствующие о поражении тонких мало- и немиелинизированных нервных волокон. Методами, позволяющими оценить состояние последних, являются количественное сенсорное тестирование (КСТ) и конфокальная микроскопия роговицы (КМР). К недостаткам КСТ можно отнести определенный субъективизм самой методики, обусловленный непосредственным участием пациента в оценке ощущений.

Принцип визуализации различных структурных образований роговицы с помощью лазерной КМР основан на излучении проходящего через систему линз когерентного света. Высокое разрешение прибора позволяет с минимальной инвазивностью получать изображения высокой четкости и контрастности [16].

Цель исследования — клиничко-диагностический анализ постковидной ПНП.

Материал и методы

Обследовано 9 пациентов (все — женщины) в возрасте от 32 лет до 51 года, которые перенесли инфекцию различной степени тяжести, вызванную SARS-CoV-2. Обследуемые были поделены на две группы: 1-ю составили шесть пациенток с клиническими проявлениями ПНП в виде невропатических болей, 2-ю — три пациентки без клинических проявлений. Во всех случаях диагноз был подтвержден методом полимеразной цепной реакции в мазке из зева, а также иммунологическим исследованием на наличие IgM- и IgG-антител к SARS-CoV-2. Взаимосвязь между перенесенной инфекцией и ПНП была подтверждена анамнестическими дан-

ными (развитие симптомов в острый период и в первые 4 нед от начала заболевания), а также лабораторными данными, свидетельствующими о перенесенной инфекции.

Пациенткам 1-й группы проводили комплексное исследование, включавшее неврологическое обследование, КМР, ЭНМГ нервов верхних и нижних конечностей, КСТ в зоне болезненных ощущений, а 2-й — только КМР.

Неврологический осмотр включал оценку двигательных и чувствительных нарушений в конечностях, а также наличие чувствительных нарушений в зоне боли на туловище и лице. Для измерения интенсивности боли у взрослых наиболее удобным инструментом является визуальная аналоговая шкала (ВАШ) — 10-сантиметровая линия, на которой пациенту предлагается сделать отметку, соответствующую интенсивности испытываемой в данный момент боли. Расстояние между началом шкалы («нет боли») и сделанной пациентом отметкой измеряют в сантиметрах и переводят в баллы. Также для оценки невропатической боли были использованы опросники PAINDETECT, Диагностический опросник невропатической боли (Douleur Neuropathique 4, DN-4), Оценочная шкала невропатических симптомов и признаков Университета г. Лидс (Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs — LANSS).

Состояние периферических нервов оценивалось с помощью ЭНМГ (аппарат МБН, Россия). У всех пациенток 1-й группы были исследованы малоберцовый, большеберцовый и икроножный нервы на ноге, у пациенток №2, 3 и 4 также были исследованы нервы рук (срединный и локтевой нервы, двигательные и чувствительные волокна). При этом анализировали следующие показатели: скорость распространения возбуждения (СРВ) по периферическим нервам, амплитуды М- и S-ответа, резидуальная латентность, показатели F-волны (средняя СРВ, минимальная латенция, процент выпадений). В зоне ощущения неприятных болевых ощущений всем пациенткам проводили КСТ (аппарат МБН, Россия). Метод КСТ основан на определении пороговых величин тепловой (С-волокна) и холодовой (Аδ-волокна) чувствительности, а также тепловой и холодовой боли (С-волокна). Данный метод исследования является чувствительным, неинвазивным, позволяющим получить информацию о функции тонких нервных волокон.

Анализ структуры НВР осуществляли с помощью авторских программных продуктов Liner 1.2 S и LinerCalculate. Производили анализ длины НВР, длины их отростков, учитывали общее количество НВР и их отростков, а также определяли степень извитости НВР на основе специальных коэффициентов анизотропии и симметричности направленности [17]. Кроме того, оценивали наличие клеток Лангерганса, которые, согласно ранее проведенным исследова-

ниям, могут быть индикатором наличия воспаления и предвестником ПНП [18].

Данное исследование в соответствии с целью не предполагало динамического наблюдения за пациентами, в связи с чем указанные обследования были проведены однократно.

Результаты и обсуждение

Результаты специальных методов обследования пациенток 1-й группы представлены в **таблице**. Во всех случаях в течение 5–40 дней после начала заболевания, вызванного SARS-CoV-2, появились симптомы поражения различных отделов нервной системы (периферические нервы, грудные спинномозговые корешки, тройничный нерв (**см. таблицу**)). Основным и в большинстве случаев единственным симптомом заболевания был невропатический болевой синдром. Течение самой коронавирусной инфекции пациенты в трех случаях оценивали как легкое, а в остальных трех — как средней тяжести. В одном случае потребовалась госпитализация в связи с развитием вирусной пневмонии. Во всех случаях при неврологическом обследовании в зоне боли были выявлены объективные симптомы поражения периферических нервов и нервных корешков в виде гипералгезии, аллодинии, снижения температурной чувствительности. Средний балл интенсивности боли по ВАШ составил 6,1. В трех случаях (наблюдения №2, 3, 4) для купирования невропатической боли был назначен габапентин с положительным эффектом.

У двух пациенток была диагностирована болевая дистальная сенсорная ПНП, которая проявлялась онемением, покалыванием, жжением в стопах. У двух других болевой синдром был обусловлен поражением грудных спинномозговых корешков, что проявлялось опоясывающими болями вокруг грудной клетки (в одном случае симптомы носили односторонний, а в другом — двусторонний характер). У одной из пациенток наряду с односторонним поражением груд-

ных спинномозговых корешков также отмечались боли в руке с одноименной стороны, что свидетельствовало о поражении не только грудных, но и шейных корешков, а еще у одной — во время острого периода COVID-19 имели место интенсивные невропатические боли по ходу третьей ветви тройничного нерва.

В одном случае (наблюдение №4) наблюдали диффузную мышечную слабость, обусловленную развитием аутоиммунной невропатии (синдром Гийена—Барре). Синдром Гийена—Барре, который относят к аутоиммунным заболеваниям, характеризуется быстро прогрессирующей симметричной слабостью рук и ног, снижением или отсутствием сухожильных рефлексов, а также наличием чувствительных нарушений в конечностях. Инфекция COVID-19, вероятнее всего, послужила провоцирующим фактором, запустившим дизиммунный процесс. На сегодняшний день описано около 50 случаев данного синдрома, ассоциированного с SARS-CoV-2 [6]. Как правило, преимущественно поражаются толстые миелинизированные нервные волокна, однако в 20% случаев у пациентов отмечают невропатические боли, что свидетельствует о поражении тонких маломиелинизированных и немиелинизированных нервных волокон, отмеченном в данном наблюдении.

Анамнестически в двух случаях (при поражении тройничного нерва и грудных спинномозговых корешков) отмечено инфицирование вирусом *Herpes zoster* (1,5 года и 11 лет назад соответственно), которое сопровождалось высыпаниями и болевым синдромом в соответствующей области. Не исключено, что перенесенная ранее инфекция *Herpes zoster* привела к повышенной «уязвимости» ганглия тройничного узла и спинальных ганглиев, а также нервов, связанных с этими ганглиями.

При проведении ЭНМГ-исследования в двух случаях (при синдроме Гийена—Барре и плечевой плексопатии) было выявлено поражение чувствительных и двигательных нервов по типу аксонопатии и менее

Результаты обследования пациенток 1-й группы

Results of examination of group 1 patients

№	Возраст, годы	Время выявления ПНП от начала COVID-19, дни	Локализация поражения	ВАШ, баллы	КСТ	ЭНМГ	Результаты КМР (коэффициент анизотропии/коэффициент симметричности)
1	32	21	Третья ветвь тройничного нерва, нервы правой руки	7	N	N	2,25/1,00
2	51	5	Грудные спинномозговые нервы	7	P	N	4,44/0,94
3	49	4	Плечевое сплетение, грудные спинномозговые нервы	6	P	P	3,29/0,95
4	49	18	Нервы рук и ног	8	P	P	2,00/0,91
5	32	40	Нервы ног	4	N	N	2,29/0,95
6	40	11	Нервы ног	5	P	P	3,42/0,92

Примечание. N — норма, P — патология.

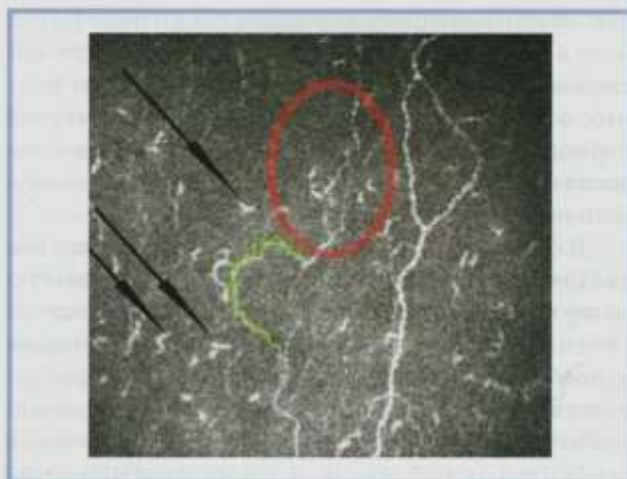


Рис. 1. Результаты КМР (1-я группа, наблюдение №3).

Увеличенное количество макрофагов (отмечены стрелками), выраженная извитость и «четкообразность» волокон (выделены зеленым цветом и красным овалом соответственно).

Fig. 1. Results of CM (group 1, observation 3).

Increased number of macrophages (marked by arrows), pronounced tortuosity and beaded form of fibers (marked by green color and the red oval, respectively).

выраженной миелинопатии. У одной из пациенток с болевой ПНП было получено поражение только чувствительных волокон нервов на ногах. При проведении КСТ в четырех случаях были выявлены изменения в виде повышения порогов болевой и температурной чувствительности в зоне возникновения болей.

По данным КМР у пациентов было отмечено изменение длины и диаметра НВР, нарушения равномерности хода, «четкообразность» структуры нервного волокна, а также увеличение количества макрофагов (клеток Лангерганса) по сравнению с нормой, что может свидетельствовать о наличии воспаления, предположительно вирусной этиологии (рис. 1). В четырех случаях в поле зрения попали микроневромы (рис. 2). При этом обращала на себя внимание тенденция к уменьшению значений коэффициента анизотропии до $2,94 \pm 0,24$ (в норме данный показатель в указанной возрастной группе составляет $3,45 \pm 0,85$), что свидетельствует об увеличении извитости нервных волокон [19]. Следует отметить, что подобные изменения структуры НВР могут иметь место после химиотерапии, при сахарном диабете, гипотиреозе и других заболеваниях, сопровождающихся развитием ПНП [20–25]. В связи с этим судить о патогномности таких изменений не представляется возможным.

При синдроме Гийена—Барре впервые с помощью КМР были выявлены следующие изменения: увеличение клеток Лангерганса, выраженное уменьшение НВР и их отростков, наличие невром. Таким образом, можно сделать вывод о диффузном поражении периферических нервов (как толстых, так и тонких), при этом состояние НВР можно рассматривать

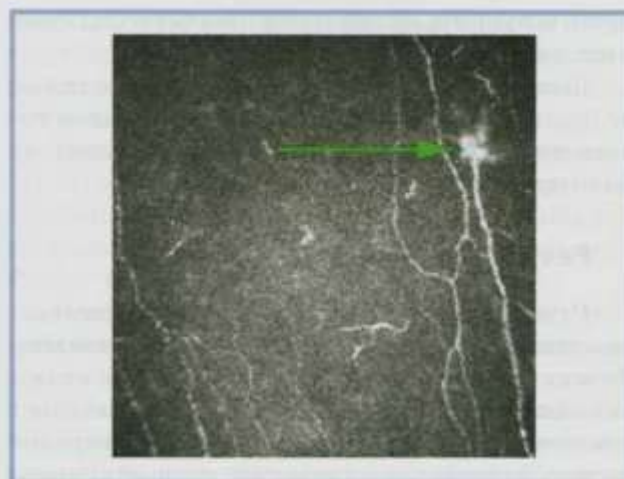


Рис. 2. Результаты КМР (1-я группа, наблюдение №3).

Микроневрома волокна (отмечена стрелкой).

Fig. 2. Results of CM (group 1, observation 3).

Microneuroma of a fiber (marked by an arrow).

как один из объективных критериев верификации поражения нервов.

При отсутствии неврологических проявлений в двух случаях были обнаружены изменения хода и структуры НВР, увеличенное количество клеток Лангерганса, при этом плотность НВР оставалась без изменений. Изменения НВР были частичными: одновременно часть нервных волокон оставались интактными, в то время как другие были повреждены (рис. 3). В поле зрения у всех пациенток 2-й группы попали микроневромы. Примечательно, что в течение 3 мес указанные нарушения хода и структуры нервного волокна вернулись к нормальным показателям, НВР стали однонаправленными и вытянутыми (рис. 4), что может косвенно свидетельствовать о временном нейротропном эффекте, вызываемом вирусом SARS-CoV-2.

Заключение

Первые результаты клинко-диагностического анализа постковидной периферической невропатии свидетельствуют о том, что инфекция SARS-CoV-2 может приводить к повреждению периферических нервов с развитием болевого невропатического синдрома, что, в свою очередь, говорит о необходимости настороженности в отношении возможного поражения периферических нервов в период как острого или длительного COVID-19, так и постковидного синдрома.

Стандартное неврологическое обследование пациентов с постковидной невропатией должно быть дополнено специальными методами структурно-функциональной оценки состояния перифериче-

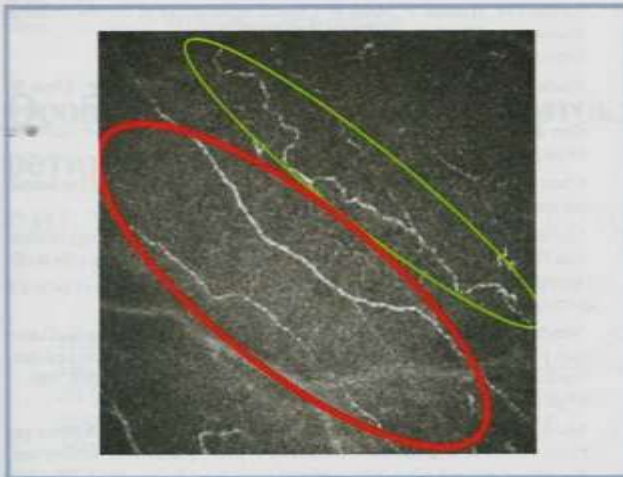


Рис. 3. Результаты КМР (2-я группа, наблюдение №1).

«Нормальное» и извитое, «четкообразное» волокно (выделены красным и зеленым овалами соответственно).

Fig. 3. Results of CM (group 2, observation 1).

A «normal», and a tortuous beaded fiber (marked by the red and green ovals, respectively).

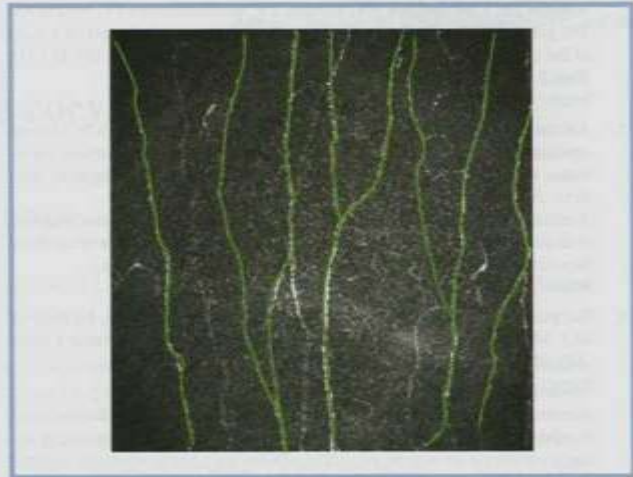


Рис. 4. Результаты КМР (2-я группа, наблюдение №1).

Через 3 мес после перенесенной инфекции в поле зрения относительно «нормальные» НВР (основные стволы выделены зеленым цветом).

Fig. 4. Results of CM (group 2, observation 1).

Relatively «normal» CNFs can be seen 3 months after the infection (the main trunks are highlighted in green).

ских нервов. Одельного внимания заслуживает вопрос необходимости оценки изменений структуры НВР у пациентов, перенесших COVID-19, в динамике, а также на фоне проводимой терапии. Метод КМР обеспечивает возможность неинвазивной оценки изменений тонких НВР и при накоплении определенного объема наблюдений может быть включен в алгоритм диагностики постковидной ПНП.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: С.А.
Сбор и обработка материала: З.С., Л.А., С.Г.
Статистическая обработка: З.С., С.Г.
Написание текста: З.С., Л.А.
Редактирование: С.А.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Fernández-de-Las-Peñas C, Palacios-Ceña D, Gómez-Mayordomo V, Cuadrado ML, Florencio LL. Defining Post-COVID Symptoms (Post-Acute COVID, Long COVID, Persistent Post-COVID): An Integrative Classification. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(5):2621. <https://doi.org/10.3390/ijerph18052621>
- Mondal R, Ganguly U, Deb S, Shome G, Pramanik S, Bandyopadhyay D, Lahiri D. Meningoencephalitis associated with COVID-19: a systematic review. *J Neurovirol*. 2021;27(1):12-25. <https://doi.org/10.1007/s13365-020-00923-3>
- Moriguchi T, Harui N, Goto J, et al. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-CoV-2. *Int J Infect Dis*. 2020;94(1):55-58. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.062>
- Nannoni S, de Groot R, Bell S, Markus HS. Stroke in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Int J Stroke*. 2021;16(2):137-149. <https://doi.org/10.1177/1747493020972922>
- Franke C, Ferse C, Kreye J, et al. High frequency of cerebrospinal fluid autoantibodies in COVID-19 patients with neurological symptoms. *Brain Behav Immun*. 2021;93:415-419. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.12.022>
- Sansone P, Giaccari LG, Aurilio C, et al. Post-Infectious Guillain-Barré Syndrome Related to SARS-CoV-2 Infection: A Systematic Review. *Life (Basel)*. 2021;11(2):167. <https://doi.org/10.3390/life11020167>
- Andalib S, Biller J, Di Napoli M, et al. Peripheral Nervous System Manifestations Associated with COVID-19. *Curr Neurol Neurosci*. 2021;9:21. <https://doi.org/10.1007/s11910-021-01102-5>
- De Sanctis P, Doneddu PE, Viganò L, Selmi C, Nobile-Orazio E. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: A systematic review. *Eur J Neurol*. 2020;27(11):2361-2370. <https://doi.org/10.1111/ene.14462>
- Ghiassvand F, Ghadimi M, Ghadimi F, et al. Symmetrical polyneuropathy in coronavirus disease 2019 (COVID-19). *ID Cases*. 2020;21:815. <https://doi.org/10.1016/j.idcr.2020.e00815>
- Maury A, Lyoubi A, Peiffer-Smadja N, de Broucker T, Meppiel E. Neurological manifestations associated with SARS-CoV-2 and other coronaviruses: A narrative review for clinicians. *Rev Neurol*. 2021;177(1-2):51-64. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2020.10.001>
- McFarland AJ, Yousuf MS, Shiers S. Neurobiology of SARS-CoV-2 interactions with the peripheral nervous system: implications for COVID-19 and pain. *Pain Rep*. 2021;6(1):885. <https://doi.org/10.1097/PR9.0000000000000885>
- Aksan F, Nelson EA, Swedish KA. A COVID-19 patient with intense burning pain. *J Neurovirol*. 2020;26:800-801. <https://doi.org/10.1007/s13365-020-00887-4>
- Savastano A, Crincoli E, Savastano MC, et al. Peripapillary Retinal Vascular Involvement in Early Post-COVID-19 Patients. *J Clin Med*. 2020;9(9):2895. <https://doi.org/10.3390/jcm9092895>
- Аветисов С.Э., Черненко Н.А., Сурнина З.В., Ахмеджанова Л.Т., Фокина А.С., Строков И.А. Возможности ранней диагностики диабетической полинейропатии на основе исследования нервных волокон роговицы. *Вестник офтальмологии*. 2020;136(5-2):155-162.

- Avetisov SE, Chernenkova NA, Surnina ZV, Ahmedzhanova LT, Fokina AS. The possibility of early diagnosis of diabetic polyneuropathy based on a study of the corneal nerve fibers. *Vestnik oftalmologii*. 2020;136(5-2):155-162. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/oftalma2020136052155>
15. Аветисов С.Э., Новиков И.А., Махотин С.С., Сурнина З.В. Новый подход морфометрического исследования нервных волокон роговицы на основе конфокальной биомикроскопии при сахарном диабете. *Vestnik oftalmologii*. 2015;131(4):5-11. Avetisov SE, Novikov IA, Makhotin SS, Surnina ZV. New approach to corneal nerve fibers morphometry in diabetes mellitus on the basis of confocal biomicroscopy. *Vestnik oftalmologii*. 2015;131(4):5-11. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/oftalma201513145-14>
 16. Baygüinov PO, Oakley DM, Shih CC, Geanon DJ, Joens MS, Fitzpatrick JAJ. Modern Laser Scanning Confocal Microscopy. *Curr Protoc Cytom*. 2018;85(1):39. <https://doi.org/10.1002/cpcy.39>
 17. Аветисов С.Э., Новиков И.А., Махотин С.С., Сурнина З.В. Вычисление коэффициентов анизотропии и симметричности направленности нервов роговицы на основе автоматизированного распознавания цифровых конфокальных изображений. *Медицинская техника*. 2015;(3):23-25. Avetisov SE, Novikov IA, Makhotin SS, Surnina ZV. Calculation of the coefficients of anisotropy and symmetry of the directivity of the corneal nerves based on automated recognition of digital confocal images. *Meditsinskaya tekhnika*. 2015;(3):23-25. (In Russ.).
 18. Аветисов С.Э., Сурнина З.В., Троицкая Н.А., Патежук Л.С., Велиева И.А., Гамидов А.А., Сидомонидзе А.Л. Результаты лазерной конфокальной микроскопии роговицы при вирусных увеитах (предварительное сообщение). *Vestnik oftalmologii*. 2019;135(1):53-58. Avetisov SE, Surnina ZV, Troitskaya NA, Patejuk LS, Velieva IA, Gamidov AA, Sidomonidze AL. Results of laser confocal microscopy of the cornea in viral uveitis. *Vestnik oftalmologii*. 2019;135(1):53-58. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/oftalma20191350153>
 19. Tavakoli M, Hossain P, Malik R. Clinical applications of corneal confocal microscopy. *Clin Ophthalmol*. 2008;2(2):435-445. <https://doi.org/10.2147/opth.s1490>
 20. Malik RA, Kallinikos P, Abbott CA, van Schie CH, Morgan P, Efron N, Boulton AJ. Corneal confocal microscopy: a non-invasive surrogate of nerve fibre damage and repair in diabetic patients. *Diabetologia*. 2003;46:683-688. <https://doi.org/10.1007/s00125-003-1086-8>
 21. Efron N, Perez-Gomez I, Mitalib HA. Confocal microscopy of the human cornea. *Cont Lens Anterior Eye*. 2001;24:16-24.
 22. Masters BR, Thuer AA. In vivo human corneal confocal microscopy of identical fields of subepithelial nerve plexus, basal epithelial, and wing cells at different times. *Microscopy Res Tech*. 1994;29:350-356. <https://doi.org/10.1002/jemt.1070290305>
 23. Nitoda E, Kallinikos P, Pallikaris A, Moschandreou J, Amoiridis G, Gano-taris ES, Tsilimbiris M. Correlation of diabetic retinopathy and corneal neuropathy using confocal microscopy. *Curr Eye Res*. 2012;37(10): 898-906. <https://doi.org/10.3109/02713683.2012.683507>
 24. Malik RA, Veves A, Walker D. Sural nerve fibre pathology in diabetic patients with mild neuropathy: relationship to pain, quantitative sensory testing and peripheral nerve electrophysiology. *Acta Neuropathol*. 2001;101: 367-374. <https://doi.org/10.1007/s004010000287>
 25. Труфанов С.В., Суббот А.М., Шахбазян Н.П. Биотехнологические методы лечения персистирующих эпителиальных дефектов роговицы. *Vestnik oftalmologii*. 2020;136(5):277-282. Trufanov SV, Saturday AM, Shakhbazyan NP. Biotechnological methods of treatment of persistent epithelial corneal defects. *Vestnik oftalmologii*. 2020; 136(5):277-282. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/oftalma2020136052277>

Поступила 12.05.2021

Received 12.05.2021

Принята к печати 14.05.2021

Accepted 14.05.2021

Особенности венозного кровотока в сосудах глаза при активной ретинопатии недоношенных

© И.Г. ТРИФАНЕНКОВА, А.В. ТЕРЕШЕНКО, Е.В. ЕРОХИНА

Калужский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, Калуга, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Изучение особенностей состояния венозного кровообращения глаза при ретинопатии недоношенных (РН) в ходе исследования кровотока в центральной вене сетчатки и верхней глазничной вене у пациентов с различными формами, стадиями и типами течения заболевания.

Материал и методы. Цветовое дуплексное сканирование центральной вены сетчатки и верхней глазничной вены в режимах цветового доплеровского картирования и импульсной доплерографии выполнено 55 недоношенным детям (55 глаз) с активной РН и 8 недоношенным детям (8 глаз) без признаков РН, рожденным на сроке гестации 25–32 нед, с массой тела при рождении 680–1760 г.

Результаты. Характерной для гемодинамических показателей в центральной вене сетчатки (ЦВС) особенностью на 1–3-й стадиях активной РН явилось снижение как максимальной, так и минимальной скорости кровотока. У пациентов с задней агрессивной РН было зафиксировано повышение максимальной скорости кровотока в ЦВС, которое возникает в ответ на венозную застой, характерный для данной формы заболевания. Проведенная статистическая оценка прогностической значимости показателей гемодинамики ЦВС в отношении типа течения активной РН выявила высокую информативность минимальной скорости кровотока, что является перспективным для раннего определения неблагоприятного течения заболевания с целью своевременного проведения лечения. Кровоток в верхней глазничной вене отличался отсутствием каких-либо взаимосвязей с характером течения заболевания, что не позволяет говорить об информативности и прогностической ценности его показателей.

Заключение. Выявленные особенности венозного кровотока у пациентов с активной РН помогают расширить представления о сосудистых изменениях при данной патологии, а также могут быть применены в клинической практике для повышения точности прогноза течения заболевания.

Ключевые слова: ретинопатия недоношенных, венозный кровоток, центральная вена сетчатки, верхняя глазничная вена.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Трифаненкова И.Г. — <https://orcid.org/0000-0001-9202-5181>

Терешенко А.В. — <https://orcid.org/0000-0002-0840-2675>

Ерохина Е.В. — <https://orcid.org/0000-0003-0678-884X>

Автор, ответственный за переписку: Трифаненкова И.Г. — e-mail: nauka@eye-kaluga.com

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Трифаненкова И.Г., Терешенко А.В., Ерохина Е.В. Особенности венозного кровотока в сосудах глаза при активной ретинопатии недоношенных. *Вестник офтальмологии*. 2021;137(4):65–71. <https://doi.org/10.17116/oftalma202113704165>

Venous blood flow in ocular vessels of patients with active retinopathy of prematurity

© I.G. TRIFANENKOVA, A.V. TERESHCHENKO, E.V. EROKHINA

Kaluga Branch of the S.N. Fedorov National Medical Research Center «MNTK «Eye Microsurgery», Kaluga, Russia

ABSTRACT

Purpose — to study the characteristics of venous circulation in the eyes with retinopathy of prematurity (ROP) observed in examination of blood flow in the central retinal vein and superior orbital vein in patients with different forms, stages and state of the disease.

Material and methods. Color duplex scanning of the central retinal vein and superior orbital vein was performed using color Doppler imaging and pulsed Doppler sonography in 55 premature babies (55 eyes) with active ROP and 8 premature babies (8 eyes) with no signs of ROP. All babies included in the study were born at 25–32 weeks of gestation, their birth weight was 680–1760 g.

Results. A characteristic feature of hemodynamic parameters in the central retinal vein at stages 1–3 of active ROP was a decrease in both the maximum and minimum blood flow velocities (V_{max} and V_{min}), indicating a serious disorder of ocular hemodynamics in this category of patients. An increase in V_{max} in the central retinal vein was recorded for patients with aggressive posterior ROP, which occurs in response to venous stasis that is common in this form of the disease. The performed statistical assessment of the prognostic significance of hemodynamic parameters of the central retinal vein in relation to the type of active ROP revealed a high information content of V_{min} , which is promising for early detection of unfavorable course of the disease helping to ensure timely treatment. The blood flow in the superior orbital vein showed distinctive absence of any correlations with the course of the disease, disallowing any immediate conclusions on the informativeness and predictive value of its parameters.

Conclusion. The revealed features of venous blood flow in patients with active ROP help expand the understanding of vascular changes in this pathology, and can also be applied in clinical practice to improve the accuracy of predicting the course of the disease.

Keywords: retinopathy of prematurity, venous blood flow, central retinal vein, superior orbital vein.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Trifanenkova I.G. — <https://orcid.org/0000-0001-9202-5181>

Tereshchenko A.V. — <https://orcid.org/0000-0002-0840-2675>

Erokhina E.V. — <https://orcid.org/0000-0003-0678-884X>

Corresponding author: Trifanenkova I.G. — e-mail: nauka@eye-kaluga.com

TO CITE THIS ARTICLE:

Trifanenkova IG, Tereshchenko AV, Erokhina EV. Venous blood flow in ocular vessels of patients with active retinopathy of prematurity.

The Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftalmologii. 2021;137(4):65–71. (In Russ.).

<https://doi.org/10.17116/oftalma202113704165>

Ретинопатия недоношенных (РН) — тяжелое заболевание сетчатки недоношенных младенцев, одна из ведущих причин слепоты и детской инвалидности по зрению в мире [1, 2].

Сосудистые изменения при активной РН очевидны. Аномальное состояние сосудов сетчатки определяют не только клинически, но и более детально в ходе морфометрических исследований, позволяющих объективно оценить количественные показатели ретинальных артерий и вен и их отклонение от нормы. При этом представляют интерес клинические признаки и данные морфометрии, которые дают возможность определить тип течения активной РН: благоприятный, когда высока вероятность самопроизвольного регресса, и неблагоприятный, когда риск прогрессирования РН максимален и требуется проведение лечебных мероприятий для предотвращения неблагоприятных исходов [3, 4].

В целом к настоящему времени в литературе достаточно подробно освещено состояние сосудов сетчатки у пациентов с активной РН по данным ретиноскопии и цифровой морфометрии [5–7]. Однако помимо клинических и морфометрических нарушений большой интерес представляет функциональное состояние сосудов глаза при активной РН.

Метод цветового дуплексного сканирования (ЦДС) позволяет определить качественные и количественные гемодинамические показатели, повышая точность диагностики при различной офтальмопатологии. В ряде публикаций представлены данные ЦДС на различных стадиях РН. В основном это касается глазной артерии, реже — центральной артерии сетчатки, встречаются работы с данными по задним коротким цилиарным артериям [8–13].

Изучение венозного кровотока в офтальмологии проводится при диагностике сосудистой патологии глаза [14, 15]. Чаще всего в доступной литературе нам встречались работы, посвященные использованию ЦДС при глаукоме [16–19]. Упоминание об исследовании кровотока в проекции центральной вены сетчатки (ЦВС) при РН найдено в един-

ственной работе, где сообщается о значительном увеличении максимальной скорости кровотока в ЦВС при развитии РН [9].

ЦВС — наиболее значимый сосуд глаза, несущий кровь от сетчатки. Верхняя глазничная вена (ВГВ) — главный венозный коллектор орбиты. Отсутствие данных о состоянии гемодинамики в них у пациентов с активной РН, а также об особенностях венозного кровотока при благоприятном и неблагоприятном типах течения заболевания определило актуальность данной работы.

Цель исследования — изучение особенностей состояния венозного кровообращения глаза при РН в ходе исследования кровотока в ЦВС и ВГВ у пациентов с различными формами, стадиями и типами течения заболевания.

Материал и методы

ЦДС ЦВС и ВГВ в режимах цветового доплеровского картирования и импульсной доплерографии выполнено 55 недоношенным детям (55 глаз) с активной РН и 8 недоношенным детям (8 глаз) без признаков РН, рожденным на сроке гестации 25–32 нед, с массой тела при рождении 680–1760 г.

Для диагностики различных стадий и типов РН применялись следующие клинические методы: обратная офтальмоскопия, цифровая ретиноскопия и морфометрия.

Среди детей с активной РН с 1-й стадией заболевания было 15 пациентов (из них 7 — с благоприятным типом течения, 8 — с неблагоприятным), со 2-й стадией — 16 (8 — с благоприятным типом течения и 8 — с неблагоприятным), с 3-й стадией — 17 (8 — с благоприятным, 9 — с неблагоприятным типом течения); у 7 пациентов была задняя агрессивная РН.

Основываясь на опубликованных данных о зависимости показателей кровотока в глазной артерии от постконцептуального возраста (ПКВ), а не от продолжительности жизни [20], исследование прово-

дили в однородном гестационном возрасте на момент обследования — на 37–38-й неделе ПКВ, или на 6–11-й неделе жизни.

Исследование выполняли под контролем, осуществляемым анестезиологом-реаниматологом. Использовался севофлюрановый ингаляционно-масочный наркоз, продолжительность которого не превышала 7–12 мин, под мониторным контролем функций дыхательной и сердечно-сосудистой систем ребенка.

Исследование проводили при помощи многофункционального ультразвукового диагностического прибора Logic E (GE, США) с использованием линейного датчика с частотой от 4 до 12 МГц при соблюдении стандартов безопасности ультразвукового исследования глазного яблока [TI — 0,0 (норма — не более 1,0), MI — 0,11–0,15 (норма — не более 0,23), интенсивность ультразвукового потока — не более 50 мВт/см²]. На первом этапе выполняли сканирование глазного яблока и ретробульбарного пространства в В-режиме. Для визуализации кровотока в ЦВС и ВГВ использовали режим цветового доплеровского картирования. В этих сосудах регистрировали спектр доплеровского сдвига частот (СДСЧ) и определяли количественные показатели кровотока: максимальную (V_{max}) и минимальную (V_{min}) скорость кровотока. Сканирование проводили на глубине 1–3 мм от заднего полюса глаза в проекции ствола зрительного нерва, чтобы избежать артефактов, обусловленных сосудистым паттерном хориоидеи. В проекции ЦВС спектр кровотока был расположен под базовой изолинией, низкоамплитудный, двух- или реже, монофазный, с неглубокой инцизурой, был направлен от датчика (рис. 1). Спектр ВГВ был изолированным (рис. 2).

Для получения оптимальных значений кровотока измерение в каждом сосуде производили 3–4 раза. В анализ включали результаты исследования одного (выбранного случайным образом) глаза ребенка.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программы Statistica 13.3 (Tibco Software Inc., США). Для характеристики статистических рядов распределения использовались среднее значение (M) и средняя ошибка среднего (m). Для попарного сравнения использовался непараметрический критерий Манна–Уитни, для выявления корреляций показателей кровотока со стадией и типом течения РН применяли коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r_s). Определение прогностического значения показателей кровотока в отношении типа течения активной РН выполняли с помощью ROC-анализа и комплексно методом дискриминантного анализа. Статистически достоверным считался уровень значимости $p < 0,05$.

Результаты

В результате количественного анализа доплеровского спектра были определены средние показатели V_{max} и V_{min} в ЦВС (табл. 1).

В ходе анализа была проведена сравнительная оценка показателей V_{max} и V_{min} в ЦВС при различных стадиях и типах течения РН с контрольными показателями (недоношенные дети без РН (см. табл. 1)).

Путем сравнения было выявлено значимое снижение V_{max} на 1-й стадии РН при обоих типах течения и на 2–3-й стадиях РН при благоприятном типе течения по сравнению с показателями контрольной группы ($p=0,034$; $p=0,043$; $p=0,021$; $p=0,034$ соответственно).

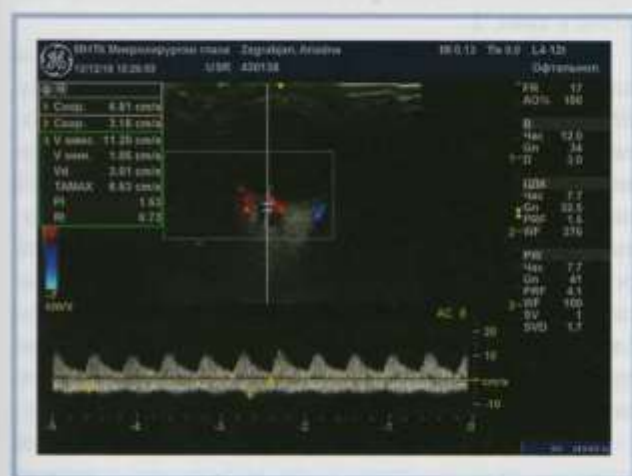


Рис. 1. Результаты цветового доплеровского картирования СДСЧ и показателей кровотока в ЦВС при задней агрессивной РН.

Fig. 1. Doppler frequency shift spectrum and indicators of blood flow in the central retinal vein in aggressive posterior retinopathy of prematurity.

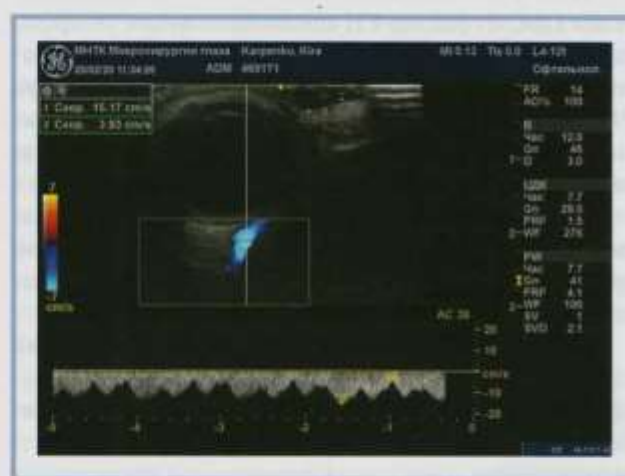


Рис. 2. Результаты цветового доплеровского картирования СДСЧ и показателей кровотока в ВГВ на 3-й стадии РН с неблагоприятным типом течения.

Fig. 2. Doppler frequency shift spectrum and indicators of blood flow in the superior orbital vein in stage 3 retinopathy of prematurity with an unfavorable course.

Таблица 1. Средние значения V_{max} и V_{min} в центральной вене сетчатки у детей с различными стадиями и типами течения активной РН
Table 1. Mean values of V_{max} and V_{min} in the central retinal vein in children with different stages and types of active retinopathy of prematurity

Контроль/стадии активной РН	Тип течения РН	n	V_{max} , см/с	V_{min} , см/с
Недоношенные без РН		8	$4,96 \pm 0,34$	$3,28 \pm 0,32$
1-я стадия	Благоприятный	7	$2,66 \pm 0,42^*$	$0,80 \pm 0,09^*$
	Неблагоприятный	8	$3,55 \pm 0,21^*$	$1,53 \pm 0,09^*$
2-я стадия	Благоприятный	8	$2,78 \pm 0,10^*$	$1,03 \pm 0,04^*$
	Неблагоприятный	8	$4,75 \pm 0,51^*$	$1,46 \pm 0,17^*$
3-я стадия	Благоприятный	8	$3,21 \pm 0,11^*$	$1,14 \pm 0,03^*$
	Неблагоприятный	9	$4,95 \pm 0,55$	$1,75 \pm 0,22^*$
Задняя агрессивная РН		7	$6,62 \pm 0,20^*$	$2,43 \pm 0,09$

Примечание. * — различия с контролем (недоношенные без РН) статистически значимы, $p < 0,05$.

Таблица 2. Итоговая таблица дискриминантного анализа гемодинамических показателей ЦВС
Table 2. Summary table of discriminant analysis of hemodynamic parameters of the central retinal vein

Показатель	Итоговая таблица дискриминантного анализа данных					
	Число переменных: 2; Группирующие переменные: Тип (2 группы); лямбда Уилкса: 0,36473 F(2,58)=50,512 $p < 0,0000$	лямбда Уилкса	частная лямбда	F-критерий	p-value	толеран-тность
V_{max}		0,385613	0,945836	3,321410	0,0735540	0,746655
V_{min}		0,516089	0,706713	24,07012	0,000008	0,746655
						R2
						0,253346
						0,253346

Примечание. Значения статистически значимы при $p < 0,05$.

Результаты сравнительной оценки с контролем V_{min} в ЦВС показали ее значимое снижение при обоих типах 1–3-й стадий РН ($p=0,034$; $p=0,021$; $p=0,021$; $p=0,006$; $p=0,034$; $p=0,004$ соответственно).

Результаты сравнения V_{max} и V_{min} в ЦВС по критерию Манна–Уитни показали наличие различий у пациентов с благоприятным и неблагоприятным типами течения РН на 1–3 стадиях. V_{max} и V_{min} у всех вошедших в исследование пациентов с неблагоприятным типом течения РН была значимо выше, чем с благоприятным ($p=0,006$ и $p=0,001$ соответственно).

Поиск зависимостей гемодинамических показателей ЦВС от стадии РН с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена выявил высокую прямую зависимость V_{max} от стадии активной РН ($r_s=0,71$; $p<0,05$). Зависимость V_{min} от стадии активной РН по критерию корреляции Спирмена характеризовалась как заметная ($r_s=0,55$; $p<0,05$).

При задней агрессивной РН было выявлено значимое повышение V_{max} по сравнению с контрольной группой ($p=0,021$). При этом V_{min} достоверных отличий с контролем не имела ($p>0,05$).

Кроме того, состояние кровотока в ЦВС у детей с задней агрессивной РН анализировалось в сравнении с группой с наиболее выраженными проявлениями классической РН — 3-й стадией с неблагоприятным течением. При задней агрессивной РН значения V_{max} были значимо выше, чем на 3-й стадии с неблагоприятным типом течения ($p=0,021$), что указывает на еще более выраженные гемодинамические сдвиги вследствие венозного застоя, характерного для задней агрессивной формы заболевания.

Нахождение количественных показателей кровотока в ЦВС позволило перейти к определению их прогностического значения в отношении типа течения активной РН (благоприятного или неблагоприятного), который играет ключевую роль в выборе тактики ведения и лечения пациентов с РН [21].

Проведенный ROC-анализ показал, что и V_{max} и V_{min} в ЦВС практически в равной степени демонстрируют очень сильную связь с типом течения активной РН (AUC=0,959 и AUC=0,971 соответственно).

Для детализации данных ROC-анализа был проведен дискриминантный анализ гемодинамических показателей в ЦВС, результаты которого представлены в табл. 2.

Анализируя значения полученных результатов дискриминантного анализа, можно прийти к выводу, что наиболее значимым из гемодинамических показателей в ЦВС является V_{min} (большая лямбда Уилкса, меньшая частная лямбда, достоверный F-критерий по сравнению с показателями V_{max}). Это также подтверждалось абсолютными значениями стандартизованных коэффициентов дискриминантной функции (Standardized Coefficients for Canonical Variables) (для V_{max} — 0,337921, для V_{min} — 0,786333), из чего следует, что больший вклад в значение дискриминантной функции вносит переменная V_{min} .

Полученная в итоге дискриминантного анализа каноническая дискриминантная функция с гемодинамическими параметрами ЦВС в качестве переменных имела вид:

$$Y = 5,65 - 0,431 \cdot V_{max} - 3,105 \cdot V_{min},$$

где Y — тип течения активной РН. При значениях, близких к 1, определяется благоприятный тип тече-

Таблица 3. Средние значения V_{max} и V_{min} в ВГВ у детей с различными стадиями и типами течения активной РНTable 3. Mean values of V_{max} and V_{min} in the superior orbital vein in children with different stages and types of active retinopathy of prematurity

Контроль/стадии активной РН	Тип течения РН	n	V_{max} , см/с	V_{min} , см/с
Недоношенные без РН		8	14,78±0,39	3,27±0,82
1-я стадия	Благоприятный	7	13,32±1,26	1,37±0,54
	Неблагоприятный	8	8,25±0,26	1,70±0,08
2-я стадия	Благоприятный	8	9,27±1,17	3,05±0,98
	Неблагоприятный	8	6,78±0,64	2,87±0,29
3-я стадия	Благоприятный	8	12,51±0,35	3,23±0,02
	Неблагоприятный	9	13,87±1,15	3,77±0,42
Задняя агрессивная РН		7	11,19±0,74	3,08±0,16

ния активной РН, а при значениях, близких к 2, неблагоприятный тип.

Вероятность классифицирования переменных по выходному параметру Y составила: для неблагоприятного типа течения активной РН — 87,09%, для благоприятного — 100%.

Исходя из вышеописанных результатов комплексного статистического анализа, было достоверно доказано, что наиболее информативным прогностическим гемодинамическим показателем в ЦВС в отношении типа течения активной РН является V_{min} .

Анализ показателей кровотока в ВГВ на разных стадиях РН показал, что для данной вены характерен широкий разброс значений как V_{max} , так и V_{min} (табл. 3), что полностью соответствует данным других исследователей, изучавших особенности кровотока в сосудах глаза, согласно которым V_{max} в ВГВ может колебаться от 4,5 до 14 см/с [22].

Как видно из табл. 3, их величина различна при разных стадиях и типах течения РН, каких-либо зависимостей и тенденций при переходе от стадии к стадии или от благоприятного типа к неблагоприятному на вошедшем в исследование клиническом материале выявлено не было.

Обсуждение

Патологические сосудистые нарушения при РН описаны в ряде публикаций [3–7]. При этом безусловный интерес представляет изучение регионарной гемодинамики, что может иметь несомненную практическую, и в первую очередь прогностическую значимость.

Как отечественными, так и зарубежными специалистами проводились отдельные исследования функционального состояния кровотока в сосудах глаза у пациентов с РН. При этом интерес исследователей в основном был направлен на артериальный кровоток (центральная артерия сетчатки, глазная артерия, реже — задние короткие цилиарные артерии) [8, 10–13, 20].

В доступной литературе найдена единичная публикация, где у 8 детей со 2-й стадией активной РН отмечено значительное увеличение максимальной

скорости в ЦВС (с $1,99±0,36$ см/с на 28±1-е сутки жизни до $3,72±0,61$ см/с на 64±13-е сутки жизни). Авторы предположили, что РН сопровождается усилением ретинального кровотока [9].

В настоящем исследовании нами впервые были изучены гемодинамические показатели венозного кровотока у детей с активной РН.

Анализ особенностей гемодинамики в ЦВС выявил, что для 1–3-й стадий активной РН характерным является снижение скорости кровотока (и V_{max} и V_{min}), что коррелирует с выявленной в ходе нашего параллельного исследования тенденцией к снижению диастолической скорости кровотока в артериальных сосудах глаза при РН [23]. При этом следует учитывать особенности строения венозной стенки: она тоньше, чем артериальная, внутренний эластический слой развит значительно слабее, поэтому легко спадается в систолу, когда происходит повышение офтальмотонуса, что отражается и на скорости кровотока. Очевидно, у недоношенных детей эта закономерность выявляется с большей степенью.

Напротив, в случаях задней агрессивной РН имело место достоверное увеличение V_{max} . В связи с этим в исследованиях В.П. Куликова и соавт. [24] сообщается, что нарушение венозного оттока любого генеза на интракраниальном уровне устанавливаются при повышении скорости венозного кровотока. Следовательно, состояние венозного застоя, характеризующегося расширением вен, компенсируется увеличением скорости кровотока на всем протяжении вены. Становится очевидным, что выявленное повышение V_{max} в ЦВС при задней агрессивной РН отражает компенсаторную реакцию на венозный застой, являющийся одним из характерных клинических признаков этой формы заболевания.

В ходе исследования была показана прямая зависимость V_{max} и V_{min} от стадии заболевания ($r_s=0,71$ и $r_s=0,55$ соответственно; $p<0,05$). Основные межгрупповые различия были связаны с достоверным повышением значений V_{max} и V_{min} в группе детей с неблагоприятным типом течения 1–3-й стадий активной РН по сравнению с благоприятным.

Полученные результаты комплексной статистической оценки прогностической ценности гемодинами-

ческих показателей в ЦВС, включавшей проведение ROC-анализа и дискриминантного анализа, показавшие наибольшую прогностическую информативность V_{min} в ЦВС в отношении типа течения, согласуются с клиническими данными: V_{min} при неблагоприятном типе течения достоверно выше, чем при благоприятном ($p=0,001$), при этом по сравнению с недоношенными без РН значения V_{min} достоверно ниже ($p<0,05$). Кроме того, выявленное нами достоверное повышение V_{max} при неблагоприятном течении 1–3-й стадий ($p=0,006$) нашло свое отражение в высоком значении AUC=0,959, по данным ROC-анализа.

Анализ показателей кровотока в ВГВ на разных стадиях РН показал, что для данной вены характерен широкий разброс значений как V_{max} , так и V_{min} , что согласуется с данными проведенных ранее исследований [16]. Величина гемодинамических показателей ВГВ широко варьирует при различных стадиях и типах течения РН, что не позволяет говорить об их прогностической информативности в отношении характера течения заболевания.

Заключение

В нашем исследовании впервые были изучены особенности венозного кровотока в сосудах глаза при активной РН.

Характерной особенностью гемодинамических показателей в ЦВС на 1–3-й стадиях активной РН явилось снижение как максимальной, так и минимальной скорости кровотока.

У пациентов с задней агрессивной РН было зафиксировано повышение V_{max} в ЦВС, которое возникает в ответ на венозный застой, характерный для данной формы заболевания.

Проведенная статистическая оценка прогностической значимости показателей гемодинамики ЦВС в отношении типа течения активной РН выявила высокую информативность V_{min} , что является перспективным для раннего определения неблагоприятного течения заболевания с целью своевременного проведения лечения.

Кровоток в ВГВ отличался отсутствием каких-либо взаимосвязей с характером течения заболевания, что не позволяет говорить об информативности и прогностической ценности его показателей.

Выявленные особенности венозного кровотока у пациентов с активной РН помогают расширить представления о сосудистых изменениях при данной патологии, а также могут быть применены в клинической практике для повышения точности прогноза течения заболевания.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: И.Т., А.Т.

Сбор и обработка материала: И.Т., Е.Е.

Статистическая обработка: И.Т., Е.Е.

Написание текста: И.Т.

Редактирование: И.Т., А.Т.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Сидоренко Е.И. Офтальмопатия (ретинопатия) недоношенных — проблема на всю жизнь. *Таврический медико-биологический вестник*. 2015; 18(1):117–119. Sidorenko EI. Ophthalmopathy (retinopathy) of prematurity — a problem for all over life. *Tavricheskij mediko-biologicheskij vestnik*. 2015; 18(1):117–119. (In Russ.). <https://cyberleninka.ru/article/n/ofthalmopatiya-retinopatiya-nedonosennyh-problema-na-vsyu-zhizn/viewer>
2. Сидоренко Е.И., Асташева И.Б. Ретинопатия недоношенных как проблема современной офтальмологии. *Российская педиатрическая офтальмология*. 2007;(4):4–10. Sidorenko EI, Astasheva IB. Retinopathy of prematurity as a problem of modern ophthalmology. *Rossiyskaya pediatricheskaya oftalmologiya*. 2007;(4): 4–10. (In Russ.).
3. Терешенко А.В., Белый Ю.А., Исаев С.В., Трифаненкова И.Г., Юдина Ю.А. Морфометрическое исследование состояния ретинальных сосудов на ранних стадиях ретинопатии недоношенных. *Офтальмология*. 2013;10(3):10–14. Tereshhenko AV, Belyj YuA, Isaev SV, Trifanenkova IG, Yudina YuA. Morphometric study of the state of the retinal vessels in the early stages of retinopathy of prematurity. *Oftalmologiya*. 2013;10(3):10–14. (In Russ.). <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2013-3-33-39>
4. Терешенко А.В., Белый Ю.А., Исаев С.В., Трифаненкова И.Г. Состояние сосудов сетчатки при ретинопатии недоношенных. *Вестник офтальмологии*. 2014;130(3):26–31. Tereshhenko AV, Belyj YuA, Isaev SV, Trifanenkova IG. Retinal vessels condition in retinopathy of prematurity. *Vestnik oftalmologii*. 2014;130(3):26–31. (In Russ.). <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-ofthalmologii/2014/3/download/ru/030042-465X201436>
5. Wilson C, Wong K, Ng J, Cocker K, Ellis K, Fielder A. Digital image analysis in retinopathy of prematurity: a comparison of vessel selection methods. *JAAPOS*. 2012;16(3):223–228. <https://doi.org/10.1016/j.jaapos.2011.11.015>
6. Vickers LA, Freedman SF, Wallace DK, Prinkapakorn SG. ROPtool analysis of images acquired using a noncontact handheld fundus camera (Pictor) — a pilot study. *JAAPOS*. 2015;19(6):570–572. <https://doi.org/10.1016/j.jaapos.2015.07.291>
7. Терешенко А.В., Трифаненкова И.Г., Белый Ю.А., Исаев С.В., Панамарева С.В. Морфометрический анализ сосудов сетчатки при классическом течении активных стадий ретинопатии недоношенных. *Вестник Оренбургского государственного университета*. 2013;(4):253–257. Tereshhenko AV, Trifanenkova IG, Belyj YuA, Isaev SV, Panamareva SV. Morphometric analysis of retinal vessels in the active stages of classic retinopathy of prematurity. *Vestnik Orenburgskogo gosudarstvennogo universiteta*. 2013;(4):253–257. (In Russ.). <https://cyberleninka.ru/article/n/morfometricheskij-analiz-sosudov-setchatki-pri-klassicheskom-techenii-aktivnykh-stadij-retinopatii-nedonosennyh/viewer>
8. Ozcan P, Dogan F, Sommez K, Con R, Dokumaci D, Seyhanli E. Assessment of orbital blood flow velocities in retinopathy of prematurity. *Int Ophthalmol*. 2017;37(4):795–799. <https://doi.org/10.1007/s10792-016-0333-1>
9. Hartenstein S, Müller B, Metzke B, Czernik C, Bührer C. Blood flow assessed by color Doppler imaging in retinopathy of prematurity. *J Perinatol*. 2015; 35(9):745–747. <https://doi.org/10.1038/jp.2015.45>

10. Neely D, Harris A, Hynes E, McNulty L, McCranor L, Siesky B, Pflager D, Springer D, Roberts G. Longitudinal assessment of plus disease in retinopathy of prematurity using color Doppler imaging. *J AAPOS*. 2009;13(5):509-511. <https://doi.org/10.1016/j.jaapos.2009.08.012>.
11. Soares C, Silveira R, Procianny R. Ophthalmic artery blood flow in very-low-birth-weight preterm infants. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51(2):708-711. <https://doi.org/10.1167/iov.09-4206>.
12. Niwald A, Graefik M. Evaluation of blood flow in the ophthalmic artery and central retinal artery in children with retinopathy of prematurity. *Klin Oczna*. 2006;108(1-3):32-35.
13. Harris A, Garzozzi H, Harris-Izhak M, Shoham N, Holland D. Color Doppler imaging of central retinal artery in retinopathy of prematurity. *Harefuah*. 2000;138(10):812-815, 912.
14. Киселева Т.Н. Цветовое дуплексное сканирование в диагностике заболеваний глаза и орбиты. В кн.: *Ультразвуковые исследования в офтальмологии*. Руководство для врачей. М. 2019;77-118. Kiseleva TN. Color duplex scanning in the diagnosis of eye and orbit diseases. In: *Ultrazukovye issledovaniya v oftalmologii. Rukovodstvo dlya vrachej* [Ultrasonid examinations in ophthalmology. A guide for doctors]. М. 2019. (In Russ.).
15. Киселева Т.Н., Зайцев М.С., Рамазанова К.А., Луговкина К.В. Возможности цветового дуплексного сканирования в диагностике сосудистой патологии глаза. *Российский офтальмологический журнал*. 2018;11(3):84-94. Kiseleva TN, Zaitsev MS, Ramazanova KA, Lugovkina KV. Possibilities of color duplex scanning in the diagnosis of eye vascular pathology. *Rossiiskij oftalmologicheskij zhurnal*. 2018;130(3):26-31. (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2018-11-3-84-94>
16. Курышева Н.И., Маслова Е.В., Трубилина А.В., Фомин А.В. ОКТ-ангиография и цветовое доплеровское картирование в исследовании гемоперфузии сетчатки и зрительного нерва при глаукоме. *Офтальмология*. 2016;13(2):102-110. Kuryshcheva NI, Maslova EV, Trubilina AV, Fomin AV. OCT-angiography and color Doppler mapping in the study of retinal and optic nerve hemoperfusion in glaucoma. *Oftal'mologiya*. 2016;13(2):102-110. (In Russ.). <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2016-2-102-110>
17. Курышева Н.И., Паршунина О.А., Маслова Е.В., Шаталова Е.О., Киселева Т.Н., Лагутин М.Б. Диагностическая значимость исследования глазного кровотока и раннее выявление первичной открытоугольной глаукомы. *Национальный журнал глаукома*. 2015;14(3):19-29. Kuryshcheva NI, Parshunina OA, Maslova EV, Shatalova EO, Kiseleva TN, Lagutin MB. Diagnostic significance of ocular blood flow research in early detection of primary open-angle glaucoma. *Natsional'nyj zhurnal glaukoma*. 2015;14(3):19-29. (In Russ.). <https://www.glaucomajournal.ru/jour/article/view/70>
18. Курышева Н.И., Киселева Т.Н., Иртегова Е.Ю. Особенности венозного кровотока глаза при первичной открытоугольной глаукоме. *Глаукома. Журнал НИИ ГБ РАМН*. 2012;(4):24-30.
19. Курышева Н.И., Апостолова А.С., Ардженишвили Т.Д., Киселева Т.Н., Фомин А.В. Исследование морфологических изменений и регионарной гемодинамики при псевдоэксfolиативной глаукоме. *Офтальмология*. 2014;11(1):38-44. Kuryshcheva NI, Apostolova AS, Arjevnishvili TD, Kiseleva TN, Fomin AV. Investigation of morphological changes and regional hemodynamics in pseudoexfoliative glaucoma. *Oftal'mologiya*. 2014;11(1):38-44. (In Russ.). <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2014-1-38-44>
20. Николаева Г.В. Выявление мюгенной ауторегуляции кровотока в передней мозговой и глазной артериях у недоношенных новорожденных. *Российская детская офтальмология*. 2014;(4):15-21. Nikolaeva GV. Detection of myogenic autoregulation of blood flow in the anterior cerebral and ocular arteries in premature infants. *Rossiyskaya detskaya oftalmologiya*. 2014;(4):15-21. (In Russ.). <https://eyeexpress.ru/article.aspx?15676>
21. Терешенко А.В., Белья Ю.А., Трифаненкова И.Г., Терешенкова М.С. Рабочая классификация ранних стадий ретинопатии недоношенных. *Офтальмохирургия*. 2008;(1):32-34. Tereshchenko AV, Belyj YuA, Trifanenkova IG, Tereshchenkova MS. Working classification of early stages of retinopathy of prematurity. *Oftal'mokhirurgiya*. 2008;(1):32-34. (In Russ.). <https://elibrary.ru/item.asp?id=15533675>
22. Каткова Е.А. Диагностический ультразвук. *Офтальмология*. 1-е изд. Под ред. Зубарева А.В. М. 2002. Kat'kova EA. *Diagnosticheskiy ultrazvuk, Oftal'mologiya* [Diagnostic ultrasound, Ophthalmology]. 1st ed. Pod red. Zubarev A.V., ed. M. 2002. (In Russ.).
23. Трифаненкова И.Г., Терешенко А.В. Изучение возможностей цветового дуплексного сканирования в оценке состояния глазного кровотока у пациентов с активной РН. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2020;16(1):303-308. Trifanenkova IG, Tereshchenko AV. The study the possibilities of color duplex scanning in assessing the state of ocular blood flow in patients with active ROP. *Saratovskij nauchno-meditsinskij zhurnal*. 2020;16(1):303-308. (In Russ.). https://samj.ru/system/files/2020_01-2_303-308.pdf
24. Куликов В.П., Могозов А.В., Граф Е.В. Энергетическая доплерография в диагностике патологической извитости брахиоцефальных артерий. *Визуализация в клинике*. 1995;(12):13-16. Kulikov VP, Mogozov AV, Graf EV. Power Doppler ultrasonography in the diagnosis of pathological tortuosity of brachiocephalic arteries. *Vizualizatsiya v klinike*. 1995;(12):13-16. (In Russ.).

Поступила 16.02.2021

Received 16.02.2021

Принята к печати 14.05.2021

Accepted 14.05.2021

Морфология наружных ретинальных тубуляций в исходе влажной формы возрастной макулярной дегенерации по данным оптической когерентной томографии с функцией ангиографии

© Н.И. КУРЫШЕВА^{1,2}, О.А. ПЕРЕРВА¹, А.А. ИВАНОВА¹

¹ФГБУ ГНЦ РФ «Федеральный биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА России, Москва, Россия;

²Академия постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Наружные ретинальные тубуляции (НРТ) сетчатки развиваются на поздних стадиях возрастной макулярной дегенерации (ВМД), ассоциируются с низкой остротой зрения, выраженной потерей фоторецепторов, наличием хориоидальной неоваскуляризации (ХНВ) и географической атрофией. Несмотря на частое обнаружение НРТ с помощью оптической когерентной томографии (ОКТ), их роль в процессе атрофии наружной сетчатки и дегенеративных изменений фоторецепторов остается неопределенной.

Цель исследования. Проследить эволюцию НРТ при хориоидальной неоваскуляризации, ее экссудативной и рубцовой формах.

Материал и методы. В ретроспективное исследование включены 340 пациентов [235 (69%) женщины и 105 (31%) мужчины; средний возраст — $76 \pm 7,4$ года] с ВМД (267 глаз с сухой формой и 174 глаза с ХНВ; 92 глаза — с экссудативной ВМД, 82 глаза — с рубцовой стадией заболевания). Наряду с ОКТ всем больным проведена ОКТ с функцией ангиографии. В 10 случаях больным с экссудативной ВМД выполнено динамическое наблюдение на фоне введения афлиберцепта.

Результаты. НРТ выявлены в 37 глазах 32 пациентов (26%), причем у всех больных имелась ХНВ; в 13 глазах (14,1%) — экссудативная форма (1-я группа), в 24 глазах (29,3%) — рубцовая стадия заболевания (2-я группа; $p=0,013$).

По типу и морфологии НРТ не различались между группами. Чаще всего наблюдались закрытые, т. е. сформированные, НРТ (92% в 1-й группе, 88% во 2-й группе). У всех больных НРТ ассоциировалась с деструкцией эллипсоидной зоны. В одном случае выявлено увеличение размера НРТ соответственно объему кистозного макулярного отека. Только у одного из 10 пациентов отмечено исчезновение НРТ через 3 мес после введения афлиберцепта, что не сопровождалось повышением остроты зрения.

Заключение. НРТ чаще встречаются на поздних стадиях ВМД, являясь индикатором глубокого деструктивного процесса в фоторецепторах. В случаях экссудативной ВМД НРТ служат неблагоприятным функциональным прогностическим маркером.

Ключевые слова: возрастная макулярная дегенерация, наружные ретинальные тубуляции, афлиберцепт, оптическая когерентная томография, оптическая когерентная томография с функцией ангиографии.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Курышева Н.И. — <https://orcid.org/0000-0002-2265-6671>

Перерва О.А. — <https://orcid.org/0000-0003-4183-2420>

Иванова А.А. — <https://orcid.org/0000-0002-5721-4769>

Автор, ответственный за переписку: Перерва О.А. — e-mail: oxana.pererva@yandex.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Курышева Н.И., Перерва О.А., Иванова А.А. Морфология наружных ретинальных тубуляций в исходе влажной формы возрастной макулярной дегенерации по данным оптической когерентной томографии с функцией ангиографии. *Вестник офтальмологии*. 2021;137(4):72–80. <https://doi.org/10.17116/oftalma202113704172>

Morphology of outer retinal tubulations in the outcome of exudative age-related macular degeneration according to optical coherence tomography angiography

© N.I. KURYSHEVA^{1,2}, O.A. PERERVA^{1,2}, A.A. IVANOVA¹

¹A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of the Federal Medical-Biological Agency, Moscow, Russia;

²Institute of Advanced Training of the Federal Research and Clinical Center of Specialized Types of Health Care and Medical Technology of the Federal Medical-Biological Agency, Moscow, Russia

ABSTRACT

Outer retinal tubulation (ORT) develops in the later stages of age-related macular degeneration (AMD). It is associated with low visual acuity, severe loss of photoreceptors, choroidal neovascularization (CNV), and geographic atrophy. Despite the frequent detection of ORTs by optical coherence tomography (OCT), their role in the process of outer retinal atrophy and degenerative changes in photoreceptors remains undetermined.

Purpose — to investigate the evolution of ORT in patients with exudative and disciform-stage CNV.

Material and methods. The retrospective study included 340 patients with AMD; among them 235 (69%) women and 105 (31%) men with mean age of 76 ± 7.4 years; in all, the analysis involved 267 eyes with dry AMD and 174 eyes with CNV; 92 eyes — with exudative AMD; 82 eyes — with disciform-stage disease). In addition to standard OCT, all patients underwent OCT-angiography (OCTA). In 10 cases, patients with exudative AMD were followed up after intravitreal injections of Aflibercept.

Results. ORTs were detected in 37 eyes of 32 patients (26%), all of them with CNV: 13 eyes with exudative AMD (group 1) and 24 eyes with disciform scar (group 2; $p=0.013$).

The groups were similar in the type and morphology of ORTs. The most common were closed, i.e. fully formed ORT (92% of cases in group 1, and 88% in group 2). Destruction of the ellipsoid zone associated with ORT was observed in both groups. In one case, there was an increase in the size of ORT corresponding to the volume of cystic macular edema. Disappearance of ORT was noted only in one of ten patients 3 months after intravitreal injection of Aflibercept, but was not accompanied by visual acuity improvement.

Conclusion. Outer retinal tubulations are more common in the later stages of AMD, being an indicator of a deep destructive process in photoreceptors. In exudative AMD, ORTs serve as a predictive marker for poor functional outcomes.

Keywords: age-related macular degeneration, outer retinal tubulation, aflibercept, optical coherence tomography, optical coherence tomography-angiography.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Kuryshcheva N.I. — <https://orcid.org/0000-0002-2265-6671>

Pererva O.A. — <https://orcid.org/0000-0003-4183-2420>

Ivanova A.A. — <https://orcid.org/0000-0002-5721-4769>

Corresponding author: Pererva O.A. — e-mail: oxana.pererva@yandex.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Kuryshcheva NI, Pererva OA, Ivanova AA. Morphology of outer retinal tubulations in the outcome of exudative age-related macular degeneration according to optical coherence tomography angiography. *The Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii*. 2021;137(4):72–80. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/oftalma202113704172>

Наружными ретинальными тубуляциями (НРТ; англ. outer retinal tubulation, ORT) называют образования, состоящие из дегенеративных фоторецепторов и клеток Мюллера, формирующих наружную пограничную мембрану (НПМ) (рис. 1) Как правило, они расположены над рубцовыми изменениями сетчатки, связанными с возрастной макулярной дегенерацией (ВМД) [1, 2]. Образуются они из нормальных структур сетчатки, когда ее наружные слои как бы закручиваются внутрь. Гистологически эти структуры были описаны еще в 1996 г. [1], а позже исследованы с применением спектральной оптической когерентной томографии (ОКТ). Результаты подтвердили, что тубуляции происходят из НПМ и внутренних сегментов митохондрий фоторецепторов [2]. Наружную стенку тубуляций формируют тела выживших колбочек в различной стадии дегенерации, чередующиеся с отростками глии (клеток Мюллера) и окруженные ими.

На ОКТ тубуляции локализуются в наружном ядерном слое и имеют гиперрефлективный округлый или овоидной формы контур, состоящий из НПМ и митохондрий, и гипорефлективный центр, представляющий собой просвет НРТ (см. рис. 1). Тубуляции в виде ветвящейся сети, исходящей из фиброваскулярного рубца, назвали «ветвящимися» или «псевдодендритными» (рис. 2) [3]. Помимо ВМД тубуляции описаны при паттерн-дистрофиях, острой зональной оккультной наружной ретинопатии, пигментном ретините и болезни Штаргардта [4–7]. Несмотря на достаточно частое обнаружение НРТ (наблюдаются у 22–56% больных с влажной ВМД и у каждого пятого пациента с атрофической формой ВМД) [3], во-

прос об их месте в процессе атрофии наружной сетчатки и роли в дегенеративных изменениях фоторецепторов все еще не решен.

Цель исследования — проследить эволюцию НРТ при хориоидальной неоваскуляризации, ее экссудативной и рубцовой формах.

Материал и методы

Работа проводилась на базе ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России. Было предпринято ретроспективное когортное исследование, проведенное в соответствии с этическими принципами, указанными в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации, и стандартами надлежащей клинической практики, а также нормативными требованиями. Исследование было одобрено институциональной наблюдательной комиссией ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России (решение комиссии по этике № 17а от 12.01.2019 г.). Все пациенты подписали авторизованную форму письменного информированного согласия.

В анализ вошли 340 пациентов с ВМД, обратившихся в Центр офтальмологии ФМБА России в период с апреля 2019 г. по октябрь 2020 г.

У 64% больных (217 человек; 267 глаз) была диагностирована сухая форма ВМД, из них у 189 пациентов (233 глаза) обнаруживались только друзы, у 28 пациентов (34 глаза) — географическая атрофия. У 36% (123 пациента; 174 глаза) выявлена хориоидальная неоваскуляризация (ХНВ), в том числе у 55 пациентов (92 глаза) имелась активная ХНВ, у 68 пациен-

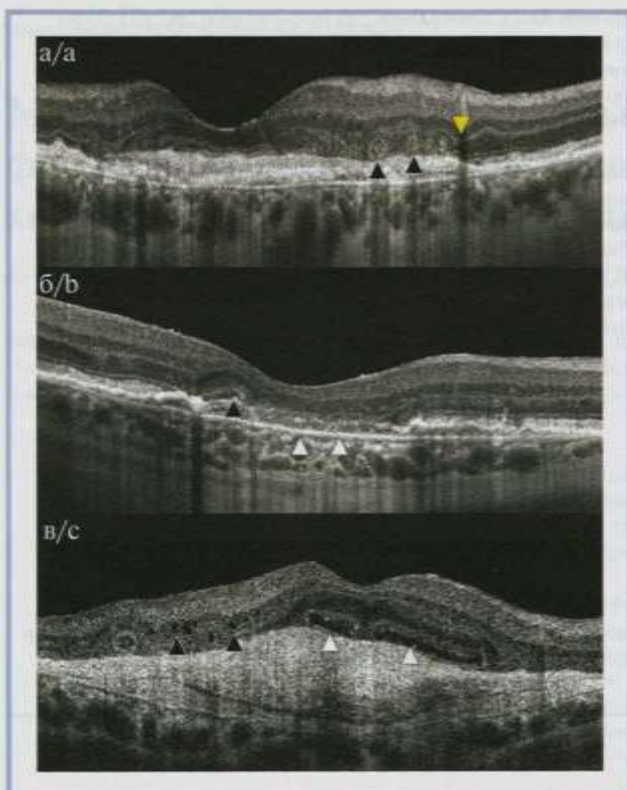


Рис. 1. Признаки НРТ на ОКТ-изображении.

а — закрытые НРТ (черные стрелки), проседание наружного плексиформного слоя (желтая стрелка); б — формирование НРТ: НПМ закручивается по свободному краю (черная стрелка) без видимого гипорефлективного просвета, географическая атрофия (белые стрелки); в — открытые НРТ, гипорефлективный просвет не полностью окружен НПМ и эллипсоидом (белые стрелки), микрокистозные изменения во внутреннем ядерном слое (черные стрелки).

Fig. 1. Signs of ORT on OCT scan images.

а — closed ORTs (black arrows), sagging of the outer plexiform layer (yellow arrow); б — forming ORT: the external limiting membrane (ELM) is twisted along the free edge (black arrow) without visible hyporeflective lumen, geographical atrophy (white arrows); в — open ORTs, the hyporeflective lumen is not completely surrounded by the ELM and the ellipsoid (white arrows), microcystic changes in the inner nuclear layer (black arrows).

тов (82 глаза) диагностирована рубцовая стадия заболевания.

Средний возраст исследуемых составил $76 \pm 7,4$ года, женщин было 235 (69%), мужчин — 105 (31%). Средний срок наблюдения составил 218 ± 172 дня. Десять пациентов (10 глаз) наблюдались в динамике на фоне интравитреального введения афлиберцепта.

Критериями исключения были отслойка сетчатки в анамнезе, витректомия *pars plana*, панретинальная лазеркоагуляция, фокальная лазеркоагуляция в макуле, задний увеит и внутриглазные инфекции.

Всем больным выполнена ОКТ с функцией ангиографии (ОКТ-А) с использованием аппарата Avanti SD-OCT (Optovue, США). Учитывались протоколы Cross Line, HD Angio Retina 6×6 . Оценивали форму, стадию формирования и локализацию тубуляций относительно отслойки пигментного эпителия сетчатки (ОПЭС).

Под микрокистами внутреннего ядерного слоя понимали гипорефлективные кистозные полости [8, 9].

Они не сливались с кистами в других слоях сетчатки (см. рис. 1, в).

Под атрофией пигментного эпителия сетчатки (ПЭС) понимали большие, четко очерченные зоны депигментации, под которыми просматриваются крупные сосуды хориоидеи диаметром не менее 175 мкм [10]. Другими признаками являлись зоны истончения комплекса «ПЭС — мембрана Бруха», гиперрефлективность наружных слоев сетчатки, включая фоторецепторы и проседание внутренних слоев [11, 12] (см. рис. 1). Для визуализации атрофии ПЭС также применяли аутофлуоресценцию глазного дна. Под субретиальным гиперрефлективным материалом понимали тот, который локализован между сетчаткой и ПЭС.

Формирующимися НРТ считали те из них, которые представляли собой закручивание НПМ без гипорефлективного просвета. Открытые НРТ имели гиперрефлективный незамкнутый контур. Закрытые тубуляции характеризовались наличием гиперрефлективного контура, который полностью окружал центральный гипорефлективный просвет (см. рис. 1).

Максимально скорректированная острота зрения (МКОЗ) регистрировалась при каждом посещении по таблице Снеллена, минимальные зрительные функции оценивались в 0,01.

Статистический анализ (IBM SPSS Statistics 26) включал: расчет среднего значения и его стандартного отклонения ($M \pm SD$), распределение выборок по критерию Колмогорова—Смирнова, оценку достоверности различий между группами с использованием критерия Фишера. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В настоящем исследовании ни в одном из 267 глаз с сухой ВМД тубуляции не выявлялись. При экссудативной форме НРТ выявлены в 14,1% случаев (13 глаз; 1-я группа), а при рубцовой — в 29,3% (24 глаза; 2-я группа). Таким образом, НРТ почти в 1,8 раза чаще были обнаружены в исходной стадии ХНВ ($p = 0,013$).

У пяти пациентов выявлены НРТ в парном глазу, из них у двух пациентов была рубцовая стадия ВМД на обоих глазах, а у трех пациентов — активная ХНВ на одном глазу и рубцовая ВМД на другом. У 13 пациентов с НРТ (39%) на парном глазу выявлена влажная форма ВМД без НРТ, у трех пациентов (9%) — сухая форма ВМД без НРТ.

Оценивали паттерн и расположение тубуляций, что показало отсутствие статистически значимых различий между группами (см. таблицу).

Ветвящийся паттерн тубуляций выявлялся одинаково часто: в 62% случаев (8 глаз) в 1-й группе и в 63% (15 глаз) — во 2-й. Локализация тубуляций по центру на «вершине» фиброваскулярной ОПЭС

Сравнительная характеристика больных с НРТ при экссудативной ВМД и рубцовой стадии заболевания
Comparative characteristics of patients with ORT in exudative and disciform-stage AMD.

Клинический признак	Группа		p^*
	1-я (n=13)	2-я (n=24)	
Возраст, годы, $M \pm SD$	$77 \pm 7,7$	$75 \pm 7,3$	
Пол, n (%):			
женщины	4 (30)	9 (37)	
мужчины	9 (70)	15 (63)	
Средняя МКОЗ, $M \pm SD$	$0,11 \pm 0,11$	$0,18 \pm 0,18$	0,8**
Формирующиеся тубуляции, число глаз (%)	2 (15)	7 (29)	0,44
Открытые тубуляции, число глаз (%)	4 (31)	7 (29)	1,00
Закрытые тубуляции, число глаз (%)	12 (92)	21 (88)	1,00
Географическая атрофия, число глаз (%)	7 (54)	10 (42)	0,52
Микрокисты во внутреннем ядерном слое, число глаз (%)	9 (69)	6 (25)	0,15
Субретинальный гиперрефлективный материал, число глаз (%)	13 (100)	22 (92)	0,53
Проседание наружного плексиформного слоя, число глаз (%)	13 (100)	24 (100)	
Альтерация эллипсоидной зоны, число глаз (%)	13 (100)	24 (100)	
Ветвящийся тип тубуляций, число глаз (%)	8 (62)	15 (63)	1,00

Примечание. * — критерий Фишера (F-test); ** — критерий Манна–Уитни (U-test).

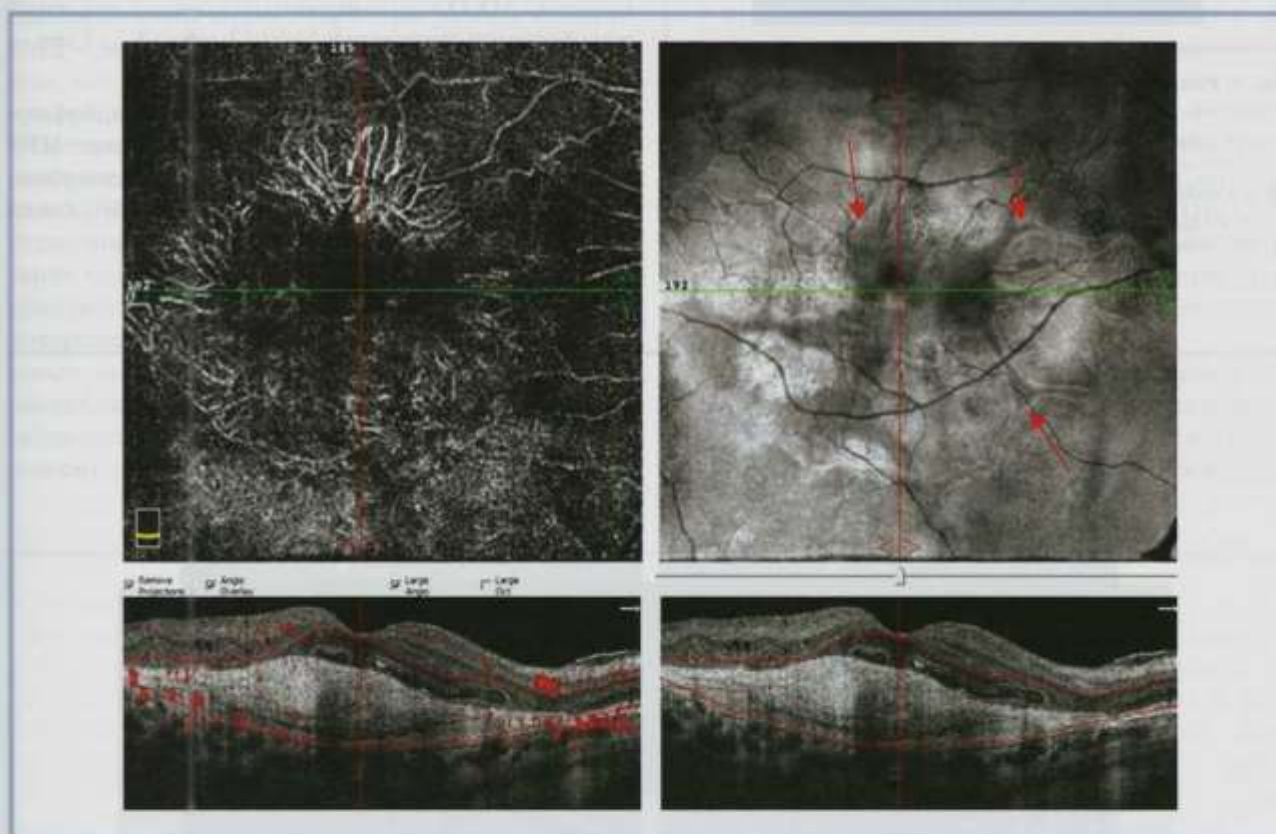


Рис. 2. Псевдодендритный «ветвящийся» паттерн тубуляций.
Fig. 2. Pseudodendritic "branching" tubulation pattern.

обнаружена в 62% случаев (8 глаз) в 1-й группе и в 63% (15 глаз) — во 2-й. В остальных случаях в обеих группах тубуляции визуализировались над ОПЭС более периферично. При этом ни в одном случае НРТ не располагались на границе ОПЭС (рис. 3).

Наши данные показали, что формирующиеся НРТ одинаково часто встречались как при рубцовой стадии ВМД с неактивной ХНВ, так и при экссудативной ВМД с активной ХНВ. Чаще всего наблюдались закрытые, т. е. сформированные НРТ (92% в 1-й группе, 88% во 2-й группе).

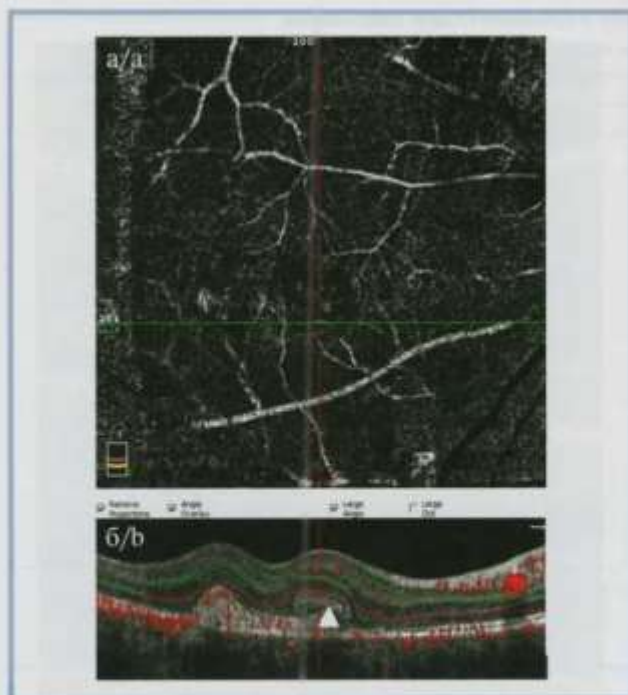


Рис. 3. Расположение НРТ относительно глубокого сосудистого сплетения.

а — ОКТ-ангиограмма среза, частично проходящего через глубокое сосудистое сплетение; б — ОКТ-изображение, тубуляция (белая стрелка).

Fig. 3. Localization of NRT relative to the deep vascular plexus.

а — OCT-angiogram of a section partially passing through the deep vascular plexus; б — OCT image, tubulation (white arrow).

Результаты ОКТ-А показали, что локализация тубуляций не зависела от положения относительно ХНВ, в 46% случаев они располагались непосредственно над ХНВ (6 глаз в 1-й группе и 11 глаз — во 2-й), в остальных случаях — периферийнее (рис. 4).

Микрокисты во внутреннем ядерном слое были обнаружены при рубцовой стадии ВМД в 25% случаев (6 глаз), при экссудативной ВМД с активной ХНВ — в 69% (9 глаз; рис. 5).

Тубуляциям всегда сопутствовало проседание наружного плексиформного слоя, что было отмечено в обеих группах (см. рис. 1, а). В одном случае (из 14 глаз) прослеживалось увеличение объема тубуляции в динамике по мере нарастания объема интра-ретинальной жидкости (рис. 6). В то же время было замечено уменьшение объема тубуляций и увеличение гиперрефлективности стенок тубуляций (рис. 7) на фоне введения афлиберцепта.

Из 10 глаз с НРТ на фоне активной ХНВ, в которых было проведено введение ингибитора ангиогенеза, МКОЗ до интравитреального введения афлиберцепта составила $0,11 \pm 0,12$, через $8,3 \pm 7$ мес — $0,11 \pm 0,11$.

В целом только в одном из 10 случаев, наблюдаемых в динамике, произошло исчезновение НРТ на фоне введения афлиберцепта. Это сопровождалось уменьшением интравитреального отека (рис. 8).

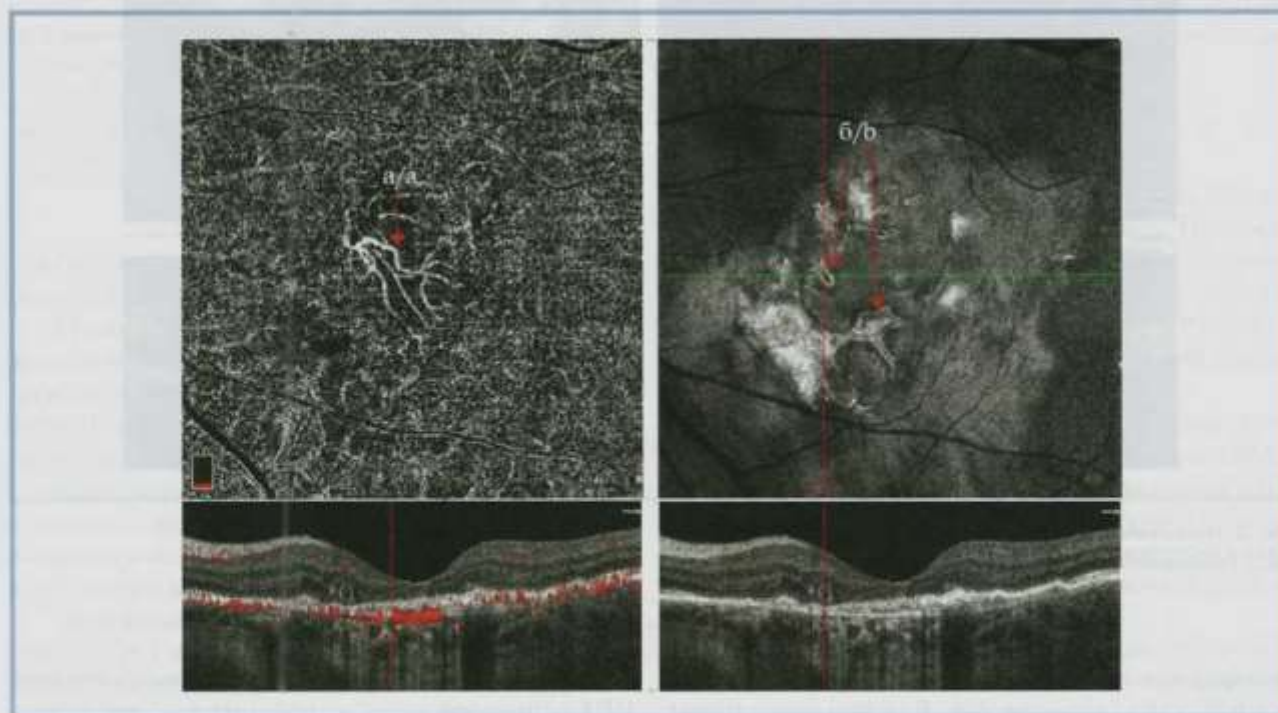


Рис. 4. Локализация НРТ относительно хориоидальной неоваскулярной мембраны.

а — крупнососудистая ХНВ по типу «мертвого дерева»; б — наружные ретинальные тубуляции на изображении сканирующей лазерной офтальмоскопии.

Fig. 4. Localization of NRT relative to the choroidal neovascularization membrane.

а — major-vessel CNV of the "dead tree" type; б — outer retinal tubulations on the scanning laser ophthalmoscopy image.

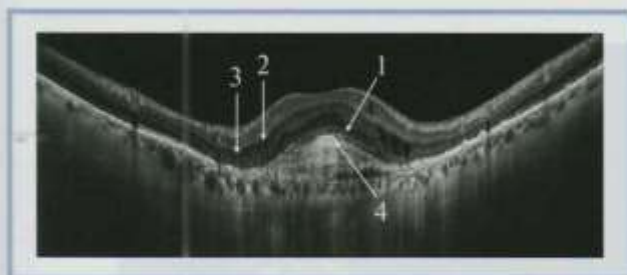


Рис. 5. ОКТ-изображение, ВМД, экссудативная форма:

1 — тубуляции; 2 — микрокистозный отек во внутреннем ядерном слое; 3 — проседание наружного плексиформного слоя; 4 — атрофия ПЭС с очагами гипертрансмиссии.

Fig. 5. OCT image, AMD, exudative form:

1 — tubulation; 2 — microcystic edema in the inner nuclear layer; 3 — sagging of the outer plexiform layer; 4 — atrophy of the retinal pigment epithelium with hyper-transmission areas.

Обсуждение

В настоящем исследовании впервые выполнен сравнительный анализ НРТ при разных стадиях ВМД — экссудативной и рубцовой. Результаты показали, что, несмотря на более частое обнаружение НРТ при рубцовой стадии заболевания, они встречаются также при активной хориоидальной неоваскулярной мембране и экссудации. Связь между НРТ и активностью ХНВ, а также ее ответом на анти-VEGF-терапию до сих пор неизвестна. Однако было замечено: тубуляции появляются на поздних стадиях ВМД и ассоциируются с низкой остротой зрения [13], гибелью фоторецепторов и географической атрофией [1]. Следовательно, появление НРТ можно рассматривать как неблагоприятный предиктор прогрессирования заболевания, несмотря на сохранение в ряде случаев относительно высокой остроты зрения [14].

По разным данным, НРТ наблюдаются у 27–56% больных с влажной ВМД [3, 14, 15]. По нашим наблюдениям, НРТ при ВМД встречались в 26% случаев, при этом при рубцовой стадии ВМД — в 1,8 раза чаще, чем при экссудативной. Это наблюдение подтверждает предположение о том, что НРТ — признак дегенеративного процесса сетчатки и реорганизации ее наружных слоев, происходящего в основном в случаях выраженных повреждений макулы и отсутствия пигментного эпителия.

Следует отметить, что мы наблюдали тубуляции на разных стадиях их формирования в одних и тех же глазах. Это говорит о том, что нейродегенеративный процесс, связанный с образованием НРТ в наружных слоях сетчатки, запускается не одномоментно, а постепенно на участках альтерации эллипсоидной зоны, которую мы наблюдали в 100% случаев в обеих группах.

Ветвящийся тип тубуляций одинаково часто встречался в обеих группах (63% — в 1-й, 62% — во 2-й). По данным литературы, такой тип НРТ характерен для глаз с субретинальной неоваскуляризацией, что подтверждают данные настоящего исследования [3].

Несмотря на то что тубуляции чаще выявлялись в рубцовой стадии ВМД, по нашим данным, они начинали формироваться еще при активной ХНВ. Следует отметить, что в этих случаях они ошибочно могут трактоваться как кистозный макулярный отек (см. рис. 6), а в некоторых случаях — как щелевидная отслойка нейроэпителия (см. рис. 5).

Возникновение НРТ связано с образованием микрокист во внутреннем ядерном слое. Механизм формирования НРТ был изучен гистологически. Предполагают, что оно является ответом на повреждение

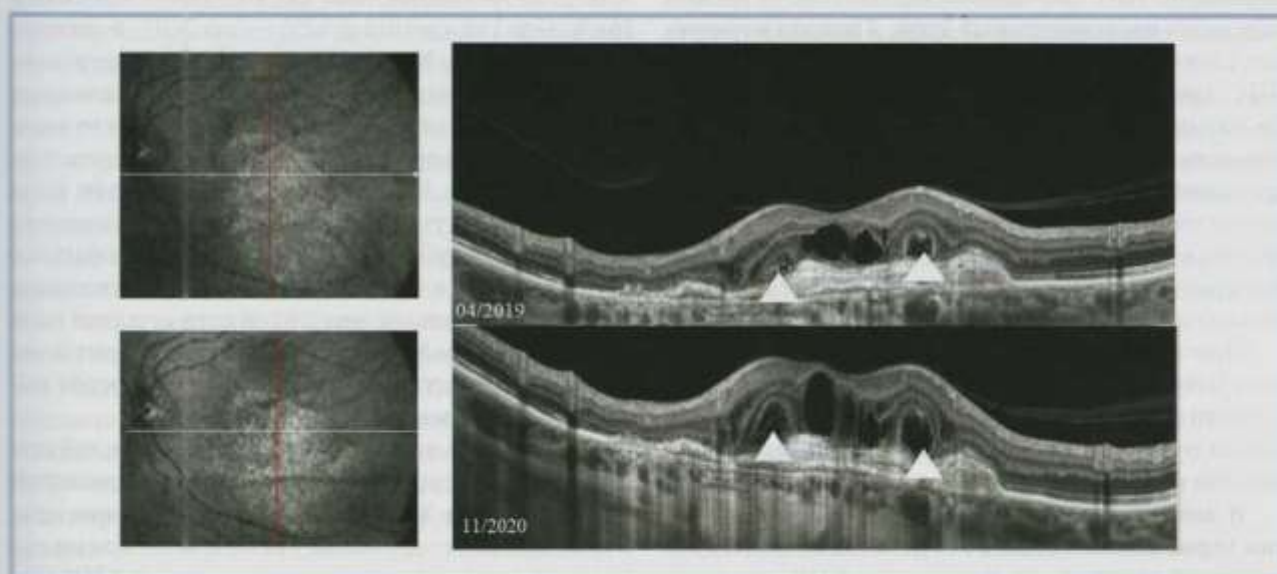


Рис. 6. Увеличение объема тубуляций при увеличении объема кистозного отека в динамике (белые стрелки — тубуляции).

Fig. 6. The increase in the volume of tubulations accompanying the increase in the volume of cystic edema (white arrows — tubulations).

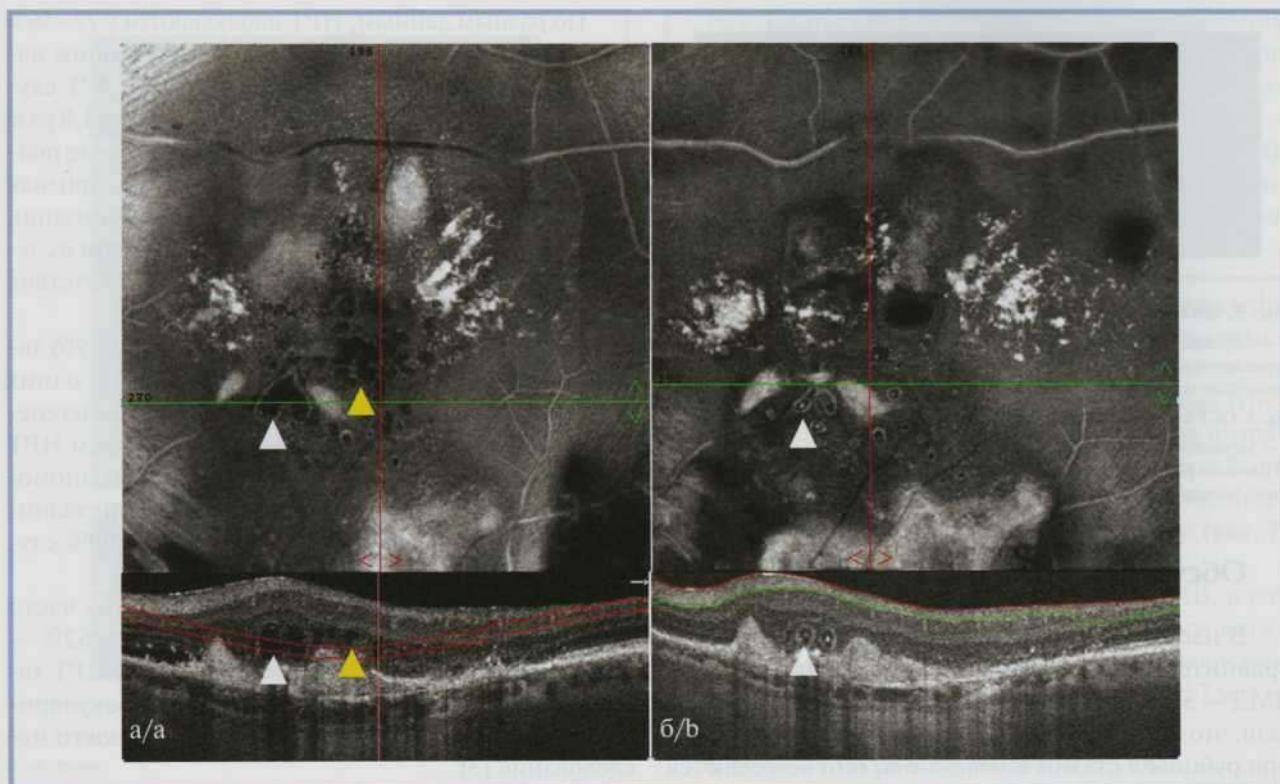


Рис. 7. Тубуляции в динамике на фоне введения афлиберцепта.

а — через 2 дня после введения; б — через 22 дня после введения; белые стрелки — тубуляции, желтые стрелки — интратетинальные кисты.

Fig. 7. Changes of tubulations after Aflibercept administration.

a — 2 days after injection; b — 22 days after injection; white arrows — tubulations, yellow arrows — intraretinal cysts.

ПЭС, когда мюллеровы клетки становятся реактивными (глиозными) и активируют экспрессию белка глиальной фибриллярной кислоты. На конечной стадии НРТ, когда все фоторецепторы погибли, клетки Мюллера остаются и образуют прочный каркас с НПМ [16]. При ее закручивании в процессе формирования НРТ мюллеровы клетки «подтягивают» наружный плексиформный слой. Тракция в наружных слоях сетчатки, ассоциированная с проседанием НПС, приводит к формированию микрокист [8, 17]. Их наличие может быть ошибочно принято за активность ХНВ. Тот факт, что в нашем исследовании проседание НПС, которое является одним из ранних предикторов атрофии наружной сетчатки [18], обнаружено в 100% случаев в обеих группах больных, характеризует НРТ как проявление дегенеративного ретинального процесса.

При атрофической ВМД тубуляции располагаются вокруг очага поражения, что мы и наблюдали в нашем исследовании. В литературе также описан случай рубцовой ВМД, где тубуляции локализовались над конгломератом фиброваскулярной ткани [3].

В литературе также имеются данные о снижении хориоидальной микроциркуляции при географической атрофии, не связанной с ХНВ, что было выявлено методом ОКТ-ангиографии с технологией SWEPT-ОСТ [19]. В настоящем исследова-

нии, применив метод ОКТ-А, мы впервые проанализировали расположение тубуляций относительно неоваскулярной мембраны и глубокого сосудистого сплетения. По нашим данным, расположение НРТ не зависит от локализации хориоидальной неоваскулярной мембраны, однако было замечено, что тубуляции чаще формируются над ОПЭС (63% — в 1-й группе и 62% — во 2-й), а именно на ее вершине. Можно предположить, что расположение тубуляций на вершине ОПЭС позволяет им питаться из глубокой сосудистой сети, что является еще одним способом выживания фоторецепторов (см. рис. 3). Действительно, в литературе было отмечено, что уменьшение внутренней толщины сетчатки над тубуляциями может быть событием не случайным, а направленным на «приближение» НРТ к вышележащей сосудистой сети сетчатки и соседним клеткам Мюллера. Это также говорит о механизме формирования тубуляций как способе выживания фоторецепторов [20].

Некоторые авторы относят наружные тубуляции к виду интратетинальной жидкости, возникающей без связи с ХНВ [21]. Наши клинические примеры, демонстрирующие увеличение объема тубуляций на фоне экссудации активной ХНВ (см. рис. 6) и его уменьшение после введения ингибиторов ангиогенеза (см. рис. 7), подтверждают уча-

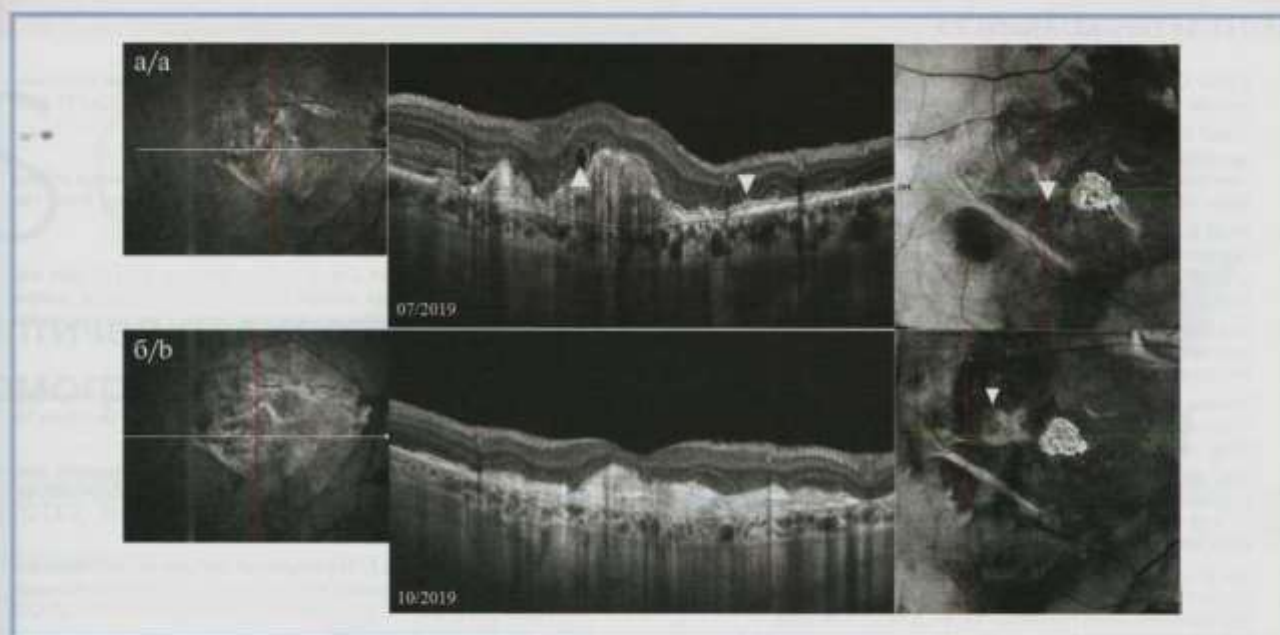


Рис. 8. Исчезновение тубуляций на фоне введения афлиберцепта.

а — b-скан, SLO-изображения до введения; б — b-скан, SLO-изображения через 3 мес после введения; НРТ (белые стрелки).

Fig. 8. Disappearance of tubulations after Afibercept administration.

а — b-scan, SLO-images before injection; б — b-scan, SLO-images 3 months after injection; ORT (white arrows).

ствие НРТ в накоплении интравитреальной жидкости при экссудативной форме ВМД.

Заслуживает внимания наблюдаемое нами в одном случае исчезновение НРТ на фоне введения афлиберцепта (см. рис. 8). Этот феномен ранее был описан в литературе при интравитреальном введении ранибизумаба при полипозной хориоидальной васкулопатии [18]. Авторы показали, что НРТ, сформированная непосредственно около серозной ОПЭС в исходе фотодинамической терапии, полностью исчезла после введения ингибитора ангиогенеза. Однако необходимо больше наблюдений, чтобы понять, каким образом ингибиторы ангиогенеза оказывают влияние на жизненный цикл НРТ. Следует подчеркнуть, что результаты, полученные в настоящем исследовании, могут носить единичный характер и требуется дальнейшее наблюдение описанных феноменов.

При оценке данных МКОЗ пациентов, которым проводилась антиангиогенная терапия, было выявлено, что в период $8,3 \pm 7$ мес не отмечалось повышения МКОЗ относительно исходной — $0,11 \pm 0,12$. Это свидетельствует о том, что НРТ являются относительно неблагоприятным прогностическим признаком для данной категории больных. Сами по себе НРТ — это симптом дегенеративного процесса фоторецепторов, поэтому даже в случае устранения субретинальной жидкости не следует рассчитывать на повышение остроты зрения, что и продемонстрировало настоящее исследование. Отсутствие повышения остроты зрения связано с необратимым поврежде-

нием наружных слоев сетчатки, а именно — пигментного эпителия и эллипсоидной зоны, проявлением чего служит формирование тубуляций [22].

Заключение

НРТ встречаются как при экссудативной ВМД с активной ХНВ, так и в рубцовой стадии и являются относительно неблагоприятным прогностическим признаком для проведения антиангиогенной терапии, поскольку даже в случае устранения субретинальной жидкости не происходит повышения остроты зрения.

ОКТ-А и сканирующая лазерная офтальмоскопия являются оптимальными методами прогнозирования формирования НРТ для дифференциальной диагностики с различными видами отека сетчатки при влажной ВМД.

НРТ могут «исчезать» на фоне введения афлиберцепта, однако механизм этого явления остается неизученным.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: Н.К., О.П.

Сбор и обработка материала: О.П., А.И.

Статистическая обработка: О.П.

Написание текста: Н.К., О.П.

Редактирование: Н.К., О.П., А.И.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Curcio CA, Medeiros NE, Millican CL. Photoreceptor loss in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1996;37:1236-1249.
- Schaal KB, Frguad KB, Litts KM, et al. Outer retinal tubulation in advanced age-related macular degeneration: optical coherence tomographic findings correspond to histology. *Retina*. 2015;35:1339-1350. <https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000000471>
- Wolff B, Matet A, Vasseur V, et al. En face OCT imaging for the diagnosis of outer retinal tubulations in age-related macular degeneration. *J Ophthalmol*. 2012;2012:542417. <https://doi.org/10.1155/2012/542417>
- Goldberg NR, Greenberg JP, Laud K, et al. Outer retinal tubulation in degenerative retinal disorders. *Retina*. 2013;33:1871-1876. <https://doi.org/10.1097/IAE.0b013e318296b12f>
- Iriyama A, Aihara Y, Yanagi Y. Outer retinal tubulation in inherited retinal degenerative disease. *Retina*. 2013;33:1462-1465. <https://doi.org/10.1097/IAE.0b013e31828221ae>
- Dolz-Marco R, Gallego-Pinazo R, Pinazo-Duran MD, et al. Outer retinal tubulation analysis in cases of macular dystrophy. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2013;88:161-162. <https://doi.org/10.1016/j.oftal.2012.02.009>
- Xue K, Oldani M, Jolly JK, et al. Correlation of optical coherence tomography and autofluorescence in the outer retina and choroid of patients with choroideremia. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016;57:3674-3684. <https://doi.org/10.1167/iovs.15-18364>
- Burggraaff MC, Trieu J, de Vries-Knoppert WAEJ, Balk L, Petzold A. The clinical spectrum of microcystic macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014;55(2):952-961. <https://doi.org/10.1167/iovs.13-12912>
- Wolff B, Basdekidou C, Vasseur V, Mauget-Faÿsse M, Sahel J-A, Vignal C. Retinal inner nuclear layer microcystic changes in optic nerve atrophy: a novel spectral-domain OCT finding. *Retina*. 2013;33:2133-2138. <https://doi.org/10.1097/IAE.0b013e31828e68d0>
- Bird AC, Bressler NM, Bressler SB, et al. An International Classification and Grading System for Age-Related Maculopathy and Age-Related Macular Degeneration. The International ARM Epidemiology Study Group. *Surv Ophthalmol*. 1995;39:367-374. [https://doi.org/10.1016/S0039-6257\(05\)80092-X](https://doi.org/10.1016/S0039-6257(05)80092-X)
- Bischoff P, Speiser P. The role of angiography in age-related macular degeneration. *Klin Monatsbl Augenheilkd*. 1997;210:296-298.
- Shuman JS, Puliafito CA, Fujimoto JG, et al. Optical Coherence Tomography of Ocular Diseases. 2nd ed. Slack; 2004. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2005.05.023>
- Lee JY, Folgar FA, Maguire MG, et al. Outer retinal tubulation in the comparison of age-related macular degeneration treatments trials (CAT). *Ophthalmology*. 2014;121:2423-2431. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2014.06.013>
- Giachetti Filho RG, Zacharias LC, Monteiro TV, et al. Prevalence of outer retinal tubulation in eyes with choroidal neovascularization. *Int J Retina Vitre*. 2016;2(1):1-6. <https://doi.org/10.1186/s40942-016-0029-8>
- Litts KM, Ach T, Hammack KM, et al. Quantitative analysis of outer retinal tubulation in age-related macular degeneration from spectral-domain optical coherence tomography and histology. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016;57:2647-2656. <https://doi.org/10.1167/iovs.16-19262>
- Guidry C, Medeiros NE, Curcio CA. Phenotypic variation of retinal pigment epithelium in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2002;43(1):267-273.
- Preti RC, Govetto A, Filho RGA, et al. Optical coherence tomography analysis of outer retinal tubulations: sequential evolution and pathophysiological insights. *Retina*. 2018;38(8):1518-1525. <https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000001810>
- Hua R, Liu L, Hu Y, Chen L. The occurrence and progression of outer retinal tubulation in Chinese patients after intravitreal injections of ranibizumab. *Sci Rep*. 2015;5(1):1-6. <https://doi.org/10.1038/srep07661>
- Haensli C, Sugiura Y, Freund KB, Zweifel SA. Correlation of Outer Retinal Tubulations and Choriocapillaris Flow Signal Deficits surrounding Geographic Atrophy. *Retina (Philadelphia, Pa.)*. 2021 Feb 17. <https://doi.org/10.1097/iae.0000000000003135>
- King BJ, Sapoznik KA, Elsner AE, et al. SD-OCT and adaptive optics imaging of outer retinal tubulation. *Optom Vis Sci*. 2017;94(3):411. <https://doi.org/10.1097/OPX.0000000000001031>
- Будзинская М.В., Плюхова А.А. Дифференциальная диагностика различных типов «жидкости» на глазном дне при возрастной макулярной дегенерации. *Вестник офтальмологии*. 2020;136(4-2):354-358. Budzinskaya MV, Plyukhova AA. Differential diagnosis of various types of fluids on the eye fundus in patients with age-related macular degeneration. *Vestnik oftal'mologii*. 2020;136(4):354-358. <https://doi.org/10.17116/oftalma2020136042354>
- Jung JJ, Freund KB. Long-term follow-up of outer retinal tubulation documented by eye-tracked and en face spectral-domain optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol*. 2012;130(12):1618-1619. <https://doi.org/10.1001/archophthalmol.2012.1902>

Поступила 18.04.2021

Received 18.04.2021

Принята к печати 21.06.2021

Accepted 21.06.2021

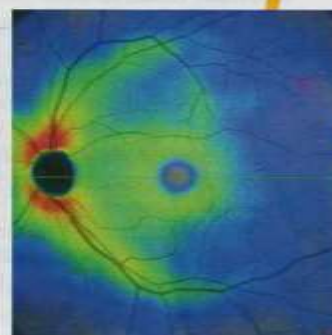
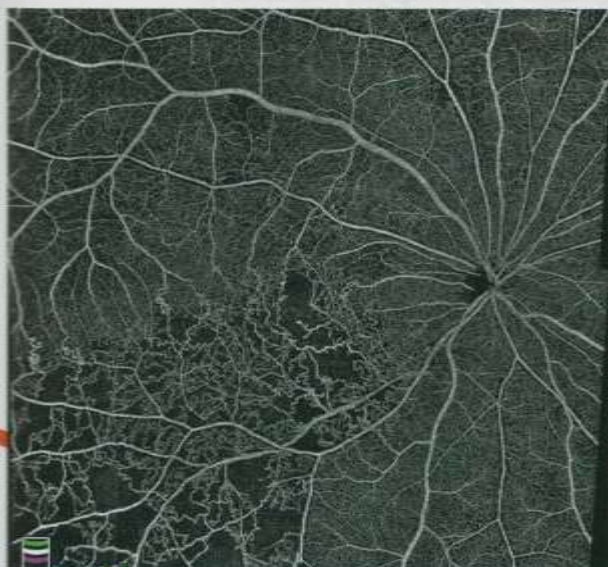
SOLIX

Оптический когерентный томограф нового поколения

- Повышенная скорость сканирования — 120 000 А-сканов в секунду
- Встроенная фундус-камера
- Программное обеспечение MCT (Motion Correction Technology) — алгоритмы сканирования для пациентов с плохой фиксацией взгляда
- Диапазон сканирования в режиме ангио-ОКТ — от 3x3 до 18x18 мм
- Размер зоны сканирования в аксиальном направлении — 6,25 мм



- Программа AngioAnalytics™ для количественного анализа сосудов сетчатки
- Полноразмерное сканирование передней камеры
- Оптическая пахиметрия, картирование эпителия и стромы роговицы в зоне диаметром 10 мм



Эксклюзивный дистрибьютор «Optovue» (США) в России и странах СНГ — фирма «Трейдомед Инвест»
Информация предназначена для медицинских работников

109147, Москва, ул. Марсистская, д. 3, стр. 1, офис 412. Тел.: (495) 662-78-66

E-mail: info@tradomed-invest.ru www.tradomed-invest.ru

Опыт применения препарата Офальмоферон при конъюнктивитах, ассоциированных с ВИЧ-инфекцией и туберкулезом

© А.В. МОРДЫК¹, Н.В. БАГИШЕВА¹, Е.Ю. НЕБЕСНАЯ¹, Н.В. ХЛЕБОВА², С.В. СИТНИКОВА²,
К.И. НЕСТЕРОВА¹, Д.И. ТРУХАН¹, М.В. МОИСЕЕВА¹

¹ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия;

²БУЗОО «Клинический противотуберкулезный диспансер № 4», Омск, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Оценить эффективность препарата Офальмоферон в лечении конъюнктивитов смешанной этиологии у пациентов с впервые выявленным туберкулезом и инфекцией, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), находящихся на стационарном лечении в БУЗОО «Клинический противотуберкулезный диспансер № 4» (КПТД).

Материал и методы. В исследование включено 60 пациентов (42 мужчины и 18 женщин, средний возраст — $41,48 \pm 1,34$ года), обратившихся к офтальмологу КПТД с конъюнктивитом. Обследуемые были разделены на две группы: 1-я ($n=32$) — опытная — получала комплексную терапию с препаратом Офальмоферон; 2-я ($n=28$) — группа контроля — не получала в составе комплексной местной терапии Офальмоферон. Проводилось лечение пациентов с оценкой эффективности, переносимости, безопасности изучаемого препарата.

Результаты. Осмотры осуществлялись в день обращения, на 3-й, 5-й и 7-й день лечения.

По сравнению с днем обращения, на 3-й день ошущения рези и жжения в глазах стали менее выражены; в группе, принимавшей Офальмоферон (1-я группа), доля больных, оценивающих симптомы как минимальные (1 балл), составила 15,6 и 18,8% соответственно ($W=2,15$; $p=0,03$). Интенсивность слезотечения (3 балла) сохранилась у 5 (15,6%) пациентов. На 5-й день в 1-й группе пациенты с жалобами на максимальную (3 балла) и умеренную (2 балла) степень выраженности слезотечения отсутствовали. На 7-й день полное разрешение субъективной симптоматики отмечалось у 71,9 и 42,9% ($\chi^2=1,39$; $p=0,238$) пациентов в 1-й и 2-й группах соответственно. Слезотечение отсутствовало у 71,9 и 35,7% ($\chi^2=2,36$; $p=0,125$), покраснение конъюнктивы не выявлено у 78,1 и 28,6% соответственно ($\chi^2=4,51$; $p=0,034$).

Заключение. Использование комбинированного лекарственного препарата Офальмоферон в комплексной терапии конъюнктивита смешанной этиологии у пациентов с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией позволяет достичь быстрого купирования субъективных и объективных симптомов при хорошей переносимости препарата.

Ключевые слова: конъюнктивиты, пациенты с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией, Офальмоферон, глазные капли.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Мордык А.В. — e-mail: amordik@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6196-7256>

Багешева Н.В. — e-mail: ppi100@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3668-1023>

Небесная Е.Ю. — e-mail: nebesnay_katya97@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6177-2889>

Хлебова Н.В. — <https://orcid.org/0000-0002-3862-2345>

Ситникова С.В. — <https://orcid.org/0000-0001-5071-8887>

Нестерова К.И. — e-mail: nesterov_ivan@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9793-7179>

Трухан Д.И. — e-mail: dmitry_trukhan@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1597-1876>

Моисеева М.В. — e-mail: lisnyak80@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3458-9346>

Автор, ответственный за переписку: Багешева Н.В. — e-mail: ppi100@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Мордык А.В., Багешева Н.В., Небесная Е.Ю., Хлебова Н.В., Ситникова С.В., Нестерова К.И., Трухан Д.И., Моисеева М.В. Опыт применения препарата Офальмоферон при конъюнктивитах, ассоциированных с ВИЧ-инфекцией и туберкулезом. *Вестник офтальмологии*. 2021;137(4):82–89. <https://doi.org/10.17116/oftalma202113704182>

The use of the medicine Ophtalmoferon for the treatment of conjunctivitis in patients with HIV-infection and tuberculosis

© A.V. MORDYK¹, N.V. BAGISHEVA¹, E.YU. NEBESNAYA¹, N.V. KHLEBOVA², S.V. SITNIKOVA², K.I. NESTEROVA¹,
D.I. TRUKHAN¹, M.V. MOISEEVA¹

¹Omsk State Medical University, Omsk, Russia;

²Clinical Anti-tuberculosis Hospital No. 4, Omsk, Russia

ABSTRACT

Purpose — to assess the effectiveness of the medicine Ophtalmoferon (eye drops) in the treatment of conjunctivitis of mixed aetiology in patients with first-time tuberculosis (TB) and human immunodeficiency virus (HIV) infection, who have been treated at the Clinical Anti-tuberculosis Hospital No. 4

Material and methods. The study included 60 patients (42 men and 18 women with mean age of 41.48 ± 1.34 years), who had consulted the ophthalmologist for conjunctivitis. The patients were divided into two groups: the first group — main one ($n=32$) — re-

ceived complex local therapy with the medicine Ophthalmoferon; the second group ($n=28$) — control one — did not receive Ophthalmoferon as a part of complex local treatment. The treatment involved assessment of the effectiveness, tolerability and safety of the examined medicine.

Results. Patient examinations were conducted on the first visit, then on the third, fifth and seventh day of treatment. On the third day of treatment as compared to the baseline the burning sensation and pain in the eyes were less severe; in the main group that received the medicine Ophthalmoferon (group 1) the number of patients describing these symptoms as mild (1 point) were 15.6% (pain) and 18.8% (burning), respectively ($W=2.15$; $p=0.03$). Severe lacrimation (3 points) remained in 5 (15.6%) patients. On the fifth day there were no main group patients with severe (3 points) or moderate (2 points) lacrimation. On the seventh day complete resolution of subjective symptoms was noted in 71.9% (group 1) and 42.9% (group 2) of patients ($\chi^2=1.39$; $p=0.238$), respectively. There was no lacrimation in 71.9% (group 1) and 35.7% (group 2) of patients ($\chi^2=2.36$; $p=0.125$), no eye redness was noted in 78.1% (group 1) and 28.6% (group 2) of patients ($\chi^2=4.51$; $p=0.034$), respectively.

Conclusion. The use of the combined medicine Ophthalmoferon in the complex local treatment of conjunctivitis of mixed aetiology in patients with tuberculosis and HIV infection helps to achieve a rapid relief of subjective and objective symptoms with good tolerability of the medicine.

Keywords: conjunctivitis, patients with tuberculosis and HIV infection, Ophthalmoferon, eye drops.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Mordyk A.V. — e-mail: amordik@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6196-7256>

Bagisheva N.V. — e-mail: ppi100@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3668-1023>

Nebesnaya E.Yu. — e-mail: nebesnay_katya97@mail.ru; orcid.org/0000-0001-6177-2889

Khlebova N.V. — <https://orcid.org/0000-0002-3862-2345>

Sitnikova S.V. — <https://orcid.org/0000-0001-5071-8887>

Nesterova K.I. — e-mail: nesterov_ivan@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9793-7179>

Trukhan D.I. — e-mail: dmitry_trukhan@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1597-1876>

Moiseeva M.V. — e-mail: lisnyak80@mail.ru orcid.org/0000-0003-3458-9346

Corresponding author: Bagisheva N.V. — e-mail: ppi100@mail.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Mordyk AV, Bagisheva NV, Nebesnaya EYu, Khlebova NV, Sitnikova SV, Nesterova KI, Trukhan DI, Moiseeva MV.

The use of the medicine Ophthalmoferon for the treatment of conjunctivitis in patients with HIV-infection and tuberculosis. *The Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftalmologii*. 2021;137(4):82–89. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/oftalma202113704182>

Проблема патологии глаз продолжает оставаться актуальной. Различные заболевания в той или иной степени затрагивают практически половину населения, среди них на долю воспалительных заболеваний глаз приходится около 18 млн случаев, в том числе конъюнктивитов — до 12 млн [1–3]. Основную часть заболевших составляют лица молодого и среднего возраста, но и среди пожилых пациентов в структуре патологии глаз конъюнктивиты занимают до 70% [4].

Конъюнктивит представляет собой воспаление слизистой оболочки глаза, причиной которого могут быть различные триггеры. Он характеризуется покраснением и отеком слизистой оболочки глаза, отеком и зудом век, возможно появление отделяемого из глаза с образованием фолликулов. Конъюнктивит может сопровождаться воспалением краев век (блефароконъюнктивит) и/или роговицы (кератоконъюнктивит) [3, 4].

ВИЧ-инфекция представляет собой длительно протекающее заболевание, затрагивающее чаще лиц молодого и среднего возраста, основное проявление которого — угнетение иммунной системы, вследствие чего может развиваться поражение всех органов и систем. Поражения глаз, зрительного нерва, придаточного аппарата глаза не являются исключением (до 70% пациентов) [5]. В качестве провоцирующих факторов могут выступать вирусы (простого и опоясывающего герпеса, цитомегаловируса, ретро-

вируса), грибы (криптококки), простейшие (токсоплазмы), бактерии (кислотоустойчивые микобактерии, стафилококк) [6, 7].

Для герпетического конъюнктивита характерны одностороннее поражение, подострое течение, рецидивирующий характер процесса, из клинических проявлений — покраснение глазного яблока, резь, жжение, слезотечение. В частности, герпетический конъюнктивит может протекать в везикулезно-язвенной, фолликулярной и катаральной формах. Для везикулезно-язвенной формы характерно рецидивирующее течение с многократным повторным образованием везикул, без рубцевания. Фолликулярный герпетический конъюнктивит чаще бывает односторонний, рецидивирующий, с вовлечением в патологический процесс кожи век и роговицы. Катаральный герпетический конъюнктивит имеет выраженную активность, но краткосрочное течение, характеризуется наличием обильного слизистого отделяемого [2].

Адекватная терапия заболеваний глаз в первую очередь базируется на своевременной и качественной диагностике. Правильный диагноз — основа успешного лечения. Безошибочная оценка жалоб, данных объективного, лабораторного и инструментального исследований обеспечивают постановку точного диагноза с последующим назначением адекватного лечения.

Интерфероны (ИФН) нашли широкое применение в различных областях медицины. Не является

исключением и офтальмология. Препарат рекомбинантного ИФН- $\alpha 2b$ в форме стабильных глазных капель Офальмоферон был создан группой российских ученых под руководством П.Я. Гапонюка, прошел полный цикл клинических испытаний (в том числе в Московском научно-исследовательском институте глазных болезней им. Гельмгольца) и на сегодняшний день успешно зарекомендовал себя в терапии и профилактике различных заболеваний глаз [7]. Расширение области применения препарата, получение опыта по использованию его при терапии офтальмологических патологий у различных пациентов, включая иммунокомпрометированных, является одной из задач проводимых исследований.

Многолетний опыт применения Офальмоферона, отраженный в литературных источниках, позволяет использовать препарат в качестве лечебного и профилактического средства при острых и хронических рецидивирующих воспалительных заболеваниях глаз [8–12]. Лечение воспалительных заболеваний глаз представляет большие трудности и почти всегда является эмпирической терапией. Обычно в легких случаях заболевания достаточно монотерапии Офальмофероном, но часто возникает необходимость в комплексном лечении. Следует отметить, что Офальмоферон хорошо сочетается со средствами дополнительной терапии. За многолетнюю практику не наблюдалось ни одного случая нежелательных реакций при совместном применении Офальмоферона и других лекарственных средств. Аллергические или псевдоаллергические реакции встречаются крайне редко и легко исчезают после отмены препарата [12, 13].

При тяжелых, часто рецидивирующих формах герпетических кератитов, обычно осложненных вирусемией, возникает необходимость дополнительного применения таких препаратов, как «Ацикловир» или «Валтрекс» (внутривенно), или сочетания местных инстилляций глазных капель Офальмоферон с закладыванием мази, содержащей ацикловир [8, 12].

В связи с особенностями состава Офальмоферона, обладающего противовирусным, противовоспалительным и антигистаминным (противоаллергическим) действием, применение дополнительных средств в большинстве случаев не требуется. Для усиления противовоспалительного эффекта допустимо сочетание препарата с «Максидексом» (дексаметазон, глазные капли 0,1%) при стромальных герпетических кератитах без изъязвления, а также при эпидемическом кератоконъюнктивите в период ожидаемого высыпания субэпителиальных инфильтратов. В качестве противовоспалительного средства могут быть использованы глазные капли диклофенака («Диклофенак-клонг»). При выраженном гиперергическом воспалении для усиления противоаллергического эффекта можно применять Офальмоферон одновременно с инстилляциями «Полинадима» или «Опатанола».

При инфекционных поражениях глаз в сочетании с аллергическими заболеваниями (весенний катар, поллинозный конъюнктивит, хронический аллергический конъюнктивит, затянувшаяся лекарственная аллергическая реакция) целесообразно совместное назначение Офальмоферона с глазными каплями «Опатанол» или «Кромогексал».

Средства метаболической терапии необходимы почти во всех случаях конъюнктивита и при поражении роговицы аденовирусной природы. Офальмоферон хорошо сочетается с использованием «Корнерегеля», глазной мази «Вита-ПОС» или глазных капель «Баларпан», «Хилозар-комод», «Гипромелоза-П» [8, 11].

При вторичной агрессивной бактериальной инфекции, тяжелых затяжных, рецидивирующих формах воспалительных заболеваний глаз в комплексной терапии возможно использование помимо Офальмоферона антибактериальных препаратов местного (в виде капель «Тобрекс», «Ципромед», «Локс» или мази «Офлоксацин») или системного действия [7, 12–15].

В связи с вышеизложенным нам представилось интересным оценить опыт применения глазных капель Офальмоферон в купировании воспалительных реакций при развившихся конъюнктивитах неуточненной этиологии у пациентов с ВИЧ-инфекцией и диагностированным туберкулезом легких [16].

Цель исследования — оценить эффективность, безопасность и переносимость препарата Офальмоферон в лечении конъюнктивитов смешанной этиологии у пациентов с впервые выявленным туберкулезом и ВИЧ-инфекцией, находящихся на стационарном лечении в клиническом противотуберкулезном диспансере.

Материал и методы

В простое проспективное исследование вошли 60 пациентов (42 мужчины и 18 женщин) в возрасте от 24 до 65 лет (средний возраст — $41,48 \pm 1,34$ года), все были осмотрены офтальмологом БУЗОО «Клинический противотуберкулезный диспансер №4» (КПТД) по поводу жалоб на ощущения рези и жжения в глазу, покраснение глазного яблока, слезотечение.

Клинической базой для проведения исследования выступил КПТД, где проходят лечение ВИЧ-ассоциированные пациенты с туберкулезом различных локализаций. В случае появления у пациентов жалоб офтальмологического характера во время их лечения в стационаре производится осмотр офтальмологом, ставится диагноз и назначается терапия с последующей оценкой состояния. В период лечения в стационаре у обследуемых были выявлены симптомы воспалительной реакции конъюнктивы.

Включенные в исследование 60 пациентов были разделены на две группы: в 1-й (опытной) группе

в составе комплексной терапии в течение 7 суток использовались глазные капли Офальмоферон; 2-я группа была контрольной. Продолжительность наблюдения составила 7 дней. Контрольные визиты проходили на 3-й, 5-й и 7-й день.

Критерии включения: наличие туберкулеза легких, наличие ВИЧ-инфекции, выявленный в стационаре конъюнктивит, согласие на применение изучаемого препарата.

Критерии исключения: отказ от применения исследуемого препарата; отказ больного от участия в исследовании на любом из этапов; развитие побочных эффектов; ухудшение состояния пациента (в связи с вероятностью использования других препаратов, которые ранее не были обозначены в исследовании).

Оценка эффективности лечения включала:

— анализ жалоб пациента (выраженность рези, жжения в глазах);

— осмотр конъюнктивы глаза офтальмологом (выраженность покраснения, слезотечения).

При оценке субъективной и объективной симптоматики использовали балльную систему, где 0 баллов — отсутствие симптомов, 1 балл — минимальная выраженность, 2 балла — умеренная, 3 балла — выраженная симптоматика.

Оценка переносимости препаратов проводилась на 3-й, 5-й и 7-й день от момента назначения терапии. Пациента опрашивали о переносимости препарата, оценивая ее как «хорошую», «удовлетворительную» или «неудовлетворительную».

Обращение к врачу-офтальмологу по поводу симптоматики конъюнктивита было вызвано либо значительной выраженностью признаков воспаления, либо наличием реакции со стороны соединительной оболочки глаза, которых не наблюдалось ранее у данного пациента.

У всех пациентов, включенных в исследование, были диагностированы туберкулез органов дыхания и ВИЧ-инфекция. При этом инфильтративный туберкулез легких отмечен у 40 пациентов (66,6±6,1%), диссеминированный туберкулез легких — у 14 (23,3±5,0%), милиарный туберкулез легких — у 2 (3,3±2,6%), туберкулез внутригрудных лимфатических узлов — у 3 (5,0±3,1%), экссудативный плеврит туберкулезной этиологии — у 1 (1,7±2,1%). Диагноз туберкулеза подтвержден результатами клинико-рентгенологических исследований, молекулярно-генетическими и бактериологическими методами [17–19]. Всем пациентам проводились кожные иммунологические тесты, проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР) [20–22], которые расценены как отрицательные в 56 случаях (93,3±3,2%), что не противоречит имевшемуся иммунодефициту на фоне ВИЧ-инфекции, при этом у 4 (6,7±3,2) больных кожная проба с АТР была положительной (в том числе у двух пациентов с инфильтративным туберкулезом легких и у двух — с экссу-

дательными плевритами), при этом реакции со стороны глаз на проведение кожных иммунологических тестов у пациентов не было [23]. Тесты проводились на этапе диагностики туберкулеза до появления у пациентов симптоматики конъюнктивита. У всех пациентов диагностирована IVБ стадия ВИЧ-инфекции; антиретровирусную терапию (АРВТ) на момент развития симптомов конъюнктивита получали 52 пациента (93,3±3,2%), 6 (10,0±3,9%) пациентов находились на этапе обследования перед назначением АРВТ, два пациента (3,3±2,3%) отказались от ранее назначенной АРВТ ввиду отсутствия приверженности терапии [16, 24].

Пациенты 1-й группы ($n=32$) получали местную комплексную терапию — глазные капли с ИФН + нестероидный противовоспалительный препарат (НПВП) + антисептик + капли искусственной слезы (препарат Офальмоферон 4–6 раз в день, противовоспалительные глазные капли «Бромфенак» 1 раз в день, антисептик в глазных каплях для профилактики развития вторичной инфекции 3–4 раза в день, слезозаменитель). Больные 2-й (контрольной) группы ($n=28$) не получали в составе местной терапии глазные капли с ИФН (терапия во 2-й группе: НПВП + антисептик + капли искусственной слезы). Характеристика пациентов на момент включения в исследование представлена в табл. 1.

Группы не имели статистически значимых различий в отношении субъективной и объективной частоты и выраженности симптомов.

Препарат Офальмоферон назначался непосредственно после установления диагноза (первое применение осуществлялось непосредственно на приеме под контролем врача), кратность применения составляла 4–6 раз в день (в течение 7 суток) до купирования симптомов.

Характеристика лекарственного препарата Офальмоферон. Офальмоферон, капли глазные — оригинальный отечественный лекарственный препарат рекомбинантного ИФН- $\alpha 2b$ и дифенгидрамина для лечения вирусных заболеваний глаз.

Действующие вещества. ИФН- $\alpha 2b$ человеческий рекомбинантный (в концентрации не менее 10 000 МЕ/мл) обладает противовирусной активностью (к его действию чувствительны практически все вирусы), а также подавляет развитие *Chlamydia psittaci*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycobacterium avium*, *Toxoplasma gondii*, *Leishmania tropica* и *Candida albicans*. Активно используется у иммунокомпрометированных пациентов и больных туберкулезом, обеспечивая иммуномодулирующее, противовоспалительное, антиоксическое и антипролиферативное действие. За счет универсального действия на иммунную систему может использоваться для лечения герпесвирусных, аденовирусных, энтеровирусных, а также других инфекционных заболеваний глаз. ИФН- α применяют в лечении увеитов при болезни Бехчета,

Таблица 1. Характеристика клинической картины пациентов с конъюнктивитами в баллах на момент включения в исследование
Table 1. Clinical characteristics of patients with conjunctivitis at baseline, points

Рассматриваемый параметр	1-я группа (n=32)	2-я группа (n=28)	χ^2 , z — критерий Манна—Уитни, p — уровень достоверности
Пол, n (%±m):			
мужчины	23 (71,9±7,9)	19 (67,9±8,8)	$\chi^2=0,02$; p=0,887
женщины	9 (28,1±7,9)	9 (32,1±8,8)	$\chi^2=0,06$; p=0,804
Возраст, годы, M±m	40,43±1,73	42,68±2,1	(z)=0,227; p=0,820
Субъективные симптомы			
Ощущение рези в глазу, n (%±m):			
1 балл	0	0	$\chi^2=0,000$; p=0,989
2 балла	0	0	$\chi^2=0,000$; p=0,989
3 балла	32 (100)	28 (100)	$\chi^2=0,000$; p=1,000
Ощущение жжения в глазу, n (%±m):			
1 балл	0	0	$\chi^2=0,000$; p=0,989
2 балла	0	0	$\chi^2=0,000$; p=0,989
3 балла	32 (100)	28 (100)	$\chi^2=0,000$; p=1,000
Объективные симптомы			
Выраженность слезотечения, n (%±m):			
1 балл	6 (18,8±6,9)	7 (25,0±8,2)	$\chi^2=0,22$; p=0,639
2 балла	17 (53,1±8,8)	13 (46,4±9,4)	$\chi^2=0,09$; p=0,765
3 балла	9 (28,1±7,9)	8 (28,6±8,5)	$\chi^2=0,00$; p=0,977
Выраженность покраснения конъюнктивы, n (%±m):			
1 балл	6 (18,8±8,8)	5 (17,9±7,2)	$\chi^2=0,01$; p=0,941
2 балла	8 (25,0±7,7)	9 (32,1±8,8)	$\chi^2=0,21$; p=0,648
3 балла	18 (56,3±8,8)	14 (50,0±9,4)	$\chi^2=0,07$; p=0,789

при макулярной дегенерации сетчатки, неинфекционных задних увеитах и пануевитах.

Дифенгидрамина гидрохлорид (димедрол), 1,0 мг/мл, обеспечивает антигистаминный (противоаллергический) и противоотечный эффекты, способствует снижению зуда конъюнктивы.

Вспомогательное вещество борная кислота, помимо мягкого консервирующего действия, обладает антибактериальным эффектом.

Полимерная основа выступает пролонгатором, обеспечивает увлажнение и создание слезной пленки [2].

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакетов прикладных программ BioStat и Microsoft Excel [16, 24]. Выборка не была нормально распределена. Данные представлены в виде среднего и стандартного отклонения, процента и ошибки доли (M±SD, %±m). Достоверность различий количественных показателей между группами определялась с помощью критериев χ^2 и Манна—Уитни. Достоверность различий для показателей внутри группы в динамике оценивали с помощью непараметрического критерия согласованных пар Wilcoxon (W). Уровень статистической значимости при проверке нулевой гипотезы принимали соответствующим $p < 0,05$.

Результаты

На 3-й день терапии (табл. 2) ощущения рези и жжения в глазах стали менее выраженными, при-

чем в группе принимавших Офтальмоферон (опытной) доля больных, оценивающих данные симптомы как минимальные (1 балл), приблизилась к 20% (15,6 и 18,8% соответственно), что в 2^е раза выше аналогичного показателя в группе контроля (7,2 и 10,7%). Интенсивность слезотечения, оцениваемая в 3 балла, сохранилась у 5 (15,6%) пациентов и 7 (25,0%) пациентов в 1-й и 2-й группах соответственно.

На 5-й день (табл. 3) в 1-й группе отсутствовали пациенты с жалобами на максимальную (3 балла) и умеренную (2 балла) степень выраженности слезотечения, в то время как во 2-й группе подобные жалобы были у 8 пациентов — по 4 человека (14,3%) на каждую категорию.

На 7-й день лечения (табл. 4) в 1-й группе наблюдалось полное разрешение субъективной симптоматики (рези в глазах) у 71,9% пациентов, во 2-й группе — всего у 42,9% ($\chi^2=1,39$; p=0,238). Жжение слабой степени отмечали 9 (28,1%) человек в 1-й группе и 10 (35,7%) пациентов во 2-й группе. Только во 2-й группе, несмотря на проводимую терапию, 7 (25,0%) пациентов продолжали предъявлять жалобы на жжение в глазах средней степени выраженности (2 балла). Отсутствие слезотечения отмечали 71,9 и 35,7% пациентов 1-й и 2-й групп соответственно ($\chi^2=2,36$; p=0,125), а отсутствие покраснения — 78,1 и 28,6% пациентов ($\chi^2=4,51$; p=0,034). Следует отметить, что терапевтическая эффективность в 1-й группе была статистически значимо выше, чем в контрольной группе.

Таблица 2. Характеристика клинической картины пациентов с конъюнктивитами в баллах на 3-й день терапии, n (% $\pm m$)Table 2. Clinical characteristics of patients with conjunctivitis on the third day of treatment, points, n (% $\pm m$)

Рассматриваемый параметр	1-я группа ($n=32$)	2-я группа ($n=28$)	χ^2, p
Ощущение рези в глазу:			
1 балл	5 (15,6 $\pm$ 6,4)	2 (7,1 $\pm$ 4,9)	$\chi^2=0,83; p=0,362$
2 балла	7 (21,9 $\pm$ 7,3)	7 (25,0 $\pm$ 8,2)	$\chi^2=1,9; p=0,168$
3 балла	20 (62,5 $\pm$ 8,6)	19 (67,9 $\pm$ 8,8)	$\chi^2=0,04; p=0,842$
Ощущение жжения в глазу:			
1 балл	6 (18,8 $\pm$ 6,9)	3 (10,7 $\pm$ 5,8)	$\chi^2=0,56; p=0,453$
2 балла	8 (25,0 $\pm$ 7,7)	7 (25,0 $\pm$ 8,2)	$\chi^2=0,00; p=1,0$
3 балла	18 (56,3 $\pm$ 8,8)	18 (64,3 $\pm$ 9,1)	$\chi^2=0,1; p=0,752$
Выраженность слезотечения:			
1 балл	7 (21,9 $\pm$ 7,3)	7 (25,0 $\pm$ 8,2)	$\chi^2=0,05; p=0,882$
2 балла	20 (62,5 $\pm$ 8,6)	14 (50,0 $\pm$ 9,4)	$\chi^2=0,26; p=0,607$
3 балла	5 (15,6 $\pm$ 6,4)	7 (25,0 $\pm$ 8,2)	$\chi^2=0,54; p=0,460$
Выраженность покраснения конъюнктивы:			
1 балл	9 (28,1 $\pm$ 7,9)	6 (21,4 $\pm$ 7,8)	$\chi^2=0,22; p=0,643$
2 балла	10 (31,3 $\pm$ 8,2)	10 (35,7 $\pm$ 9,1)	$\chi^2=0,07; p=0,796$
3 балла	13 (40,6 $\pm$ 8,7)	12 (42,9 $\pm$ 9,4)	$\chi^2=0,01; p=0,911$

Таблица 3. Характеристика клинической картины пациентов с конъюнктивитами в баллах на 5-й день терапии, n (% $\pm m$)Table 3. Clinical characteristics of patients with conjunctivitis on the fifth day of treatment, points, n (% $\pm m$)

Рассматриваемый параметр	1-я группа ($n=32$)	2-я группа ($n=28$)	χ^2, p
Ощущение рези в глазу:			
0 баллов	5 (15,6 $\pm$ 6,4)*	0*	$\chi^2=4,10; p=0,043$
1 балл	12 (37,5 $\pm$ 8,6)	11 (39,3 $\pm$ 9,2)	$\chi^2=0,01; p=0,925$
2 балла	10 (31,3 $\pm$ 8,2)	7 (25,0 $\pm$ 8,2)	$\chi^2=0,16; p=0,688$
3 балла	5 (15,6 $\pm$ 6,4)	10 (35,7 $\pm$ 9,1)	$\chi^2=1,92; p=0,166$
Ощущение жжения в глазу:			
0 баллов	5 (15,6 $\pm$ 6,4)*	0*	$\chi^2=4,1; p=0,043$
1 балл	9 (28,1 $\pm$ 7,9)	10 (35,7 $\pm$ 9,1)	$\chi^2=0,21; p=0,650$
2 балла	10 (31,3 $\pm$ 8,2)	10 (35,7 $\pm$ 9,1)	$\chi^2=0,07; p=0,796$
3 балла	8 (25,0 $\pm$ 7,7)	8 (28,6 $\pm$ 8,5)	$\chi^2=0,06; p=0,813$
Выраженность слезотечения:			
0 баллов	12 (37,5 $\pm$ 8,6)*	0*	$\chi^2=9,16; p=0,002$
1 балл	20 (62,5 $\pm$ 8,6)	20 (71,4 $\pm$ 8,5)	$\chi^2=0,11; p=0,744$
2 балла	0*	4 (14,3 $\pm$ 6,6)*	$\chi^2=4,27; p=0,039$
3 балла	0*	4 (14,3 $\pm$ 6,6)*	$\chi^2=4,27; p=0,039$
Выраженность покраснения конъюнктивы:			
0 баллов	5 (15,6 $\pm$ 6,4)*	0*	$\chi^2=4,1; p=0,043$
1 балл	16 (50,0 $\pm$ 8,8)	17 (60,7 $\pm$ 9,2)	$\chi^2=0,2; p=0,654$
2 балла	10 (31,3 $\pm$ 8,2)	9 (32,1 $\pm$ 8,8)	$\chi^2=0,0; p=0,957$
3 балла	1 (3,1 $\pm$ 3,1)	2 (7,1 $\pm$ 4,9)	$\chi^2=0,46; p=0,499$

Примечание. * — $p \leq 0,05$.

Обсуждение

Согласно имеющимся данным литературы, опубликованным результатам проведенных исследований эффективность Офтальмоферона в лечении вирусных конъюнктивитов различной этиологии не вызывает сомнений [1, 2, 5, 8, 9, 23]. Однако возможность использования препарата у коморбидных пациентов, в частности у иммунокомпрометированных больных с ВИЧ-инфекцией и туберкулезом, при наличии у них вирусного поражения глаз

ранее не оценивалась, что подтверждает актуальность данного исследования. Полученные результаты не стали исключением: наблюдалась высокая эффективность препарата Офтальмоферон в комплексной терапии конъюнктивитов смешанной этиологии у иммунокомпрометированных лиц. В опытной (1-й) группе субъективная симптоматика (ощущение рези и жжения в глазу) была купирована в 71,9% наблюдений, а объективные симптомы (покраснение конъюнктивы) по истечении 7 дней терапии полностью отсутствовали у 78,1% пациентов. В контроль-

Таблица 4. Характеристика клинической картины пациентов с конъюнктивитами в баллах на 7-й день терапии, n (% $\pm m$)
Table 4. Clinical characteristics of patients with conjunctivitis on the seventh day of treatment, points, n (% $\pm m$)

Рассматриваемый параметр	1-я группа ($n=32$)	2-я группа ($n=28$)	χ^2 , p
Ощущение рези в глазу:			
0 баллов	23 (71,9 $\pm$ 7,9)	12 (42,9 $\pm$ 9,4)	$\chi^2=1,39$; $p=0,238$
1 балл	9 (28,1 $\pm$ 7,9)	11 (39,3 $\pm$ 9,2)	$\chi^2=0,42$; $p=0,519$
2 балла	0*	5 (17,9 $\pm$ 7,2)*	$\chi^2=5,25$; $p=0,022$
3 балла	0	0	—
Ощущение жжения в глазу:			
0 баллов	23 (71,9 $\pm$ 7,9)	21 (75,0 $\pm$ 8,2)	$\chi^2=0,01$; $p=0,915$
1 балл	9 (28,1 $\pm$ 7,9)	10 (35,7 $\pm$ 9,1)	$\chi^2=0,21$; $p=0,650$
2 балла	0*	7 (25,0 $\pm$ 8,2)*	$\chi^2=7,15$; $p=0,008$
3 балла	0	0	—
Выраженность слезотечения:			
0 баллов	23 (71,9 $\pm$ 7,9)	10 (35,7 $\pm$ 9,1)	$\chi^2=2,36$; $p=0,125$
1 балл	9 (28,1 $\pm$ 7,9)	13 (46,4 $\pm$ 9,4)	$\chi^2=0,99$; $p=0,319$
2 балла	0*	4 (14,3 $\pm$ 6,6)*	$\chi^2=4,27$; $p=0,039$
3 балла	0	1 (3,6 $\pm$ 3,5)	$\chi^2=1,12$; $p=0,289$
Выраженность покраснения конъюнктивы:			
0 баллов	25 (78,1 $\pm$ 7,3)*	8 (28,6 $\pm$ 8,5)*	$\chi^2=4,51$; $p=0,034$
1 балл	7 (21,9 $\pm$ 7,3)	10 (35,7 $\pm$ 9,1)	$\chi^2=0,78$; $p=0,376$
2 балла	0*	8 (28,6 $\pm$ 8,5)*	$\chi^2=8,06$; $p=0,005$
3 балла	0	2 (7,1 $\pm$ 0,0)	$\chi^2=2,2$; $p=0,138$

Примечание. * — $p < 0,05$.

ной (2-й) группе объективные симптомы были купированы только у 42,9% пациентов, субъективные — лишь у 28,6% пациентов.

Заключение

Использование отечественного комбинированного лекарственного препарата Офтальмоферон для лечения конъюнктивита смешанной этиологии у ВИЧ-позитивных пациентов с туберкулезом органов дыхания позволяет достичь быстрого купирования субъективных и объективных симптомов конъюнктивита, несмотря на сниженный иммунный статус данной когорты больных. Переносимость пре-

парата оценена пациентами как хорошая, побочные эффекты врачом не были выявлены, отказа больных от использования глазных капель Офтальмоферон в процессе лечения конъюнктивитов не поступало.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: А.М., Н.Б.
Сбор и обработка материала: Е.Н., Н.Х., С.С.
Статистическая обработка: М.М.
Написание текста: Н.Б., М.М.
Редактирование: А.М., К.Н., Д.Т.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare that there is no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Воробьева И. Роль Офтальмоферона в лечении вирусного поражения глаз у пациентов с диабетической ретинопатией при сахарном диабете типа 2 (обзор литературы). *Врач*. 2018;29(10):25-30. Vorobyeva I. The role of Ophthalmoferon in the treatment of viral eye diseases in type 2 diabetes patients with diabetic retinopathy (literature review). *Vrach*. 2018;29(10):25-30 (In Russ.). <https://doi.org/10.29296/25877305-2018-10-08>
- Майчук Д.Ю., Майчук Ю.Ф. «Офтальмоферон» — 15 лет широкого применения в лечении и профилактике инфекционных заболеваний глаза. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2017;(1):82-100. Maychuk DYu, Maychuk YuF. Ophthalmoferon — 15 years of widespread use in the treatment and prevention of infectious eye diseases. *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obucheniye*. 2017;(1):82-100 (In Russ.).
- Майчук Ю.Ф. Конъюнктивиты. Современная лекарственная терапия. М.: Тега; 2014. Maychuk YuF. *Konyunktivity. Sovremennaya lekarstvennaya terapiya* [Conjunctivitis. Modern medical therapy]. Moscow: Tega; 2014 (In Russ.).
- Передерий В.А. Глазные болезни. Полный справочник. М.: Эксмо; 2008. Perederij VA. *Glaznye bolezni. Polnyj spravochnik* [Eye diseases. Complete reference]. Moscow: Eksmo; 2008 (In Russ.).
- Пономарева М.Н., Гнатенко Л.Е., Сахарова С.В., Савина Е.Е. Офтальмологические проявления при ВИЧ-инфекции (клинический случай). *Медицинская наука и образование Урала*. 2018;(1):109-113. Ponomareva MN, Gnatenko LE, Saharova SV, Savina EE. Ophthalmic manifestations in HIV infection (clinical case). *Meditsinskaya nauka i obrazovanie Urala*. 2018;(1):109-113 (In Russ.).
- Хижняк Т.В., Астахов Ю.С., Ряхманова А.Г. Структура заболеваний глаз в зависимости от стадии ВИЧ-инфекции. *Офтальмологические ведомости*. 2009;(2):15-19. Khijniak TV, Astakhov YuS, Rakhmanova AG. Ophthalmic involvement associated with the stage of HIV-infection. *Oftalmologicheskie vedomosti*. 2009;(2):15-19 (In Russ.).
- Майчук Ю.Ф. Офтальмоферон. Опыт расширения области применения при глазных заболеваниях. М.; 2012.

- Maychuk YuF. *Ofthal'moferon. Opyt rasshireniya oblasti primeneniya pri glaznykh zabolevaniyakh*. M.: 2012. (In Russ.).
8. Нестерова К.И., Нестерова А.А. Эффективность топической антигистаминной монотерапии при манифестации сезонного аллергического ринита. *Вестник оториноларингологии*. 2015;(4):77-80.
 9. Nesterova KI, Nesterova AA. The effectiveness of topical antihistamine monotherapy in the patients with the manifestations of seasonal allergic rhinitis. *Vestnik otorinolaringologii*. 2015;(4):77-80. (In Russ.).
 9. Трухан Д.И., Федотова О.И., Пилипенко А.В., Тимченко Т.С., Симонцева А.А., Багшшева Н.В., Мордык А.В., Голошубина В.В., Моисеева М.В. Опыт применения препарата «Аллергоферон» при укусах насекомых. *Эффективная фармакотерапия*. 2020;(8):10-17.
 10. Trukhan DI, Fedotova OI, Piliipenko AV, Timchenko TS, Simonseva AA, Bagisheva NV, Mordyk AV, Goloshubina VV, Moiseeva MV. The experience of the medication Allergoferon in the treatment of insect bites. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2020;(8):10-17. (In Russ.). <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2020-16-8-10-17>
 10. Сузов А.В., Заспина А.Г. Опыт применения лекарственного препарата «Интерферон альфа-2b» в сочетании с «Лоратадином» в виде геля для местного и наружного применения в комплексной терапии аллергических заболеваний глаз. *Офтальмология*. 2014;11(1):62-65.
 11. Surov AV, Zaspina AG. Complex treatment of allergic eye diseases using interferon alpha-2b and loratadine gel for topical and external use. *Ofthal'mologiya = Ophthalmology in Russia*. 2014;11(1):62-65. (In Russ.). <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2014-1-62-65>
 11. Надей Е.В., Совадкин В.И., Нестерова К.И., Гольяпин В.В. Эффективность комбинированной противовоспалительной терапии и аллергенспецифической иммунотерапии коморбидной аллергической бронхолегочной астмы: одноклассный дисперсионный анализ. *Folia Otorhinolaryngologica et Pathologicae Respiratoriae*. 2018;24(3):87-95.
 12. Nadey EV, Sovalkin VI, Nesterova KI, Golyapin VV. Efficiency of combined anti-inflammatory therapy and allergen specific immunotherapy of comorbidity allergic bronchial asthma: one-factor dispersion analysis. *Folia Otorhinolaryngologica et Pathologicae Respiratoriae*. 2018;24(3):87-95. (In Russ.).
 12. Аллергология. Федеральные клинические рекомендации. Под ред. Хайтова Р.М., Ильяна Н.И. М.: Фармарус Принт Медиа; 2014.
 13. Haitov RM, Il'in NI, eds. *Allergologiya. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii* [Allergology. Federal clinical guidelines]. Moscow: Farmarus Print Media; 2014. (In Russ.).
 13. Мордык А.В., Багшшева Н.В., Трухан Д.И., Моисеева М.В., Нестерова К.И., Небесная Е.Ю., Бахшшева Л.И., Казариков Н.И., Казарикова В.Е., Ароян А.Р., Батинцева Т.Л., Антропова В.В. Профилактика и лечение острой респираторной вирусной инфекции у пациентов с впервые выявленным туберкулезом легких. *Инфекционные болезни*. 2020;18(3):167-177.
 14. Mordyk AV, Bagisheva NV, Trukhan DI, Moiseeva MV, Nesterova KI, Nebesnaya EYu, Bakhshieva LI, Kazarikov NI, Kazarikova VE, Aroyan AR, Batishcheva TL, Antropova VV. Prevention and treatment of Acute Respiratory Viral Infections in patients with first-time tuberculosis. *Infektsionnye bolezni*. 2020;18(3):167-177. (In Russ.). <https://doi.org/10.20953/1729-9225-2020-3-167-177>
 14. Сузов А.В., Коржиков С.В. К вопросу о профилактике инфекционных осложнений глаз после эксимерлазерных операций. *Медицинский альманах*. 2015;1(36):99-101.
 15. Surov AV, Korjakov SV. On the issue of prevention of infectious complications of the eyes after excimer laser operations. *Meditsinskij al'manah*. 2015;1(36):99-101. (In Russ.).
 15. Чернакова Г.М., Клешиева Е.А., Овсянко А.А. Современная терапия вирусных инфекций глаз. *Ремедиум Приволжье*. 2014;4(124):1-33.
 16. Chernakova GM, Kleshcheva EA, Ovsjanko AA. Modern therapy of viral eye infections. *Remedium Privolzh'e*. 2014;4(124):1-33. (In Russ.).
 16. Кононов А.В., Ливзан М.А. Медицина, основанная на доказательствах, в практике врача-патолога. *Сибирский Консилиум*. 2002;(2):18-22.
 17. Kononov AV, Livzan MA. Evidence-based medicine in the practice of a pathologist physician. *Sibirskij Konsilium*. 2002;(2):18-22. (In Russ.).
 17. Скорняков С.Н., Шульгина М.В., Ариэль Б.М., Баласанян Г.С., Вахрушева Д.В., Владимиров А.В. Клинические рекомендации по этиологической диагностике туберкулеза. *Медицинский альманах*. 2014;(3):39-58.
 18. Skornjakov SN, Shul'gina MV, Arijel' BM, Balasanjanc GS, Vahrusheva DV, Vladimirov AV. Clinical practice guidelines for the etiological diagnosis of tuberculosis. *Meditsinskij al'manah*. 2014;(3):39-58. (In Russ.).
 18. Фтизиатрия. Национальные клинические рекомендации. Под ред. П.К. Яблонского М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015.
 19. Jablonskiy PK, ed. *Ftiziatrija. Nacional'nye klinicheskie rekomendatsii* [Phthisiology. National clinical guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media; 2015. (In Russ.).
 19. Фтизиатрия. Национальное руководство. Под ред. М.Н. Перельмана, М.: ГЭОТАР-Медиа; 2007.
 20. Perel'man MI, ed. *Ftiziatrija. Nacional'noe rukovodstvo* [Phthisiology. National guideline]. Moscow: GEOTAR-Media; 2007. (In Russ.).
 20. Slogotskaya LV, Bogorodskaya E, Ivanova D, Makarova M, Guntupova L, Litvinov V, Seltsovsky P, Kudlay DA, Nikolenko N. Sensitivity and specificity of new skin test with recombinant protein CFP10-ESAT6 in patients with tuberculosis and individuals with non-tuberculosis diseases. *Eur Respir J*. 2013;42(57):1995.
 21. Slogotskaya LV, Bogorodskaya E, Semichichina O, Ivanova D, Nikitina G, Litvinov V, Seltsovsky P, Kudlay DA, Nikolenko N, Borisov S. Effectiveness of tuberculosis detection using a skin test with allergen recombinant (CFP10-ESAT-6) in children. *Eur Respir J*. 2015;46(59):4524.
 22. Кудлай Д.А., Старшинова А.А., Довгалюк И.Ф. Аллерген туберкулезный рекомбинантный: 10-летний опыт применения теста у детей и подростков в Российской Федерации (данные метаанализа). *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2020;99(3):121-129.
 23. Kudlay DA, Starshinova AA, Dovgalyuk IF. Recombinant tuberculosis allergen: 10 years of experience with the test in children and adolescents in the Russian Federation (meta-analysis data). *Pediatrics. Zhurnal im. G.N. Speranskogo*. 2020;99(3):121-129. (In Russ.). <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2020-99-3-121-129>
 23. Пузырева Л.В., Сафонов А.Д., Лебедев О.И., Мордык А.В. Туберкулез глаз. *Вестник офтальмологии*. 2016;132(3):103-107.
 24. Puzyreva LV, Safonov AD, Lebedev OI, Mordyk AV. Ocular tuberculosis. *Vestnik oftalmologii*. 2016;132(3):103-107. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/oftalma20161323103-107>
 24. Дринкина О.М., Ливзан М.А., Мартынов А.И., Моисеев С.В., Николаев Н.А., Скиренко Ю.П. Первый Российский консенсус по количественной оценке приверженности к лечению: основные положения, алгоритмы и рекомендации. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2018;13(1-2):259-271.
 25. Drapkina OM, Livzan MA, Martynov AI, Moiseev SV, Nikolaev NA, Skirdenko YuP. The first Russian expert consensus on the quantitative evaluation of the treatment adherence: pivotal issues, algorithms and recommendations. *Meditsinskij vestnik Severnogo Kavkaza*. 2018;13(1-2):259-271. (In Russ.). <https://doi.org/10.14300/mnnc.2018.13039>

Поступила 26.05.2021

Received 26.05.2021

Принята к печати 22.06.2021

Accepted 22.06.2021

Возможности повышения переносимости контактной коррекции при кератоконусе (клиническое наблюдение)

© Т.С. МИТИЧКИНА¹, Г.В. ВОРОНИН^{1,2}, Л.Р. БУНЯТОВА², А.Э. АСЛАМАЗОВА²

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней», Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Оптическая коррекция кератоконуса (КК) предполагает одновременное решение двух задач: устранение миопического дефокуса и иррегулярного астигматизма. С позиций решения последней задачи методом первого выбора оптической коррекции КК следует считать жесткие контактные линзы (ЖКЛ). ЖКЛ остаются наиболее эффективным средством оптической коррекции рефракционных нарушений, индуцированных КК. Несмотря на это, следует отметить не всегда соответствующую результатам приверженность пациентов этому методу коррекции. Чаще всего ограничения в применении ЖКЛ при КК обусловлены так называемой непереносимостью коррекции. Термин «непереносимость коррекции» следует рассматривать как собирательный и объединяющий комплекс потенциальных субъективных симптомов и клинических проявлений, которые ограничивают возможности использования того или иного метода оптической коррекции. В приведенном клиническом наблюдении субъективный дискомфорт при ношении линз удалось практически исключить за счет изменения дизайна линзы и перехода с роговичных ЖКЛ на склеральные. Вторая проблема была обусловлена клиническими проявлениями гипоксии роговицы (рост новообразованных сосудов в лимбальной зоне роговицы), и попытки ее решения были связаны с улучшением слезопродукции и повышением кислородопроницаемости материала ЖКЛ. Отмеченную стабилизацию роста новообразованных сосудов следует рассматривать как положительный (хотя и нуждающийся в динамической оценке) результат указанных лечебных мероприятий.

Ключевые слова: кератоконус, контактная коррекция, склеральные контактные линзы.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Митичкина Т.С. — e-mail: t.mitichkina@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8124-4001>

Воронин Г.В. — <https://orcid.org/0000-0002-5769-6593>

Бунятова Л.Р. — <https://orcid.org/0000-0002-3517-4348>

Асламазова А.Э. — <https://orcid.org/0000-0002-8713-3356>

Автор, ответственный за переписку: Митичкина Т.С. — e-mail: t.mitichkina@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Митичкина Т.С., Воронин Г.В., Бунятова Л.Р., Асламазова А.Э. Возможности повышения переносимости контактной коррекции при кератоконусе (клиническое наблюдение). *Вестник офтальмологии*. 2021;137(4):90–97.
<https://doi.org/10.17116/oftalma202113704190>

Possibilities of increasing contact lens tolerance in keratoconus (a clinical case study)

© T.S. MITICHKINA¹, G.V. VORONIN^{1,2}, L.R. BUNYATOVA², A.E. ASLAMAZOVA²

¹Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russia;

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

ABSTRACT

Optical correction of keratoconus (KC) is intended to simultaneously solve two tasks: elimination of myopic defocus and irregular astigmatism. In terms of the latter, hard contact lenses (HCL) should be considered as the first-choice method for optical correction of KC. HCL are currently the most effective means of optical correction of refractive errors induced by KC. Despite this, it should be noted that adherence of patients to this method of correction does not always correspond to results. Most often, limitations of HCL use in KC are associated with the so-called intolerance of correction. The term «correction intolerance» should be considered as a general complex of potential subjective symptoms and clinical manifestations that limit the possibility of using a particular method of optical correction. In this clinical observation, subjective discomfort when wearing lenses was practically eliminated by changing the design of the lens and switching from corneal to scleral HCL. The second problem was caused by clinical manifestations of corneal hypoxia (growth of newly formed vessels in the limbal region of the cornea) and attempts to solve it were associated with improved tear production and increased oxygen permeability of the material HCL are made of. The observed stabilization of the growth of newly formed vessels should be considered as a positive (although in need of dynamic evaluation) result of these therapeutic measures.

Keywords: keratoconus, contact correction, scleral contact lenses.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Mitichkina T.S. — e-mail: t.mitichkina@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8124-4001>

Voronin G.V. — <https://orcid.org/0000-0002-5769-6593>

Bunyatova L.R. — <https://orcid.org/0000-0002-3517-4348>

Aslamazova A.E. — <https://orcid.org/0000-0002-8713-3356>

Corresponding author: Mitichkina T.S. — e-mail: t.mitichkina@mail.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Mitichkina TS, Voronin GV, Bunyatova LR, Aslamazova AE. Possibilities of increasing contact lens tolerance in keratoconus (a clinical case study). *The Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii*. 2021;137(4):90–97. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/oftalma202113704190>

Кератоконус (КК) — наиболее распространенная форма первичной прогрессирующей дистрофии роговицы. Структурные изменения роговицы при КК характеризуются ее истончением, нарушением прозрачности и деформацией, условно сравнимой с конусом, а функциональные — усилением рефракции и нарушением регулярности оптических свойств, что клинически проявляется сдвигом рефракции в сторону миопии и иррегулярным астигматизмом. При этом в начальных и даже развитых стадиях заболевания полноценная зрительная реабилитация пациентов в течение достаточно длительного периода времени связана именно с коррекцией указанных индуцированных рефракционных нарушений.

Оптическая коррекция КК предполагает одновременное решение двух задач: устранение миопического дефокуса и иррегулярного астигматизма. С позиций решения последней задачи методом первого выбора оптической коррекции КК следует считать жесткие контактные линзы (ЖКЛ). Исторически совершенствование контактной коррекции КК с помощью ЖКЛ проходило в двух основных направлениях: 1) улучшение качества подбора за счет конструкции (дизайна) ЖКЛ (включая диаметр и геометрию внутренней поверхности) с учетом топографических особенностей роговицы; 2) снижение гипоксии роговицы в результате повышения газопроницаемости материала линзы [1–4].

В зависимости от стадии КК применяют ЖКЛ различного дизайна. При подборе роговичных ЖКЛ часто используют многокривизной дизайн, при котором осевой зазор края, общий диаметр, диаметр оптической зоны, оптическая сила линзы изменяются одновременно с радиусом оптической зоны [1, 5]. Эффективность адаптации ЖКЛ во многом зависит от стадии КК: при выраженной эктазии (II–IV стадии по классификации Amsler) роговичные ЖКЛ не всегда обеспечивают стабильную «посадку» на роговице, что, в свою очередь, снижает их переносимость [6, 7]. В последние годы определенный прогресс в контактной коррекции КК связывают с внедрением в клиническую практику склеральных газопроницаемых ЖКЛ, зоной опоры (контакта с глазной поверхностью) которых является только бульбарная конъюнктива, в то время как роговица и зона лимба остаются

условно интактными за счет слезного зазора [8, 9]. При этом так называемую сагиттальную глубину контактной линзы регулируют в соответствии с уровнем элевации роговицы, что позволяет успешно подбирать данный тип ЖКЛ в развитых стадиях КК, сопровождающихся существенными изменениями кривизны передней поверхности роговицы [6, 7, 10, 11].

Приводим клиническое наблюдение, которое, на наш взгляд, иллюстрирует современные возможности контактной коррекции КК.

Пациент К., 27 лет, обратился в ФГБНУ «НИИ глазных болезней» в мае 2016 г. для решения вопроса о контактной коррекции. Диагноз: КК обоих глаз II–III стадии по классификации Amsler (код по МКБ-10 — H18.6).

При биомикроскопии выявлена конусовидная деформация роговицы с истончением в центральной зоне, более выраженной на левом глазу, на котором, кроме этого, отмечены микрострии и кольцо Флейшера.

Острота зрения:

правого глаза = 0,33 sph + 1,0^D cyl – 5,0^D ax 90° = 0,66;

левого глаза = 0,1 cyl – 5,0^D ax 100° = 0,5.

Диагноз КК подтвержден результатами топографического исследования кривизны и толщины роговицы (рис. 1, 2; табл. 1, 2), полученными с помощью приборов Corneal Topography by Shin-NipponCT-1000 (Shin Nippon, Япония) и Oculus Pentacam HR (Oculus, Германия).

Как известно, для подтверждения КК наиболее часто используется индекс Рабиновича (*I-S*) — разница в преломляющей силе роговицы в зонах на 3 мм выше и ниже центра. Положительные значения индекса указывают на укручение нижней части роговицы, отрицательные — на укручение верхней части роговицы. Значение *I-S* более 1,2 дптр, как правило, является признаком КК.

Индекс асферичности (*Q*) отражает увеличение или уменьшение кривизны роговицы на средней периферии и в норме равен 0,26. Чем больше выражено укручение на средней периферии, тем выше значения индекса.

Индекс асимметрии наиболее крутых радиальных осей (Skew of Steepest Radial Axes, SRAX) — угол между наиболее крутым полумеридианом выше

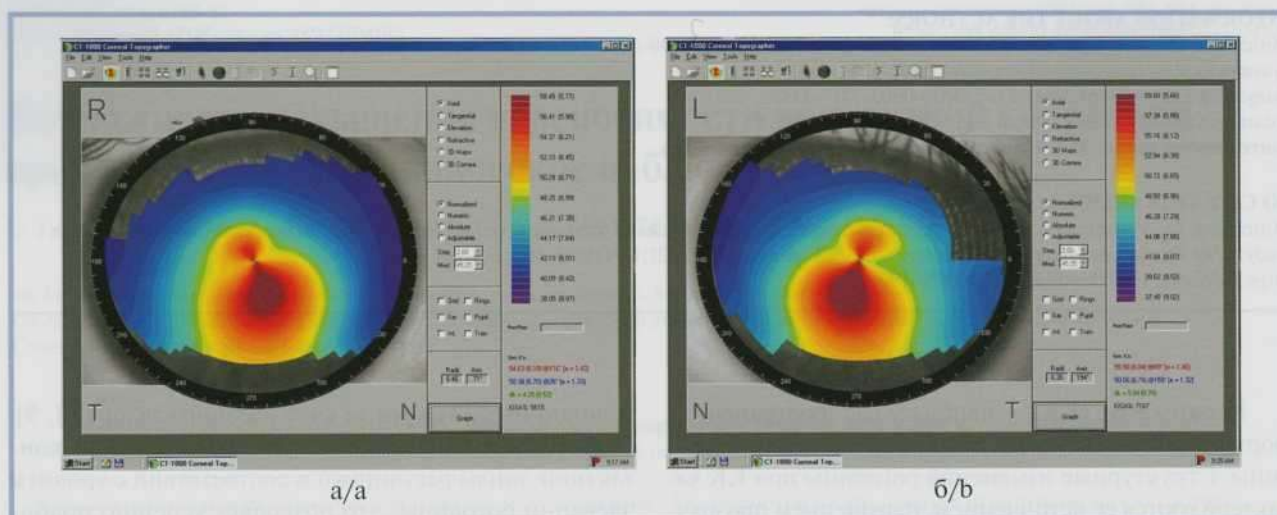


Рис. 1. Компьютерная видеокератотопограмма передней поверхности роговицы правого (а) и левого (б) глаза (объяснение в тексте).
Fig. 1. Computerized corneal video-topography of the anterior corneal surface of the right (a) and left (b) eye (see text for explanation).

Таблица 1. Значения различных рефракционных индексов, характеризующих КК у пациента К.

Table 1. Various refractive indices characterizing KC, patient K.

Индексы ВКТ и значения кератометрии	Правый глаз	Левый глаз
Индекс Рабиновича (I-S)	9,88	10,66
Индекс асферичности (Q)	1,78	1,73
Индекс асимметрии наиболее крутых радиальных осей (SRAX)	64°	55°
Индекс KISA%	5614	7167
K ₁	54,63 (6,18) 116°	55,90 (6,04) 69°
K ₂	50,38 (6,70) 26°	50,06 (6,74) 159°
Величина астигматизма	4,25 ^D	5,84 ^D

Примечание. K₁ — значения крутого меридиана, K₂ — значения плоского меридиана.

Таблица 2. Значения различных индексов, характеризующих особенности передней поверхности роговицы у пациента К.

Table 2. Various indices characterizing the anterior corneal surface, patient K.

Индексы	Правый глаз	Левый глаз
ISV	104	116
IVA	0,86	1,11
KI	1,29	1,36
CKI	1,13	1,12
IHA	87,2	33,6
IHD	0,147	0,195
RMin	5,30	5,27

и ниже горизонтальной оси, который вычитается из 180. Значение SRAX более 21° может быть признаком КК.

Индекс KISA% вычисляют на основании данных величины роговичного астигматизма, кератометрии в центральной зоне роговицы, значений индекса I-S и индекса SRAX. Величину данного индекса от 60 до 100% расценивают как подозрение на КК, значения более 100% характерны для клинических проявлений КК.

При обследовании пациента на приборе Corneal Topography by Shin-NipponCT-1000 выявлен типич-

ный паттерн КК в виде локального укручения роговицы ниже горизонтальной оси (см. рис. 1, а, б). Значения различных индексов, представленные в табл. 1, подтверждают диагноз КК в данном клиническом наблюдении.

Сканирующий проекционный кератотопограф Oculus Pentacam HR позволяет оценить так называемую элевацию передней и задней поверхности роговицы, диагностически значимые признаки КК. К основным индексам, получаемым с помощью этого прибора, относят:

— ISV (Index of Surface Variance — индекс отклонения поверхности) — отклонение кривизны от средних значений;

— IVA (Index of Vertical Asymmetry — индекс вертикальной асимметрии) — значение симметрии кривизны в зонах над и под горизонтальной осью;

— KI (Keratoconus Index — индекс кератоконуса) — повышается при наличии КК;

— CKI (Center Keratoconus Index — индекс центрального кератоконуса) — повышается при наличии изменений, характерных для КК, в центральной зоне роговицы;

— IHA (Index of Height Asymmetry — индекс асимметрии вершины/коэффициент вертикальной асим-

метрии) — позволяет оценить симметрию относительно горизонтальной оси;

— IHD (Index of Height Decentration — индекс смещения вершины относительно центра / коэффициент смещения центра высоты) — отображает уровень вертикального смещения вершины КК, рассчитывается по результатам анализа Фурье;

— RMin (Minimum Sagittal Curvature — минимальная сагиттальная кривизна) — характеризует величину минимального радиуса роговицы.

Данные индексов, описывающих особенности передней поверхности роговицы в зоне 8 мм, указывают на наличие в данной клинической ситуации КК II—III стадии (см. табл. 2).

Первоначально пациенту были подобраны роговичные газопроницаемые ЖКЛ из материала Boston XO Dk (показатель кислородопроницаемости $Dk=130$) со следующими параметрами:

для правого глаза: sph $-6,0^D$; R1=7,0 мм; R2=7,6 мм; R3=9,0 мм; Ø 9,3 мм;

для левого глаза: sph $-6,5^D$; R1=7,0 мм; R2=7,6 мм; R3=8,9 мм; Ø 9,3 мм.

После адаптации к линзам острота зрения правого и левого глаза составила 1,0 и 0,7—0,8 соответственно.

Результаты флюоресцеиновой пробы (равномерное распределение и прохождение красителя в область вершины КК при мигании) свидетельствовали об удовлетворительной посадке линзы (рис. 3).

Несмотря на положительные результаты подбора ЖКЛ с указанными параметрами, уже в начальном периоде ношения линз пациент предъявлял жалобы на чувство дискомфорта, причиной которого, по данным осмотра, могло быть ощущение края ЖКЛ, связанное с необходимой подвижностью линзы. С учетом высокого функционального эффекта контактной коррекции было принято решение о переходе на склеральные газопроницаемые ЖКЛ. Первоначально были подобраны ЖКЛ OKV-RGP Onefit из материала Contamac Optimum Extra (показатель кислородопроницаемости $Dk=100$) со следующими параметрами:

для правого глаза: sph $-3,25^D$; R=7,7 мм; Ø14,9 мм; XLC (60 микрон дополнительного лимбального клиренса);

для левого глаза: sph $-3,0^D$; R=7,6 мм; Ø14,9 мм; XLC (60 микрон дополнительного лимбального клиренса).

Острота зрения обоих глаз составила 0,8. При флюоресцеиновой пробе отмечено равномерное распределение флюоресцеина под линзами (рис. 4). Результаты флюоресцеиновой пробы были подтверждены данными оптической когерентной томографии переднего сегмента глаза, которые свидетельствовали о наличии равномерного слезного зазора между задней поверхностью линзы и роговицей (рис. 5).

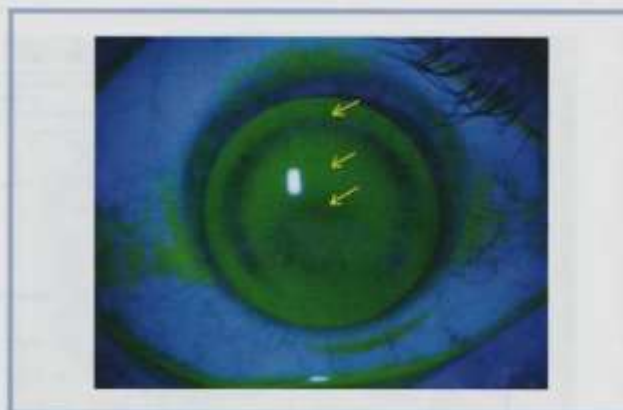


Рис. 3. Биомикроскопическая картина флюоресцеиновой пробы на правом глазу после подбора трехрадиусной роговичной ЖКЛ (стрелками указаны зоны прокрашивания флюоресцеином).

Fig. 3. Biomicroscopy of the fluorescein probe of the right eye after the fitting of tri-curve corneal HCL (arrows indicate areas stained with fluorescein).



Рис. 4. Биомикроскопическая картина флюоресцеиновой пробы на правом глазу после подбора склеральной ЖКЛ OKV-RGP Onefit (объяснение в тексте).

Fig. 4. Biomicroscopy of the fluorescein probe of the right eye immediately after the fitting of scleral HCL OKV-RGP Onefit (see text for explanation).

Несмотря на удовлетворительную субъективную переносимость подобранных склеральных ЖКЛ, в процессе динамического наблюдения в срок 6—8 мес после начала ношения были отмечены явления неоваскуляризации в лимбальной зоне роговицы, которые были расценены как косвенные признаки гипоксии роговицы (рис. 6). Последующие мероприятия, направленные на улучшение переносимости ЖКЛ, проводили в двух направлениях, одно из которых было связано с оценкой слезопродукции, а другое — с повышением кислородопроницаемости материала ЖКЛ.

Были проанализированы показатели суммарной слезопродукции, времени разрыва слезной пленки и исследован липидный слой слезной пленки с помощью таскопии. Суммарная слезопродукция (проба Ширмера) правого и левого глаза (27 и 26 мм соответственно) находилась в пределах нормы, а время разрыва слезной пленки (проба Норна, 8 и 9 с соответственно) оказалось ниже нормы. При исследовании липидного слоя прекорнеальной слезной пленки



Рис. 5. Результаты оптической когерентной томографии переднего сегмента правого (а) и левого (б) глаза. Передняя поверхность склеральной ЖКЛ и слезный зазор обозначены одной и двумя стрелками соответственно (объяснение в тексте).

Fig. 5. OCT images of the anterior segment of the right (a) and left (b) eye.

The anterior surface of the scleral HCL and tear gap are indicated by one and two arrows, respectively (see text for explanation).

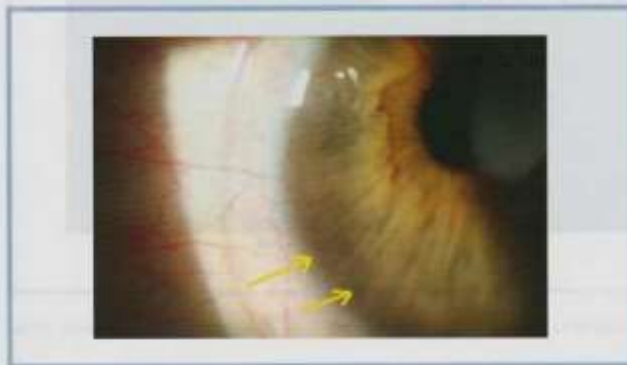


Рис. 6. Биомикроскопическая картина неоваскуляризации в лимбальной зоне роговицы правого глаза на фоне ношения склеральных ЖКЛ (новообразованные сосуды обозначены стрелками).

Fig. 6. Biomicroscopy of neovascularization of the limbal region of the cornea in the right eye associated with use of scleral HCL (newly formed vessels are indicated by arrows).

с помощью метода тиаскопии и компьютерной программы LacRima был проведен количественный анализ интерференционной картины липидного слоя слезной пленки. Результат представлен в виде диаграммы, в которой высота каждого столбца соответствует величине относительной площади исследуемой зоны (в процентах) с определенной толщиной слезной пленки: h/d (зона неопределенности, где толщина слезной пленки очень мала, компьютерный анализ невозможен); 0,07—0,13; 0,13—0,27; 0,27—0,5; >0,5 мкм. При сравнении диаграмм распределения толщины липидного слоя прекоorneальной слезной пленки по площади исследуемой зоны правого и левого глаза с нормой было выявлено уменьшение доли относительной площади с большей толщиной (0,13—0,27; 0,27—0,5; >0,5 мкм; рис. 7). Кроме этого, отмечена неравномерность липидного слоя слезной пленки (рис. 8).

Полученные данные (уменьшение времени разрыва пленки и изменения липидного слоя преко-

orneальной слезной пленки) были расценены как признаки синдрома сухого глаза, высказано предположение о возможном «участии» этих нарушений в качестве компонента гипоксии роговицы на фоне ношения контактных линз. В связи с этим была назначена местная слезозаместительная и корнеопротекторная терапия (препараты хило-комод и корнерегель). Помимо этого пациент был «переведен» на склеральные ЖКЛ из материала с большей кислородопроницаемостью ($Dk=200$) при сохранении остальных параметров линз.

Через 3 мес наблюдений явления неоваскуляризации по площади и глубине врастания сосудов в роговицу остались на прежнем уровне, при этом пробы Ширмера и Норна были в диапазоне нормальных значений.

Заключение

ЖКЛ остаются наиболее эффективным средством оптической коррекции рефракционных нарушений, индуцированных КК. Несмотря на это следует отметить не всегда соответствующую результатам приверженность пациентов этому методу коррекции. Чаще всего ограничения в применении ЖКЛ при КК обусловлены так называемой непереносимостью коррекции. Термин «непереносимость коррекции» следует рассматривать как собирательный и объединяющий комплекс потенциальных субъективных симптомов и клинических проявлений, которые ограничивают возможности использования того или иного метода оптической коррекции. В приведенном клиническом наблюдении субъективный дискомфорт при ношении линз удалось практически исключить за счет изменения дизайна линзы и перехода с роговичных ЖКЛ на склеральные. Вторая проблема была обусловлена клиническими проявлениями гипоксии ро-

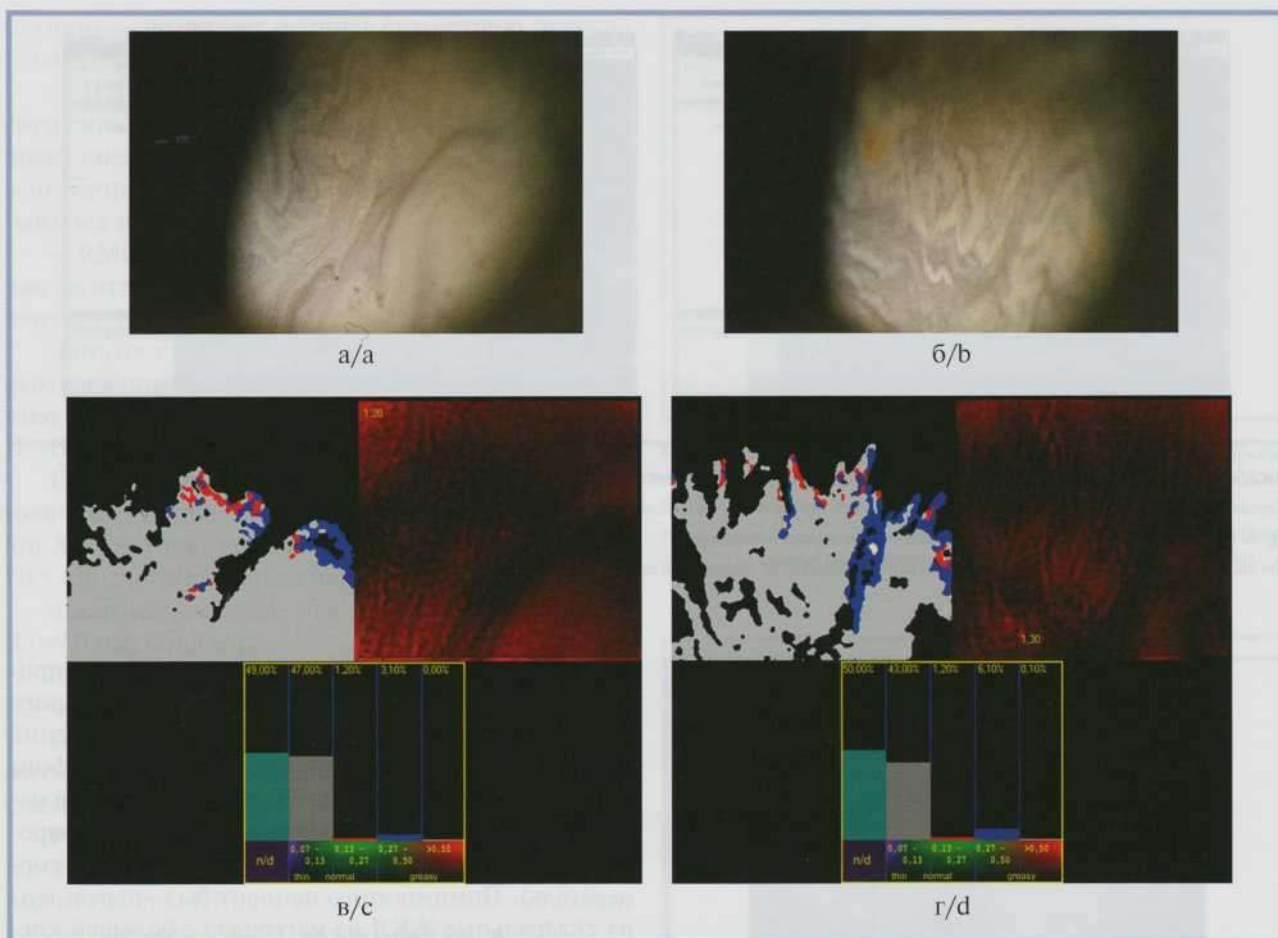


Рис. 7. Интерференционная картина и результаты количественного анализа липидного слоя правого (а, в) и левого (б, г) глаза (объяснение в тексте).

Fig. 7. Interference pattern and results of quantitative analysis of the lipid layer of the right (a, c) and left (b, d) eye (see text for explanation).

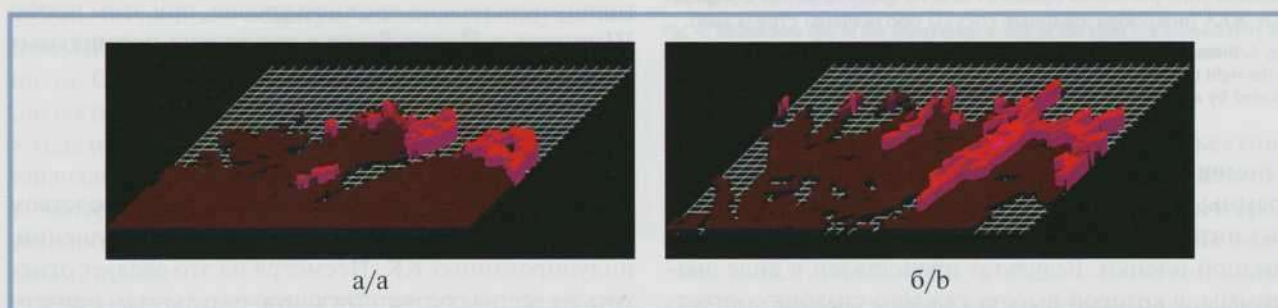


Рис. 8. Компьютерная модель, отражающая неравномерность липидного слоя прекоorneальной слезной пленки правого (а) и левого (б) глаза.

Fig. 8. Virtual model showing unevenness of the lipid layer of the precorneal tear film in the right (a) and left (b) eye.

говицы (рост новообразованных сосудов в лимбальной зоне роговицы), и попытки ее решения были связаны с улучшением слезопродукции и повышением кислородопроницаемости материала ЖКЛ. Отмеченную стабилизацию роста новообразованных сосудов следует рассматривать как положительный (хотя и нуждающийся в динамической оценке) результат указанных лечебных мероприятий.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: Т.М.
Сбор и обработка материала: Т.М., Г.В., Л.Б., А.А.
Написание текста: Т.М., Л.Б.
Редактирование: Т.М.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Дейв Т. Иррегулярные роговицы и ЖГП контактные линзы. *Вестник оптометрии*. 2003;(1):33-40.
Dev T. Irregular corneas and GLP contact lenses. *Vestnik optometrii*. 2003;(1):33-40. (In Russ.).
2. Уокер Д. Новые материалы и дизайны жестких газопроницаемых контактных линз. *Вестник оптометрии*. 2001;(5):20-28.
Uoker D. New materials and designs of rigid gas-permeable contact lenses. *Vestnik optometrii*. 2001;(5):20-28. (In Russ.).
3. Абутова Т.Д. Кератоконус. Диагностика. Классификация. Контактная коррекция зрения. В кн.: Сборник трудов офтальмологической конференции VIII Рефракция. Перспективы. Самара; 2011:56-62.
Abutova TD. The keratoconus. Diagnostics. Classification. Contact vision correction. In: *Sbornik trudov oftalmologicheskoy konferentsii VIII Refraktsiya. Perspektivy* [Proceedings of the Ophthalmological Conference VIII Refraction. Perspectives]. Samara. 2011. P. 56-62. (In Russ.).
4. Абутова Т.Д., Зеленская М.В. Контактные линзы и прогрессирование кератоконуса. *Глаз*. 2004;(4):10-13.
Abutova TD, Zelenskaya MV. Contact lenses and the progression of keratoconus. *Glaz*. 2004;(4):10-13. (In Russ.).
5. Lim N, Vogt U. Characteristics and functional outcomes of 130 patients with keratoconus attending a specialist contact lens clinic. *Eye*. 2002; 16(1): 54-59.
<https://doi.org/10.1038/sj.eye.6700061>
6. Мягков А.В., Слонимский Ю.Б., Белоусова Е.В., Митичкина Т.С., Бунитова Л.Р. Оптическая коррекция кератоконуса с помощью склеральных газопроницаемых контактных линз. *Офтальмология*. 2019;16(2): 218-224.
7. Мягков А.В. Руководство по медицинской оптике. Часть 2. Контактная коррекция зрения. М.: Апрель; 2018.;206-217, 244-253.
Myagkov AV. *Rukovodstvo po meditsinskoy optike. Chast' 2. Kontaktnaya korrektsiya zreniya* [Medical optics manual. Part 2. Contact vision correction]. M.: April; 2018:206-217, 244-253. (In Russ.).
8. Barnett M, Mannis MJ. Contact lenses in the management of keratoconus. *Cornea*. 2011;30(12):1510-1516.
<https://doi.org/10.1097/ico.0b013e318211401f>
9. Pearson RM. Comments on «Modern scleral contact lenses: a review». Letter to the Editor. *Contact Lens and Eye*. 2015;38:73-74.
<https://doi.org/10.1016/j.clae.2014.09.005>
10. Аветисов С.Э. Кератоконус: современные подходы к изучению патогенеза, диагностике, коррекции и лечению. *Вестник офтальмологии*. 2014;130(6): 37-43.
Avetisov SE. Keratoconus: modern approaches to pathogenetic studies, diagnosis, optical correction and treatment. *Vestnik oftalmologii*. 2014;130(6): 37-43. (In Russ.).
11. Новиков С.А., Рейтзюв В.А. История очков и контактных линз от истоков до производства жестких контактных линз. *Современная оптометрия*. 2009;(7):43-47.
Novikov SA, Rejtuzov VA. The history of glasses and contact lenses: from the origins to the production of hard contact lenses. *Sovremennaya optometriya*. 2009;(7):43-47. (In Russ.).

Поступила 28.12.2020
Received 28.12.2020
Принята к печати 25.02.2021
Accepted 25.02.2021

Ретролентальный амилоидоз стекловидного тела (клиническое наблюдение)

© В.А. ШАИМОВА^{1,2,3}, Ю.В. НОСУЛЬ^{3,4}, С.Х. КУЧКИЛЬДИНА³, А.Н. КУЛИКОВ¹, Д.С. МАЛЬЦЕВ¹, Т.Б. ШАИМОВ³, Р.Б. ШАИМОВ^{3,4}, Е.С. ГОЛОВНЕВА^{2,5}, Т.Г. КРАВЧЕНКО², А.Ю. ХОЛОПОВА⁶, В.В. ЕРМИЛОВ⁷, Р.Б. БЕРДНИКОВ^{8,9}

¹ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова», Санкт-Петербург, Россия;

²ГБУЗ «Многопрофильный центр лазерной медицины» Минздрава Челябинской области, Челябинск, Россия;

³ООО «Центр зрения», Челябинск, Россия;

⁴МАУЗ ГКБ №6, Челябинск, Россия;

⁵ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск, Россия;

⁶ГБУЗ «Челябинское областное патологоанатомическое бюро», Челябинск, Россия;

⁷ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград, Россия;

⁸ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия;

⁹Уральский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии — филиал ФГБУ «Национальный исследовательский медицинский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России, Екатеринбург, Россия

РЕЗЮМЕ

Скопления патологического белка амилоида в стекловидном теле могут являться патогномоничным морфологическим признаком системного амилоидоза, характеризующегося отложениями нерастворимых белковых масс фибриллярной природы (амилоида) в различных органах и тканях. В статье представлен редкий клинический случай пациентки 65 лет с плавающими помутнениями обоих глаз, на правом глазу гистологически выявлен амилоидоз стекловидного тела. Три года назад пациентке был проведен YAG-лазерный витреолизис правого глаза с применением лазерной системы Ultra Q Reflex (Ellex, Австралия) по поводу атипичного кольца Вейса с успешным результатом. Для диагностики амилоидоза стекловидного тела было использовано следующее оборудование: видеоселевая лампа SL9900 (CSO, Италия), оптический когерентный томограф Solix (Optovue, США), B-scan Plus (Accutome, США), микроскоп CX41RF (Olympus Corporation, Япония). В связи со значительным ухудшением зрения правого глаза проведена витрэктомия. Микроскопическое исследование операционного материала показало наличие скоплений амилоида, выявленных характерным кирпично-красным окрашиванием конго красным, двойным лучепреломлением при осмотре в поляризованном свете и яблочно-зеленым свечением окрашенных участков.

Ключевые слова: плавающие помутнения стекловидного тела, амилоидоз стекловидного тела, YAG-лазерный витреолизис.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Шаимова В.А. — <https://orcid.org/0000-0001-5586-5042>

Носуль Ю.В. — <https://orcid.org/0000-0001-8597-3108>

Кучкильдина С.Х. — <https://orcid.org/0000-0003-4760-1391>

Куликов А.Н. — <https://orcid.org/0000-0002-5274-6993>

Мальцев Д.С. — <https://orcid.org/0000-0001-6598-3982>

Шаимов Т.Б. — <https://orcid.org/0000-0002-7020-5349>

Шаимов Р.Б. — <https://orcid.org/0000-0002-9123-2354>

Головнева Е.С. — <https://orcid.org/0000-0002-6343-7563>

Кравченко Т.Г. — <https://orcid.org/0000-0002-9351-9789>

Холопова А.Ю. — <https://orcid.org/0000-0001-5559-0069>

Ермилов В.В. — <https://orcid.org/0000-0002-3840-839X>

Бердников Р.Б. — <https://orcid.org/0000-0002-0537-025X>

Автор, ответственный за переписку: Шаимова В.А. — e-mail: shaimova.v@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Шаимова В.А., Носуль Ю.В., Кучкильдина С.Х., Куликов А.Н., Мальцев Д.С., Шаимов Т.Б., Шаимов Р.Б., Головнева Е.С., Кравченко Т.Г., Холопова А.Ю., Ермилов В.В., Бердников Р.Б. Ретролентальный амилоидоз стекловидного тела (клиническое наблюдение). Вестник офтальмологии. 2021;137(4):98–103. <https://doi.org/10.17116/oftalma202113704198>

Retrolental amyloidosis of the vitreous body (case study)

© V.A. SHAIMOVA^{1,2,3}, YU.V. NOSUL^{3,4}, S.KH. KUCHKILDINA³, A.N. KULIKOV¹, D.S. MALTSEV¹, T.B. SHAIMOV^{3,4}, R.B. SHAIMOV^{3,4}, E.S. GOLOVNEVA^{2,5}, T.G. KRAVCHENKO², A.YU. KHOLOPOVA⁶, V.V. ERMILOV⁷, R.B. BERDNIKOV^{8,9}

¹S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;

²Multidisciplinary Center of Laser Medicine, Chelyabinsk, Russia;

³Center Zreniya LLC, Chelyabinsk, Russia;

⁴Municipal Clinical Hospital No. 6, Chelyabinsk, Russia;

³South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia;

⁶Chelyabinsk Regional Pathoanatomical Bureau, Chelyabinsk, Russia;

⁷Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia;

⁸Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia;

⁹Ural Scientific Research Institute of Phthisiopulmonology — branch of National Research Medical Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Ekaterinburg, Russia

ABSTRACT

Accumulations of pathological amyloid protein in the vitreous can be a pathognomonic morphological sign of systemic amyloidosis, which is characterized by deposition of insoluble fibrillar protein aggregates (amyloid) in various organs and tissues. The article describes a clinical case of a female 65-year-old patient with bilateral vitreous floaters and histologically confirmed vitreous amyloidosis on the right eye. The patient had undergone YAG laser vitreolysis of the right eye 3 years ago on the Ultra Q Reflex system («Ellex», Australia) to treat an atypical Weiss ring. Diagnosis of vitreous amyloidosis was confirmed using the following equipment: video slit lamp SL9900 («CSO», Italy), optical coherence tomography system Solix («Optovue», USA), B-scan Plus («Accutome», USA), microscope CX41RF («Olympus Corporation», Japan). Due to significant visual deterioration in the right eye, the patient underwent vitrectomy. Microscopic examination of the surgical sample showed the presence of amyloid deposits revealed by the brick-red specific staining with congo red dye and apple-green birefringence of the stained areas in polarized light.

Keywords: vitreous floaters, vitreous amyloidosis, YAG laser vitreolysis.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Shaimova V.A. — <https://orcid.org/0000-0001-5586-5042>

Nosul Yu.V. — <https://orcid.org/0000-0001-8597-3108>

Kuchkildina S.Kh. — <https://orcid.org/0000-0003-4760-1391>

Kulikov A.N. — <https://orcid.org/0000-0002-5274-6993>

Maltsev D.S. — <https://orcid.org/0000-0001-6598-3982>

Shaimov T.B. — <https://orcid.org/0000-0002-7020-5349>

Shaimov R.B. — <https://orcid.org/0000-0002-9123-2354>

Golovneva E.S. — <https://orcid.org/0000-0002-6343-7563>

Kravchenko T.G. — <https://orcid.org/0000-0002-9351-9789>

Kholopova A.Yu. — <https://orcid.org/0000-0001-5559-0069>

Ermilov V.V. — <https://orcid.org/0000-0002-3840-839X>

Berdnikov R.B. — <https://orcid.org/0000-0002-0537-025X>

Corresponding author: Shaimova V.A. — e-mail: shaimova.v@mail.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Shaimova VA, Nosul YuV, Kuchkildina SKh, Kulikov AN, Maltsev DS, Shaimov TB, Shaimov RB, Golovneva ES, Kravchenko TG, Kholopova AY, Ermilov VV, Berdnikov RB. Retrolental amyloidosis of the vitreous body (case study). *The Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii*. 2021;137(4):98–103. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/oftalma202113704198>

Плавающие помутнения стекловидного тела могут вызывать значительное снижение зрения и ухудшать качество жизни [1, 2]. Выделяют первичные и вторичные помутнения стекловидного тела. Первичные помутнения возникают из витреальных структур, являющихся эндогенными, вторичные помутнения — экзогенные для стекловидного тела [1]. Примером вторичных помутнений являются белковые отложения в стекловидном теле при семейном амилоидозе [3].

В литературе описаны случаи амилоидных поражений придаточного аппарата и структур глаза: экстраокулярных мышц, слезной железы, конъюнктивы, роговицы, радужки, задней капсулы хрусталика, области зрачка, сосудов, сетчатки [4–9]. Имеются единичные публикации, описывающие амилоидные поражения стекловидного тела [10, 11].

По данным ряда авторов, амилоидоз стекловидного тела обычно имеет вид «стекловаты» (glass wool) или «паутины», вызывает ухудшение двустороннего или одностороннего зрения [10–12]. При значитель-

ном ухудшении зрения показано оперативное лечение — витрэктомия [5, 7, 11].

Верифицировать амилоидный характер скопления независимо от их локализации можно гистологически по положительной окраске конгофильных амилоидных депозитов конго красным, которые при исследовании в поляризованном свете проявляются яблочно-зеленым двойным лучепреломлением [6, 13].

Установлено, что амилоид вырабатывается не только в печени, но и в пигментном эпителии сетчатки и в цилиарном теле [14, 15], в связи с этим выявленные в стекловидном теле, а также в других структурах глаза амилоидные скопления могут являться патогномичными морфологическими признаками системного амилоидоза с поражением периферической нервной системы (семейная амилоидная полинейропатия; familial amyloid polyneuropathy, FAP), сердца и других внутренних органов [5, 6].

Приводим клиническое наблюдение.

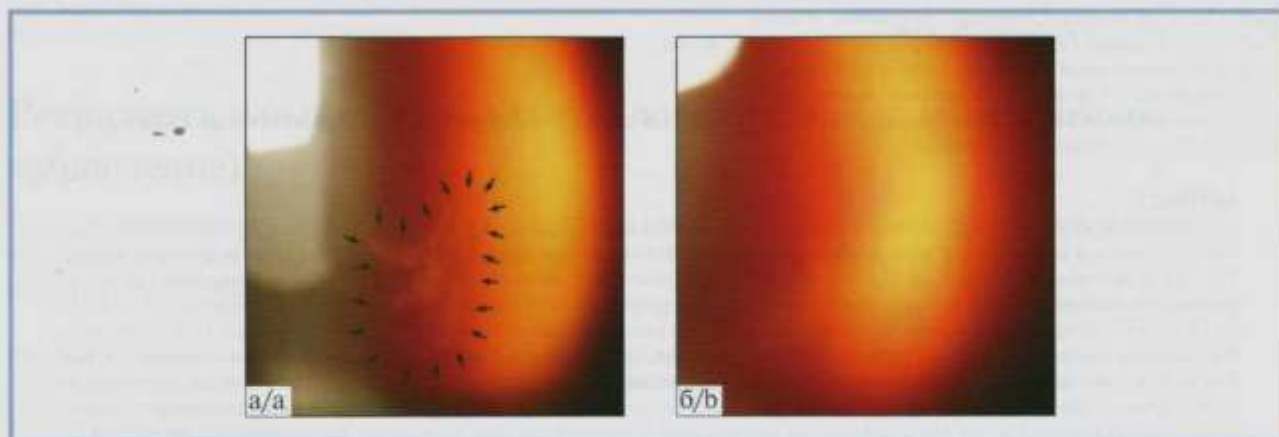


Рис. 1. Изображение стекловидного тела правого глаза пациентки С. (2018 г. — 62 года) до (а) и после (б) YAG-лазерного витреолизиса.

а — цветная фотография с использованием видеощелевой лампы, встроенной в YAG-лазер: крупное плавающее помутнение неправильной формы (черные стрелки); б — крупное помутнение не визуализируется.

Fig. 1. Vitreous of the right eye before (a) and after (b) YAG laser vitreolysis (patient S., 62 years old, 2018).

а — color photo taken with the video slit lamp built into the YAG laser system: large floating opacity of irregular shape (black arrows); б — the large floater is not visualized.

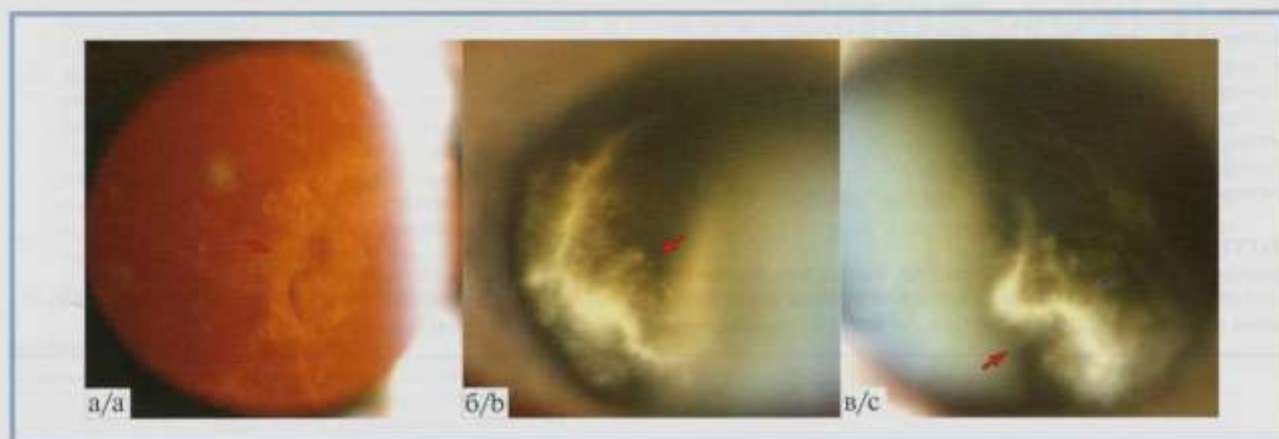


Рис. 2. Изображение ретролентальных плавающих помутнений правого глаза пациентки С. (2021 г. — 65 лет).

а — цветная фотография с использованием видеощелевой лампы при прямом освещении без применения линз: красная стрелка указывает на помутнение неправильной формы, расположенное в центральной зоне при переводе взгляда в направлении «вверх — прямо»; б, в — цветные фотографии с использованием видеощелевой лампы при непрямом освещении: крупное белоснежное помутнение (красная стрелка), которое трансформируется в разные формы и меняет положение в зависимости от положения глаза (б — при переводе взгляда в направлении «вправо — прямо», в — при движении глаза в направлении «влево — прямо»).

Fig. 2. Retrolental floaters in the right eye (patient S., 65 years old, 2021).

а — color photo taken with the video slit lamp (SL9900, «CSO», Italy) in direct light without a lens: the red arrow indicates a floater of irregular shape located in the central zone with «up-straight» gaze; б, в — color photo taken with the video slit lamp in indirect light: large snow-white floater changes its shape and position depending on the position of the eye: б — with «right-straight» gaze, в — with «left-straight» gaze.

Пациентка С. 62 лет обратилась к офтальмологу в марте 2018 г. с жалобами на появление умеренных фотопсий, периодических болей, большого плавающего помутнения в правом глазу в течение 3 мес. Проведено обследование.

Vis OD = 0,05 c sph — 4,5 = 1,0; P₀ = 17 мм рт.ст.

Vis OS = 0,05 c sph — 4,0 = 1,0; P₀ = 16 мм рт.ст.

Глаз спокоен, передние отделы не изменены. При гониоскопии обоих глаз: угол передней камеры открыт во всех отделах, патологических структур не выявлено. При офтальмобиомикроскопии правого

глаза выявлено небольшое плавающее кольцо, окруженное пленчатой структурой неправильной формы (рис. 1), располагающееся рядом со зрительным нервом в среднем отделе стекловидного тела. По данным В-сканирования с использованием офтальмологического ультразвукового В-сканера В-scan Plus (Accutome, США), помутнение располагалось на расстоянии 5,6 мм от сетчатки на фоне полной задней отслойки стекловидного тела (ЗОСТ). При движении глаза помутнение изменяло конфигурацию и кольцо увеличивалось в размере. Мы расценили это плаваю-



Рис. 3. Фотографии и изображение, полученное при ОКТ-сканировании, правого глаза пациентки С. (2021 г. — 65 лет): ретролентальное плавающее помутнение.

а — цветная фотография с использованием видеошелевой лампы в непрямом свете без линз, красная стрелка указывает на основное белоснежное плавающее помутнение, расположенное в горизонтальном положении и появляющееся при движении глаза в направлении «вниз — прямо»; б — черно-белая фотография глаза при взгляде вниз, красная линия указывает направление сканирования; в — соответствующий скан ОКТ, красная стрелка указывает на неоднородные гиперрефлективные помутнения, расположенные в 1—1,5 мм от задней капсулы хрусталика (белая звездочка), голубая стрелка — на переднюю гиалондную мембрану.

Fig. 3. Image and OCT scan of the retroletal floater in the right eye (patient S., 65 years old, 2021).

а — color photo taken with video slit lamp (SL9900, «CSO», Italy) in indirect light without a lens: the red arrow indicates the main snow-white floater located in the horizontal position, appearing when the eye moves «down-straight»; б — black-and-white photo of the eye when looking down: the red line indicates the direction of scanning; в — the corresponding OCT scan (Solix, «Optovue», USA): the red arrow indicates heterogeneous hyperreflective floater located 1—1.5 mm behind the posterior lens capsule (white asterisk), the blue arrow indicates the anterior hyaloid membrane.

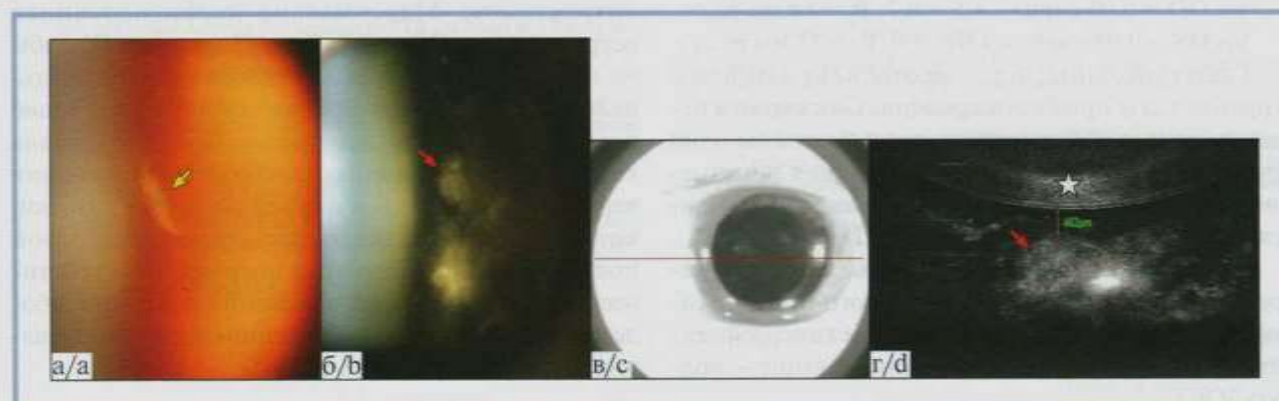


Рис. 4. Изображение дуэта помутнений стекловидного тела левого глаза пациентки С. (2021 г. — 65 лет).

а — цветная фотография с использованием контактной линзы Karickhoff 21 мм с видеошелевой лампы, встроенной в YAG-лазер, желтая стрелка указывает на плавающее помутнение по типу кольца Вейса, расположенное в средних слоях стекловидного тела; б — цветная фотография с использованием видеошелевой лампы в непрямом свете без линз, красная стрелка указывает на белоснежное плавающее помутнение, расположенное вертикально при взгляде глаза влево; в — черно-белая фотография глаза при движении глаза влево, красная линия указывает направление сканирования; г — соответствующий скан ОКТ, красная стрелка указывает на неоднородное гиперрефлективное помутнение, расположенное в 462 мкм от задней капсулы хрусталика (белая звездочка).

Fig. 4. A vitreous floater duet in the left eye (patient S., 65 years old, 2021).

а — color photo taken with the Karickhoff 21-mm contact lens on the video slit lamp built into the YAG laser system (Ultra Q Reflex): the yellow arrow indicates the Weiss ring type floater located in the middle layers of the vitreous; б — color photo taken with the video slit lamp (SL9900, «CSO», Italy) in indirect light without a lens: the red arrow indicates a snow-white floater located vertically when the eye looks to the left; в — black-and-white photo while the eye is moving to the left: the red line indicates the direction of scanning; г — the corresponding OCT scan (Solix, «Optovue», USA): the red arrow indicates the heterogeneous hyperreflective floater located 462 μm behind the posterior lens capsule (white asterisk).

шее помутнение как атипичное кольцо Вейса и предложили провести YAG-лазерный витреолизис.

YAG-лазерный витреолизис правого глаза проведен в апреле 2018 г. Во время операции использованы следующие параметры: длина волны — 1064 нм, длительность — 4 нс, энергия — 5—5,5 мДж, диаметр пятна — 8 мкм, количество импульсов — 443, общая энергия — 2378 мДж. Послеоперационный период прошел без осложнений. Пациентка наблюда-

лась в динамике через 2 нед, 3 мес, 6 мес, 1 год. Жалоб на плавающие помутнения она не предъявляла. Зрение было стабильным.

В апреле 2021 г. пациентка обратилась с жалобами на периодическое ухудшение зрения правого глаза, связанное с появлением крупного плавающего помутнения серого цвета с височной стороны при движении глаз, а также на плавающие помутнения в левом глазу. Проведено обследование.

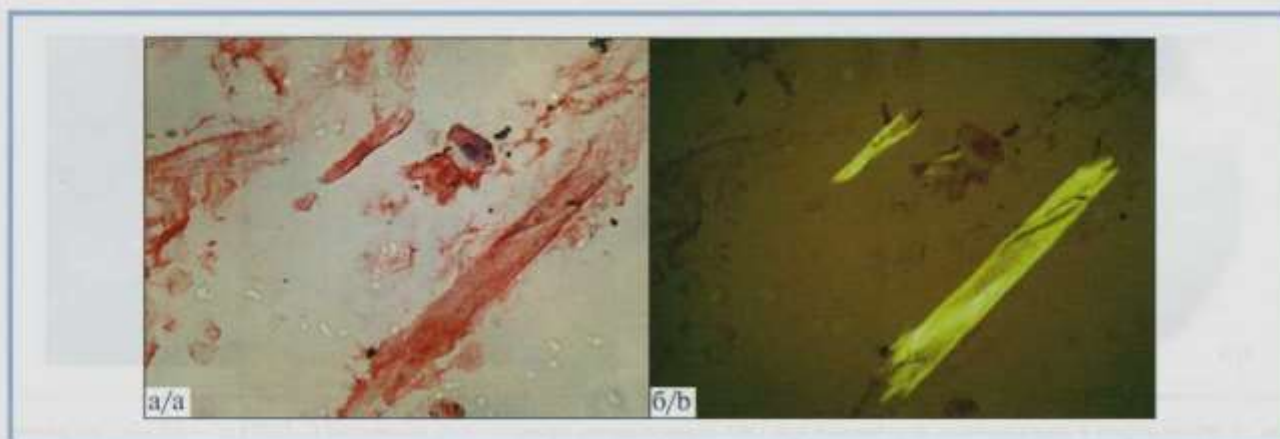


Рис. 5. Результаты гистологического исследования стекловидного тела после витрэктомии правого глаза пациентки С. (2021 г. — 65 лет).

Цветные фотографии, ув. 200.

а — конгофильные структуры кирпично-красного цвета при окраске конго красным; б — двойное лучепреломление и яблочно-зеленое свечение амилоидных депозитов при исследовании в поляризованном свете.

Fig. 5. Histopathological examination of the vitreous sample from the right eye (patient S., 65 years old, 2021) after vitrectomy.

Color photographs, magnification: $\times 200$.

a — brick-red congophilic structures stained by congo red; b — apple-green birefringence of the amyloid deposits in polarized light.

Vis OD = 0,05 с sph — 4,5 = 0,7; P₀ = 19 мм рт.ст.

Vis OS = 0,05 с sph — 4,0 = 1,0; P₀ = 17 мм рт.ст.

Глаза спокойные, передние отделы не изменены. В правом глазу при биомикроофтальмоскопии в переднем отделе стекловидного тела выявлены одно крупное и несколько мелких плавающих помутнений белоснежного цвета, периодически появляющиеся только при движении глаз (рис. 2).

Оптическая когерентная томография (ОКТ) ретролентального пространства правого глаза у данной пациентки показала выраженные гиперрефлективные помутнения (рис. 3). В-сканирование — полную ЗОСТ.

При биомикроофтальмоскопии левого глаза выявлен «дуэт помутнений»: одно — в средних слоях стекловидного тела в области зрительного нерва на расстоянии 4,5 мм от сетчатки в виде кольца Вейса, второе — ретролентально в виде «стекловаты» на расстоянии 462 мкм от задней капсулы хрусталика (рис. 4). ОКТ-сканирование и ультрасонография с использованием офтальмологического ультразвукового В-сканера В-scan Plus (Accutome, США) показали полную ЗОСТ.

Учитывая выраженный характер жалоб, снижение качества жизни, пациентке проведена витрэктомия правого глаза и взят фрагмент стекловидного тела для гистологического исследования. Морфологический анализ стекловидного тела показал наличие амилоидных отложений с положительным окрашиванием специальным красителем конго красный и наличием двойного яблочно-зеленого лучепреломления при осмотре в поляризованном свете микроскопа (рис. 5).

Операция и послеоперационный период прошли без осложнений. Осмотрена через 1 нед после

витрэктомии. Максимально скорректированная острота зрения OD = 1,0; P₀ — 17 мм рт.ст. Жалобы на плавающие помутнения правого глаза не предъявляет. При биомикроофтальмоскопии плавающие помутнения не визуализируются. Консультирована терапевтом, неврологом; электроэнцефалография верхних и нижних конечностей выявила признаки, которые могут соответствовать транзитивной полинейропатии. Пациентка направлена на генетическое обследование для выяснения этиологии заболевания. Приглашены родственники для обследования глаз и генетического анализа.

Выводы

1. ОКТ-сканирование позволяет определить структуру ретролентальных плавающих помутнений переднего отдела стекловидного тела, которые визуализируются при движении глазного яблока, и их расстояние от задней капсулы хрусталика.

2. Значительное ухудшение зрения при наличии крупных плавающих помутнений, расположенных ретролентально, является показанием для витрэктомии.

3. Для диагностики амилоидной природы помутнений необходимо проводить гистологические исследования с использованием селективных методов выявления амилоидных фибрилл (окраска конго красным, двойное лучепреломление при исследовании в поляризованном свете микроскопа и яблочно-зеленое свечение).

4. При гистологическом подтверждении амилоидоза структурных элементов глаза необходимо исключить у пациента системное поражение и семейный характер заболевания.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: В.Ш.

Сбор и обработка материала: Ю.Н., Р.Б., С.К., Р.Ш., А.Х., Е.Г.

Написание текста: В.Ш., В.Е., Р.Б.

Редактирование: А.К., В.Ш., Д.М., Т.К., Т.Ш.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Milston R, Madigan MC, Sebag J. Vitreous floaters: etiology, diagnostics, and management. *Surv Ophthalmol*. 2016;61(2):211-227. <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2015.11.008>
2. Шаймова В.А., Шаймов Т.Б., Шаймов Р.Б., Галин А.Ю., Голошчапова Ж.А., Рыжков П.К., Фомин А.В. Объективный метод количественной оценки плавающих помутнений в стекловидном теле по площади артефактной тени в слоях сетчатки для оценки эффективности YAG-лазерного витреолитизиса. *Вестник офтальмологии*. 2018;134(1):56-62. Shaimova VA, Shaimov TB, Shaimov RB, Galin AY, Goloshchapova ZhA, Ryzhkov PK, Fomin AV. Evaluation of YAG-laser vitreolysis effectiveness based on quantitative characterization of vitreous floaters. *Vestnik oftalmologii*. 2018;134(1):56-62 (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/oftalma2018134156-62>
3. Schmitz-Valckenberg S, Brasse K, Hoerauf H. Degenerative Glaskörpertrübungen [Vitreous floaters]. *Ophthalmologie*. 2020;117(5):485-496. (In Germ.). <https://doi.org/10.1007/s00347-020-01094-6>
4. Ferreira N. Ophthalmologic changes in transthyretin familial amyloid polyneuropathy (ATTR-FAP). *Orphanet J Rare Dis*. 2015;10(suppl 1):19. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-10-S1-19>
5. Seca M, Ferreira N, Coelho T. Vitreous Amyloidosis as the Presenting Symptom of Familial Amyloid Polyneuropathy TTR Val30Met in a Portuguese Patient. *Case Rep Ophthalmol*. 2014;5(1):92-97. <https://doi.org/10.1159/000360790>
6. Coppock JD, Dusenbery AC, Elghawy O, Fellenstein LA, Frierson HF Jr, Shildkrot Y. Cytodiagnosis and protein typing of amyloid from a vitreous washing: initial diagnostic workup of hereditary amyloidosis. *J Am Soc Cytopathol*. 2020;9(3):173-176. <https://doi.org/10.1016/j.jasc.2020.01.003>
7. Dammacco R, Merlini G, Lisch W, Kivela TT, Giancipoli E, Vacca A, Dammacco F. Amyloidosis and Ocular Involvement: an Overview. *Semin Ophthalmol*. 2020;35(1):7-26. <https://doi.org/10.1080/08820538.2019.1687738>
8. Das S, Tiple S, Pegu J, Dubey S, Mathur U, Mulay K, Shields CL. Intraocular amyloidosis with multifocal iris and anterior chamber translucent spherules. *Indian J Ophthalmol*. 2019;67(12):2078-2080. https://doi.org/10.4103/ijo.IJO_812_19
9. Kang S, Dehabadi MH, Rose GE, Verity DH, Amin S, Das-Bhaumik R. Ocular amyloid: adnexal and systemic involvement. *Orbit*. 2020;39(1):13-17. <https://doi.org/10.1080/01676830.2019.1594988>
10. Shukla S, Cohen A, Josephberg RG. Nonfamilial vitreous amyloidosis diagnosed by portable sutureless vitrectomy. *Retin Cases Brief Rep*. 2008;2(4):264-265. <https://doi.org/10.1097/ICB.0b013e318074c2e7>
11. Venkatesh P, Selvan H, Singh SB, Gupta D, Kashyap S, Temkar S, Gogia V, Tripathy K, Chawla R, Vohra R. Vitreous Amyloidosis: Ocular, Systemic, and Genetic Insights. *Ophthalmology*. 2017;124(7):1014-1022. <https://doi.org/10.1016/j.opht.2017.03.011>
12. Koga T, Ando E, Hirata A, Fukushima M, Kimura A, Ando Y, Negi A, Tanihara H. Vitreous opacities and outcome of vitreous surgery in patients with familial amyloidotic polyneuropathy. *Am J Ophthalmol*. 2003;135(2):188-193. [https://doi.org/10.1016/s0002-9394\(02\)01838-x](https://doi.org/10.1016/s0002-9394(02)01838-x)
13. Gupta RK, Halliwell T, Naran S, Lallu S, Fauck R. Follow-up findings on aspiration cytology of amyloid from vitreous fluid. *Diagn Cytopathol*. 2004;31(5):319-320. <https://doi.org/10.1002/dc.20089>
14. Cavallaro T, Martone RL, Dwork AJ, Schon EA, Herbert J. The retinal pigment epithelium is the unique site of transthyretin synthesis in the rat eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1990;31(3):497-501.
15. Kawaji T, Ando Y, Nakamura M, Yamashita T, Wakita M, Ando E, Hirata A, Tanihara H. Ocular amyloid angiopathy associated with familial amyloidotic polyneuropathy caused by amyloidogenic transthyretin Y114C. *Ophthalmology*. 2005;112(12):2212. <https://doi.org/10.1016/j.opht.2005.05.028>

Поступила 09.07.2021

Received 09.07.2021

Принята к печати 17.07.2021

Accepted 17.07.2021

COVID-19: возможен ли путь передачи через глаза?

© С.Н. БУЛГАР¹, Р.Ф. АХМЕТШИН², Э.А. АБДУЛАЕВА¹, А.А. РИЗВАНОВ³

¹Казанская государственная медицинская академия — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Казань, Россия;

²ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия;

³Научно-клинический центр прецизионной и регенеративной медицины ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Казань, Россия

РЕЗЮМЕ

Статья представляет собой обзор зарубежной и отечественной литературы, посвященной возможности передачи коронавируса инфекции, в частности COVID-19, через поверхность глаза. В рассмотренных работах изучена частота глазных проявлений (основное из которых — конъюнктивит) при COVID-19, составляющая от 0,8 до 31,6%. В обзоре обобщены статьи, в которых представлены данные об обнаружении вируса в конъюнктивальном секрете больных COVID-19. В шести работах общее количество пациентов, включенных в исследования, составляет 252, из этого числа у 8 (3,17%) больных был обнаружен вирус в конъюнктивальной полости. В обзоре рассмотрены причины, по которым вирус редко обнаруживается в слезе. Данные литературы показывают, что конъюнктивит при COVID-19 может быть первым симптомом, может служить ведущим проявлением заболевания, а также вирус может обнаруживаться в слезе пациентов без признаков воспаления глазной поверхности. Представлены два клинических случая — наблюдения пациентов с кератоконъюнктивитом и конъюнктивитом на фоне COVID-19. Приведены результаты экспериментальной работы по заражению макаков-резусов вирусом SARS-CoV-2 через конъюнктиву и дыхательные пути, авторами был сделан вывод, что заражение через конъюнктиву возможно. В обзоре изложено мнение исследователей о влиянии различных факторов на вероятность появления вируса в слезе. Сделано заключение, что заражение COVID-19 через глаза возможно. Может быть, это и не основной путь передачи, но игнорировать его нельзя. Конъюнктивальная полость пациентов с COVID-19 может стать источником заражения. Необходимо использование защитных средств для глаз при работе с потенциально опасными пациентами.

Ключевые слова: коронавирус, COVID-19, пути передачи, конъюнктивит, глаза.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Булгар С.Н. — <https://orcid.org/0000-0003-0205-5198>

Ахметшин Р.Ф. — <https://orcid.org/0000-0003-4633-093X>

Абдулаева Э.А. — <https://orcid.org/0000-0003-3538-9354>

Ризванов А.А. — <https://orcid.org/0000-0002-9427-5739>

Автор, ответственный за переписку: Ахметшин Р.Ф. — e-mail: rustemfa@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Булгар С.Н., Ахметшин Р.Ф., Абдулаева Э.А., Ризванов А.А. COVID-19: возможен ли путь передачи через глаза? *Вестник офтальмологии*. 2021;137(4):104–109. <https://doi.org/10.17116/oftalma2021137041104>

COVID-19: is transmission through eye contact possible?

© S.N. BULGAR¹, R.F. AKHMETSHIN², E.A. ABDULAEVA¹, A.A. RIZVANOV³

¹Kazan State Medical Academy — branch of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Kazan, Russia;

²Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

³Clinical Research Center for Precision and Regenerative Medicine of the Kazan Federal University, Kazan, Russia

ABSTRACT

The article reviews international and Russian scientific papers concerning the possibility of transmitting coronavirus infections, particularly the COVID-19, through eye surface. According to the studied literature, the incidence of ocular symptoms in COVID-19 is around 0.8–31.6%, with conjunctivitis being the most frequent manifestation. The review summarizes data on virus detection in conjunctival discharge of COVID-19 patients. Across six studies, the total number of patients is 252, among which were 8 cases (3.17%) of virus detection in the conjunctival cavity. The review discusses the reasons for infrequent detection of the virus in the lacrimal fluid. The analyzed data shows that COVID-19 associated conjunctivitis can be the first symptom, the primary manifestation, or sometimes be detected in the lacrimal fluid of patients without any concomitant signs of eye surface inflammation. The article also presents two clinical cases of patients with keratoconjunctivitis and conjunctivitis associated with COVID-19, as well as the results of experimental transconjunctival and respiratory exposure of Rhesus macaques to SARS-CoV-2 with conclusion of possibility of this type of transmission. Additionally, the review contains the opinion of researchers concerning the influence of several factors on the possibility of virus detection in the lacrimal fluid. The conclusion was made that there is possibility of COVID-19 transmission through the eye surface. While it is not being considered a major transmission route, it should not be ignored. Conjunctival cavity of COVID-19 patients can be the source of infection. Eye protection measures should be undertaken when working with potentially infected patients.

Keywords: coronavirus, COVID-19, transmission, conjunctiva, eyes.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Bulgar S.N. — <https://orcid.org/0000-0003-0205-5198>

Akhmetshin R.F. — <https://orcid.org/0000-0003-4633-093X>

Abdulaeva E.A. — <https://orcid.org/0000-0003-3538-9354>

Rizvanov A.A. — <https://orcid.org/0000-0002-9427-5739>

Corresponding author: Akhmetshin R.F. — e-mail: rustemfa@mail.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Bulgar SN, Akhmetshin RF, Abdulaeva EA, Rizvanov AA. COVID-19: is transmission through eye contact possible? *The Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii*. 2021;137(4):104–109. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/oftalma2021137041104>

Пандемия COVID-19, охватившая мир в наши дни, — это уже третья вспышка коронавирусной инфекции. Первая (Severe Acute Respiratory Syndrome, SARS-CoV) была в 2002–2003 гг., во время нее заразились 8098 человек в 29 странах, 774 умерли [1, 2]. Вторая — ближневосточный респираторный синдром (Middle East Respiratory Syndrome, MERS-CoV) — протекала в период 2012–2019 гг. Заболевание было выявлено в 27 странах, отмечалось 2502 случая заражения (в том числе 415 медицинских работников) [3–6]. И третья — COVID-19 (SARS-CoV-2, 2019-nCoV) — началась в декабре 2019 г. На сегодняшний день число зараженных COVID-19 в мире превышает 4 млн в 215 странах.

После возникновения SARS-CoV-2 в литературе появились единичные обзоры, посвященные роли коронавируса в офтальмологии [7, 8]. Перед офтальмологами встает несколько очень важных вопросов: как часто встречаются глазные проявления при COVID-19, каковы основные проявления, какую роль играют глаза в передаче инфекции. В данном обзоре представлены работы, которые, как нам кажется, представляют интерес для практических врачей и исследователей.

На сегодняшний день известно 7 видов коронавируса, вызывающих заболевания у человека: 229E, NL63, OC43, HKU1 (HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-OC43 и HCoVHKU1), MERS-CoV, SARS-CoV и SARS-CoV-2 (2019-nCoV, Covid-19) [9].

По эпидемиологическим и биологическим характеристикам SARS-CoV-2 наиболее близок к SARS-CoV. Оба имеют одинаковый трансмембранный рецептор — ангиотензинпревращающий фермент (ACE2) [10], одинаковые пути передачи и тропность к одним и тем же тканям — эпителий респираторного тракта, альвеолярные моноциты и макрофаги, эндотелий сосудов, гладкие мышцы артерий, тонкий кишечник, почечный эпителий [9, 11, 12].

Предположение о вероятности передачи COVID-19 через глазную поверхность было выдвинуто после случая заражения Guangfa Wang, посетившего Ухань в качестве члена Национальной экспертной группы по пневмонии. При работе в очаге инфекции он использовал все рекомендованные на тот момент средства индивидуальной защиты,

включая респиратор №95, однако глаза оставались незащищенными. Заболевание началось с одностороннего конъюнктивита, через некоторое время появились симптомы респираторной инфекции и пневмонии. Был подтвержден диагноз COVID-19. В итоге все закончилось благополучно, он выздоровел [13]. Вскоре после этого случая Всемирная организация здравоохранения рекомендовала медицинскому персоналу использовать средства защиты глаз при контакте с пациентами с COVID-19 или лицами с подозрением на него [14].

Именно этот случай натолкнул исследователей на изучение глазных проявлений COVID-19 и возможности передачи вируса через глаза.

Эпидемиология

Первое сообщение о глазных проявлениях COVID-19 было опубликовано в феврале 2020 г. Сообщалось о 1099 пациентах с лабораторно подтвержденным COVID-19 из 552 больниц в 30 провинциях, автономных районах или муниципалитетах по всему Китаю; 3,5% зараженных были медицинскими работниками. Наряду с общими проявлениями в 9 случаях (0,8%) отмечалась конъюнктивальная инъекция [15].

Большой интерес представляет исследование, проведенное группой офтальмологов в феврале 2020 г. и включавшее 534 пациента с COVID-19. Большинство из включенных в исследование больных с COVID-19 (371 из 534) имели двустороннюю пневмонию, полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией (ПЦР-ОТ) мазков из носоглотки на SARS-CoV-2 была положительной по крайней мере один раз у 342 (64,0%) пациентов. Был применен электронный вариант опроса пациентов с целью выявления эпидемиологических, клинических и офтальмологических симптомов. При необходимости данные уточнялись у пациентов или их родственников при очном опросе или по телефону в режиме онлайн. В результате у 25 (4,68%) пациентов отмечена конъюнктивальная инъекция, у 112 (20,97%) — сухость глаз, у 68 (12,73%) — затуманивание зрения, у 63 (11,80%) — ощущение инородного тела, у 52 (9,73%) — слезотечение. Два пациента имели конъюнктивит как первый симптом COVID-19.

Продолжительность конъюнктивальной инъекции варьировала от 2 до 10 дней и в среднем составила $4,9 \pm 2,6$ дня. Конъюнктивальная инъекция и положительная ПЦР-ОТ в образцах из носоглотки отмечены у четырех пациентов с COVID-19 [16].

Исследования, направленные на обнаружение вируса в конъюнктивальной полости

Одним из первых было проведено проспективное исследование наличия вируса SARS-CoV-2 в слезе и конъюнктивальном секрете у 30 пациентов с новой коронавирусной пневмонией с использованием ПЦР-ОТ. Вирус был обнаружен у одного пациента на ранней стадии болезни — на 3-й день, когда еще не было тяжелой лихорадки и респираторных симптомов [17].

X. Zhang и соавт. [18] сообщили о двух случаях конъюнктивита среди 72 пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19. Всем пациентам проводилось исследование конъюнктивального содержимого на наличие вируса SARS-CoV-2. У одного пациента заболевание протекало без пневмонии, а результат исследования мазка с конъюнктивы методом ПЦР-ОТ на COVID-19 был отрицательным. Во втором случае, у 29-летней медицинской сестры, из анамнеза было выяснено, что симптомы конъюнктивита наблюдались в течение четырех дней, умеренная лихорадка (до $38,2^\circ\text{C}$) держалась три дня. При проведении компьютерной томографии выявлены симптомы двусторонней пневмонии. При осмотре глаз: острота зрения — 1,0, конъюнктивальная инъекция, слезотечение. При исследовании мазков из конъюнктивы и зева методом ПЦР-ОТ на COVID-19 результат был положительным. Пациентке поставлен диагноз: острый вирусный конъюнктивит и пневмония, обусловленные COVID-19. Мазки с конъюнктивы, взятые на 10-й день заболевания, показали отрицательный результат на вирус.

Представляют интерес данные, полученные группой авторов из Китая. В состав группы входили офтальмологи, которые целенаправленно проводили исследование пациентов с COVID-19 на предмет обнаружения глазных симптомов. Авторами было обследовано 38 пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19; 12 (31,6%) из них имели глазные проявления в виде слезотечения, конъюнктивальной инъекции, хемоза, умеренных выделений. Из 12 пациентов с глазными симптомами восемь были в тяжелом и критическом состоянии. У всех 38 пациентов были взяты мазки из носоглотки и конъюнктивы и проверены методом ПЦР-ОТ на наличие коронавируса COVID-19. Результаты: у 28 (73,7%) пациентов из 38 был положительный результат на COVID-19 из мазков носоглотки, из них два па-

циента (5,2%) имели положительный результат теста как в конъюнктиве, так и в носоглотке. Кроме того, авторы отметили, что у пациентов с конъюнктивитом отмечалось повышение уровней лейкоцитов, нейтрофилов, а также более высокие значения прокальцитонина, С-реактивного белка и лактатдегидрогеназы в сравнении с теми пациентами, которые не имели глазных проявлений COVID-19 [19].

Офтальмологи Liang Liang и Ping Wu, работающие на базе многопрофильной больницы, сообщили о результатах исследования 37 пациентов с SARS-CoV-2 пневмонией на предмет обнаружения вируса в конъюнктивальной полости. У одного пациента с тяжелым течением пневмонии методом ПЦР-ОТ был обнаружен вирус в конъюнктивальной полости. Признаков воспаления конъюнктивы при этом не отмечалось. У остальных 36 больных тесты конъюнктивального секрета на коронавирус были отрицательными. Тяжелое течение заболевания имели 12 пациентов, у остальных была средняя степень тяжести пневмонии. У трех пациентов (8,1%) отмечались симптомы конъюнктивита [20].

В исследовании Yunyun Zhou и соавт. [21] сообщается о 67 пациентах с обусловленной COVID-19 пневмонией. Был проведен анализ конъюнктивальных и носоглоточных образцов на SARS-CoV-2 методом ПЦР-ОТ. Положительный результат обнаружен у одного пациента, слабоположительный — у двух. Ни один из этих трех пациентов не имел симптомов воспаления глаз. В одном случае из 67 (пациент — врач-анестезиолог) конъюнктивит был первым симптомом коронавирусной инфекции, однако анализ конъюнктивальных образцов методом ПЦР-ОТ оказался отрицательным. Глазные симптомы COVID-19 были выявлены после выполнения интубации трахеи пациенту, а позже появились лихорадка, кашель и был подтвержден COVID-19. К сожалению, личная защита, использованная этим анестезиологом во время процедуры интубации трахеи, состояла только из хирургической маски, шапочки и перчаток, а вот защитные очки надеты не были. Пятеро ее коллег также были заражены этим же пациентом, однако ни у одного из них не было каких-либо глазных осложнений.

Несколько иные результаты получены в проспективном исследовании 17 пациентов, госпитализированных с симптомами COVID-19, в Сингапуре. Всем пациентам проводилось исследование мазков из носоглотки. Образцы слезы (не конъюнктивальной ткани) забирались в срок между 3-м и 20-м днями от начала болезни. Исследование проводилось методом ПЦР-ОТ в двух разных лабораториях (носоглоточные тампоны — в одной, конъюнктивальные — в другой) с использованием двух разных тест-систем. Все образцы слез показали отрицательные результаты, в то время как носоглоточные образцы были положительными. У одного из 17 пациентов раз-

вились конъюнктивальная инъекция и хемоз. Авторы сделали заключение, что вероятность заражения COVID-19 через слезу невелика [22].

Клинические случаи

Интересный случай описали L. Chen и соавт. [23]. В работе приводится наблюдение 30-летнего пациента, госпитализированного с подтвержденным диагнозом COVID-19 в больницу Шэньчжэня (Китай) на 6-й день заболевания. Общее состояние пациента было удовлетворительное, наблюдались умеренная лихорадка до 37,3 °C, боли в горле и умеренная диарея. На 13-й день заболевания появились жалобы на слезотечение, чувство инородного тела, покраснение глаз, объективно выявлено двустороннее умеренное слезотечение, конъюнктивальная инъекция, увеличение фолликулов конъюнктивы нижнего века, легкое увеличение преаурикулярных лимфатических узлов. На 19-й день заболевания субъективные ощущения в глазах исчезли. Объективно отмечалось уменьшение конъюнктивальной инъекции, уменьшение фолликулов конъюнктивы нижнего века. У пациента на 1-й, 7-й, 13-й, 17-й, 19-й день заболевания брали мазки из носоглотки, мокроту и слюну, на 13-й, 14-й, 17-й, 19-й день заболевания — мазки с конъюнктивы. Было проведено исследование методом ПЦР-ОТ на предмет обнаружения вируса COVID-19. В конъюнктивальных мазках вирус был обнаружен на 13-й, 14-й, 17-й день заболевания. На 19-й день вирус не обнаруживался. С 13-го до 17-го дня отмечалось снижение вирусной нагрузки. В мазках из носоглотки вирусная нагрузка была значительно выше, чем в конъюнктивальных, в течение всего срока наблюдений.

Другой не менее интересный случай описала группа канадских авторов. К семейному врачу 01.03.20 обратилась женщина 29 лет с симптомами ринореи, заложенности носа, кашля и конъюнктивита правого глаза; лихорадка отсутствовала. Накануне она вернулась из месячной поездки на Филиппины с возвращением через США. Семейный врач направил пациентку к офтальмологу; 03.03.20: объективно — острота зрения 1,0, светобоязнь, блефароспазм, отек века, слизистые выделения, конъюнктивальная инъекция, увеличение фолликулов. На роговице — псевдодендрит в нижневисочном секторе, 8 мелких (0,2 мм) субэпителиальных инфильтратов с дефектами эпителия над ними в верхневисочном секторе, вдоль лимба. Глазное дно — норма. Был поставлен диагноз: герпетический кератоконъюнктивит, назначено противовирусное лечение. Во время визита 06.03.20: локальный статус продолжает ухудшаться. Были взяты соскобы с конъюнктивы на хламидии, гонорею и бактериальную флору — они оказались отрицательными. Учитывая расширение региональных показаний к тестирова-

нию на COVID-19, пациентке после поездки за пределы Канады 08.03.20 был взят мазок из носоглотки. ПЦР-ОТ на COVID-19 оказался положительным. Ретроспективное исследование конъюнктивального тампона от 06.03.20 показало наличие вируса в конъюнктиве. Авторы сделали заключение, что это первый описанный случай, когда первым симптомом COVID-19 стал кератоконъюнктивит с легкими респираторными симптомами, без лихорадки. Итогом для офтальмологической клиники стал 14-дневный режим самоизоляции для пяти врачей и трех медицинских работников [24].

Экспериментальные данные

W. Deng и соавт. [25] в эксперименте на трех самцах макаки резуса доказали возможность заражения SARS-CoV-2 через конъюнктиву. Двум из животных была проведена конъюнктивальная прививка тканевой культурой SARS-CoV-2, третий самец был привит интратрахеально для сравнения путей распространения вируса. При конъюнктивальном пути заражения через сутки вирус был обнаружен в дыхательных путях, максимальная вирусная нагрузка определялась в слезной железе, зрительном нерве и конъюнктиве. Однако через два дня SARS-CoV-2 в конъюнктивальной полости обнаружить не удалось. Авторы сделали заключение: макаки резусы могут быть заражены SARS-CoV-2 конъюнктивальным путем.

Обсуждение

Итак, частота глазных проявлений при COVID-19, по опубликованным данным, составляет от 0,8 до 31,6% [15–18, 20, 21]. Такой большой разброс данных, касающихся частоты встречаемости глазных проявлений, можно объяснить, во-первых, тем, что в исследованиях, проведенных с участием офтальмологов, глазной статус оценивался более тщательно и целенаправленно, чем в эпидемиологических, а во-вторых, что в исследовании, где частота составляла 0,8%, проводился только ретроспективный анализ историй болезни [15].

Исследования, оценивающие присутствие вируса SARS-CoV-2 в конъюнктиве методом ПЦР-ОТ, показали, что вирус обнаруживается в небольшом числе случаев [17–21] или не обнаруживается совсем [22]. Однако из 252 проанализированных случаев во всех шести исследованиях вирус в конъюнктивальной полости был обнаружен у 8 (3,17%) пациентов [17–22].

Низкий процент выявления вируса COVID-19 может объясняться различными причинами. Во-первых, экспрессия белка ACE2 в клеточных мембранах конъюнктивального эпителия гораздо меньше, чем в тканях легких и почек человека [26–28]. Во-вторых, чувствительность применяемого на сегодняшний день метода ПЦР-ОТ не превышает 50–60% [26, 29, 30],

и если концентрация вируса в конъюнктивальной полости невелика, то обнаружить его будет сложно (надо обратить внимание на то, что в приведенных в данном обзоре работах даже респираторные образцы не во всех случаях демонстрировали наличие вируса) [16, 19]. В-третьих, имеют значение сроки, на которых забирались образцы (через определенное время начинают работать иммунные механизмы ответа на вирусную экспансию), различные особенности развития заболевания у пациентов и другие причины [31]. В-четвертых, в одних случаях брались образцы слезы [22], а в других — соскобы с конъюнктивы [24]. В-пятых, возможно, играет роль объем собираемого материала [32]. В-шестых, повлиять на результат может техника забора образцов (применяемые материалы, использование анестетиков) [33].

Ряд авторов считают, что небольшая вероятность поражения конъюнктивы возможна за счет антисептических свойств слезы, которые связаны с наличием лактоферрина, секреторного IgA [26, 34].

В литературе обсуждаются причины того, что вирус может обнаруживаться в слезе. Некоторые авторы предполагают, что обнаружению SARS-CoV-2 в конъюнктивальной полости, возможно, способствуют экзогенные факторы [35, 36]. На этот счет есть несколько мнений. Во-первых, это механический занос с рук пациента [26]. Во-вторых, вирус может попадать в конъюнктивальную полость аэрозольным путем — если пациент в маске и маска в верхней части плотно не прилегает в зоне основания носа [31]. В-третьих, при выраженной вiremии происходит выделение вируса слезной железой [31].

Возможность заражения через слизистую оболочку глаз подтверждают клинические наблюдения [13, 21, 37]. Данные, полученные в экспериментах на животных [25], с одной стороны, демонстрируют возможность заражения COVID-19 через

конъюнктивальную полость, а с другой — показывают, что вирус в конъюнктиве обнаруживается в течение очень непродолжительного времени.

Существует точка зрения, что глаза являются лишь шлюзом для попадания вируса (через носослезный канал) в дыхательные пути [26, 31, 35].

Приведенные данные литературы также показывают, что конъюнктивит при COVID-19 может быть как самым первым симптомом [13, 16, 17, 37], так и ведущим проявлением заболевания [18, 24]. Кроме того, вирус может обнаруживаться в слезе пациентов без признаков воспаления глазной поверхности [20, 21]. Последний вариант, на наш взгляд, наиболее опасен в плане передачи инфекции при выполнении рутинных офтальмологических обследований. Всегда необходимо учитывать, что существует достаточно много пациентов с бессимптомным течением заболевания и они способны передавать вирус [38].

Заключение

Глазной путь заражения COVID-19 возможен. Может быть, это и не основной путь передачи, но игнорировать его нельзя. Конъюнктивальная полость пациентов с COVID-19 способна стать источником заражения, поэтому использование защитных средств для глаз при работе с потенциально опасными пациентами является обязательным.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: С.Б., А.Р.
Сбор и обработка материала: Р.А., Э.А., А.Р.
Написание текста: С.Б., Р.А., Э.А.
Редактирование: С.Б., Э.А.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Loon SC, Lun K. SARS: a timely reminder. *Brit J Ophthalmol*. 2013;97(9):1217-1218. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2013-303596>
- Peiris JSM, Yuen KY, Osterhaus ADME, et al. The severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med*. 2003;349:2431-2441. <https://doi.org/10.1056/NEJMra032498>
- Elkholi AA, Grant R, Assiri A, et al. MERS-CoV infection among health-care workers and risk factors for death: retrospective analysis of all laboratory-confirmed cases reported to WHO from 2012 to 2 June 2018. *J Infect Pub Health*. 2019; published online May 2. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2019.04.011>
- Chafekar A, Fielding BC. MERS-CoV: understanding the latest human coronavirus threat. *Viruses*. 2018;10(2):93. <https://doi.org/10.3390/v10020093>
- Zaki AM, van Boheemen S, Bestebroer TM, et al. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *N Engl J Med*. 2012;367:1814-1820. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1211721>
- Killerby ME, Biggs HM, Midgley CM, et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus transmission. *Emerg Infect Dis*. 2020;26:191-198. <https://doi.org/10.3201/eid2602.190697>
- Seah I, Agrawal R. Can the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Affect the Eyes? A Review of Coronaviruses and Ocular Implications in Humans and Animals. *Ocul Immunol Inflamm*. 2020;28(3):391-395. <https://doi.org/10.1080/09273948.2020.1738501>
- Li J-PO, Lam DSC, Chen Y, et al. Novel Coronavirus disease 2019 (COVID-19): The importance of recognising possible early ocular manifestation and using protective eyewear. *Brit J Ophthalmol*. 2020;104(3):297-298. Epub 2020 Feb 13. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2020-315994>
- Горенков Д.В., Хантимирова Л.М., Шевцов В.А. и др. Вспышка нового инфекционного заболевания COVID-19: β-коронавирусы как угроза глобальному здравоохранению. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2020;20(1):6-20. Gorenkov DV, Khantimirova LM, Shevtsov VA, et al. An Outbreak of a New Infectious Disease COVID-19: β-coronaviruses as a Threat to Global Healthcare. *BIOPreparaty. Profilaktika, diagnostika, lecheniye = BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2020;20(1):6-20. (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2020-20-1-6-20>
- Lu R, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterization and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020;395(10224):565-574. Epub 2020 Jan 30. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30251-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30251-8)

11. Zhou P, Yang X, Wang X, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020;579:270-273. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>
12. Wan Y, Shang J, Graham R, Baric RS, Li F. Receptor recognition by the novel coronavirus from Wuhan: an analysis based on decade-long structural studies of SARS. *J Virol*. 2020;94(7):e00127-20. <https://doi.org/10.1128/JVI.00127-20>
13. Lu CW, Liu XF, Jia ZF. 2019-nCoV transmission through the ocular surface must not be ignored. *Lancet*. 2020;395(10224):e39. Epub 2020 Feb 6. [https://doi.org/10.1016/S01406736\(20\)30313-5](https://doi.org/10.1016/S01406736(20)30313-5)
14. Organisation WH. Infection prevention and control during health care when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected. Accessed 2020 Jan 17. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/174652>
15. Guan W, Ni Z, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China, for the China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382:1708-1720. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>
16. Liwen Chen, Chaohua Deng, Xuhui Chen, et al. Ocular manifestations and clinical characteristics of 534 cases of COVID-19 in China: A cross-sectional study. *medRxiv preprint*. Epub 2020 Mar 16. <https://doi.org/10.1101/2020.03.12.20034678>
17. Xia J, Tong J, Liu M, et al. Evaluation of coronavirus in tears and conjunctival secretions of patients with SARS-CoV-2 infection. *J Med Virol*. 2020;92:589-594. <https://doi.org/10.1002/jmv.25725>
18. Zhang X, Chen X, Chen L, et al. The evidence of SARS-CoV-2 infection on ocular surface. *Ocul Surface*. 2020;18(3):360-362. <https://doi.org/10.1016/j.jaos.2020.03.010>
19. Ping Wu, Fang Duan, Chunhua Luo, et al. Characteristics of Ocular Findings of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Hubei Province China. *JAMA Ophthalmol*. 2020;138(5):575-578. Epub 2020 Mar 31. <https://doi.org/10.1001/jamaophthol.2020.1291>
20. Liang Liang, Ping Wu. There may be virus in conjunctival secretion of patients with COVID-19. *Acta Ophthalmol*. 2020;98(3):223. Epub 2020 Mar 18. <https://doi.org/10.1111/aos.14413>
21. Yunyun Zhou, Yuyang Zeng, Yongqing Tong, et al. Ophthalmologic evidence against the interpersonal transmission of 2019 novel coronavirus through conjunctiva. *medRxiv preprint*. Epub 2020 Feb 12. <https://doi.org/10.1101/2020.02.11.20021956>
22. Seah IYJ, Anderson DE, Kang AEZ, et al. Assessing Viral Shedding and Infectivity of Tears in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Patients. *Ophthalmology*. 2020;127(7):977-979. Epub 2020 Mar 24. <https://doi.org/10.1016/j.jophtha.2020.03.026>
23. Chen L, Liu M, Zhang Z, et al. Ocular manifestations of a hospitalised patient with confirmed 2019 novel coronavirus disease. *Brit J Ophthalmol*. 2020;0:1-4. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2020-316304>
24. Cheema M, Aghazadeh N, Nazarali S, et al. Keratoconjunctivitis as the initial medical presentation of the novel coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Can J Ophthalmol*. 2020;55(4):125-129. Epub 2020 Apr 2. <https://doi.org/10.1016/j.cjco.2020.03.003>
25. Deng W, Bao L, Xiang Z, et al. Rhesus macaques can be effectively infected with SARS-CoV-2 via ocular conjunctival route. *bioRxiv*. Posted March 30, 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.03.13.990036>
26. Sun C, Wang Y, Liu G, et al. Role of the Eye in Transmitting Human Coronavirus: What We Know and What We Do Not Know. *Preprints*. 2020, 2020030271. <https://doi.org/10.20944/preprints202003.0271.v1>
27. Hamming I, Timens W, Bulthuis M, et al. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol*. 2004;203(2):631-637. <https://doi.org/10.1002/path.1570>
28. Liu L, Sun Y, Pan X, et al. Expression of SARS coronavirus S protein functional receptor-angiotensin-converting enzyme 2 in human cornea and conjunctiva. *Chin Ophthalmol Res*. 2004;22(6):561-564.
29. Chan WM, Yuen KSC, Fan DSP, et al. Tears and conjunctival scrapings for coronavirus in patients with SARS. *Brit J Ophthalmol*. 2004;88(7):968-969.
30. Tong TR, Lam BH, Ng T-K, et al. Conjunctiva-upper respiratory tract irrigation for early diagnosis of severe acute respiratory syndrome. *J Clin Microbiol*. 2003;41(11):5352-5352. <https://doi.org/10.1128/jcm.41.11.5352.2003>
31. Peng Y, Zhou Y. Is novel coronavirus disease (COVID-19) transmitted through conjunctiva? *J Med Virol*. 2020;0:1-2. <https://doi.org/10.1002/jmv.25753>
32. Chuan-bin Sun, Yue-ye Wang, Geng-hao Liu, et al. Role of the eye in transmitting human coronavirus: what we know and what we do not know. *Front Pub Health*. 2020;8:155. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.00155>
33. Centers for Disease Control and Prevention. Interim Guidelines for Collecting, Handling, and Testing Clinical Specimens from Persons Under Investigation (PUIs) for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). 2020. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-nCoV/lab/guidelines-clinicalspecimens.html>
34. Lang J, Yang N, Deng J, et al. Inhibition of SARS pseudovirus cell entry by lactoferrin binding to heparan sulfate proteoglycans. *PLoS One*. 2011;6(8):e23710. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0023710>
35. Liu Z, Sun C-B. Conjunctiva is not a preferred gateway of entry for SARS-CoV-2 to infect respiratory tract. *J Med Virol*. Epub 2020 Apr 10. <https://doi.org/10.1002/jmv.25859>
36. Guo D, Xia J, Shen Y, Tong J. SARS-CoV-2 may be related to conjunctivitis but not necessarily spread through the conjunctiva SARS-CoV-2 and conjunctiva. *J Med Virol*. Epub 2020 Apr 10. <https://doi.org/10.1002/jmv.25856>
37. Dai X. Peking University Hospital Wang Guangfa disclosed treatment status on Weibo and suspected infection without wearing goggles. *Beijing News*. Epub 2020 Jan 24. <https://www.bjnews.com.cn/news/2020/01/23/678189.html>
38. Chang D, Xu H, Rebaza A, Sharma L, Dela Cruz CS. Protecting health-care workers from subclinical coronavirus infection. *Lancet Respir Med*. 2020;8(3):e13. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30066-7](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30066-7)

Поступила 15.05.2020

Received 15.05.2020

Принята к печати 17.06.2020

Accepted 17.06.2020

Современные представления о структурных и биохимических свойствах стекловидного тела в норме и при увеличении аксиальной длины глаза

© А.Г. МАТЮШЕНКО, М.В. БУДЗИНСКАЯ, Д.В. ПЕТРАЧКОВ

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

В обзоре освещены особенности молекулярной, морфологической и анатомической организации стекловидного тела (СТ) глаза человека в норме и при удлинении переднезадней оси. СТ состоит из молекул гиалуроновой кислоты, различных типов коллагена, гликозаминогликанов, гликопротеинов и протеогликанов. В центральной зоне СТ коллагеновые фибриллы находятся в самой низкой концентрации, в связи с этим витреальный гель в центральных отделах гораздо раньше и в большей степени претерпевает структурные изменения, связанные с разжижением СТ. В результате усиленной агрегации коллагеновых фибрилл с возрастом происходит увеличение представленности жидких фракций СТ с сопутствующим уменьшением объема геля. В глазах с осевой миопией аналогичные процессы происходят в более ранние сроки. Деструктивные процессы при миопии усиливаются по мере прогрессирования аксиального удлинения. В результате коллапса СТ витреоретинальная адгезия ослабевает и происходит задняя отслойка СТ.

Ключевые слова: стекловидное тело, миопия, витреальная патология, фибриллярный коллаген, задняя отслойка стекловидного тела.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Матюшенко А.Г. — e-mail: ag.matyushchenko@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-0263-4096>

Будзинская М.В. — e-mail: m_budzinskaya@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5507-8775>

Петрачков Д.В. — e-mail: petrachkov@doctor.com; <https://orcid.org/0000-0003-4757-5584>

Автор, ответственный за переписку: Матюшенко А.Г. — e-mail: ag.matyushchenko@gmail.com

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

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):110–115. <https://doi.org/10.17116/oftalma2021137041110>

Modern understanding of structural and biochemical characteristics of the vitreous in eyes with normal and increased axial length

© A.G. MATYUSHCHENKO, M.V. BUDZINSKAYA, D.V. PETRACHKOV

Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russia

ABSTRACT

The review highlights the features of molecular, morphological and anatomical organization of the vitreous body in normal human eyes and in eyes with elongated anterior-posterior axis. The molecular structure of the vitreous consists of various types of collagen, glycosaminoglycans, glycoproteins and proteoglycans. The lowest concentration of collagen fibrils is in the central vitreous, so the structural changes of vitreous gel associated with attenuation of the vitreous body happen there much earlier and to a greater degree. Increased aggregation of collagen fibrils with age causes an increase of liquid fractions of the vitreous with a concomitant decrease in gel volume. Similar processes occur earlier in eyes with axial myopia. Destructive processes in myopia increase progressively with axial elongation. As a result of vitreous collapse, vitreoretinal adhesion weakens and posterior vitreous detachment occurs.

Keywords: vitreous, myopia, vitreous pathology, fibrillar collagen, posterior vitreous detachment (PVD).

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Matyushchenko A.G. — e-mail: ag.matyushchenko@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-0263-4096>

Budzinskaya M.V. — e-mail: m_budzinskaya@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5507-8775>

Petrachkov D.V. — e-mail: petrachkov@doctor.com; <https://orcid.org/0000-0003-4757-5584>

Corresponding author: Matyushchenko A.G. — e-mail: ag.matyushchenko@gmail.com

TO CITE THIS ARTICLE:

Matyushchenko AG, Budzinskaya MV, Petrachkov DV. Modern understanding of structural and biochemical characteristics of the vitreous in eyes with normal and increased axial length. *The Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii*. 2021;137(4):110–115. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/oftalma2021137041110>

Исторически стекловидному телу (СТ) отводили формообразующую функцию, основываясь на функциональном состоянии авитреальных глаз, и не придавали высокой физиологической значимости. Тем не менее благодаря достижениям в области мультимодальной визуализации СТ и работам по биохимии и иммунологии появилась бесценная информация, доказывающая важную роль, казалось бы, невидимого «органа» в патофизиологических процессах многих состояний глаза.

СТ представляет собой бесцветное прозрачное гидрофильное вещество гелеобразной консистенции, заполняющее стекловидную камеру глазного яблока от задней поверхности хрусталика до внутренней пограничной мембраны (ВПМ). При общем объеме около 4 мл СТ в основном состоит из воды (около 98–99%), коллагеновых волокон, гликозаминогликанов (ГАГ; преимущественно гиалуронана), неколлагеновых белков (включая оптицин и версикан) и небольшого количества микроэлементов [1–4].

СТ практически не содержит клеток, в 50 мкм от ВПМ присутствует монослой мононуклеарных фагоцитов и гиалоцитов [5].

Биохимический состав стекловидного тела

СТ представляет собой субстанцию, состоящую из экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ). Содержание воды в витреальном геле достигает 98–99,7%. ЭЦМ — это комплекс из комплементарных сетчатых макромолекул (фибриллярные белки, неколлагеновые гликопротеины и протеогликаны), а также органических и неорганических соединений [6, 7]. Основными фибриллярными белками СТ являются коллагены, придающие ткани оформленный вид, прочность, гибкость и устойчивость к тяговым силам. Практически весь коллаген СТ находится в однородных тонких гетеротипных фибриллах. Основную массу витреального геля составляет коллаген II типа (60–70%), коллагены V/XI и IX типов содержатся в СТ в значительно меньшей степени [6, 8–12].

Коллаген II типа транскрибируется из гена *Col2A1*. Он способен связываться с коллагеном XI типа, ковалентно сшивается с коллагеном IX типа и взаимодействует с протеогликанами, придает ткани прочность, стабильность структуры и герметичные свойства. Расщепление коллагена II типа в большей степени опосредуется коллагеназами семейства матриксных металлопротеиназ, в результате чего образуются специфические биомаркеры, такие как C-концевой телопептид коллагена II типа и C2C [13].

Коллаген V/XI типа — фибриллообразующий коллаген, составляющий около 10–25% от общего количества коллагена в СТ. Взаимодействуя с колла-

геном II типа, он способен образовывать гетеротипные коллагеновые фибриллы [14]. Коллаген XI типа поддерживает определенный диаметр фибрилл коллагена II типа и межфибриллярное расстояние [15], препятствует возможности бокового роста коллагеновых фибрилл [16].

Коллаген IX типа составляет приблизительно 25% от содержания коллагенов всех типов в СТ [14]. Относится к семейству фибриллярных коллагенов с прерывистыми тройными спиралями. В СТ синтезируется в протеогликановой форме, содержащей единую цепь хондроитина сульфата (ХС), прикрепленную к $\alpha 2$ - (IX) цепочке в домене NC3. ХС играет решающую роль в необходимом растяжении коллагеновых волокон, обеспечивая стабильность фибриллярной коллагеновой сети, что достигается за счет поддержания оптимального осмотического давления. ХС сформирован из повторяющихся дисахаридных единиц глюкуроновой кислоты и N-ацетил-D-галактозамина. Он стимулирует синтез гиалуроновой кислоты (ГК) и протеогликанов и угнетает действие протеолитических ферментов [15, 17, 18].

Протеогликаны представляют собой сложную группу гликозилированных белков, выполняющих ряд важных структурных и сигнальных функций. Типичный протеогликан состоит из корового белка с ковалентно присоединенными цепями ГАГ [19, 20]. ГАГ — это гетерополисахариды, состоящие из многократно повторяющихся дисахаридных цепей, номерами которых являются глюкуроновые кислоты. Важной функцией ГАГ является способность связывать большое количество воды, тем самым придавая межклеточному веществу гелеобразную консистенцию. Преобладающим ГАГ внеклеточного матрикса СТ является ГК (гиалуронат), представляющая собой линейный полимерный ГАГ, построенный из повторяющихся дисахаридных остатков D-глюкуроновой кислоты и D-N-ацетилглюкозамина, соединенных β -1,4- и β -1,3-гликозидными связями. ГК впервые была описана K. Mayer и D. Palmer в 1934 г. [6, 21]. От других представителей ГАГ ее отличает то, что она синтезируется на поверхности плазматических мембран, в то время как большинство ГАГ синтезируются в аппарате Гольджи. Также гиалуронат не подвергается сульфатизации и способен взаимодействовать с гиалаттеринами. Некоторые исследователи предполагают, что ГК оказывает влияние на функциональные характеристики других макромолекул ЭЦМ и передачу сигнальной информации. ГК заполняет пространство между коллагеновыми фибриллами и имеет неравномерное распределение в СТ: наибольшие ее концентрации обнаруживаются в задних отделах кортикальных слоев [6, 22].

Гепарансульфат (ГС) также является разновидностью ГАГ. Углеводные цепи ГС состоят из N-ацетилированного/N-сульфатированного D-глюкозамина, который связан с D-глюкуроновой

или L-идуроновой кислотой [20, 23]. ГС является основным компонентом базальных мембран, включая ВПМ сетчатки. В СТ взрослого человека ГС обнаруживается в достаточно низких концентрациях [24].

К неколлагеновым структурным белкам СТ относятся оптицин и фибриллин.

Оптицин — это внеклеточный гликопротеин из семейства внеклеточных матричных белков с лейцин-обогащенным повтором, который гликозилируется через кластер сиалированных О-связанных олигосахаридов. В витреальную полость оптицин секретируется задним непигментированным эпителием цилиарного тела [25, 26].

Фибриллин — это гликопротеин, образующий микрофибриллы со специфической бисерной структурой. В СТ эти фибриллярные структуры содержатся в гораздо меньшем количестве по сравнению с коллагеновыми фибриллами. Роль фибриллина в тканях является структурной, поскольку они придают тканевой структуре прочность и эластичность. Также фибриллин участвует в регуляции различных субклеточных процессов, взаимодействуя с интегринами и синдеканами [27].

Что касается клеточного состава, СТ на 80% состоит из гиалоцитов. Наибольшие концентрации этих клеточных элементов присутствуют у основания СТ, в области диска зрительного нерва и крупных ретинальных сосудов, самые низкие концентрации — в экваториальной зоне. Гиалоциты принимают участие в биосинтезе коллагена и ГК, поддерживают постоянный синтез и метаболизм гликопротеинов, а также выполняют в витреальной полости функцию макрофагов [28–30].

Анатомия и морфология стекловидного тела

Передняя поверхность СТ в месте подхода к задней капсуле хрусталика имеет небольшое шелевидное углубление — пространство Бергера. Это пространство снаружи окружено кольцевидной гиалоидо-капсулярной связкой Вигера, которая является условной границей между зонулярным и ретролентальными отделами базальной мембраны СТ [31]. Основанием СТ называется область в форме пояса диаметром 2–2,5 мм, расположенная у зубчатой линии. В этой зоне радиально ориентированные коллагеновые фибриллы вставляются в эпителий цилиарного тела и сетчатку в области зубчатой линии и кпереди от нее, что способствует возникновению плотной адгезии СТ в этой зоне [32]. Центральное СТ составляет основную массу его объема. В этой зоне коллагеновые фибриллы распространяются в переднезаднем направлении. В передних отделах коллагеновые волокна вплетаются с волокна у основания СТ, сзади — в корковый слой. В центральной зоне

СТ коллагеновые фибриллы находятся в самой низкой концентрации.

Кора СТ представляет собой тонкий слой (около 100–200 мкм), который окружает центральное СТ и имеет более высокую концентрацию коллагена, чем его центральная часть. Коллагеновые фибриллы кортикального слоя СТ располагаются параллельно поверхности сетчатки, это обеспечивает отсутствие коллагеновой инвазии во ВПМ [33]. Остатки передних кортикальных слоев в области основания СТ после проведения витрэктомии играют ключевую роль в образовании передней пролиферативной витреоретинопатии после успешно проведенного хирургического лечения [34, 35]. Гиалоидный (клокетов) канал (canalis hyaloideus Cloquet) — это прозрачный канал, проходящий через СТ от области Мартеджани (area Martegiani) у диска зрительного нерва до задней поверхности хрусталика. В пренатальном периоде клокетов канал является периваскулярным пространством для прохождения гиалоидной артерии СТ, являющейся ветвью а. ophthalmica. Задачей гиалоидной артерии в процессе эмбриогенеза является кровоснабжение хрусталика; в норме к моменту рождения артерия полностью запусеивается [2, 36–38].

В зависимости от топографических особенностей в витреальной полости выделяют ретроцилиарные, экваториальные и петалиформные (лепестковые) цистерны, также были описаны преоптическая и премакулярная сумки [2, 39–41]. Позже Н. Itakura и соавт. [42] установили, что пациенты с миопией высокой степени имеют большую высоту заднего прекокортикального витреального кармана, чем пациенты без осевой миопии. По результатам исследования архитектоники СТ З.А. Махачевой [43], в витреальной полости присутствует обменно-транспортная система: наличие направленного тока жидкости между передними и задними отделами стекловидной камеры способствует поддержанию гидродинамического баланса.

Разжижение стекловидного тела

СТ человека подвержено возрастным изменениям. В норме после 40 лет объем жидкости в СТ неуклонно увеличивается с сопутствующим уменьшением объема геля [44]. Есть данные о присутствии жидких фракций в веществе СТ приблизительно на 20% начиная с 4-летнего возраста [22]. Гелеобразная структура СТ поддерживается взаимодействиями его основных макромолекулярных компонентов: различных фибриллярных коллагенов, протеогликанов, гликопротеинов и ГК [45].

При исследовании разжиженного СТ с помощью световой и электронной микроскопии было установлено, что в переходных зонах всех образцов наблюдалось постепенное уменьшение количества коллагеновых волокон и, в меньшей степени, сни-

жение концентрации протеогликанов. Кроме того, были обнаружены фрагментация коллагеновых волокон и агрегация протеогликановых молекул вокруг этих коллагеновых фрагментов. Однако ни клеток, ни клеточных фрагментов в этих областях не наблюдалось. Распад коллагеновых фибрилл на более мелкие фрагменты, по-видимому, имеет решающее значение для патогенеза возрастного разжижения СТ. Учитывая эти данные, можно сделать вывод, что в механизме разжижения СТ основная роль принадлежит ЭЦМ [46].

Существует мнение, что протеогликаны и оптин препятствуют агрегации коллагеновых фибрилл, поддерживая оптимальное расстояние между ними. Процесс разжижения начинается с дисбаланса неколла-геновых протеогликанов, при уменьшении содержания которых баланс между фибриллами коллагена нарушается и происходит их агрегация [11]. М. Kodama и соавт. [47] в 2013 г. подтвердили эту теорию, сделав на основании проведенного эксперимента вывод, что коллапс трехмерной структуры СТ индуцируется в результате отделения гранул белка неколла-геновой структуры. Механизмы, лежащие в основе процесса деструкции, способствуют разжижению вещества СТ, что приводит к коллапсу его содержимого. Y. Seko и соавт. [48] были изучены изменения концентраций электролитов и белков в СТ цыплят с индуцированной миопией. По результатам исследования были получены данные о значительном увеличении объема жидких фракций СТ в глазах с увеличенным аксиальным размером. Усиленное разжижение сопровождалось изменением электролитного баланса: концентрации калия и фосфатов были снижены, в то время как концентрации хлоридов, наоборот, показывали высокие значения в сравнении с контрольной группой глаз (без осевого удлинения.)

Задняя отслойка стекловидного тела

Морфологически в витреальной полости можно наблюдать два отчетливых структурных изменения: с одной стороны, это прогрессивное увеличение объема жидких фракций (синхизис) [49], а с другой — обусловленное агрегацией коллагеновых волокон увеличение оптически плотных областей (синерезис) [11, 50—52]. Синхизис и синерезис — это физико-химические дегенеративные процессы, в результате которых происходит нарушение однородности структуры стекловидного геля [53, 54]. Морфологически эти процессы характеризуются диссоциацией ГК из коллагена, агрегацией коллагеновых фибрилл и образованием лакун (свободных от коллагена пространств, заполненных жидкостью) [55, 56]. Процессы синхизиса и синерезиса патофизиологически взаимосвязаны между собой и служат структурным проявлением дестабилизации ЭЦМ СТ [51]. В результате происходит так называемый коллапс СТ,

вследствие чего витреоретинальная адгезия ослабевает, жидкость из витреальной полости через дефект задней гиалоидной мембраны проникает в ретрогиалоидное пространство, в результате чего происходит отделение задней гиалоидной мембраны от подлежащей ВПМ. Этот процесс носит название «задняя отслойка стекловидного тела» (ЗОСТ).

Частота развития ЗОСТ заметно увеличивается в возрасте от 50 до 70 лет [49, 57]. По данным аутопсии, к 80 годам жизни частота встречаемости ЗОСТ достигает 80% [58]. Также существуют данные о более раннем возникновении ЗОСТ у женщин, чем у мужчин [59]. ЗОСТ может быть частичной или полной. Частичную (неполную) ЗОСТ можно классифицировать на парамакулярную, перифовальную и перипапиллярную [60]. Остаточная витреоретинальная адгезия при неполной ЗОСТ может спровоцировать витреоретинальную тракцию с образованием шизиса на уровне различных ретинальных слоев, витреомакулярного тракционного синдрома вплоть до формирования сквозного макулярного отверстия [4, 11, 61].

Задняя отслойка стекловидного тела при миопии. ЗОСТ возникает в более раннем возрасте у пациентов с миопией высокой степени по сравнению с пациентами без осевого удлинения глазного яблока [42, 60]. По данным многочисленных исследований, при осевой миопии ЗОСТ наблюдается значительно чаще и происходит примерно на 10 лет раньше, чем у пациентов с эметропией [62, 63]. К. Hayashi и соавт. [60] установили, что как частичная, так и полная ЗОСТ у пациентов до 20 лет встречается значимо чаще при миопии высокой степени. Также значимо чаще наблюдается плотная витреоретинальная адгезия в области крупных ретинальных сосудов у пациентов с аксиальным удлинением глазного яблока [64]. Н. Itakura и соавт. [42] в ходе проведенных исследований обнаружили, что у пациентов с миопией высокой степени остатки коркового слоя СТ сохранялись в области макулы после полной ЗОСТ в 40,5% случаев.

При осевой миопии морфологические изменения в структуре витреального геля практически аналогичны сенильным. Однако в ряде исследований была продемонстрирована корреляционная зависимость между дегенерацией СТ и интравитреальным увеличением концентрации протеолитических ферментов и биомаркеров окислительного стресса при осевом удлинении глазного яблока, что в конечном счете приводит к изменению в структуре фибриллярного коллагена, коллапсу СТ и отделению задней гиалоидной мембраны от подлежащей сетчатки [65, 66].

Заключение

Очевидно, фибриллярный коллаген является важнейшей молекулой для поддержания необходимого состояния витреального геля. Остальные ма-

кромоллекулы взаимодействуют друг с другом, обеспечивая стабильность коллагеновой сети. В результате усиленной агрегации коллагеновых фибрилл с возрастом происходит увеличение доли жидких фракций СТ с сопутствующим уменьшением объема геля. В глазах с осевой миопией аналогичные процессы происходят в более ранние сроки.

Необходимо отметить, что биохимическим и структурным изменениям СТ при миопии (опре-

делению патогенетических причин возникновения усиленного разжижения стекловидного геля) на сегодняшний день уделяется недостаточно внимания. Однако несомненно, что понимание особенностей биохимических процессов, происходящих в СТ, остается актуальной проблемой офтальмологии.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Голощапова А.К. Структура и патология стекловидного тела глаза. Вестник совета молодых ученых и специалистов Челябинской области. 2017;4(19):24-29. Goloshchapova AK. Structure and pathology of the vitreous body. *Vestnik soveta molodykh uchennykh i spetsialistov Chelyabinskoi oblasti*. 2017;4(19):24-29. (In Russ.).
2. Алексеев И.Б., Белкин В.Е., Самойленко А.И., Гулария А.А. Стекловидное тело. Строение, патология и методы хирургического лечения (обзор литературы). РМЖ. Клиническая офтальмология. 2014;(4):224. Alekseev IB, Belkin VE, Samoylenko AI, Gularia AA. Vitreous. Anatomy, pathology and methods of surgical treatment (literary review). *RMZh. Klinicheskaya oftalmologiya*. 2014;(4):224. (In Russ.).
3. Sebag J. Vitreous: The resplendent enigma. *Brit J Ophthalmol*. 2009;93:989-991. <https://doi.org/10.1136/bjo.2008.155069>
4. Milston R, Madigan MC, Sebag J. Vitreous floaters: Etiology, diagnostics, and management. *Surv Ophthalmol*. 2016;61:211-227. <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2015.11.008>
5. Kita T, Sakamoto T, Ishibashi T II. Vitreous. In: Hyalocytes D. *Essential Vitreous Cells in Vitreoretinal Health and Disease*. Berlin—Heidelberg, Germany: Springer; 2014.
6. Le Goff MM, Bishop PN. Adult vitreous structure and postnatal changes. *Eye (Lond.)*. 2008;22:1214-1222. <https://doi.org/10.1038/eye.2008.21>
7. Whitehart DR. *Biochemistry of the eye*. 2nd ed. Philadelphia: Butterworth-Heinemann; 2003.
8. Donati S, Caprani SM, Airaghi G. Vitreous Substitutes: The Present and the Future. *Hindawi Publishing Corporation BioMed Res Int*. 2014;2014:351804. <https://doi.org/10.1155/2014/351804>
9. Рева Г.В., Рева И.В., Ямамото Т. Структура стекловидного тела глаза человека. Тихоокеанский медицинский журнал. 2011;(1):65-69. Reva GV, Reva IV, Yamamoto T. The structure of human vitreous humour. *Tikhookeanskii meditsinskii zhurnal*. 2011;(1):65-69. (In Russ.).
10. Spitzer MS, Januschowski K. Aging and age-related changes of the vitreous body. *Ophthalmology*. 2015;122(7):552-558. <https://doi.org/10.1007/s00347-015-0031-9>
11. Bishop PN. Structural macromolecules and supramolecular organisation of the vitreous gel. *Prog Retin Eye Res*. 2000;19(3):323-344. [https://doi.org/10.1016/S1350-9462\(99\)00016-6](https://doi.org/10.1016/S1350-9462(99)00016-6)
12. Bishop PN, Crossman MV, McLeod D, Ayad S. Extraction and characterization of the tissue forms of collagen types II and IX from bovine vitreous. *Biochem J*. 1994;299:497-505. <https://doi.org/10.1042/bj2990497>
13. Gudmann NS, Karsdal MA. Chapter 2 — Type II Collagen. In: Karsdal MA. *Biochemistry of Collagens, Laminins and Elastin*. Academic Press. 2016;13-20. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-809847-9.00002-7>
14. Bos KJ, Holmes DF, Kadler KE, McLeod D, Morris NP, Bishop PN. Axial structure of the heterotypic collagen fibrils of vitreous humour and cartilage. *J Mol Biol*. 2001;306:1011-1022. <https://doi.org/10.1006/jmbi.2000.4429>
15. Luo YY, Karsdal MA. Chapter II — Type XI Collagen. Type XI Collagen. In: Karsdal MA. *Biochemistry of Collagens, Laminins and Elastin*. Academic Press; 2016;77-80. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-809847-9.00011-8>
16. Gregory KE, Oxford JT, Chen Y, Gambee JE, Gygi SP, Aebersold R, et al. Structural organization of distinct domains within the non-collagenous N-terminal region of collagen type XI. *J Biol Chem*. 2000;275:11498-11506. <https://doi.org/10.1074/jbc.275.15.11498>
17. Yada T, Suzuki S, Kobayashi K, Kobayashi M, Hoshino T, Horie K, et al. Occurrence in chick embryo vitreous humour of a type IX collagen proteoglycan with an extraordinarily large chondroitin sulphate chain and short $\alpha 1$ polypeptide. *J Biol Chem*. 1990;265:6992-6999.
18. Буйлова Т.В. Открытое рандомизированное исследование эффективности и безопасности препарата «Хондроксид» в комплексном лечении больных с хронической вертеброгенной люмбагоишалгией. РМЖ. 2010; 17:1678-1686. Builova TV. An open randomized study of the efficacy and safety of the drug Chondroxide in the complex treatment of patients with chronic vertebral lumbago and ishalgia. *RMZh*. 2010;17:1678-1686. (In Russ.).
19. Karamanos N, Piperigkou Z, Theocharis A, Watanabe H, Franchi M, Baud S, Brézillon S, Götte M, Passi A, Vignati D, Ricard-Blum S, Sanderson R, Neill T, Iozzo R. Proteoglycan chemical diversity drives multifunctional cell regulation and therapeutics. *Chem Rev*. 2018;118:9152-9232. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.8b00354>
20. Li JP, Kusche-Gullberg M. Heparan sulfate: biosynthesis, structure, and function. *Int Rev Cell Mol Biol*. 2016;325:215-273. <https://doi.org/10.1016/bs.icmb.2016.02.009>
21. Meyer K, Palmer JW. Meyer K, Palmer JW. The polysaccharide of the vitreous humor. *Journal of Biological Chemistry*. 1934; 107:629-634.
22. Balazs EA, Denlinger JL. Ageing changes in the vitreous. In: Dismukes K, Sekular R (eds). *Ageing and human visual function*. New York: Alan R Liss, Inc; 1982:45-57.
23. Суховских А.В., Григорьева Э.В. Протеогликаны в нормальной физиологии и канцерогенезе. Успехи молекулярной онкологии. 2018;5(1):8-25. Suhovskih AV, Grigorieva EV. Proteoglycans in normal physiology and carcinogenesis. *Uspokhi molekulyarnoy onkologii = Advances in Molecular Oncology*. 2018;5(1):8-25. (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2018-5-1-8-25>
24. Halfter W, Dong S, Schurer B, Ring C, Cole GJ, Eller A. Embryonic synthesis of the inner limiting membrane and vitreous body. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005;46:2202-2209. <https://doi.org/10.1167/iov.04-1419>
25. Halfter W, Dong S, Dong A, Eller AW, Nischt R. Origin and turnover of ECM proteins from the inner limiting membrane and vitreous body. *Eye*. 2008;22:1207-1213. <https://doi.org/10.1038/eye.2008.19>
26. Le Goff MM, Sutton MJ, Slevin M, Latif A, Humphries MJ, Bishop PN. Opticin exerts its anti-angiogenic activity by regulating extracellular matrix adhesiveness. *J Biol Chem*. 2012;287(33):28027-28036. <https://doi.org/10.1074/jbc.M111.331157>
27. Ramirez F, Caescu C, Wondimu E, Galatioto J. Marfan syndrome: A connective tissue disease at the crossroads of mechanotransduction, TGF β signaling and cell stemness. *Matrix Biol*. 2018;71:82-89. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2017.07.004>
28. Ogawa K. Scanning electron microscopic study of hyalocytes in the guinea pig eye. *Arch Histol Cytol*. 2002;65(3):263-268. <https://doi.org/10.1679/aohc.65.263>
29. Суэтов А.А., Бойко Э.В. Гиалощиты стекловидного тела и их значение в глазной патологии. Вестник офтальмологии. 2018;134(6):94-101. Suetov AA, Boiko EV. Hyalocytes of the vitreous body and their role in ophthalmic pathology. *Vestnik oftalmologii*. 2018;134(6):94-101. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/oftalma201813406194>
30. Sakamoto T, Ishibashi T. Hyalocytes: essential cells of the vitreous cavity in vitreoretinal pathophysiology. *Retina*. 2011;31(2):222-228. <https://doi.org/10.1097/IAE.0b013e3181facfa9>
31. Kishi S. Vitreous Changes in Myopia In: Kishi S. *Pathologic Myopia*. New York, NY: Springer; 2013. https://doi.org/10.1007/978-1-4614-8338-0_11

32. Sebag J, Balazs EA, Flood MT. The fibrous structure of the human vitreous. *Ophthalmologia*. 1984;88:62-73.
33. Sebag J. Age-related differences in the human vitreo-retinal interface. *Ophthalmology*. 1991;109:966-971. <https://doi.org/10.1001/archophth.1991.01080070078039>
34. Green WR, Sebag J. Vitreoretinal interface. In: Ryan SJ, ed. *Retina*. Elsevier, Mosby; 2006:1921-1991.
35. Sebag J, Balazs EA. Human vitreous fibres and vitreoretinal disease. *Trans Ophthalmol Soc UK*. 1985;104:123-128.
36. Apple DJ, Rabb MF. Developmental anomalies. In: Apple DJ, Rabb MF, eds. *Ocular pathology: clinical applications and self-assessment*. 3rd ed. St Louis, Missouri: The C.V. Mosby Company; 1985:14-60.
37. Mann IC, ed. The vitreous and suspensory ligament of the lens. *The development of the human eye*. London: Cambridge University Press; 1928.
38. Гамидов А.А., Дуржинская М.Х., Макашова Н.В., Сакалова Е.Д., Велюва И.А. Переносимая артерия стекловидного тела у взрослого (клиническое наблюдение). *Вестник офтальмологии*. 2020;136(4):214-218.
39. Gamidov AA, Durzhinskaya MH, Makashova NV, Sakalova ED, Velieva IA. Persistent hyaloid artery in an adult (a case report). *Vestnik oftalmologii*. 2020;136(4):214-218. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/oftalma2020136042214>
40. Worst JGF. Extracapsular surgery in lens implantation (Binkhorst lecture). Part IV. Some anatomical and pathophysiological implications. *J Am Intraocular Implant Soc*. 1978;4(4):7-14.
41. Worst JGF, Los LI. *Cisternal Anatomy of the Vitreous*. Amsterdam—York: Kugler Publications; 1995.
42. Kishi S, Shimizu K. Posterior precortical vitreous pocket. *Arch Ophthalmol*. 1990;108(7):979-982. <https://doi.org/10.1001/archophth.1990.01070090081044>
43. Itakura H, Kishi S, Li D, Nitta K, Akiyama H. Vitreous changes in high myopia observed by swept-source optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014;55(3):1447-1452. <https://doi.org/10.1167/iov.13-13496>
44. Махачева З.А. Анатомия стекловидного тела. Учебное пособие для послеузовского профессионального образования врачей. М.: Руспринт; 2006.
45. Makhacheva ZA. *Anatomiya steklovidnogo tela. Uchebnoe posobie dlya poslevuzovskogo professional'nogo obrazovaniya vrachei* [Vitreous anatomy. Study guide for postgraduate professional education of doctors]. M.: Rusprint; 2006. (In Russ.).
46. Schulz A, Wahl S, Rickmann A, et al. Age-Related Loss of Human Vitreal Viscoelasticity. *Transl Vis Sci Technol*. 2019;8(3):56. <https://doi.org/10.1167/tvst.8.3.56>
47. Balazs EA. Fine structure and function of ocular tissues. The vitreous. *Int Ophthalmol Clin*. 1973 Fall;13(3):169-187.
48. Los LI, van der Worp RJ, van Luyn MJA, Hooymans JMM. Age-Related Liquefaction of the Human Vitreous Body: LM and TEM Evaluation of the Role of Proteoglycans and Collagen. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003;44(7):2828-2833. <https://doi.org/10.1167/iov.02-0588>
49. Kodama M, Matsuura T, Hara Y. Structure of vitreous body and its relationship with liquefaction. *J Biomed Sci Engineer*. 2013;6:739-745.
50. Seko Y, Shimokawa H, Pang J, Tokoro T. Disturbance of electrolyte balance in vitreous of chicks with form-deprivation myopia. *Jpn J Ophthalmol*. 2000;44:15-19. [https://doi.org/10.1016/S0021-5155\(99\)00177-X](https://doi.org/10.1016/S0021-5155(99)00177-X)
51. Foos RY, Wheeler NC. Vitreoretinal junction. Synchysis senilis and posterior vitreous detachment. *Ophthalmology*. 1982;89(12):1502-1512. [https://doi.org/10.1016/s0161-6420\(82\)34610-2](https://doi.org/10.1016/s0161-6420(82)34610-2)
52. Bishop PN, Holmes DF, Kadler KE, McLeod D, Bos KJ. Age-related changes on the surface of vitreous collagen fibrils. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004;45:1041-1046. <https://doi.org/10.1167/iov.03-1017>
53. Sebag J. Age-related changes in human vitreous structure. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1987;225(2):89-93. <https://doi.org/10.1007/bf02160337>
54. Fincham GS, James S, Spickett C, Hollingshead M, Thrasivoulou C, Poulson AV, McNinch A, Richards A, Snead D, Limb GA, Snead MP. Posterior Vitreous Detachment and the Posterior Hyaloid Membrane. *Ophthalmology*. 2018;125(2):227-236. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2017.08.001>
55. Ankamah E, Sebag J, Ng E, Nolan JM. Vitreous Antioxidants, Degeneration, and Vitreo-Retinopathy: Exploring the Links. *Antioxidants (Basel)*. 2019;9(1):7. <https://doi.org/10.3390/antiox9010007>
56. Ермолаев А.П., Новиков И.А., Мельникова Л.И., Котляр К.Е. Сравнительная характеристика химического состава витреального содержимого каверных глаз и глаз с рефрактерной терминальной глаукомой. *Вестник офтальмологии*. 2018;134(5):195-201.
57. Ermolaev AP, Novikov IA, Mel'nikova LI, Kotlyar KE. Comparative characteristics of the chemical composition of vitreal contents of cadaver eyes and eyes with terminal refractory glaucoma. *Vestnik oftalmologii*. 2018;134(5):195-201. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/oftalma201813405195>
58. Worst JGF. Cisternal systems of the full developed vitreous body in the young adult. *Trans. Ophthalmol Soc UK*. 1977;97:550-554.
59. Харлап С.И., Салихова А.Р., Мирошник Н.В., Новиков И.А., Аветисов С.Э. Особенности структуры стекловидного тела при астероидном гиалозе. *Вестник офтальмологии*. 2020;136(4):26-36.
60. Harlap SI, Salihova AR, Miroshnik NV, Novikov IA, Avetisov SE. Structural features of the vitreous body in asteroid hyalosis. *Vestnik oftalmologii*. 2020;136(4):26-36. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/oftalma20201360426>
61. Balazs EA, Flood MT. Data first presented at 3rd International Congress for Eye Research, Osaka, Japan. In: Sebag J, ed. *The vitreous*. New York: Springer; 1989.
62. Fujimoto JG, Brezinski ME, Tearney GJ, et al. Optical biopsy and imaging using optical coherence tomography. *Nat Med*. 1995;1(9):970-972. <https://doi.org/10.1038/nm0995-970>
63. Hayashi K, Sato T, Manabe SI, Hirata A. Sex-related differences in the progression of posterior vitreous detachment with age. *Ophthalmol Retina*. 2019;3:237-243. <https://doi.org/10.1016/j.oret.2018.10.017>
64. Hayashi K, Manabe S, Hirata A, Yoshimura K. Posterior vitreous detachment in highly myopic patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2020;61(4):33. <https://doi.org/10.1167/iov.61.4.33>
65. Малышев А.В., Трубилин В.Н., Маккаева С.М., Янченко С.В., Лысенко О.И., Аль-Рашид З.Ж. Современные представления об изменениях структуры стекловидного тела в процессе его естественной и патологической инволюции. *Фундаментальные исследования*. 2013;9(3):523-529.
66. Malyshev AV, Trubilin VN, Makkaeva SM, Yanchenko SV, Lysenko OI, Al'-Rashid ZZ. Modern ideas about changes in the structure of the vitreous body in the process of its natural and pathological involution. *Fundamentalnye issledovaniya*. 2013;9(3):523-529. (In Russ.).
67. Oksala A. Ultrasonic findings in the vitreous body at various ages. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1978;207:275-283. <https://doi.org/10.1007/BF00431165>
68. Gupta P, Yee KM, Garcia P, Rosen RB, Parikh J, Hageman GS, et al. Vitreoschisis in macular diseases. *Br J Ophthalmol*. 2011;95(3):376-380. <https://doi.org/10.1136/bjo.2009.175109>
69. Takahashi H, Tanaka N, Shinohara K, et al. Ultra-Widefield Optical Coherence Tomographic Imaging of Posterior Vitreous in Eyes With High Myopia. *Am J Ophthalmol*. 2019;206:102-112. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2019.03.011>
70. Wei Q, Zhang T, Fan J, et al. Pathological myopia-induced oxidative proteins in the vitreous humor. *Ann Transl Med*. 2020;8(5):193. <https://doi.org/10.21037/atm.2020.01.63>
71. Yue Y, Hsiao YW, Zhou JB. Association between MMP/TIMP Levels in the Aqueous Humor and Plasma with Axial Lengths in Myopia Patients. *Biomed Res Int*. 2020;2020:2961742. Epub 2020 Jun 10. <https://doi.org/10.1155/2020/2961742>

Получено 19.08.2020

Received 19.08.2020

Принята к печати 26.09.2020

Accepted 26.09.2020

Моноклональные антитела в лечении эндокринной офтальмопатии

© В.Р. ЧЕРЕДАНОВА¹, Ю.Е. ПОТЕШКИН²

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Российский научно-исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Эндокринная офтальмопатия (ЭОП) — это аутоиммунное поражение экстраокулярных мышц и ретробульбарной клетчатки, чаще всего служащее проявлением болезни Грейвса или тиреоидита Хашимото. Данное заболевание значительно ухудшает качество жизни пациентов и требует применения эффективных методов лечения. Традиционная терапия подразумевает использование глюкокортикоидов и рентгеновского излучения, действие которых направлено на уменьшение воспалительного процесса, а не на проптоз и диплопию, тогда как таргетная терапия в большей степени способна влиять на клиническое течение заболевания. В обзоре представлен современный взгляд на патогенез ЭОП и анализ клинических исследований применения моноклональных антител для ее лечения.

Ключевые слова: эндокринная офтальмопатия, офтальмопатия Грейвса, болезнь Грейвса, моноклональные антитела.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Черданова В.Р. — e-mail: vcherdanova@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7106-7753>

Потешкин Ю.Е. — <https://orcid.org/0000-0001-9963-756X>

Автор, ответственный за переписку: Черданова В.Р. — e-mail: vcherdanova@yandex.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Черданова В.Р., Потешкин Ю.Е. Моноклональные антитела в лечении эндокринной офтальмопатии. *Вестник офтальмологии*. 2021;137(4):116–122. <https://doi.org/10.17116/oftalma2021137041116>

Monoclonal antibodies in the treatment of thyroid eye disease

© V.R. CHEREDANOVA¹, Y.E. POTESHKIN²

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

ABSTRACT

Thyroid eye disease (TED) is an autoimmune condition affecting extraocular muscles and orbital fat that is most often a manifestation of the Graves' disease or Hashimoto thyroiditis. This disease significantly worsens the quality of life of patients, and therefore requires the use of effective treatment methods. Traditional therapy involves glucocorticosteroids and x-rays aimed at reducing the inflammatory process, rather than proptosis and diplopia, while targeted therapy is better able to influence the clinical course of the disease. The review presents a modern understanding of the pathogenesis of TED and analysis of clinical studies concerning the use of monoclonal antibodies for its treatment.

Keywords: thyroid eye disease, TED, Graves' ophthalmopathy, Graves' disease, monoclonal antibodies.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Cheredanova V.R. — <https://orcid.org/0000-0001-7106-7753>

Poteshkin Y.E. — <https://orcid.org/0000-0001-9963-756X>

Corresponding author: Cheredanova V.R. — e-mail: vcherdanova@yandex.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Cheredanova VR, Poteshkin YE. Monoclonal antibodies in the treatment of thyroid eye disease. *The Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii*. 2021;137(4):116–122. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/oftalma2021137041116>

Эндокринная офтальмопатия (ЭОП) — это хроническое прогрессирующее аутоиммунное заболевание, затрагивающее мягкие ткани орбиты, а именно

экстраокулярные мышцы и ретробульбарную клетчатку. Оно характеризуется лимфоцитарной инфильтрацией и отеком данных структур с последующим

развитием фиброза [1, 2]. ЭОП поначалу проявляется ощущением сухости глаз, «песка в глазах», светобоязни, затем к данным симптомам могут присоединиться отек и покраснение век и конъюнктивы, проптоз, диплопия, косоглазие, а в далеко зашедших случаях — изъязвление роговицы и/или оптическая нейропатия [1, 3, 4]. В большинстве случаев наблюдается симметричное поражение глаз. Эти симптомы в значительной степени снижают качество жизни пациентов, являясь не только причиной ухудшения зрения, но и косметическим дефектом, во многих случаях усугубляющим их психологическое состояние [5]. Наиболее часто данная патология встречается у женщин среднего возраста и составляет приблизительно 16 случаев на 100 тыс. населения в год, в то время как у мужчин данный показатель в 2,5–6 раз ниже [2, 6]. ЭОП в основном служит проявлением болезни Грейвса (80%), но также в ряде случаев сопровождается аутоиммунный тиреоидит Хашимото (10%) или может быть не связана с заболеванием щитовидной железы (10%) [6]. При этом почти у каждого второго пациента с болезнью Грейвса имеется ЭОП, у каждого третьего ЭОП отмечается умеренной степени тяжести, а у каждого двадцатого она характеризуется тяжелым течением с риском потери зрения [4, 7, 8]. Стоит отметить, что на данный момент нет классификации, которая могла бы абсолютно точно описать симптомы ЭОП, однако существует несколько общепризнанных классификаций: Шкала клинической активности (Clinical Activity Score, CAS), классификация Европейской группы по изучению офтальмопатии Грейвса (EUGOGO) и VISA (акроним от англ. vision, inflammation, strabismus, appearance).

Классификации

Классификация CAS определяет активность процесса, т. е. амплитуду воспалительного процесса. Это крайне важно для выбора тактики лечения. CAS имеет два субъективных признака (спонтанная ретробульбарная боль; боль при движении глаз), пять объективных признаков (покраснение век; инъекция конъюнктивы; отек век; хемоз; покраснение и отек полудунной складки и слезного мясца), а также три признака, оцениваемых при повторном визите к врачу (увеличение экзофтальма; уменьшение подвижности глаза; снижение зрения). При сумме 3 и более баллов ЭОП считается активной [5, 9].

Более новыми являются классификации VISA и EUGOGO. Первая используется в основном в США и Канаде и включает эндокринологическую составляющую, поэтому является более объемной. С помощью нее оценивают четыре компонента заболевания: зрение (vision), воспаление (inflammation), косоглазие (strabismus) и внешний вид (appearance). Это позволяет проводить одновременный монито-

ринг активности заболевания, оценку степени тяжести и выбор подходящего лечения. Прогрессирование любых параметров VISA указывает на активность процесса [10].

Классификация EUGOGO распространена в Европе, она более компактна, так как не содержит данных о состоянии щитовидной железы. Она подразумевает оценку ретракции век, изменений со стороны мягких тканей глазницы, проптоза, диплопии, повреждения роговицы и оптического нерва [5]. В соответствии с ней выделяют легкую, умеренную и угрожающую потерей зрения степени ЭОП. Эти классификации не различаются в том, что касается оценки симптомов ЭОП, и могут использоваться для оценки ее активности и тяжести [9].

Такое разнообразие используемых в клинической и экспериментальной практике классификаций затрудняет анализ полученных данных, так как они различаются метриками. Решением данной проблемы является создание унифицированной системы оценки ЭОП.

Этиология и патогенез

Патогенез офтальмопатии остается не до конца изученным, но влияние на ее развитие аутоиммунных механизмов не вызывает сомнений. Известно, что орбитальные фибробласты играют главную роль в развитии патологических процессов при ЭОП. Они являются основной мишенью аутоиммунных реакций в результате перекрестной аутореактивности к антигенам щитовидной железы и орбитальных тканей [3, 11], причем наиболее важны фиброциты CD34+, принадлежащие к линии моноцитов и проникающие в орбиту при ЭОП [12, 13]. Фибробласты экспрессируют высокие уровни рецепторов тиреотропного гормона (рТТГ), поэтому при болезни Грейвса они могут быть активированы антителами к рТТГ (АТ-ТТГ) [11]. АТ-ТТГ стимулируют выработку медиаторов, регулирующих локальный воспалительный ответ, адипогенез и пролиферацию мягких тканей орбиты. Также наблюдается высокий уровень экспрессии инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1), его рецепторов и активирующих антител к рецепторам ИФР-1 (рИФР-1) [2, 12]. рИФР-1 формируют структурный и функциональный интерактивный комплекс с рТТГ на орбитальных фибробластах [3, 11, 12]. Более того, ингибирование рИФР-1 приводит к ослаблению передачи сигналов, инициированных на любом из этих рецепторов [11, 12]. При стимуляции рИФР-1 увеличивается синтез гиалуроновой кислоты, провоспалительных цитокинов и хемоаттрактантов, дифференцировка преадипоцитов в адипоциты [2, 3, 14]. Например, возрастает синтез RANTES (хемоаттрактант для моноцитов и Т-клеток фенотипа CD4+/CD45RO+) и интерлейкина-16 (ИЛ-16), которые усиливают миграцию

Т-клеток в орбиту. Т-лимфоциты в свою очередь взаимодействуют с фибробластами посредством молекулярного мостика CD40:CD154, что приводит к активации последних, их пролиферации, дифференцировке в миофибробласты (Thy-1+) или адипоциты (Thy-1-) [13]. Путь дифференцировки зависит от сигналов, поступающих от окружающих клеток. Если преобладает влияние трансформирующего фактора роста- β (ТФР- β), то образуются миофибробласты, если велико влияние агонистов рецептора, активируемого пролифераторами пероксисом γ (PPAR γ), — адипоциты [12]. Активированный фибробласт продуцирует гиалуроновую кислоту, которая связывает и удерживает жидкость, и синтезирует провоспалительные цитокины, включая ИЛ-1 α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, моноцитарный хемотаксический протеин-1 (MCP-1) и ТФР- β [13]. Также цитокины синтезируют и Т-лимфоциты. В экстраокулярных мышцах преобладают Th1, секретирующие ИФР- γ , фактор некроза опухоли α (ФНО- α), ИЛ-1 β , ИЛ-6, а в ретробульбарной клетчатке — Th2, синтезирующие ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10 [4, 13, 14], причем Th1 доминируют в активной фазе, а Th2 — в поздней [14]. В активную фазу концентрация цитокинов в слезной жидкости в 2,5—5,3 раза выше, чем в крови [2]. Хотелось бы отметить роль ИЛ-6 в данных реакциях. Этот цитокин синтезируется фибробластами, моноцитами, Т- и В-лимфоцитами [3]. Он увеличивает экспрессию рТТГ в фибробластах, усиливает дифференцировку В-лимфоцитов и выработку ими антител, что замыкает патологический круг аутоиммунного процесса. Следует отметить, что концентрация ИЛ-6 напрямую коррелирует с активностью ЭОП [2].

Все эти процессы приводят к формированию аутоиммунного воспаления с накоплением гликозаминогликанов, затем развивается фиброз на фоне интактных мышечных волокон [2].

Традиционные методы лечения

Тактика лечения ЭОП зависит от активности и тяжести процесса. Так, при активном легком течении придерживаются наблюдательно-выжидательной тактики и назначают симптоматическую терапию: препараты искусственной слезы, селен, ношение темных очков. Очевидно, что тяжесть процесса может как прогрессировать (это происходит в 15% случаев), так и регрессировать. В случае перехода в умеренно тяжелую степень назначают системные глюкокортикоиды (ГК) в сочетании с рентгенотерапией [1, 3, 5, 10, 15].

ГК являются препаратами первой линии лечения ЭОП. Они оказывают противовоспалительный и иммуносупрессивный эффект, хотя не улучшают протоз и диплопию [3, 12]. Пульс-терапия предпочтительнее, чем прием *per os*, поскольку она несколько уменьшает вероятность развития побочных яв-

лений. По данным проспективного рандомизированного исследования, внутривенное введение метилпреднизолона (ВВМП) способствует уменьшению CAS по крайней мере на 2 балла всего в 64% случаев, не влияет на данный показатель — в 33,3%, увеличивает его — в 2,6% [16]. Данные другого исследования подтверждают факт отсутствия ответа на лечение ВВМП у 20—30% пациентов [17]. Иными словами, в большинстве случаев наблюдается переход из активной стадии в неактивную, т.е. стабилизация процесса, а не полное его устранение. Кроме того, ГК могут быть причиной снижения толерантности к глюкозе, кушингоидизации, возникновения артериальной гипертензии, остеопороза и гастрита, а также острого поражения печени (0,8% случаев) [5, 6, 18].

Лучевая терапия имеет небольшую (если таковая имеется) клиническую пользу [3]. По данным двойного слепого рандомизированного исследования, радиотерапия не имеет доказанной эффективности [19], хотя в других исследованиях было показано, что, вероятно, она может положительно влиять на диплопию [5, 6]. К ранним осложнениям лучевой терапии относят усугубление воспалительного процесса, а к более поздним — риск возникновения радиационной ретинопатии, радиационно-оптической нейроретинит и катаракты. Катаракта развивается в среднем у 12% пациентов [6].

Таким образом, на сегодняшний день не существует терапии, которая могла бы изменить клинический исход ЭОП [11]. Применяемые в рутинной практике способы лечения направлены в основном на снятие воспаления и остановку прогрессирования ЭОП. Они имеют ограниченную эффективность и могут стать причиной возникновения серьезных осложнений. Поэтому необходим поиск новых подходов к лечению ЭОП. Перспективными являются препараты моноклональных антител, которые влияют на патогенез заболевания и таким образом могут способствовать как инактивации процесса, так и улучшению протоза, диплопии и других морфологических изменений, происходящих в глазнице.

Таргетная терапия

Моноклональные антитела представляют собой высокоспецифичные иммуноглобулины, продуцируемые одним клоном антителообразующих клеток и направленные против строго определенной детерминанты антигена. Это свойство относит их к представителям таргетной терапии. Для лечения ЭОП уже предложено несколько препаратов, а именно: ритуксимаб, тепротумумаб, инфликсимаб, адалимумаб и тоцилизумаб.

Ритуксимаб (РТМ) — это химерное моноклональное антитело, нацеленное против CD20 на пре-В-лимфоцитах и зрелых В-лимфоцитах [3, 14]. Недавно было проведено несколько рандомизирован-

ных контролируемых исследований, направленных на оценку клинической эффективности и безопасности этого лекарственного средства.

Так, M.N. Stan и соавт. [20] сравнивали РТМ с плацебо. В исследовании приняли участие 25 пациентов с ЭОП: 13 пациентам было проведено две инфузии по 1000 мг РТМ с интервалом в 2 нед, а 12 пациентам — две инфузии изотонического раствора натрия хлорида. Через 24 и 52 нед РТМ значительно не улучшил CAS, проптоз, диплопию и качество жизни пациентов ($p=0,73$). Но при этом возникли нежелательные явления у 8 человек, получавших РТМ, и у троих из группы плацебо. В группе РТМ наблюдалось возникновение следующих реакций: сыпь/зуд кожи ($n=2$), оптическая нейропатия ($n=2$), гастроинтестинальные нарушения ($n=2$), миалгия/артралгия ($n=2$), сильное слезотечение ($n=1$), васкулит ($n=1$). Таким образом, РТМ в данном исследовании не показал превосходства над плацебо.

В исследовании M. Salvi и соавт. [21] РТМ сравнивали с ВВМП. В нем принял участие 31 пациент: 10 пациентов получали по 500 мг РТМ, 5 пациентов — по 2000 мг РТМ, 16 человек — ВВМП (7,5 г). Результаты оказались очень обнадеживающими. В обеих группах снизилась CAS, но больше в группе РТМ, независимо от введенной дозы, через 16 нед ($p<0,04$), 20 нед ($p<0,02$) и 24 нед ($p<0,006$). Реактивация процесса не наблюдалась в группе РТМ, но была у 5 пациентов после ВВМП. При этом хирургическое вмешательство потребовалось 12 из 16 больных в группе ВВМП и 5 из 15 — в группе РТМ. Нежелательные явления возникли у 13 из 15 пациентов, получавших РТМ, у двух из них возникла серьезная инфузионная реакция, купированная гидрокортизоном. У большинства пациентов также наблюдалась инфузионная реакция легкой степени тяжести, которая проявлялась зудом глотки и заложенностью носа. Эти симптомы исчезли при замедлении инфузии РТМ или введении гидрокортизона. Таким образом, в данном исследовании РТМ показал превосходство над ВВМП.

Такую разницу можно объяснить специфической выборкой. В исследовании M. Salvi и соавторов по сравнению с работой M.N. Stan и соавторов пациенты были моложе, имели меньшую продолжительность заболевания (в среднем 4,5 мес в группе M. Salvi и в 3 раза большую продолжительность заболевания в группе M.N. Stan и соавторов), более низкие значения АТ-ТТГ. Эти особенности могли способствовать лучшему ответу на лечение РТМ в группе M. Salvi и соавт. [22]. Данное объяснение поддерживается и авторами этих работ.

Также было проведено два крупных метаанализа рандомизированных контролируемых исследований применения РТМ [23, 24]. В них сообщается об уменьшении проптоза, показателей CAS, АТ-ТТГ. Более того, даже низкие дозы РТМ эффективно сни-

жают CAS [25, 26]. Помимо этого сообщается об удачном опыте параллельного применения ^{131}I (радиоактивный йод, используемый в терапии тиреотоксикоза) с РТМ [27]. В большинстве исследований наблюдались такие побочные эффекты, как легкая инфузионная реакция и оптическая нейропатия [20, 21, 26, 28].

На сегодняшний день РТМ является препаратом второй линии в терапии активной ЭОП умеренной степени при условии неэффективного предшествующего лечения ВВМП [5, 22].

Тенротумумаб (ТРМ) — это человеческое моноклональное антитело, которое с высокой аффинностью и специфичностью связывается с рИФР-1 и ингибирует его [29]. Следовательно, ослабляется передача сигнала с комплекса рИФР-1/рТТГ, а потому снижается продукция провоспалительных цитокинов, гиалуроновой кислоты, уменьшаются адипогенез и образование миофибробластов [3].

Недавно были опубликованы результаты масштабного мультицентрового рандомизированного плацебоконтролируемого исследования, состоящего из трех этапов [30]. T.J. Smith и соавторы во второй части исследования, включающего 88 пациентов с активной ЭОП средней тяжести, оценивали эффективность и безопасность ТРМ; 42 пациента получали инфузии ТРМ 1 раз в 3 нед в дозе 20 мг/кг на протяжении 24 нед, 45 пациентов — плацебо. Первичной конечной точкой был выбран ответ в виде снижения CAS на 2 балла и более, а также уменьшение проптоза на 2 мм и более к 24-й неделе. В итоге в группе ТРМ достигли первичной конечной точки 29 из 42 пациентов (69%), а в группе плацебо — 9 из 45 (20%; $p<0,001$). Единственным однозначно связанным с ТРМ побочным явлением была гипергликемия, возникшая у 5 (12%) пациентов. Также наблюдалось пять случаев серьезных нежелательных явлений, из них два (диарея и спутанность сознания) были классифицированы как возможно связанные с ТРМ. В целом исследование показало, что ТРМ является эффективным и относительно безопасным препаратом. В третьей части исследования протокол был аналогичен таковому во второй части, но первичной конечной точкой было снижение проптоза на 2 мм и более, а в качестве вторичных конечных точек выбраны уменьшение CAS на 2 балла и более, улучшение диплопии и показателя качества жизни (GO-QoL) [31]. В исследовании приняли участие 83 пациента. В общей сложности достигли первичной конечной точки 83% пациентов из группы ТРМ, а в группе плацебо — 9,5% ($p<0,001$). Диплопия улучшилась у 68% пациентов, получавших ТРМ, и у 29% пациентов, получавших плацебо ($p<0,001$). Побочные явления в большинстве случаев имели преходящий характер и легкую степень тяжести, но в одном случае наблюдалась серьезная инфузионная реакция, из-за которой лечение ТРМ пришлось прекратить.

Исходя из полученных данных, можно с уверенностью говорить о положительном влиянии ТРМ на CAS, проптоз и диплопию. Поэтому ТРМ имеет все шансы стать препаратом выбора для лечения ЭОП, а также может быть хорошей альтернативой хирургическому лечению.

Тоцилизумаб (ТЦЗ) — это рекомбинантное гуманизированное антитело против рецептора ИЛ-6. Считается, что ингибирование данного рецептора блокирует множество путей воспалительного ответа, включая Т-клеточную дифференцировку, секрецию белков острой фазы и активацию В-лимфоцитов [32].

Так, J.V. Perez-Moreiras и соавт. [33] провели проспективное нерандомизированное исследование ТЦЗ с участием 18 пациентов, ранее безуспешно лечившихся ГК и имеющих ЭОП в активной стадии. ТЦЗ вводили внутривенно в дозе 8 мг/кг каждые 4 нед, не менее 4 циклов. Лечение было прекращено после подтверждения CAS <1 или отрицательных результатов анализов на тиреостимулирующие иммуноглобулины (ТСИ). В результате терапии у всех пациентов снизился CAS (снижение показателя $5,89 \pm 1,41$; $p < 0,00027$), ТСИ (среднее $-76,18 \pm 17,80\%$; $p = 0,00007$), у 13 пациентов уменьшился проптоз (в среднем на $3,92 \pm 1,54$ мм; $p = 0,002$), 15 пациентов отметили улучшение подвижности глазного яблока и у 7 пациентов уменьшилась диплопия. Из побочных явлений у двух пациентов была нейтропения. Эти результаты заинтересовали исследователей и позднее они провели двойное слепое рандомизированное исследование [34]. В нем приняли участие 32 пациента с резистентной к ВВМП ЭОП в активной стадии. Вводили ТЦЗ до 8 мг/кг или плацебо каждые 4 нед, не менее 4 циклов, с последующим наблюдением. На 16-й неделе 87% получавших ТЦЗ и 35% получавших плацебо имели CAS <3 ($p = 0,005$). По классификации EUGOGO у 73,3% из группы ТЦЗ и у 29,4% из группы плацебо было улучшение показателей ($p = 0,03$). Однако ТЦЗ статистически значимо не улучшил диплопию и проптоз. К 16-й неделе в группе ТЦЗ наблюдались такие нежелательные явления, как головная боль ($n = 9$), инфекция дыхательных путей ($n = 6$), серьезная реакция ($n = 2$; в том числе один случай острого пиелонефрита и один — увеличения уровня трансаминаз на фоне латентного туберкулеза). Однако нужно учитывать факт безуспешной предшествующей терапии и довольно длительного течения ЭОП (медиана — 1,09 года). В сумме это может объяснить незначительное улучшение проптоза и диплопии.

B. Atienza-Mateo и соавт. [35] также провели исследование влияния ТЦЗ на резистентную к предшествующей терапии ЭОП. У всех 29 пациентов наблюдалось улучшение состояния глаз, у пяти наступила полная ремиссия. Улучшились такие параметры, как острота зрения, снизился уровень внутриглазного давления и уменьшилась CAS (с 5 до 1 балла). Было

отмечено четыре нежелательных явления (нейтропения, наружный отит, средний отит, остент).

Есть данные о четырех клинических случаях применения ТЦЗ [32, 36]. В двух из них уменьшились CAS и проптоз, а в остальных еще и повысились острота зрения и подвижность глазных яблок, уменьшились гиперемия конъюнктивы, хемоз и уровень ТСИ. У пациентов не возникло никаких побочных явлений. А другое исследование показало, что ТЦЗ уменьшает CAS и уровень ТСИ у пациентов, имеющих противопоказания к терапии ГК [37].

Таким образом, ТЦЗ показал свою эффективность в снижении CAS у пациентов с резистентной ЭОП. Поэтому данный препарат допустимо использовать для уменьшения воспалительного процесса у пациентов с активной резистентной к ВВМП ЭОП.

Адалимумаб — это рекомбинантное моноклональное антитело, селективно связывающееся с ФНО- α и блокирующее дальнейшее взаимодействие с рецепторами. ФНО- α в больших количествах содержится в экстраокулярных тканях на ранних стадиях ЭОП [5]. Но доступной литературы относительно применения лекарственных средств, направленных против ФНО- α , при ЭОП очень мало.

Было проведено небольшое ретроспективное исследование эффективности адалимумаба путем анализа историй болезни 10 пациентов, получавших данный препарат в виде инъекций в дозе 80 мг на протяжении 10 нед с последующей еженедельной инъекцией 40 мг [38]. Шесть из 10 пациентов показали уменьшение суммы баллов CAS при приеме адалимумаба, в то время как у троих наблюдалось ее увеличение, а у одного она осталась такой же. Каких-либо других улучшений не было. Но зато возникло несколько нежелательных явлений: сепсис и диарея. Полученные результаты крайне противоречивы и не позволяют говорить, что адалимумаб эффективен и безопасен при лечении ЭОП.

Инфликсимаб также является моноклональным антителом, действие которого направлено против ФНО- α . Имеются данные лишь о двух пациентах, получавших данный препарат [39, 40]. У обоих состояние улучшилось. Однако этих данных недостаточно, чтобы делать какие-либо выводы.

Заключение

На основании результатов выполненного нами обзора литературы можно сделать вывод, что таргетная терапия ЭОП имеет преимущества перед неспецифическими методами лечения — не только теоретические, но и доказанные на практике. Особенно перспективным направлением является применение моноклональных антител. На данный момент препаратами с наиболее оптимальным соотношением риск/польза являются ритуксимаб и тепротумумаб. Но необходимы дальнейшие кли-

нические исследования имеющихся лекарственных средств этой группы для более точного определения их безопасности и эффективности, а также для выделения целевых групп пациентов для этого лечения. Мы считаем перспективным направлением разработку новых, более совершенных препаратов тар-

гетной терапии ЭОП, так как это поможет значительно улучшить качество жизни пациентов и избежать осложнений.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Petunina N.A., Truhina L.V., Martirosyan N.S. Эндокринная офтальмопатия: современный взгляд. *Проблемы эндокринологии*. 2012;58(6): 24-32.
Petunina NA, Truhina LV, Martirosyan NS. Endocrine ophthalmopathy: state-of-the-art approaches. *Problemy endokrinologii*. 2012;58(6):24-32. (In Russ.).
<https://doi.org/10.14341/probl201258624-32>
- Таскина Е.С., Харинцева С.В., Харинцев В.В., Серкин Д.М. Новые возможности в диагностике эндокринной офтальмопатии (обзор литературы). *Клиническая и экспериментальная тиреодология*. 2017;13(3): 20-28.
Taskina ES, Harinceva SV, Harincev VV, Serkin DM. New opportunities in endocrine ophthalmopathy diagnostics (review). *Klinicheskaya i eksperimental'naya tireoidologiya*. 2017;13(3):20-28. (In Russ.).
<https://doi.org/10.14341/ket2017320-28>
- Wang Y, Patel A, Douglas RS. Thyroid eye disease: How a novel therapy may change the treatment paradigm. *Ther Clin Risk Manag*. 2019;15:1305-1318.
<https://doi.org/10.2147/TCRM.S193018>
- Wiersinga WM. Advances in treatment of active, moderate-to-severe Graves' ophthalmopathy. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(2):134-142.
[https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(16\)30046-8](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(16)30046-8)
- Genere N, Stan MN. Current and Emerging Treatment Strategies for Graves' Orbitopathy. *Drugs*. 2019;79(2):109-124.
<https://doi.org/10.1007/s40265-018-1045-9>
- Şahlı E, Gündüz K. Thyroid-associated ophthalmopathy. *Türk Oftalmoloji Derg*. 2017;47(2):94-105.
<https://doi.org/10.4274/tjo.80688>
- Perros P, Hegedüs L, Bartalena L, et al. Graves' orbitopathy as a rare disease in Europe: a European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO) position statement. *Orphanet J Rare Dis*. 2017;12(1):72.
<https://doi.org/10.1186/s13023-017-0625-1>
- Hamed Azzam S, Kang S, Salvi M, Ezra DG. Tocilizumab for thyroid eye disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;11(11):CD012984.
<https://doi.org/10.1002/14651858.cd012984.pub2>
- Свириденко Н.Ю., Шеремета М.С., Груша Я.О. По материалам международного симпозиума «Тиреоид-ассоциированная офтальмопатия» (thyroid Eye Disease) (июнь 2016, Лондон). *Клиническая и экспериментальная тиреодология*. 2016;12(3):12-19.
Sviridenko NYu, Sheremeta MS, Grusha YO. International Symposium for Thyroid Eye Disease (June 2016, London). *Klinicheskaya i eksperimental'naya tireoidologiya*. 2016;12(3):12-19. (In Russ.).
<https://doi.org/10.14341/ket2016312-19>
- Kumari R, Chandra Saha B. Advances in the management of thyroid eye diseases: An overview. *Int Ophthalmol*. 2018;38(5):2247-2255.
<https://doi.org/10.1007/s10792-017-0694-0>
- Smith TJ, Janssen JAMJL. Insulin-like growth factor-I receptor and thyroid-associated ophthalmopathy. *Endocr Rev*. 2018;40(1):236-267.
<https://doi.org/10.1210/er.2018-00066>
- Mohyi M, Smith TJ. 40 years of IGF1: IGF1 receptor and thyroid-associated ophthalmopathy. *J Mol Endocrinol*. 2018;61(1):29-43.
<https://doi.org/10.1530/JME-17-0276>
- Krajewska-Węglewicz L, Radomska-Leśniewska DM, Dorobek M, et al. Update on pathogenesis and immunology of Graves' ophthalmopathy. *Cent Eur J Immunol*. 2018;43(4):458-465.
<https://doi.org/10.5114/ceji.2018.81360>
- Strianese D, Rossi F. Interruption of autoimmunity for thyroid eye disease: B-cell and T-cell strategy. *Eye*. 2019;33(2):191-199.
<https://doi.org/10.1038/s41433-018-0315-9>
- Kotwal A, Stan MN. Current and Future Treatments for Graves' Disease and Graves' Ophthalmopathy. *Horm Metab Res*. 2018;50(12):871-886.
<https://doi.org/10.1055/a-0739-8134>
- Zhu W, Ye L, Shen L, et al. A prospective, randomized trial of intravenous glucocorticoids therapy with different protocols for patients with graves' ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(6):1999-2007.
<https://doi.org/10.1210/jc.2013-3919>
- Vannucchi G, Covelli D, Campi I, et al. The therapeutic outcome of intravenous steroid therapy for active Graves' orbitopathy is influenced by the time of response but not polymorphisms of the glucocorticoid receptor. *Eur J Endocrinol*. 2014;170(1):55-61.
<https://doi.org/10.1530/EJE-13-0611>
- Bartalena L. Glucocorticoids for Graves' Ophthalmopathy: How and When. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(9):5497-5499.
<https://doi.org/10.1210/jc.2005-1553>
- Gorman CA, Garrity JA, Fatourehchi V, et al. A Prospective, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study of Orbital Radiotherapy for Graves' Ophthalmopathy. *Ophthalmology*. 2020;127:160-171.
<https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2020.01.031>
- Stan MN, Garrity JA, Leon BGC, Prabin T, Bradley EA, Bahn RS. Randomized controlled trial of rituximab in patients with graves' orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(2):432-441.
<https://doi.org/10.1210/jc.2014-2572>
- Salvi M, Vannucchi G, Currò N, et al. Efficacy of B-cell targeted therapy with rituximab in patients with active moderate to severe graves' orbitopathy: A randomized controlled study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(2):422-431.
<https://doi.org/10.1210/jc.2014-3014>
- Stan M, Salvi M. Management of endocrine disease: Rituximab therapy for Graves' orbitopathy — lessons from randomized control trials. *Eur J Endocrinol*. 2017;176(2):101-109.
<https://doi.org/10.1530/EJE-16-0552>
- Shen WC, Lee CH, Loh EW, Hsieh AT, Chen L, Tam KW. Efficacy and Safety of Rituximab for the Treatment of Graves' Orbitopathy: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Pharmacotherapy*. 2018;38(5):503-510.
<https://doi.org/10.1002/phar.2111>
- Wang C, Ning Q, Jin K, Xie J, Ye J. Does rituximab improve clinical outcomes of patients with thyroid-associated ophthalmopathy? A systematic review and meta-analysis. *BMC Ophthalmol*. 2018;18(1):46.
<https://doi.org/10.1186/s12886-018-0679-4>
- Du Pasquier-Fediaevsky L, Andrei S, Berche M, Leenhardt L, Héron E, Rivière S. Low-Dose Rituximab for Active Moderate to Severe Graves' Orbitopathy Resistant to Conventional Treatment. *Ocul Immunol Inflamm*. 2019;27(5):844-850.
<https://doi.org/10.1080/09273948.2018.1453078>
- Karasek D, Cibickova L, Karhanova M, Kalitova J, Schovanek J, Frysak Z. Clinical and immunological changes in patients with active moderate-to-severe Graves' orbitopathy treated with very low-dose rituximab. *Endokrynol Pol*. 2017;68(5):498-504.
<https://doi.org/10.5603/EP.a2017.0040>
- Li J, Xiao Z, Hu X, et al. The Efficacy of Rituximab Combined with 131I for Ophthalmic Outcomes of Graves' Ophthalmopathy Patients. *Pharmacology*. 2017;99(3-4):144-152.
<https://doi.org/10.1159/000453618>
- Salvi M, Vannucchi G, Beck-Peccoz P. Potential utility of rituximab for graves' orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(11):4291-4299.
<https://doi.org/10.1210/jc.2013-1804>
- Douglas RS. Teprotumumab, an insulin-like growth factor-I receptor antagonist antibody, in the treatment of active thyroid eye disease: a focus on proptosis. *Eye*. 2019;33(2):183-190.
<https://doi.org/10.1038/s41433-018-0321-y>
- Smith TJ, Kahaly GJ, Ezra DG, et al. Teprotumumab for Thyroid-Associated Ophthalmopathy. *N Engl J Med*. 2017;376(18):1748-1761.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1614949>

31. Douglas RS, Kahaly GJ, Patel A, et al. Teprotumumab for the treatment of active thyroid eye disease. *N Engl J Med*. 2020;382(4):341-352. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1910434>
32. Sy A, Eliahiel K, Silkiss RZ. Clinical Response to Tocilizumab in Severe Thyroid Eye Disease. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2017;33(3):55-57. <https://doi.org/10.1097/IOP.0000000000000730>
33. Pérez-Moreiras JV, Álvarez-López A, Gómez EC. Treatment of active corticosteroid-resistant Graves' orbitopathy. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2014;30(2):162-167. <https://doi.org/10.1097/IOP.0000000000000037>
34. Perez-Moreiras JV, Gomez-Reino JJ, Maneiro JR, et al. Efficacy of Tocilizumab in Patients With Moderate-to-Severe Corticosteroid-Resistant Graves Orbitopathy: A Randomized Clinical Trial. *Am J Ophthalmol*. 2018; 195:181-190. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2018.07.038>
35. Atienza-Mateo B, Calvo-Rio V, Martín-Varillas JL, et al. SAT0601 Anti-il6-receptor tocilizumab in graves' orbitopathy. multicenter study of 29 patients. *Ann Rheum Dis*. 2018(77):1153.2-1154. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-eular.4830>
36. Copperman T, Idowu OO, Kersten RC, Vagefi MR. Subcutaneous Tocilizumab for Thyroid Eye Disease: Simplified Dosing and Delivery. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2019;35(3):64-66. <https://doi.org/10.1097/IOP.0000000000001346>
37. Russell DJ, Wagner LH, Seiff SR. Tocilizumab as a steroid sparing agent for the treatment of Graves' orbitopathy. *Am J Ophthalmol Case Reports*. 2017;7: 146-148. <https://doi.org/10.1016/j.ajoc.2017.07.001>
38. Ayabe R, Rootman DB, Hwang CJ, Ben-Artzi A, Goldberg R. Adalimumab as steroid-sparing treatment of inflammatory-stage thyroid eye disease. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2014;30(5):415-419. <https://doi.org/10.1097/IOP.0000000000000211>
39. Durani OM, Reuser TQ, Murray PI. Infliximab: A novel treatment for sight-threatening thyroid associated ophthalmopathy. *Orbit*. 2005;24(2):117-119. <https://doi.org/10.1080/01676830590912562>
40. Kornorowski J, Jankiewicz-Wika J, Siejka A, Lawnicka H, Kfysik A, Goł R, Majos A, Stefaničzyk L, Stepień H. Monoclonal anti-TNFalpha Antibody (Infliximab) in the Treatment of Patient With Thyroid Associated Ophthalmopathy. *Klin Oczna*. 2007;109(10-12):457-460.

Поступила 01.06.2020

Received 01.06.2020

Принята к печати 06.07.2020

Accepted 06.07.2020

Классификация, диагностика и лечение ювенильной глаукомы

© А.О. ТАРАСЕНКОВ

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Ювенильная открытоугольная глаукома является инвалидизирующим заболеванием со сложным патогенезом, поражающим людей молодого, трудоспособного возраста. В работе представлены современные представления о диагностике, классификации и подходах к лечению ювенильной глаукомы. Особое внимание уделено дифференциально-диагностическим критериям ювенильной открытоугольной глаукомы и врожденной глаукомы.

Ключевые слова: ювенильная открытоугольная глаукома, глаукома, миоцилин.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ:

Тарасенков А.О. — e-mail: andytars@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-3107-5841>

Автор, ответственный за переписку: Тарасенков А.О. — e-mail: andytars@gmail.com

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Тарасенков А.О. Классификация, диагностика и лечение ювенильной глаукомы. *Вестник офтальмологии*. 2021;137(4):123–127. <https://doi.org/10.17116/oftalma2021137041123>

Classification, diagnosis and treatment of juvenile glaucoma

© А.О. ТАРАСЕНКОВ

Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russia

ABSTRACT

Juvenile open-angle glaucoma is a disease with complex pathogenesis affecting young people of working age that can lead to disability. The article describes modern concepts of diagnosis, classification and approaches to the treatment of juvenile glaucoma with special attention paid to the differential diagnostic criteria of juvenile open-angle glaucoma and congenital glaucoma.

Keywords: juvenile glaucoma, glaucoma, myocilin.

INFORMATION ABOUT THE AUTHOR:

Tarasenkov A.O. — e-mail: andytars@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-3107-5841>

Corresponding author: Tarasenkov A.O. — e-mail: andytars@gmail.com

TO CITE THIS ARTICLE:

Tarasenkov AO. Classification, diagnosis and treatment of juvenile glaucoma. *The Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii*. 2021;137(4):123–127. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/oftalma2021137041123>

Врожденные аномалии глаз являются одной из главных причин слепоты и слабовидения у детей. Несмотря на то что врожденная глаукома встречается редко (один случай на 10–20 тыс. новорожденных), значимость заболевания связана с необратимой слепотой у значительного числа заболевших. Принято считать, что детская глаукома в 5% случаев является причиной слепоты у детей [1]. Достаточно часто врожденная глаукома манифестирует на первом году жизни (80%), в том числе в первые 6 мес (60%), и лишь в 20% случаев она развивается в более поздние сроки [2–5].

В основе заболевания лежат преимущественно аномалии строения угла передней камеры и дренаж-

ной системы глаза, препятствующие оттоку внутриглазной жидкости или значительно затрудняющие его. Повышенное внутриглазное давление (ВГД) у детей до 2–5-летнего возраста влияет на биомеханическую структуру оболочек глаза, вызывая их растяжение, деформацию и дистрофические изменения. По мере развития заболевания нарастают изменения в сетчатке и хориоидее, нарушаются гемодинамические процессы. Неоспоримым является факт патологического воздействия на диск зрительного нерва, однако за счет компенсаторного растяжения глаза воздействие повышенного уровня ВГД на зрительный нерв частично нивелируется на протяжении длительного времени. Несмотря на это глаукоматоз-

ная оптическая нейропатия с экскавацией диска зрительного нерва возникает уже в ранние сроки заболевания [5–7].

Своевременный и точный диагноз глаукомы, понимание механизмов ее развития имеют важное значение для оптимизации результатов и сохранения зрения у детей и подростков. Было предложено много различных схем и классификаций, хотя ни одна из них не получила всеобщего применения.

Одной из первых в 1984 г. была принята анатомическая классификация детской глаукомы. В зависимости от степени поражения определяли глаукому, связанную с патологией трабекулярной части, радужки или роговицы [8]. В 2010 г. Н.Н. Yeung и соавт. [9] предложили использовать дифференциально-диагностические признаки в делении первичной и вторичной детской глаукомы.

Всемирная ассоциация глаукоматологов (World Glaucoma Association, WGA) в 2013 г. приняла единую классификацию первичной детской глаукомы для стран Европы и США [3]. В зависимости от возраста манифестации выделяют:

- 1) неонатальную глаукому (0–1 мес);
- 2) инфантильную глаукому (1–24 мес);
- 3) отсроченно-манифестирующую глаукому (late onset or late-recognized; старше 2 лет).

Существуют и другие классификации, активно используемые в научных исследованиях. Исследовательская сеть детской глаукомы (The Congenital Glaucoma Research Network, CGRN) предлагает подразделять детскую глаукому на первичную и вторичную [10]. Среди первичной детской глаукомы выделяют: врожденную (до 1 года); инфантильную (1–3 года) и ювенильную открытоугольную глаукому (ЮОУГ; обнаруженная в возрасте старше трех, но младше 16 лет).

Вторичная глаукома бывает:

- связанная с приобретенными аномалиями глаза (дисгенез переднего отрезка);
- связанная с системными заболеваниями (синдром Стерджа–Вебера);
- развившаяся на фоне врожденной катаракты (после катарактальной хирургии в условиях афакии или псевдофакии);
- связанная с приемом стероидов, травмой глазного яблока, последствием развития увеита.

ЮОУГ имеет анатомо-морфологическое сходство с группой отсроченно-манифестирующих детских глауком, для которых характерны врожденные аномалии строения дренажной системы глаза. У пациентов старше 3–5 лет клиническая картина глаукомы может отличаться от симптомов, проявляющихся у детей более раннего возраста. Чем позже происходит развитие глаукомы, тем больше в структуре заболевания клинических признаков, характерных для первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ). В 1977 г. Всесоюзным обществом офтальмо-

логов СССР была принята классификация и описана инфантильная (ювенильная) глаукома. Описание этого заболевания присутствует в монографиях А.П. Нестерова (1982, 1995, 1998, 2001), В.В. Волкова (2004), Е.И. Устиновой (2004), Э.С. Аветисова, Е.И. Ковалевской, А.В. Хватовой (1987).

ЮОУГ свойственны постоянное или периодическое повышение ВГД выше индивидуального (толерантного) уровня, приводящее к оптической нейро-ретинопатии, характерные изменения поля зрения, развивающиеся в возрасте от 3–5 до 35 лет. Возраст манифестации сильно варьирует, но в то же время редко превышает 40 лет. Средний возраст начала заболевания — $26 \pm 9,8$ года. Распространенность ЮОУГ, по разным данным, колеблется от 0,38 до 2 случаев на 100 тыс. населения в возрасте от 4 до 20 лет [2, 3]. Из-за таких сроков развития некоторые исследователи относят ЮОУГ к более агрессивному по течению подтипу ПОУГ, а не к детской глаукоме, хотя, учитывая патогенез заболевания, это заявление может быть подвергнуто критике [11].

ЮОУГ характеризуется, как правило, аутосомно-доминантным типом наследования [12, 13]. Ее проявления нужно отличать от врожденной глаукомы, которая развивается в первые три года жизни и характеризуется определенной специфической клинической картиной: развитием буфтальма, мегакорнея, разрывами десцеметовой оболочки (линии Naab) или дисгенезом переднего отрезка глаза [13]. По результатам работы Y. Kwun и соавт. [14], среди заболевших преобладают мужчины (64%), лица с миопической рефракцией ($-4,99 \pm 4,01$ дптр). Заболевание манифестирует резким повышением уровня ВГД ($35,6 \pm 10,8$ мм рт.ст.), и в 58% случаев пациенты предъявляют жалобы на боль и снижение остроты зрения. Нередко это заболевание носит семейный характер.

В 1997 г. была установлена связь между ПОУГ и мутацией в гене *TIGR/MYOC* (trabecular meshwork-inducible glucocorticoid response/myocilin). При изучении гена *Pro370Leu* в семье пациентов с ЮОУГ (из 56 членов семьи заболевание развилось у 19 человек) была выявлена его мутация. Пациенты с этой мутацией не реагировали на стандартное фармакологическое лечение [15–17]. На сегодняшний день известно, что *MYOC* обнаруживается в водянистой влаге и мутации в гене *MYOC* являются наиболее распространенным типом мутаций у пациентов с глаукомой, на которые приходится 10% ЮОУГ и 2–4% ПОУГ [18].

Следует отметить, что мутация *Pro370Leu* широко распространена и обнаружена несколькими независимыми исследовательскими группами в разных частях мира у пациентов с ПОУГ: во Франции, Японии, Северной Америке, Германии, Индии [19–22]. При изучении этих работ можно отметить тот факт, что все пациенты с данной мутацией имели следу-

ющие характеристики: 1) развитие ПОУГ в очень раннем возрасте; 2) высокие пиковые уровни ВГД; 3) низкая эффективность лечения, что заставляет выдвинуть предположение о развитии ЮОУГ, а не ПОУГ.

На сегодняшний день точная роль миоцилина в развитии глаукомы не определена. *MYOC* экспрессируется внутри глаза в сетчатке (фоторецепторах) и структурах, участвующих в регуляции внутриглазной жидкости — трабекулярной сети (внутриклеточно в клетках трабекулы) и в цилиарном теле.

MYOC кодирует белок миоцилин, состоящий из 504 аминокислот. В норме миоцилин расщепляется посредством кальпаина II (цистеиновая протеаза) внутриклеточно, внутри эндоплазматического ретикулума клеток трабекулярной сети и секретируется в водянистую влагу.

Миоцилин стимулируется различными индукторами, включая дексаметазон, ретиноевую кислоту, трансформирующий фактор роста- $\beta 1$ и $\beta 2$, оптиневрин, реагирует на механическое растяжение и перекись водорода. Дексаметазон признан основным участником индукции миоцилина, индуцирующим его сверхэкспрессию и, возможно, уровень его очаговой адгезии. Также дексаметазон вызывает стресс волокон и реорганизацию актина в клетках трабекулярной сети, что впоследствии приводит к агрегации эндоплазматического ретикулума и повышению ригидности клеток трабекул. Это, в свою очередь, приводит к повышению ретенции. Таким образом, прием дексаметазона в данной когорте пациентов может вызывать значительное повышение уровня ВГД [18].

В современной литературе описано 278 различных мутаций в гене *MYOC*, из них способны вызвать патологические процессы 37,77%, большинство мутаций в гене приходится на третий экзон. При мутации в гене, кодирующем белок миоцилин, меняется его функция, что приводит к трабекулярной дисфункции и нарушению оттока водянистой влаги. Интересно, что мутация *Pro370Leu* способствует наиболее тяжелому проявлению глаукомы, вызывая митохондриальную дисфункцию трабекулярной сети и развитие апоптоза ее клеток. А самая распространенная мутация, *Gln368Stop*, не вызывает таких тяжелых изменений [23]. В общем, существует несколько возможных гипотез влияния мутации в гене *MYOC* и продукции измененного белка миоцилина на патогенез глаукомы: 1) аномалии, приводящие к нарушению скручивания миоцилина; 2) сверхэкспрессия белка; 3) коагрегация с glucose-regulated protein 94; 4) нарушение гомеостаза внеклеточного матрикса, вызванное измененным миоцилином; 5) окислительный стресс эндоплазматической сети и активация интерлейкина-1/ядерного фактора каппа В; 6) нестабильность клетки, вызванная конформационными нарушениями, обусловленными мутантным миоцилином.

Кроме того, накопление мутантного *MYOC* может происходить в ганглиозных клетках сетчатки или в волокнах зрительного нерва, нарушая структурную целостность этих тканей и в конечном итоге приводя к нейропатии, независимо от повышения ВГД [24].

Помимо гена *MYOC* описано влияние на развитие ЮОУГ мутаций в гене *CYP11B1* (относится к семейству генов В, кодирующих цитохром P450) [25]. *CYP11B1* расположен на 2-й хромосоме и состоит из трех экзонов и двух интронов. Кодирующая область *CYP11B1* начинается на 5'-конце 2-го экзона и заканчивается в 3-м экзоне. Он кодирует белок из 543 аминокислот, который экспрессируется в переднем отрезке глаза. *CYP11B1* является членом суперсемейства цитохрома P450. Он участвует в экспрессии катализаторов нескольких окислительных реакций, некоторые из которых являются биосинтетическими, продуцируя необходимые гормоны или соединения промежуточного метаболизма в большинстве живых организмов, включая многие ксенобиотики, витамины и стероиды [26]. Белок, кодируемый *CYP11B1*, является монооксигеназой и также принимает участие в метаболизме витамина А, арахидоновой кислоты и мелатонина. В некоторых работах высказывается предположение, что нарушение функции метаболизма эстрадиола 17 β у людей с мутацией в гене *CYP11B1* может вызывать активацию *MYOC*, что приводит к развитию ЮОУГ [27].

По мнению многих авторов, ряд особенностей патогенеза и подходы к лечению ПОУГ и ЮОУГ сходны, однако было показано, что медикаментозная терапия не столь эффективна при ЮОУГ по сравнению с ПОУГ и часто (в 83% случаев) требуется хирургическое вмешательство проникающего типа для контроля показателей ВГД [12, 28–30].

При назначении консервативной терапии при ПОУГ обсуждается предпочтительное применение при ЮОУГ бесконсервантных препаратов. Большинство препаратов, понижающих уровень ВГД, имеют в своем составе консерванты, а известно, что длительное применение глазных капель, содержащих консерванты, вызывает заболевание глазной поверхности [31]. Бензалкония хлорид (*Benzalkonium chloride*) является наиболее часто применяемым консервантом, и считается, что он оказывает цитотоксическое воздействие на ткани поверхности глаза. Токсичность самих антиглаукомных препаратов для эндотелиальных клеток роговицы остается неясной. М.М. Gangon и соавт. [32] заметили, что у пациентов, получавших три или четыре препарата от глаукомы, было меньше клеток, чем у тех, кто получал одно-два лекарственных средства. S. Lee и соавт. [31] показали, что длительное лечение консервант-содержащими антиглаукомными препаратами, по-видимому, является основной причиной токсического воздействия на роговицу.

Это подтверждено исследованиями, в которых оценивалась токсичность препаратов против глаукомы для эндотелиальных клеток роговицы с использованием анализа токсичности *in vitro* и было обнаружено, что это зависит от наличия бензалкония хлорида [33]. Одновременно был сделан вывод, что повреждение эндотелия роговицы из-за самих гипотензивных глазных капель может происходить в редких случаях. На основании данных современных исследований представляется целесообразным назначать пациентам с ЮОУГ препараты без консервантов, учитывая их молодой возраст и длительность гипотензивной терапии [34].

Исследователи, оценивавшие результаты синустрабекулэктомии при ЮОУГ, сообщают об успехе в пределах от 50 до 87% в течение 3 лет наблюдения. С методологической точки зрения, в большинство из этих исследований включались гетерогенные группы пациентов, в которых помимо больных ЮОУГ были пациенты с различными типами первичной и вторичной детской глаукомы, в некоторых группах интраоперационно использовали митомицин С, что, несомненно, повлияло на достоверность результатов. К сожалению, успех фильтрационной хирургии при ЮОУГ уступает таковому при ПОУГ из-за выраженных процессов репарации в молодом возрасте, а использование антиметаболитов в молодом возрасте предрасполагает к риску послеоперационных осложнений [35–37]. Особенно опасны изменения фильтрационной подушки и эндофтальмиты, связанные с этим. Определенно, более молодой возраст коррелирует с худшим прогнозом при операциях проникающего типа. Операции, выполненные на четвертом десятилетии, сопровождались 100% положительным результатом, а на втором году жизни их эффективность составляла всего 63% [35, 38]. M.G. Gressel и соавт. [39] также сообщили, что успех трабекулэктомии был достигнут только у 44% па-

циентов в возрасте до 30 лет по сравнению с 83% в возрастной группе 30–49 лет. Авторы предложили для улучшения результата у более молодых пациентов использовать дренажи.

В исследование Dallas Glaucoma Registry в 2013 г. было включено 376 глаз (239 пациентов) с детской глаукомой; из них 19% были с первичной врожденной глаукомой, 4% — с ЮОУГ, 45% — со вторичной глаукомой и 31% — с подозрением на глаукому. Из десяти пациентов (19 глаз) с ЮОУГ 50% составляли европеоиды, 20% — афроамериканцы, 10% — латиноамериканцы, 10% — азиаты и 10% — дети от смешанных браков. Среднее отношение экскавации к диску зрительного нерва составило 0,7, а среднее ВГД — 16,4 мм рт. ст. В хирургическом вмешательстве нуждались 37% пациентов, в коррективке медикаментозного лечения — 90% глаз (в среднем применялось 2,5 препарата). Острота зрения составляла 20/40 или выше в 13 глазах (77%). Дренажная хирургия была самым распространенным типом вмешательства, хотя большинство пациентов нуждались в хирургическом лечении [40].

Таким образом, ЮОУГ является инвалидизирующим заболеванием со сложным патогенезом, поражающим людей молодого трудоспособного возраста. Трудности нераскрытого патогенеза и дифференциальной диагностики стимулируют дальнейшую работу по изучению этой нозологии. Использование новых методов диагностики должно повысить выявляемость и оптимизировать мониторинг пациентов. Лечебные подходы, от медикаментозной коррекции до хирургического вмешательства проникающего типа с применением дренажей, требуют разработки новых комбинированных методов с использованием современных технологий.

**Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.
The author declares no conflicts of interest.**

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Gilbert CE, Rahi JS, Quinn GE. Visual impairment and blindness in children. In: Johnson GJ, Minassian DC, Weale RA, West SK, eds. *The Epidemiology of Eye Disease*, 2nd ed. London: Edward Arnold Ltd; 2003.
2. Mandal AK, Netland PN. *The Pediatric Glaucomas*. Edinburgh: Elsevier; 2006.
3. Weinreb RN, Grajowski A, Papadopoulos M, Grig J, Freeman S. *Childhood Glaucoma*. World glaucoma Association (Consensus Series-9). Amsterdam: Kugler Publication; 2013.
4. Sampaioles R, Zarate J, Sampaioles JR. *The Glaucomas*. Pediatric Glaucoma. Berlin: Springer Heidelberg; 2009.
5. Аветисов Э.С., Ковалевский Е.И., Хватова А.В. *Руководство по детской офтальмологии*. М.: Медицина; 1987.
6. Aветисов ES, Kovalevsky EI, Hvatova AV. *Rukovodstvo po detskoj oftalmologii* [Pediatric Ophthalmology Guide]. M.: Medicine Publ.; 1987. (In Russ.).
7. Катаргина Л.А., Тарасенков А.О., Мазанова Е.В. *Технология оценки зрительных функций у детей с врожденной глаукомой с целью прогнозирования и коррекции лечения*. М.: Медицинская технология МНИИ им. Гельмгольца; 2009.
8. Katargina LA, Tarasenkova AO, Mazanova EV. *Tehnologiya otsenki zritelnykh funktsiy u detei s vrozhdennoy glaukomoy s tselyu prognozirovaniya i korrektsii lecheniya* [Technology for assessing visual functions in children with congenital glaucoma in order to predict and correct treatment]. Moscow: Medical technology Publ. of Helmholtz Eye Research Institute; 2009. (In Russ.).
9. Хватова А.В., Яковлев А.А., Теплинская Л.Е. Зрительные функции и их коррекция у детей. В кн.: *Врожденная глаукома: современный взгляд на патогенез и лечение*. М.: Медицина; 2005.
10. Hvatova AV, Yakovlev AA, Teplinskaya LE. Visual functions and their correction in children. In: *Vrozhdennaya glaukoma: sovremennyy vzglyad na patogenez i lechenie* [Congenital glaucoma: a modern view of pathogenesis and treatment]. M.: Medicine Publ.; 2005. (In Russ.).
11. Hoskins HD, Jr, Shaffer RN, Hetherington J. Anatomical classification of the developmental glaucomas. *Arch Ophthalmol*. 1984;102(9):1331-1336. <https://doi.org/10.1001/archophth.1984.010400310301030>
12. Yeung HH, Walton DS. Clinical classification of childhood glaucomas. *Arch Ophthalmol*. 2010;128(6):680-684. <https://doi.org/10.1001/archophth.2010.96>
13. Hogue A, Grajowski A, Hodapp E, Chang TC. A retrospective survey of childhood glaucoma prevalence according to Childhood Glaucoma Research Network classification. *Indian J Ophthalmol*. 2016;64(2):118-123. <https://doi.org/10.4103/0301-4738.179716>

11. Elgin U, Sen E, Uzel M, Yilmazbas P. Comparison of Refractive Status and Anterior Segment Parameters of Juvenile Open-Angle Glaucoma and Normal Subjects. *Turk J Ophthalmol*. 2018;48(6):295-298. <https://doi.org/10.4274/tjo.68915>
12. Turalba AV, Chen TC. Clinical and genetic characteristics of primary juvenile-onset open-angle glaucoma (JOAG). *Semin Ophthalmol*. 2008;23(1):19-25. <https://doi.org/10.1080/08820530701745199>
13. Wiggs JL, Del Bono EA, Schuman JS, Hutchinson BT, Walton DS. Clinical features of five pedigrees genetically linked to the juvenile glaucoma locus on chromosome 1q21-q31. *Ophthalmology*. 1995;102(12):1782-1789. [https://doi.org/10.1016/s0161-6420\(95\)30793-2](https://doi.org/10.1016/s0161-6420(95)30793-2)
14. Kwon Y, Lee EJ, Han JC, Kee C. Clinical Characteristics of Juvenile-onset Open Angle Glaucoma. *Korean J Ophthalmol*. 2016;30(2):127-133. <https://doi.org/10.3341/kjo.2016.30.2.127>
15. Sheffield VC, Stone EM, Alward WL, Drack AV, Johnson AT, Strehl LM, Nichols BE. Genetic linkage of familial open angle glaucoma to chromosome 1q21-q31. *Nat Genet*. 1993;4(1):47-50. <https://doi.org/10.1038/ng0593-47>
16. Stone EM, Fingert JH, Alward WL, Nguyen TD, Polansky JR, Sunden SL, Nishimura D, Clark AF, Nystuen A, Nichols BE, Mackey DA, Ritch R, Kalenak JW, Craven ER, Sheffield VC. Identification of a gene that causes primary open angle glaucoma. *Science*. 1997;275(5300):668-670. <https://doi.org/10.1126/science.275.5300.668>
17. Zhuo YH, Wei YT, Bai YJ, Duan S, Lin MK, Saragovi HU, Ge J. Pro370Leu MYOC gene mutation in a large Chinese family with juvenile-onset open angle glaucoma: correlation between genotype and phenotype. *Mol Vis*. 2008;14:1533-1539.
18. Wang H, Li M, Zhang Z, Xue H, Chen X, Ji Y. Physiological function of myocilin and its role in the pathogenesis of glaucoma in the trabecular meshwork (Review). *Int J Mol Med*. 2019;43(2):671-681. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2018.3992>
19. Campos-Mollo E, Sanchez-Sanchez F, Lopez-Garrido MP, Lopez-Sanchez E, Lopez-Martinez F, Escobedo J. MYOC gene mutations in Spanish patients with autosomal dominant primary open-angle glaucoma: a founder effect in southeast Spain. *Mol Vis*. 2007;13:1666-1673.
20. Rose R, Karthikeyan M, Anandan B, Jayaraman G. Myocilin mutations among primary open angle glaucoma patients of Kanyakumari district, South India. *Mol Vis*. 2007;13:497-503.
21. Mukhopadhyay A, Acharya M, Mukherjee S, Ray J, Choudhury S, Khan M, Ray K. Mutations in MYOC gene of Indian primary open angle glaucoma patients. *Mol Vis*. 2002;8:442-448.
22. Suzuki Y, Shirato S, Taniguchi F, Ohara K, Nishimaki K, Ohta S. Mutations in the TIGR gene in familial primary open-angle glaucoma in Japan. *Am J Hum Genet*. 1997;61(5):1202-1204. <https://doi.org/10.1086/301612>
23. Nag A, Lu H, Arno M, Iglesias AI, Bonnemaier P, Broer L, Uitterlinden AG, Klaver CC, van Duijn C, Hysi PG, Hammond CJ. Evaluation of the Myocilin Mutation Gln368Stop Demonstrates Reduced Penetrance for Glaucoma in European Populations. *Ophthalmology*. 2017;124(4):547-553. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2016.11.018>
24. Kim BS, Savinova OV, Reedy MV, Martin J, Lun Y, Gan L, Smith RS, Tomarev SI, John SW, Johnson RL. Targeted Disruption of the Myocilin Gene (Myoc) Suggests that Human Glaucoma-Causing Mutations Are Gain of Function. *Mol Cell Biol*. 2001;21(22):7707-7713. <https://doi.org/10.1128/MCB.21.22.7707-7713.2001>
25. Acharya M, Mookherjee S, Bhattacharjee A, Bandyopadhyay AK, Daulat Thakur SK, Bhaduri G, Sen A, Ray K. Primary role of CYP1B1 in Indian juvenile-onset POAG patients. *Mol Vis*. 2006;12:399-404.
26. Falero-Perez J, Song YS, Sorenson CM, Sheibani N. CYP1B1: A key regulator of redox homeostasis. *Trends Cell Mol Biol*. 2018;13:27-45.
27. Mookherjee S, Acharya M, Banerjee D, Bhattacharjee A, Ray K. Molecular basis for involvement of CYP1B1 in MYOC upregulation and its potential implication in glaucoma pathogenesis. *PLoS One*. 2012;7(9):e45077. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0045077>
28. Назирова З.Р., Туракулова Д.М., Бузруков С.Б. Хирургическое лечение врожденной глаукомы у детей с применением дренажа «Глаутекс». *Вестник офтальмологии*. 2020;136(6-2):202-206. Nazirova ZR, Turakulova DM, Buzrukov SB. Surgical treatment of congenital glaucoma in children using Glautex drainage. *Vestnik oftal'mologii*. 2020;136(6-2):202-206. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/ofalima202013606202>
29. Елизеева Н.В., Чурносоев М.И. Этиопатогенез первичной открытоугольной глаукомы. *Вестник офтальмологии*. 2020;136(3):79-86. Eliseeva NV, Churnosov MI. Etiopathogenesis of primary open-angle glaucoma. *Vestnik oftal'mologii*. 2020;136(3):79-86. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/ofalima202013603179>
30. Елизеева Н.В., Чурносоев М.И. Полногеномные исследования первичной открытоугольной глаукомы. *Вестник офтальмологии*. 2020;136(5):129-135. Eliseeva NV, Churnosov MI. Genome-wide studies of primary open-angle glaucoma. *Vestnik oftal'mologii*. 2020;136(5):129-135. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/ofalima202013605129>
31. Lee S, Kim MK, Choi HJ, Wee WR, Kim DM. Comparative cross-sectional analysis of the effects of topical antiglaucoma drugs on the ocular surface. *Adv Ther*. 2013;30(4):420-429. <https://doi.org/10.1007/s12325-013-0021-8>
32. Gagnon MM, Boisjoly HM, Brunette I, Charest M, Amyot M. Corneal endothelial cell density in glaucoma. *Cornea*. 1997;16(3):314-318.
33. Ayaki M, Iwasawa A, Inoue Y. Toxicity of antiglaucoma drugs with and without benzalkonium chloride to cultured human corneal endothelial cells. *Clin Ophthalmol*. 2010;4:1217-1222. <https://doi.org/10.2147/OPHT.S13708>
34. Urban B, Bakunowicz-Lazarczyk A, Michalczyk M, Kretowska M. Evaluation of corneal endothelium in adolescents with juvenile glaucoma. *J Ophthalmol*. 2015;2015:895428. <https://doi.org/10.1155/2015/895428>
35. Tsai JC, Chang HW, Kao CN, Lai IC, Teng MC. Trabeculectomy with mitomycin C versus trabeculectomy alone for juvenile primary open-angle glaucoma. *Ophthalmologica*. 2003;217(1):24-30. <https://doi.org/10.1159/000068250>
36. Koraszewska-Matuszewska B, Samochowiec-Donocik E, Filipek E. [Prognosis in juvenile glaucoma after trabeculectomy]. *Klin Oczna*. 2002;104(2):115-118.
37. Sidoti PA, Belmonte SJ, Liebmann JM, Ritch R. Trabeculectomy with mitomycin-C in the treatment of pediatric glaucomas. *Ophthalmology*. 2000;107(3):422-429. [https://doi.org/10.1016/s0161-6420\(99\)00130-x](https://doi.org/10.1016/s0161-6420(99)00130-x)
38. Mermoud A, Salmon JF, Murray AD. Trabeculectomy with mitomycin C for refractory glaucoma in blacks. *Am J Ophthalmol*. 1993;116(1):72-78. [https://doi.org/10.1016/s0002-9394\(14\)71747-7](https://doi.org/10.1016/s0002-9394(14)71747-7)
39. Gressel MG, Heuer DK, Parrish RK, 2nd. Trabeculectomy in young patients. *Ophthalmology*. 1984;91(10):1242-1246. [https://doi.org/10.1016/s0161-6420\(84\)34179-3](https://doi.org/10.1016/s0161-6420(84)34179-3)
40. Fung DS, Roensch MA, Kooner KS, Cavanagh HD, Whitson JT. Epidemiology and characteristics of childhood glaucoma: results from the Dallas Glaucoma Registry. *Clin Ophthalmol*. 2013;7:1739-1746. <https://doi.org/10.2147/OPHT.S45480>

Получено 12.11.2020

Received 12.11.2020

Принято к печати 04.12.2020

Accepted 04.12.2020

Хирургические методы лечения инфекционных кератитов

© С.В. ТРУФАНОВ, Н.П. ШАХБАЗЯН, А.В. ЗАЙЦЕВ, В.Н. РОЗИНОВА

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Инфекционный кератит является одной из наиболее распространенных причин слепоты во всем мире. Несмотря на наличие широкого арсенала достаточно эффективных антимикробных лекарственных средств, существуют резистентные формы бактериальных и вирусных кератитов. Развитые стадии акантамебного и грибкового поражения роговицы, а также смешанные формы инфекции обычно плохо поддаются консервативному лечению. При отсутствии положительной динамики от применяемой этиотропной терапии на фоне дальнейшего прогрессирования микробного процесса существует риск перфорации роговицы, распространения инфекции на склеру или глубже лежащие структуры глаза с высокой вероятностью необратимых функциональных нарушений или анатомической гибели глаза. В таких случаях необходим своевременный переход к хирургическому лечению, основной целью которого является как купирование инфекционного процесса, так и поддержание структурной целостности глазного яблока. Наиболее часто в клинической практике для этих целей используются кросслинкинг роговицы, микродиатермокоагуляция, тканевый клей, аутоконъюнктивальная пластика, амниотическая мембрана, покрытие роговицы корneosклеральным лоскутом, различные комбинации этих методов и лечебная кератопластика. Выбор метода зависит от этиологии, размера и глубины поражения, его локализации, прогноза зрительных функций, соматического статуса больного. Лечебная кератопластика — наиболее радикальный и эффективный способ оперативного вмешательства, позволяющий добиться максимальной эрадикации инфекционного очага и наиболее полно восстановить структурную целостность глазного яблока. Тем не менее в ряде случаев из-за недоступности донорского материала или высокого риска операции и непрозрачного приживления трансплантата целесообразно пользоваться альтернативными хирургическими подходами, а кератопластику при необходимости проводить в отдаленном «спокойном» периоде уже с оптической целью.

Ключевые слова: инфекционный кератит, лечебная кератопластика, хирургическое лечение, резистентность, микродиатермокоагуляция, тканевый клей, пластика аутоконъюнктивой, кросслинкинг, амниотическая мембрана.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Труфанов С.В. — e-mail: trufanov05@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4360-793X>
Шахбазян Н.П. — e-mail: nare-shakhbazyan@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1857-6425>
Зайцев А.В. — e-mail: al.zayceff@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1599-5138>
Розина В.Н. — <https://orcid.org/0000-0003-1668-3881>
Автор, ответственный за переписку: Труфанов С.В. — e-mail: trufanov05@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Труфанов С.В., Шахбазян Н.П., Зайцев А.В., Розина В.Н. Хирургические методы лечения инфекционных кератитов. *Вестник офтальмологии*. 2021;137(4):128–135. <https://doi.org/10.17116/oftalma2021137041128>

Surgical management of infectious keratitis

© S.V. TRUFANOV, N.P. SHAKHBAZYAN, A.V. ZAITSEV, V.N. ROZINOVA

Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russia

ABSTRACT

Infectious keratitis is one of the most common causes of blindness worldwide. Despite the existence of a wide arsenal of quite effective antimicrobial drugs, some forms of bacterial and viral keratitis are resistant. Advanced acanthamoeba and mycotic lesions of the cornea, as well as mixed forms of infection usually do not respond well to conservative treatment. In the absence of positive dynamics from the applied etiotropic therapy with observed further progression of the microbial process, there is a risk of corneal perforation and spread of infection to the sclera or deep ocular structures with a high probability of irreversible functional disorders or anatomical death of the eye. In such cases, a timely transition to surgical treatment is necessary in order to maintain structural integrity of the eyeball. For this purpose, corneal crosslinking, microdiathermocoagulation, tissue adhesive, autoconjunctival plasty, amniotic membrane, corneoscleral flap coating, various combinations of these methods, as well as therapeutic keratoplasty are used most often in clinical practice. The choice depends on the etiology, size and depth of the lesion, its localization, prognosis of visual outcomes, somatic status of the patient. Therapeutic keratoplasty is the most radical and effective method of surgical intervention that allows eradication of the infectious focus and best possible restoration of the structural integrity of the eyeball. However, in some cases due to inaccessibility of donor material or high risks of the surgery and non-transparent graft engraftment, it is advised to use alternative surgical approaches, and keratoplasty, if necessary, should be carried out for optical purposes at a further, "quiet" period.

Keywords: infectious keratitis, therapeutic keratoplasty, surgical management, resistance, crosslinking, autoconjunctival plastic, tissue adhesive, amniotic membrane.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Trufanov S.V. — e-mail: trufanov05@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4360-793X>
Shakhbazyan N.P. — e-mail: nare-shakhbazyan@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1857-6425>
Zaitsev A.V. — e-mail: al.zayceff@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1599-5138>
Rozinova V.N. — <https://orcid.org/0000-0003-1668-3881>
Corresponding author: Trufanov S.V. — e-mail: trufanov05@mail.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Trufanov SV, Shakhbazyan NP, Zaitsev AV, Rozinova VN. Surgical management of infectious keratitis. *The Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftalmologii*. 2021;137(4):128–135. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/oftalma2021137041128>

Инфекционный кератит является одной из наиболее распространенных причин слепоты во всем мире [1, 2]. Несмотря на наличие широкого арсенала достаточно эффективных местных антимикробных лекарственных средств, существуют резистентные формы бактериальных и вирусных кератитов. Развитые стадии акантамебного и грибкового поражения роговицы, а также смешанные формы инфекции обычно плохо поддаются консервативному лечению [3–5]. Действующие антимикробные вещества и консерванты, входящие в состав препаратов, применяемых местно в виде глазных капель и мазей, часто бывают токсичны, особенно при длительном использовании, и препятствуют регенерации роговицы [6]. Выраженный иммунный ответ также может способствовать прогрессирующему разрушению роговичной ткани. В таких случаях при дальнейшем развитии микробного процесса существует риск перфорации роговицы, распространения инфекции на склеру или глубже лежащие структуры глаза с высокой вероятностью необратимых функциональных нарушений или анатомической гибели глаза.

Таким образом, при отсутствии эффекта от проводимой медикаментозной терапии, прогрессировании патологического процесса необходим своевременный переход к оперативному вмешательству.

Основная цель хирургического лечения — сохранение структурной целостности глазного яблока и купирование инфекционного процесса. Согласно данным литературы, неотложную операцию приходится выполнять в 7,5% случаев при бактериальных кератитах, в 12–38% — при грибковых, в 7–28% — при акантамебных [7–11].

Кросслинкинг роговицы

Кросслинкинг роговицы (CXL) на сегодняшний день широко и успешно используется при прогрессирующих кератитах. Еще одно направление его эффективного применения — микробные кератиты. Известен и ряд других патологических изменений роговицы, при которых возможно использование данного метода [12–15]. Антибактериальный эффект CXL объясняется как действием рибофлавина, так и влиянием ультрафиолетового излучения.

При фотоактивации рибофлавина высвобождаются активные формы кислорода, воздействующие на нуклеиновые кислоты (ДНК и РНК) и клеточные мембраны микроорганизмов. Ультрафиолетовое излучение, в свою очередь, также обладает выраженным антимикробным действием, повреждая ДНК и РНК микроорганизмов и препятствуя их размножению. Кроме того, за счет увеличения количества ковалентных связей межклеточного матрикса при CXL повышается устойчивость стромы к воздействию протеолитических ферментов [16–20].

P. Iseli и соавт. [21] в 2008 г. провели первое клиническое исследование применения CXL в лечении инфекционных кератитов различной этиологии. Включенные в данное исследование пациенты в дальнейшем не нуждались в экстренной кератопластике.

На 9-м Международном конгрессе по кроссликингу роговицы (9th International Congress of Corneal Cross-Linking) в 2013 г. была предложена новая терминология, касающаяся применения CXL при инфекционных кератитах, — PACK-CXL (Photo-Activated Chromophore for Keratitis — Corneal Cross-Linking) [22]. Применение PACK-CXL в лечении инфекционных кератитов возможно как в качестве первой линии лечения, так и в случаях, резистентных к консервативной терапии. В 2011 г. K. Makdoui и соавт. [23] в проспективном нерандомизированном клиническом исследовании эффективно лечили таким методом пациентов с бактериальным кератитом, которые ранее не получали антибактериальную терапию. Согласно исследованию, проведенному L. Papaioannou и соавт. [24], PACK-CXL дает хорошие результаты при лечении бактериальных кератитов, плохо поддающихся медикаментозному лечению. Купировать патологический процесс удалось в среднем в 88% случаев.

Данные о применении PACK-CXL в лечении грибкового и акантамебного кератита довольно противоречивы. Так, Y.A. Khan и соавт. [25] и L. Garduño-Vieyra и соавт. [26] сообщают об успешном применении PACK-CXL в лечении акантамебного кератита, рефрактерного к традиционным методам терапии. При кератитах грибковой этиологии показатель выздоровления может достигать 78%, при акантамебном кератите положительный эффект отме-

чен в 10 из 11 случаев, однако пятерым пациентам в дальнейшем потребовалось повторное лечение [24]. Но есть сообщения и о неспособности РАСК-СХЛ уничтожить *Acanthamoeba*, как *in vivo*, так и *in vitro* в качестве монотерапии или в комбинации с медикаментозным лечением [27, 28]. Также есть сведения об отсутствии влияния РАСК-СХЛ на цистную и трофоидную формы *Acanthamoeba* [29, 30]. Герпетические кератиты являются противопоказанием к выполнению РАСК-СХЛ [24].

Помимо возбудителя инфекционного процесса на эффективность проведения процедуры существенное влияние оказывает глубина расположения инфильтрата. Так, известно, что глубина воздействия СХЛ составляет 250—300 мкм, при этом 50% энергии поглощается в первых 100 мкм ткани роговицы [31]. Возможные осложнения, развивающиеся после проведения процедуры РАСК-СХЛ, проявляются в виде усиления конъюнктивальной инъекции, опалесценции влаги передней камеры, появления или увеличения уровня гипопиона. Описаны случаи прогрессирования микробного кератита, включающие перфорацию роговицы или обострение герпетического кератита. При глубоких язвах существует потенциальный риск потери эндотелиальных клеток и усиления отека роговицы.

Микродиатермокоагуляция

Простым, доступным в амбулаторных условиях подходом в лечении инфекционных кератитов герпетической, бактериальной, грибковой и смешанной этиологии является метод микродиатермокоагуляции. За счет коагуляции зоны инфильтрации и механического удаления образованного детрита с раневой поверхности удается добиться эрадикации инфекции с ускорением регенерации поврежденного участка роговицы [32, 33].

Микродиатермокоагуляция оказалась эффективной и безопасной в лечении периферических и парacentральных поверхностных инфильтратов и язв передних слоев стромы роговицы. Также метод может быть применен и при длительно текущих процессах в центральной зоне роговицы, когда формирование помутнения неизбежно. При глубоких язвах и инфильтратах, резистентных к консервативному лечению, метод следует применять с крайней осторожностью, учитывая риск вероятной перфорации. Этот риск может быть оправдан, когда имеется возможность выполнить urgentную кератопластику в случае перфорации. При диатермокоагуляции глубоких язв и инфильтратов для стимуляции процессов регенерации целесообразно сочетание метода с аутоконъюнктивопластикой зоны поражения либо с покрытием роговицы реципиента корнеосклеральным лоскутом [32, 33].

Разновидностью диатермокоагуляции является фульгурация, основанная на бесконтактном равно-

мерном воздействии на ткань пучком плазмы, формируемой током высокой частоты. В процессе процедуры физического контакта активного электрода с тканью оперируемого участка не происходит. Патологически измененная ткань подвергается термическому воздействию пучком плазмы более поверхностно, нежели при обычной коагуляции, что предотвращает воздействие на подлежащие ткани, способствуя менее выраженному рубцеванию. В ФГБНУ «НИИ глазных болезней» предложен способ лечения рефрактерных кератитов с изъязвлением комбинацией методов РАСК-СХЛ и фульгурации. Так, согласно предварительным результатам проведенного исследования, предложенная комбинация хирургических методов для лечения фармакорезистентной формы акантамебного кератита показала эффективность в 60% случаев.

Тканевые клеи

В современной офтальмологической практике наиболее часто применяются и промышленно производятся три вида клеев: синтетические — цианоакрилатный и полиэтиленгликолевый (ПЭГ), а также биологический — фибриновый. Цианоакрилат обладает высокой прочностью на растяжение, быстро полимеризуется при контакте с любой жидкостью, но может быть более токсичным в сравнении с другими вышеупомянутыми формами, особенно в обильно васкуляризированных тканях. Фибриновый клей является биосовместимым и биodeградируемым и, таким образом, менее токсичен и вызывает меньшую воспалительную реакцию. Кроме того, можно контролировать время его полимеризации, так как скорость реакции определяется концентрацией тромбина. Тем не менее исследования прочности на растяжение показали, что фибриновый клей не так прочен, как цианоакрилат, и меньше подходит для лечения перфораций роговицы [34]. Также недостатками фибринового клея являются риск передачи трансмиссивных заболеваний и его дороговизна [35]. ПЭГ-клей работает за счет связывания ПЭГ-полиэфиров с тканевыми белками. Этот клей нетоксичен и относительно прочен [36]. ПЭГ-клей медицинского назначения в России на сегодняшний день недоступен.

Синтетический цианоакрилатный клей применяется в офтальмологии с 60-х годов прошлого столетия. Его использовали для лечения глубоких язв и перфораций, пластики фильтрационных подушек, окклюзии слезных точек, для кожных лоскутов в окулопластике, временной тарзоррафии и ряде других ситуаций [37].

В то время полимерный клей имел короткую углеродную формулу, быстро распадался на цианоацетат и формальдегид, был достаточно токсичным и накапливался в тканях [38]. Современные цианоакрилатные клеи имеют более сложный химический

состав, лучше биосовместимы. Они представляют собой мономеры, которые затвердевают, полимеризуясь при контакте с водой или слабым основанием. Основа цианоакрилатных клеев — эфиры альфа-цианоакриловой кислоты. Достаточно длинные алкильные цепи имеющихся в настоящее время клеев (до 10 атомов углерода) значительно замедляют их деградацию, ограничивая накопление токсичных побочных продуктов [37–39].

Считается, что цианоакрилатный клей может подавлять прогрессирующий лизис стромы в зоне изъязвления за счет ингибирования полиморфноядерных лейкоцитов, обладающих выраженной коллагенолитической и протеолитической активностью [40]. Кроме того, одним из преимуществ цианоакрилатного клея является его способность проявлять бактериостатическую активность, главным образом, против грамположительных микроорганизмов [41].

Показаниями к применению цианоакрилатного клея для лечения роговицы считаются перфорации, обычно не превышающие 2–3 мм в диаметре, и десцеметоцеле различной этиологии. При перфорации большего диаметра существует риск попадания клея в переднюю камеру, его токсического влияния на эндотелий и хрусталик при непосредственном контакте с этими структурами, формирования задних и передних синехий [42, 43]. При таких перфорациях вместе с клеем могут быть использованы амниотическая мембрана, фрагменты склеры, синтетические ткани [44]. Считается, что фиброзная ткань с прорастанием сосудов формируется в роговице под клеевым сгустком, постепенно вытесняя и фрагментируя его. Некоторые авторы рекомендуют удалять остаток клея через 4–6 нед для уменьшения риска инфекционных осложнений [37–44].

Трансплантация амниотической мембраны

Трансплантация амниотической мембраны (АМ) является одним из эффективных методов, связанных с ускорением процесса регенерации при заживлении ран. Первое упоминание принадлежит J. Davis (1910), который использовал АМ во время трансплантации кожи. В 1940 г. трансплантация АМ была с успехом выполнена при лечении персистирующих язв роговицы [45]. АМ содержит высокоорганизованный коллаген, противовоспалительные цитокины, иммуномодуляторы, факторы роста и матриксные белки, обладает противовоспалительными, антиангиогенными, иммуномодулирующими, антибактериальными свойствами. Она низко иммуногенна, способна предотвращать процессы грубого рубцевания. Трансплантация АМ улучшает заживление дефектов эпителия, поскольку АМ служит базальной мембраной для роста эпителиальных клеток, а также

обеспечивает растущий эпителий факторами роста и цитокинами, которые стимулируют адгезию клеток, дифференцировку и подавляют апоптоз в кератоцитах [46]. В офтальмологии АМ используется для реконструкции переднего отрезка глаза, включая лечение стойких дефектов эпителия, рецидивирующих эрозий и незаживающих язв роговицы, перфораций, десцеметоцеле, буллезной кератопатии, а также нарушений роговицы, ассоциированных с дефицитом лимбальных стволовых клеток, птеригиума, реконструкций конъюнктивы, при антиглаукоматозных операциях. В лечении инфекционных язв роговицы в зависимости от глубины поражения возможно применение как однослойного, так и многослойного трансплантата. Для фиксации могут быть использованы либо швы, либо фибриновый клей. АМ постепенно интегрируется в роговичную ткань [46–48]. Считается, что при лечении инфекционных язв в дополнение к продолжающемуся противомикробному консервативному лечению трансплантация АМ способна уменьшить боль, воспаление, обеспечить эпителизацию роговичного дефекта. Тем не менее некоторые авторы не рекомендуют применять трансплантацию АМ на фоне выраженной инфильтрации роговицы [48]. В таких случаях возможно сочетание трансплантации АМ и микродиатермокоагуляции.

Аутоконъюнктивопластика роговицы

Аутоконъюнктивальная пластика — простой и эффективный способ лечения прогрессирующих язв роговицы, особенно периферической локализации. Первые описания метода, сделанные H. Scholer, датированы 1877 г., позднее подобные описания встречаются в работе H. Kuhn. В 1958 г. T. Gunderesen усовершенствовал и популяризировал аутоконъюнктивальную пластику. Существует несколько разновидностей техники операции. При глубоких язвах лоскут может включать в свой состав и теновую оболочку.

B.E. Abdulhalim и соавт. [49] в большом проспективном рандомизированном исследовании сравнили результаты пластики роговичного дефекта аутоконъюнктивой на двух ножках и трансплантации АМ в лечении резистентных к медикаментозной терапии невирусных инфекционных кератитов (бактериальных, грибковых и акантамебных). Эффективность обоих хирургических методов была сравнимой и достигала 90%. Аутоконъюнктивальный лоскут является для язвенного дефекта источником кровеносных и лимфатических сосудов, что позволяет локально усилить воздействие клеточного и гуморального иммунитета, транспортировать питательные вещества к поверхности роговицы, уменьшить уровень местных провоспалительных медиаторов и протеаз, обеспечить зону поражения факторами роста, необходимыми для адекватной регенерации. Аутоконъюнктивальная

пластика роговицы чаще применяется при герпетических язвах роговицы, нейротрофической кератопатии, тяжелых краевых аутоиммунных язвах и химических ожогах, реже — при резистентных бактериальных и грибковых изъязвлениях [50]. В последних случаях для снижения риска прогрессирования инфекции под конъюнктивальным лоскутом и более быстрого заживления целесообразно перед его шовной фиксацией произвести удаление некротической и инфицированной ткани роговицы. Это может быть успешно выполнено также посредством диатермокоагуляции. Как возможные осложнения аутоконъюнктиволастики описываются ретракция лоскута (его сползание с зоны дефекта) и прогрессирование инфекции под ним [51].

Покрывание роговицы корнеосклеральным трансплантатом

Лечение инфекционных кератитов послойным донорским корнеосклеральным трансплантатом (метод Н.А. Пучковской) в качестве покрытия пораженной роговицы способствует стабилизации патологического процесса и стимулирует регенерацию роговичной ткани [52]. В отличие от аутоконъюнктивальной пластики метод позволяет сохранить собственную конъюнктиву пациента интактной. Он чаще используется при центральных поражениях. Для его выполнения необходим консервированный корнеосклеральный лоскут донора, который позволяет, пусть и недостаточно четко, контролировать течение патологического процесса под ним. Качество эндотелиального слоя донорского лоскута при проведении таких операций не имеет значения. Для длительного хранения лоскута можно использовать метод высушивания на силикогеле либо криоконсервацию. Обычно приготовленную таким образом ткань фиксируют 4–6 узловыми швами к эписклере трансконъюнктивально. Как и при аутоконъюнктивальной пластике, целесообразно сочетанное проведение диатермокоагуляции зоны инфильтрации. В среднем лоскут удерживается на роговице реципиента 2–4 мес, постепенно частично рассасываясь, и в дальнейшем должен быть удален.

Лечебная кератопластика

Наиболее радикальный метод борьбы с инфекционным кератитом — выполнение лечебной сквозной или послойной кератопластики.

Лечебная кератопластика — неотложное органосохраняющее хирургическое вмешательство, основной целью которого является иссечение инфекционного очага роговицы и ее восстановление за счет трансплантации донорской роговичной ткани [53]. Согласно данным глазных банков за 2016 г., 20% всех

трансплантаций роговицы были выполнены по поводу инфекционного кератита; инфекционные кератиты стали ведущим показанием к кератопластике в 24% стран [54]. Абсолютным показанием к проведению лечебной кератопластики является прогрессирование инфекционного процесса с риском развития эндофтальмита, прогрессирующее изъязвление с угрозой перфорации, десцеметомеле или перфорация. Однако каждая методика кератопластики имеет свои показания, решающим фактором является глубина и площадь поражения. При выполнении лечебной кератопластики необходимо наиболее полное удаление инфицированной ткани, что возможно в большинстве случаев бактериального кератита. Однако в случаях грибковых или акантамебных поражений иссечь всю инфицированную область полностью часто оказывается невозможно. Таким образом, кератопластика в этих условиях выполняется для ослабления «инфекционной нагрузки», позволяя антимикробным препаратам действовать более эффективно [55]. По данным разных источников, успешность проведения кератопластики в борьбе с бактериальным кератитом составляет свыше 90%. N. Sharma и соавт. [55] оценили результаты лечебной сквозной кератопластики, выполненной по поводу инфекционного кератита на 506 глазах при прогрессирующем поражении роговицы с перфорацией и без нее. Органосохраняющий эффект был достигнут на 454 глазах (89,7%), при этом у пациентов с бактериальным кератитом — в 94% случаев, с грибковым кератитом — в 89%, при выявлении кератита смешанного генеза показатель успешности составил 71%. При этом острота зрения выше 0,1 была получена только у 15% прооперированных. Считается, что лечебный эффект операции при бактериальном кератите достигается в 90–100% случаев, при грибковом — в 69–90%, при акантамебном — в 45–81%. Процент прозрачного приживления трансплантата при длительном наблюдении существенно ниже [56]. Также было определено, что при использовании трансплантата меньше 9 мм результаты оказались лучше, чем при использовании более крупных трансплантатов (9–11 мм; больше 11 мм) [57]. Ряд авторов считают, что сквозная кератопластика обеспечивает лучшую санацию, чем послойная. Несмотря на то что сквозная кератопластика остается «золотым стандартом» в лечении фармакорезистентных форм инфекционного кератита, послойная кератопластика все чаще используется в лечении поверхностных инфекций. W. Shi и соавт. [58] опубликовали результаты проведенного исследования, где пациентам с грибковым кератитом, устойчивым к этиотропной терапии, выполняли послойную пересадку. Купирование грибковой инфекции было достигнуто у 64 (94%) пациентов, в 4 случаях (6%) отмечали рецидивы. E. Sarnicola и соавт. [59] выполняли переднюю послойную кератопластику на 11 глазах с акантамеб-

ным кератитом, при этом не отмечали ни рецидивов инфекционного процесса, ни отторжения керато-трансплантата. A. Anshu и соавт. [60] сравнили терапевтический эффект лечебной послойной и сквозной кератопластики. В исследование было включено 126 глаз с фармакорезистентным инфекционным кератитом бактериальной, грибковой и акантамебной этиологии. Купирование инфекционного процесса при выполнении лечебной послойной кератопластики было достигнуто в 84,6% случаев, в группе сквозной кератопластики — в 88%. Авторы пришли к выводу, что послойная кератопластика может обеспечить аналогичный лечебный эффект. При этом риск послеоперационных осложнений, включая реакцию тканевой несовместимости, будет существенно меньше [58–60].

В послеоперационном периоде вышеперечисленных методов лечения инфекционных кератитов необходимо продолжение этиотропной терапии, длительность которой должна определяться индивидуально. В большинстве случаев целесообразным считается назначение стероидов местно (после кератопластики — обязательно) и нестероидных противовоспалительных препаратов, которые могут применяться как системно, так и местно. Одним из высокоэффективных нестероидных противовоспалительных препаратов в глазной форме является индоколлир (действующее вещество — индометацин). Гидрофобная молекула индометацина в этом препарате окружена гидрофобным циклодекстрином, обеспечивающим необходимое проникновение в переднюю камеру

и уменьшающим побочные реакции. Также для улучшения регенерации роговицы обычно назначается гель с дексапантенолом и слезозаместители.

Заключение

Тяжелые прогрессирующие формы инфекционного кератита часто сопряжены с риском нарушения структурной целостности глазного яблока и развитием эндофтальмита. При отсутствии положительной динамики на фоне консервативной этиотропной терапии целесообразно использовать хирургические методы, которые должны быть адаптированы к каждому конкретному случаю. Выбор метода должен зависеть от этиологии, размера и глубины поражения, его локализации, зрительного прогноза, соматического статуса больного. Лечебная кератопластика — наиболее радикальный и эффективный способ оперативного вмешательства, позволяющий добиться максимальной эрадикации инфекционного очага и наиболее полно восстановить структурную целостность глазного яблока. Тем не менее в ряде случаев из-за недоступности донорского материала или высокого риска операции и непрозрачного приживления трансплантата целесообразно пользоваться альтернативными хирургическими подходами, а кератопластику при необходимости проводить в отдаленном «спокойном» периоде уже с оптической целью.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Raj A, Bahadur H, Dhasmana R. Outcome of therapeutic penetrating keratoplasty in advanced infectious keratitis. *J Curr Ophthalmol*. 2018;30(4):315–332. <https://doi.org/10.1016/j.joco.2018.04.001>
- Tuli S, Gray M. Surgical management of corneal infections. *Curr Opin Ophthalmol*. 2016;27(4):340–347. <https://doi.org/10.1097/ICU.0000000000000274>
- Hernandez-Camarena JC, Grais-Hernandez EO, Ortiz-Casas M, Ramirez-MA, Navis A, Pedro-Aguilar L, Lopez-Espinosa NL, Gaona-Juarez C, Bautista-Hernandez LA, Bautista-de Lucio VM. Trends in Microbiological and Antibiotic Sensitivity Patterns in Infectious Keratitis: 10-Year Experience in Mexico City. *Cornea*. 2015;34(7):778–785. <https://doi.org/10.1097/ico.0000000000000428>
- Duan R, de Vries RD, Osterhaus AD, Remeijer L, Verjans GM. Acyclovir-resistant corneal HSV-1 isolates from patients with herpetic keratitis. *J Infect Dis*. 2008;198(5):659–663. <https://doi.org/10.1086/590668>
- Fernandes M, Vira D, Dey M, Taznin T, Kumar N, Sharma S. Comparison Between Polymicrobial and Fungal Keratitis: Clinical Features, Risk Factors, and Outcome. *Am J Ophthalmol*. 2015;160(5):873–881.e2. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2015.07.028>
- Pinheiro R, Panfil C, Schrage N, Dutescu RM. The Impact of Glaucoma Medications on Corneal Wound Healing. *J Glaucoma*. 2016;25(1):122–127. <https://doi.org/10.1097/IJG.0000000000000279>
- Al-Shehri A, Jastaneh A, Wagoner MD. Changing trends in the clinical course and outcome of bacterial keratitis at King Khaled Eye Specialist Hospital. *Int Ophthalmol*. 2009;29(3):143–152. <https://doi.org/10.1007/s10792-008-9206-6>
- Pérez-Balsuena AL, Vanzini-Rosano V, Valadéz-Virgen Jde J, Campos-Möller X. Fusarium keratitis in Mexico. *Cornea*. 2009;28(6):626–630. <https://doi.org/10.1097/ICO.0b013e31819bc2ea>
- Yuan X, Wilhelmus KR, Matoba AY, Alexandrakis G, Miller D, Huang AJ. Pathogenesis and outcome of Paecilomyces keratitis. *Am J Ophthalmol*. 2009;147(4):691–696. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2008.11.016>
- Manikandan P, Varga J, Kocsabé S, et al. Mycotic keratitis due to *Aspergillus nomius*. *J Clin Microbiol*. 2009;47(10):3382–3385. <https://doi.org/10.1128/JCM.01051-09>
- Por YM, Mehta JS, Chua JL. Acanthamoeba keratitis associated with contact lens wear in Singapore. *Am J Ophthalmol*. 2009;148(1):7–12. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2009.02.030>
- Kolli S, Aslanides IM. Safety and efficacy of collagen crosslinking for the treatment of keratoconus. *Expert Opin Drug Saf*. 2010;9:949–957. <https://doi.org/10.1517/14740338.2010.495117>
- Gkika M, Labiris G, Kozobolis V. Corneal collagen cross-linking using riboflavin and ultraviolet-A irradiation: A review of clinical and experimental studies. *Int Ophthalmol*. 2011;31:309–319. <https://doi.org/10.1007/s10792-011-9460-x>
- Папанян С.С., Рикс И.А., Новиков С.А. Функциональная реабилитация пациентов с кератоконусом после коллагенового кроссликинга с модифицированными параметрами. *Офтальмологические ведомости*. 2016;9(2):106–111.
- Papanyan SS, Riks IA, Novikov SA. Functional rehabilitation of the patient with keratoconus after collagen cross-linking with modified parameters. *Ophthalmologicheskie vedomosti*. 2016;9(2):106–111 (In Russ.). <https://doi.org/10.17816/OV92106-111>

15. Астахов С.Ю., Рикс И.А., Папаниан С.С., Новиков С.А., Джалиашвили Г.З. О новом подходе к хирургическому лечению эндотелиальной дистрофии роговицы. *Офтальмологический вестник*. 2018;11(1): 78-84. Astakhov SYu, Riks IA, Papanyan SS, Novikov SA, Dzhaliasvili GZ. About a new approach to surgical treatment of corneal endothelial dystrophy. *Oftal'mologicheskij vestnik*. 2018;11(1):78-84 (In Russ.). <https://doi.org/10.17816/OV11178-84>
16. Tsugita A, Okada Y, Uehara K. Photosensitized inactivation of ribonucleic acids in the presence of riboflavin. *Biochim Biophys Acta*. 1965;103(2): 360-363. [https://doi.org/10.1016/0005-2787\(65\)90182-6](https://doi.org/10.1016/0005-2787(65)90182-6)
17. Goodrich RP, Edrich RA, Li J, Seghatchian J. The Mirasol PRT system for pathogen reduction of platelets and plasma: an overview of current status and future trends. *Transfus Apher Sci*. 2006;35(1):5-17. <https://doi.org/10.1016/j.transci.2006.01.007>
18. Marschner S, Goodrich R. Pathogen Reduction Technology Treatment of Platelets, Plasma and Whole Blood Using Riboflavin and UV Light. *Transfus Med Hemother*. 2011;38(1):8-18. <https://doi.org/10.1159/000324160>
19. Ruane PH, Edrich R, Gampp D, Keil SD, Leonard RL, Goodrich RP. Photochemical inactivation of selected viruses and bacteria in platelet concentrates using riboflavin and light. *Transfusion*. 2004;44:877-885. <https://doi.org/10.1111/j.1537-2995.2004.03355.x>
20. Reddy HL, Dayan AD, Cavagnaro J, Gad S, Li J, Goodrich RP. Toxicity testing of a novel riboflavin-based technology for pathogen reduction and white blood cell inactivation. *Transfus Med Rev*. 2008;22:133-153. <https://doi.org/10.1016/j.tmr.2007.12.003>
21. Iseli HP, Thiel MA, Hafezi F, Kampmeier J, Seiler T. Ultraviolet A/riboflavin corneal cross-linking for infectious keratitis associated with corneal melts. *Cornea*. 2008;27:590-594. <https://doi.org/10.1097/ICO.0b013e318169d698>
22. Hafezi F, Randleman B. PACK-CXL: defining CXL for infectious keratitis. *J Refract Surg*. 2014;30(7):438-439. <https://doi.org/10.3928/1081597X-20140609-01>
23. Makdouri K, Mortensen J, Sorkhabi O, Malmvall BE, Crafoord S. UVA-riboflavin photochemical therapy of bacterial keratitis: a pilot study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2012;250(1):95-102. <https://doi.org/10.1007/s40417-011-1754-1>
24. Papaioannou L, Miligkos M, Papatheassiou M. Corneal Collagen Cross-Linking for Infectious Keratitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cornea*. 2016;35(1):62-71. <https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000000644>
25. Khan YA, Kashiwabuchi RT, Martins SA, Castro-Combs JM, Kalyani S, Stanley P, Behrens A. Riboflavin and Ultraviolet Light A Therapy as an Adjuvant Treatment for Medically Refractive Acanthamoeba Keratitis. *Ophthalmology*. 2011;118(2):324-331. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2010.06.041>
26. Garduño-Viciera L, González-Sánchez CR, Hernández-Da Mota SE. Ultraviolet-a light and riboflavin therapy for acanthamoeba keratitis: a case report. *Case Rep Ophthalmol*. 2011;2(2):291-295. <https://doi.org/10.1159/000331707>
27. Berra M, Galperin G, Boscaro G. Treatment of Acanthamoeba keratitis by corneal cross-linking. *Cornea*. 2013;32:174-178. <https://doi.org/10.1097/ICO.0b013e31825cea99>
28. Del Buey MA, Cristobal JA, Casas P. Evaluation of in vitro efficacy of combined riboflavin and ultraviolet A for Acanthamoeba isolates. *Am J Ophthalmol*. 2012;153:399-404. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2011.07.025>
29. Lamy R, Chan E, Good SD, Cevallos V, Porco TC, Stewart JM. Riboflavin and ultraviolet A as adjuvant treatment against Acanthamoeba cysts. *Clin Exp Ophthalmol*. 2016;44:181-187. <https://doi.org/10.1111/ceo.12644>
30. Kashiwabuchi RT, Carvalho FR, Khan YA. Assessing efficacy of combined riboflavin and UV-A light (365 nm) treatment of Acanthamoeba trophozoites. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52:9333-9338. <https://doi.org/10.1167/iov.11-8382>
31. Price MO, Price FW. Corneal cross-linking in the treatment of corneal ulcers. *Curr Opin Ophthalmol*. 2016;27(3):250-255. <https://doi.org/10.1097/ICU.0000000000000248>
32. Каспарова Е.А. Современные методы лечения гнойных язв роговицы. *Вестник офтальмологии*. 2016;132(5):125-135. Kasparova EYA. Modern treatments for purulent corneal ulcers. *Vestnik oftal'mologii*. 2016;132(5):125-135. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/oftalma20161325125-135>
33. Каспарова Е.А., Зайцев А.В., Каспарова Е.А., Марченко Н.Р. Сочетанное применение микродиагностической и локальной экспресс-аутоцитотоксической терапии в лечении поверхностных инфекционных язв роговицы. *Вестник офтальмологии*. 2012;128(6):50-53. Kasparova EA, Zajcev AV, Kasparova EYA, Marchenko NR. Combination of microdiagnostic and local express autocytotherapy in treatment of superficial infectious corneal ulcers. *Vestnik oftal'mologii*. 2012;128(6):50-53. (In Russ.).
34. Panda A, Kumar S, Kumar A, Bansal R, Bhartiya S. Fibrin glue in ophthalmology. *Indian J Ophthalmol*. 2009;57:371-379. <https://doi.org/10.4103/0301-4738.55079>
35. Everts PA, Knappe JT, Weibrich G, Schönberger JP, Hoffmann J, Overdevest EP, Box HA, van Zundert A. Platelet-rich plasma and platelet gel: a review. *J Extra Corpor Technol*. 2006;38:174-187.
36. Cosgrove GR, Delashaw JB, Grotenhuis JA, et al. Safety and efficacy of a novel polyethylene glycol hydrogel sealant for watertight dural repair. *J Neurosurg*. 2007;106:52-58. <https://doi.org/10.3171/jns.2007.106.1.52>
37. Vote BJ, Elder MJ. Cyanoacrylate glue for corneal perforations: a description of a surgical technique and a review of the literature. *Clin Exper Ophthalmol*. 2000;28:437-442. <https://doi.org/10.1046/j.1442-9071.2000.00351.x>
38. Trott AT. Cyanoacrylate tissue adhesives. An advance in wound care. *JAMA*. 1997;277:1559-1560.
39. Guhan S. Surgical adhesives in ophthalmology: history and current trends. *Br J Ophthalmol*. 2018;102:1328-1335. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2017-311643>
40. Fogle JA, Kenyon KR, Foster CS. Stromal melting in the cornea. *Am J Ophthalmol*. 1980;89:795-802. [https://doi.org/10.1016/0002-9394\(80\)90168-3](https://doi.org/10.1016/0002-9394(80)90168-3)
41. Eiferman RA, Snyder JW. Antibacterial effect of cyanoacrylate glue. *Arch Ophthalmol*. 1983;101:958-960. <https://doi.org/10.1001/archoph.1983.01040010958022>
42. Golubovic S, Parunovic A. Cyanoacrylate glue in the treatment of corneal ulcerations. *Fortschr Ophthalmol*. 1990;37:378-381.
43. Markowitz GD, Orlin SE, Frayer WC, Andrews AP, Prince RB. Corneal endothelial polymerisation of histocryl adhesive: a report of a new intraocular complication. *Ophthalm Surg*. 1995;26:256-258.
44. Sharma A, Mohan K, Sharma R, Nirankari VS. Scleral Patch Graft Augmented Cyanoacrylate Tissue Adhesive for Treatment of Moderate-Sized Noninfectious Corneal Perforations (3.5–4.5 mm). *Cornea*. 2013;32:1326-1330. <https://doi.org/10.1097/ICO.0b013e31829cb625>
45. De Roth TA. Plastic repair of conjunctival defects with fetal membranes. *Arch Ophthalmol*. 1940;23:522-525.
46. Lee SH, Tseng SC. Amniotic membrane transplantation for persistent epithelial defects with ulceration. *Am J Ophthalmol*. 1997;123:303-312.
47. Nubile M, Dua HS, Lanzini M, et al. In vivo analysis of stromal integration of multilayer amniotic membrane transplantation in corneal ulcers. *Am J Ophthalmol*. 2011;151:809-822.
48. Stamatiou AC, Tataru CP, Zamba M. Update on surgical management of corneal ulceration and perforation. *Ron J Ophthalmol*. 2019;63(2):166-173. <https://doi.org/10.22336/rjo.2019.25>
49. Abdulhalim BE, Wagih MM, Gad AA, Boghdadi G, Nagy RR. Amniotic membrane graft to conjunctival flap in treatment of non-viral resistant infectious keratitis: a randomised clinical study. *Br J Ophthalmol*. 2015;99(1): 59-63. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2014-305224>
50. Sharma A, Mohan K, Sharma R, Nirankari VS. Repositioning of pedicle conjunctival flap performed for refractory corneal ulcer. *Middle East Afr J Ophthalmol*. 2014;21(1):89-91. <https://doi.org/10.4103/0974-9233.124118>
51. Zhou Q, Long X, Zhu X. Improved conjunctival transplantation for corneal ulcer. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2010;35(8):814-818. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1672-7347.2010.08.007>
52. Пучковская Н.А. Лечебная кератопластика и возможности стимуляции регенераторной способности роговой оболочки. *Офтальмологический журнал*. 1983;2:69-71. Puchkovskaya NA. Therapeutic keratoplasty and the possibilities of stimulating the regenerative capacity of the cornea. *Oftal'mologicheskij zhurnal*. 1983;2:69-71. (In Russ.).
53. Donnenfeld ED, Solomon R. Therapeutic keratoplasty. In: Krachmer JH, Mannis MJ, Holland EJ, eds. *Cornea*. 2nd ed. Philadelphia: Elsevier; 2005. Vol. 2. P. 1695-1705.

54. Gain P, Jullienne R, Hé Z, et al. Global survey of corneal transplantation and eye banking. *JAMA Ophthalmol.* 2016;134:167-173. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2015.4776>
55. Sharma N, Sachdev R, Jhanji V, Titiyal JS, Vajpayee RB. Therapeutic keratoplasty for microbial keratitis. *Curr Opin Ophthalmol.* 2010;21(4):293-300. <https://doi.org/10.1097/ICO.0b013e32833a8e23>
56. Kitzmann AS, Goins KM, Sutphin JE, Wagoner MD. Keratoplasty for treatment of Acanthamoeba keratitis. *Ophthalmology.* 2009;116(5):864-869. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2008.12.029>
57. Sharma N, Jain M, Sehra SV, et al. Outcomes of therapeutic penetrating keratoplasty from a tertiary eye care centre in northern India. *Cornea.* 2014;33(2):114-118. <https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000000025>
58. Shi W, Li S, Xie L. Treatment of fungal keratitis with partial lamellar keratoplasty. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi.* 2002;38(6):347-350.
59. Аветисов С.Э., Сурнина З.В., Новиков И.А., Черненко Н.А., Тюрина А.А. Влияние слезной пленки на результаты прямой оценки чувствительности роговицы. *Вестник офтальмологии.* 2020;136(2):81-85. Avetisov SE, Surnina ZV, Novikov IA, Chernenkova NA, Tyurina AA. The effect of the tear film on the results of a direct assessment of the sensitivity of the cornea. *The Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii.* 2020;136(2):81-85. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/oftalma202013602181>
60. Anshu A, Parthasarathy A, Mehta JS, Htoon HM, Tan DT. Outcomes of therapeutic deep lamellar keratoplasty and penetrating keratoplasty for advanced infectious keratitis: a comparative study. *Ophthalmology.* 2009;116(4):615-623. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2008.12.043>

Поступила 24.06.2020

Received 24.06.2020

Принята к печати 01.04.2021

Accepted 01.04.2021

Анти-VEGF препараты в лечении диабетической ретинопатии

© Е.С. ЧЕХОНИН, Р.Р. ФАЙЗРАХМАНОВ, А.В. СУХАНОВА, Э.Д. БОСОВ

ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Диабетическая ретинопатия (ДР) является одним из наиболее тяжелых осложнений сахарного диабета, в лечении которого принимают участие врачи разных специальностей — эндокринологи, диabetологи, терапевты, кардиологи, хирурги, анестезиологи и др. Задача врача-офтальмолога состоит в выявлении патологических изменений в глазу, связанных с сахарным диабетом, и своевременном назначении соответствующего лечения. Методы лечения ДР можно разделить на три основные группы: лазерная коагуляция сетчатки, интравитреальное введение лекарственных препаратов — ингибиторов сосудистого эндотелиального фактора роста (vascular endothelial growth factor, VEGF) и глюкокортикоидов, а также хирургическое лечение. Данный обзор литературы затрагивает применение ингибиторов VEGF в терапии ДР, а именно: наиболее актуальные лекарственные препараты, наиважнейшие исследования по терапии ДР и диабетического макулярного отека (ДМО), а также *post hoc* анализ этих исследований, роль этих препаратов в терапии рефрактерного ДМО и пролиферативной стадии ДР. В обзоре также затрагиваются будущие стратегии терапии, а также значение лекарственных препаратов в вопросах профилактики развития ДР и ДМО.

Ключевые слова: анти-VEGF лекарственные препараты, диабетическая ретинопатия, диабетический макулярный отек.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Чехонин Е.С. — e-mail: dr.chekhonin@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-8901-1341>
Файзрахманов Р.Р. — e-mail: rinatrf@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-4341-3572>
Суханова А.В. — e-mail: anna.sukhanova.as@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-8482-5637>
Босов Э.Д. — e-mail: bosov007@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-9816-1763>
Автор, ответственный за переписку: Чехонин Е.С. — e-mail: dr.chekhonin@gmail.com

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Чехонин Е.С., Файзрахманов Р.Р., Суханова А.В., Босов Э.Д. Анти-VEGF препараты в лечении диабетической ретинопатии. *Вестник офтальмологии*. 2021;137(4):136–142. <https://doi.org/10.17116/oftalma2021137041136>

Anti-VEGF therapy for diabetic retinopathy

© E.S. CHEKHONIN, R.R. FAYZRAKHMANOV, A.V. SUKHANOVA, E.D. BOSOV

National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov, Moscow, Russia

ABSTRACT

Diabetic retinopathy (DR) is one of the most severe complications of diabetes mellitus, its treatment involves specialists of different areas — endocrinologists, diabetes specialists, therapists, cardiologists, surgeons, anesthesiologists etc. For ophthalmologists the objective is to diagnose ocular pathological changes associated with diabetes mellitus, and to prescribe required treatment in a timely manner. Treatment methods used in DR can be divided into three main groups: laser coagulation of the retina, intravitreal injection of medications — inhibitors of the vascular endothelial growth factor (VEGF) and glucocorticoids, as well as surgical treatment. The present literature review addresses the use of anti-VEGF drugs in the therapy of DR, specifically the latest medications, the most important studies on the treatment of DR and diabetic macular edema (DME), as well as *post hoc* analysis of such studies, the role of these medications in the therapy of refractory DME and proliferative stage DR. The review also addresses the upcoming strategies for therapy, as well as the importance of medications in prevention of DR and DME.

Keywords: anti-VEGF drugs, diabetic retinopathy, diabetic macular edema.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Chekhonin E.S. — e-mail: dr.chekhonin@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-8901-1341>
Fayzrahmanov R.R. — e-mail: rinatrf@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-4341-3572>
Sukhanova A.V. — e-mail: anna.sukhanova.as@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-8482-5637>
Bosov E.D. — e-mail: bosov007@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-9816-1763>
Corresponding author: Chekhonin E.S. — e-mail: dr.chekhonin@gmail.com

TO CITE THIS ARTICLE:

Chekhonin ES, Fayzrahmanov RR, Sukhanova AV, Bosov ED. Anti-VEGF therapy for diabetic retinopathy. *The Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii*. 2021;137(4):136–142. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/oftalma2021137041136>

Более глубокое понимание сложной патофизиологии диабетической ретинопатии (ДР) позволило идентифицировать эндотелиальный сосудистый фактор роста (vascular endothelial growth factor, VEGF) как ключевой медиатор прогрессирования заболевания. Разработка лекарств, нацеленных на ингибирование VEGF, произвела революцию в подходе к лечению диабетического макулярного отека (ДМО), что играет все более важную роль в лечении ДР. Анти-VEGF препараты признаны безопасными и эффективными в ходе многочисленных клинических испытаний [1, 2]. Однако, несмотря на их эффективность, у части пациентов наблюдается недостаточный ответ на терапию.

Бевацизумаб — это рекомбинантное моноклональное IgG₁ антитело ко всем изоформам VEGF-A. Этот препарат обладает антиангиогенным свойством при неопластических заболеваниях и оказался революционным в качестве дополнения к химиотерапии для увеличения выживаемости при метастатическом раке. Он не предназначен для интравитреального использования.

Ранибизумаб представляет собой Fab-фрагменты моноклонального антитела, которые избирательно связываются с изоформами VEGF-A (VEGF110, VEGF121, VEGF165). В нем отсутствует IgG Fc-фрагмент, и, следовательно, он имеет низкую молекулярную массу.

Афлиберцепт — гибридный белок, состоящий из связывающихся с VEGF частей внеклеточных доменов рецептора VEGF-1 (VEGF-1 receptor — VEGFR-1) и VEGFR-2. Они соединены с Fc-доменом человеческого IgG₁, и молекула действует как рецептор-ловушка, связывая все изоформы VEGF-A, VEGF-B, а также плацентарный фактор роста. Афлиберцепт может также связывать галектин-1 — белок, который физиологически экспрессируется в сетчатке, но активнее в пролиферативной стадии ДР (ПДР) [3, 4]. Он обладает ангиогенным действием, и уровни этого белка повышаются в глазах при ПДР без корреляции с уровнями VEGF-A [4, 5].

Подобно афлиберцепту, **конберцепт** представляет собой гибридный белок второго связывающего домена VEGFR-1 и третьего и четвертого связывающих доменов VEGFR-2, соединенных с Fc-доменом человеческого IgG₁. Он может быть признан пятым эффективным анти-VEGF препаратом, но еще не опубликованы результаты рандомизированного клинического исследования первого уровня. Ретроспективное исследование 51 пациента с ДМО, получавшего конберцепт в сочетании с макулярной лазерной коагуляцией или без нее, показало улучшение как функциональных, так и анатомических результатов спустя 12 мес терапии [6].

Бролуцизумаб — одноцепочечный фрагмент гуманизированного антитела (single-chain variable fragment, ScFv), который с высокой аффинностью свя-

зывается с различными изоформами VEGF-A (в частности, с VEGF110, VEGF121 и VEGF165), тем самым препятствуя связыванию VEGF-A с его рецепторами VEGFR-1 и VEGFR-2. Бролуцизумаб является наименьшей функциональной единицей антитела: его молекулярная масса составляет 26 кДа, в то время как молекулярная масса афлиберцепта — 115 кДа, а ранибизумаба — 48 кДа [7]. Малая масса бролуцизумаба позволяет создавать большую молярную концентрацию в единице объема, вводимого при интравитреальной инъекции, с потенциальной возможностью более высокой пенетрации тканей и более длительного действия, что подтверждается доклиническими данными [8, 9]. Бролуцизумаб показал положительные результаты в III фазе исследований KITE и KESTREL, посвященных оценке эффективности и безопасности препарата в дозах 3 и 6 мг при ДМО [10].

Серийная монотерапия интравитреальными инъекциями анти-VEGF препаратов стала стандартом лечения. В отличие от клинических испытаний, данные реальной клинической практики продемонстрировали, что значительная часть пациентов недостаточно лечатся анти-VEGF препаратами и, соответственно, имеют более низкую максимально скорректированную остроту зрения (МКОЗ) [11].

В настоящее время продолжается процесс совершенствования и модернизации методов лечения заболеваний сетчатки. Тем не менее в России на эту группу заболеваний приходится примерно 25% всех инвалидов по зрению и отмечен один из самых низких уровней обеспеченности ингибиторами ангиогенеза по сравнению с другими европейскими странами, что говорит о неудовлетворительном состоянии изучения и решения проблем заболеваний сетчатки, а также о недостаточности выделяемых объемов медицинской помощи по профилю «Офтальмология» в целом [12].

Терапия анти-VEGF препаратами при диабетическом макулярном отеке

Проспективное рандомизированное сравнительное исследование эффективности бевацизумаба, ранибизумаба и афлиберцепта не показало различий в эффективности этих трех препаратов в глазах с ДМО и с остротой зрения 20/40 или выше в течение 1 года или 2 лет наблюдения. Однако в глазах с остротой зрения 20/50 или хуже афлиберцепт превосходил ранибизумаб и бевацизумаб через 1 год (см. таблицу), тогда как через 2 года афлиберцепт терял преимущество перед ранибизумабом, но оставался более эффективным, чем бевацизумаб.

Первоначальные исследования эффективности терапии анти-VEGF препаратами в отношении нарушений зрения, вызванных ДМО, подчеркнули важность агрессивной терапии или терапии, наце-

Анти-VEGF терапия при ДМО: избранные исследования

Anti-VEGF therapy for DME: selected studies

Исследование	Число пациентов	Продолжительность исследования, годы	Подгруппы	Средняя исходная МКОЗ	Средняя исходная ТЦЗС, мкм	Количество инъекций	ΔМКОЗ	ΔТЦЗС, мкм	Сохраняющийся ДМО, %
RISE	377	2	Плацебо	20/80	467	0	2,6	-133	
			0,3Р/мес	20/80	475	24	12,5	-251	26
			0,5Р/мес	20/80	464	24	11,9	-253	24
BOLT	80	2	1,25Б/6 нед	20/80	501	13	8,6	-146	—
			ФЛКС	20/80	478	0	-0,5	-118	—
VIVID/ VISTA	872*	1	2А/мес	20/63	485/502	11,8/12,2	12,5/10,5	-186/-195	—
			2А/2 мес	20/63	479/518	8,4/8,7	10,7/10,7	-183/-192	—
			ФЛКС	20/63	483/540		0,1/1,2	-73/-66	—
DRCR.net Protocol T	660	1	2А/мес	20/32	373	9	8,0	-210	38
			1,25Б/мес	20/40	363	10	7,5	-135	66
			0,3Р/мес	20/40	384	10	8,3	-176	40
			2А/мес	20/80	452	9	18,9	-129	30
			1,25Б/мес	20/80	467	10	11,8	-67	61
			0,3Р/мес	20/80	431	10	14,2	-119	44

Примечания. Р — ранибизумаб; А — афлиберцепт; Б — бевацизумаб; ФЛКС — фокальная лазеркоагуляция сетчатки; ТЦЗС — толщина центральной зоны сетчатки; RISE — Ranibizumab Injection in Subjects with clinically significant macular Edema; BOLT — Bevacizumab or Laser Therapy in the management of diabetic macular edema; VIVID — VEGF Trap-Eye in Vision Impairment due to DME; VISTA — Study of Intravitreal Administration of VEGF Trap-Eye in Patients with Diabetic Macular Edema; DRCR.net Protocol T — Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Протокол Т. * — суммарное число пациентов.

ленной на обеспечение стабильности [13]. Недавние данные Протокола V DRCR.net показывают, что анти-VEGF терапию не следует агрессивно начинать в глазах с ДМО с минимальной потерей остроты зрения и что допустима выжидательная тактика, пока пациент не потеряет как минимум пять букв по классификации Исследовательской группы по изучению раннего лечения диабетической ретинопатии (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study, ETDRS), прежде чем начинать анти-VEGF терапию [14].

Испытания анти-VEGF препаратов для лечения ДМО показали дополнительную пользу, приводящую к улучшению оценки тяжести ДР по Шкале тяжести диабетической ретинопатии (Diabetic Retinopathy Severity Scale, DRSS). Шкала DRSS основана на клинически наблюдаемых признаках, таких как геморрагии, микроаневризмы и интравитреальные микрососудистые аномалии. Обратное развитие этих изменений подтверждает важность VEGF в патогенезе заболевания и предполагает возможность обратимости повреждения сосудов. *Post hoc* анализ данных Протокола I DRCR.net продемонстрировал, что первоначальный макулярный ответ на три инъекции конкретного анти-VEGF препарата предсказывал долгосрочный результат [15].

В рамках Протокола T DRCR.net наблюдалось большее улучшение по DRSS в группах ранибизумаба и афлиберцепта по сравнению с группой бевацизумаба через 12 мес [16]. Эта разница не сохранилась через 2 года наблюдения, однако улучшения были связаны с большим количеством интравитреальных инъекций. Балл DRSS у пациентов с ПДР был за-

метно улучшен в группе афлиберцепта по сравнению с ранибизумабом и бевацизумабом. Это можно объяснить действием афлиберцепта на ингибирование галектина-1 [4].

Интравитреальные инъекции ранибизумаба, назначаемые ежемесячно для лечения ДМО, увеличивают долю двух- или трехступенчатого улучшения DRSS, соответственно уменьшая долю глаз с двух- или трехступенчатым ухудшением DRSS, а также долю глаз с прогрессированием до ПДР [17, 18]. Совсем недавно предварительные результаты исследования фазы III PANORAMA продемонстрировали значительную регрессию тяжести ДР при интравитреальном введении афлиберцепта по сравнению с плацебо-инъекциями [19]. Также двухлетние результаты исследований RISE/RIDE показали, что кумулятивная вероятность прогрессирования ДР составляла 11,2—11,5% в группе лечения ранибизумабом по сравнению с 33,8% в группе плацебо [18]. Медиана DRSS осталась неизменной в группе плацебо, но улучшилась на две ступени в обеих группах лечения ранибизумабом. Аналогичным образом в 148-недельном анализе исследований VISTA/VIVID у 17,4—20,1% пациентов, подвергшихся лазерной коагуляции, имелось улучшение по DRSS по сравнению с 29,9—47,8% пациентов, получавших афлиберцепт [20]. *Post hoc* анализ данных исследований VISTA/VIVID с применением афлиберцепта при ДМО показал, что у пациентов с макулярной аперфузией наблюдалось улучшение состояния перфузии, а также функциональные и анатомические улучшения после лечения [21, 22].

Проведено исследование, направленное на оценку предиктивной роли нейродегенеративных биомаркеров при анти-VEGF терапии ДМО [23]. Были установлены нейродегенеративные биомаркеры ответа на терапию препаратами, ингибирующими неоангиогенез: толщина перипапиллярного слоя нервных волокон сетчатки, толщина комплекса слоя ганглиозных клеток и внутреннего плексиформного слоя в макулярной зоне сетчатки, толщина комплекса слоя нервных волокон сетчатки, слоя ганглиозных клеток и внутреннего плексиформного слоя в макулярной зоне, а также дезорганизация эллипсоидной зоны.

Кроме того, недавний анализ подгрупп в исследованиях RISE/RIDE продемонстрировал значительную пользу в снижении тяжести ДР при использовании ранибизумаба при начальной и средней непролиферативной стадии ДР [24].

KITE и KESTREL — двухлетние рандомизированные двойные слепые многоцентровые исследования III фазы, посвященные оценке эффективности и безопасности бролуцизумаба по сравнению с афлиберцептом у взрослых пациентов с нарушениями зрения вследствие ДМО. В этих исследованиях бролуцизумаб 6 мг достиг первичной конечной точки *non-inferiority* по изменению МКОЗ на 52-й неделе (1 год) по сравнению с афлиберцептом 2 мг при меньшем количестве инъекций. Кроме того, за тот же период наблюдалось значимое снижение ТЦЗС от исходных значений. При ДМО жидкость является ключевым маркером активности заболевания, и больше пациентов, получавших бролуцизумаб 6 мг по сравнению с афлиберцептом 2 мг, достигли разрешения интравитреальной/субретинальной жидкости на 32-й и 52-й неделях. Более 50% пациентов из группы бролуцизумаба 6 мг получали инъекции с интервалом 1 раз в 12 нед сразу после загрузочных инъекций до 52-й недели. Загрузочная фаза у пациентов, получавших бролуцизумаб, состояла из пяти инъекций с интервалом в 6 нед (исходно, а также на 6-й, 12-й, 18-й, 24-й неделях). Указанные исследования — первые, где изучалось применение анти-VEGF препарата с 6-недельными интервалами между инъекциями в загрузочную фазу, что может означать потенциально меньшее число инъекций бролуцизумаба на старте терапии. Бролуцизумаб характеризовался благоприятным профилем безопасности, и не было получено данных, что лежащая в основе ДМО сосудистая патология оказывает отрицательное влияние на частоту внутриглазного воспаления при применении данного препарата [10].

В 2019 г. суммирование данных позволило предположить, что для глаз с начальным ДМО в отношении как толщины сетчатки, так и потери остроты зрения лечение афлиберцептом, бевацизумабом или ранибизумабом будет одинаково эффективным. При умеренной или тяжелой потере остроты зрения афлиберцепт более эффективен [25]. Терапия бевацизумабом остается более экономичной, чем лечение ранибизумабом или афлиберцептом [26].

Анти-VEGF терапия при рефрактерном диабетическом макулярном отеке

Будущие стратегии анти-VEGF терапии направлены на снижение потребности в частых инъекциях в стекловидное тело, которое позволит снизить лечебную нагрузку и кумулятивный риск нежелательных явлений, таких как эндофтальмит и отслоение сетчатки. Они также могут способствовать лечению пациентов, у которых ранее проведенная терапия оказалась недостаточно эффективной.

Несмотря на эффективность существующих анти-VEGF препаратов в снижении прогрессирования ДР и ДМО, Протокол T DRCR.net продемонстрировал, что частота стойкого ДМО через 24 нед составила 65,6% для бевацизумаба, 31,6% для афлиберцепта и 41,5% для ранибизумаба [27]. Анализ данных показывает, что в клинической практике примерно у 50% пациентов с ДМО будет стойкий отек после 1 года лечения анти-VEGF препаратами [28]. Проходят клинические испытания новые фармакологические агенты потенциально повышенной эффективности для лечения ДР и ДМО [29–31].

Неполноценный ответ на терапию представляет собой клиническую проблему, поэтому было предложено несколько стратегий ведения таких пациентов, включая переход на глюкокортикоидные препараты, увеличение дозы анти-VEGF препаратов, комбинированную терапию и переключение между ними [32].

В исследовании REEF пациентов, у которых был неполный ответ на бевацизумаб, перевели на ранибизумаб 0,5 мг [33]. Дозу ранибизумаба увеличивали до 2,0 мг, если сохранялся остаточный отек или отмечалось менее чем 10% уменьшение ТЦЗС после 3 мес терапии. После переключения у 76% участников наблюдалось улучшение анатомических и функциональных показателей при введении ранибизумаба 0,5 мг. У остальных пациентов, которым впоследствии была увеличена доза ($n=6$), в 50% случаев наблюдалось дальнейшее анатомическое улучшение.

Другие ретроспективные исследования показали улучшение зрения и уменьшение ТЦЗС при смене терапии с бевацизумаба на ранибизумаб у пациентов с неполным ответом [33–36].

Анти-VEGF терапия при пролиферативной стадии диабетической ретинопатии

Для лечения ПДР роль анти-VEGF и лазерной терапии отличается от таковой при ДМО. Ранние исследования показали, что бевацизумаб может быть

эффективным в качестве дополнения или альтернативы панретинальной лазеркоагуляции (ПЛК) сетчатки для регресса ПДР [37].

Протокол S DRCR.net представлял собой рандомизированное проспективное клиническое исследование, «равнивающее» стандартную ПЛК с интравитреальным введением ранибизумаба 0,5 мг при ПДР [38]. В этом многоцентровом рандомизированном исследовании, включившем 305 пациентов с ПДР, проводилось лечение с последующим наблюдением в течение 2 лет. Через 2 года у пациентов в группе, получавшей ранибизумаб без применения лазера, отмечено улучшение на десять или более букв по ETDRS примерно в 42% глаз по сравнению с примерно 35% глаз в группах, получавших лечение лазером. Кроме того, анализ динамики остроты зрения показал, что результат был выше в группе глаз с применением ранибизумаба спустя 2 года лечения, что может быть частично объяснено относительной недостаточностью лечения ДМО интравитреальными инъекциями ранибизумаба по сравнению с ожиданиями, установленными по результатам Протокола I. Однако ограничением исследования был тот факт, что 53% пациентов с ПЛК также получали интравитреально ранибизумаб по поводу исходно имевшегося или возникшего в течение периода последующего наблюдения ДМО. Поэтому в данной группе применение ранибизумаба могло улучшить состояние половины исследуемых глаз. Что касается осложнений, в этой же группе была более высокая частота витрэктомий и геморрагий в стекловидное тело по сравнению с группой ранибизумаба. Интересно, что недавно опубликованные данные этого протокола за 5 лет продемонстрировали эквивалентные результаты остроты зрения между обеими группами; прогрессирующее сужение полей зрения также присутствовало в обеих группах [39].

Результаты исследований RESOLVE и RESTORE показали, что больший прирост МКОЗ был получен при интравитреальном введении ранибизумаба по сравнению с лазерной монотерапией у пациентов с клинически значимым ДМО [40, 41]. В исследованиях VISTA и VIVID у пациентов с ДМО интравитреальное введение афлиберцепта было связано с лучшими функциональными результатами, чем стандартная лазерная терапия [20].

В исследовании CLARITY сравнивали три ежемесячные инъекции афлиберцепта в стекловидное

тело с последующими по мере необходимости инъекциями и ПЛК при лечении ПДР. При первичном исходе на 52-й неделе и одинаковом числе пациентов ($n=116$) в каждой группе исследования афлиберцепт превосходил ПЛК со средней наилучшей скорректированной разницей остроты зрения в 3,9 буквы ETDRS (95% доверительный интервал 2,3–5,6; $p<0,0001$), меньшим количеством кровоизлияний в стекловидное тело, лучшими полями зрения и более высокой степенью удовлетворенности пациентов [42]. В свете исследований RISE/RIDE и др. традиционное представление о ПЛК как о действительно «one and done»-терапии ПДР является неверным [43].

На данный момент лечение ПДР, скорее всего, будет определяться как стоимостью терапии, так и специфическими для пациента факторами, такими как соблюдение плана посещений врача.

Стоимость повторного введения анти-VEGF препаратов — важный фактор при лечении ПДР, поскольку ПЛК является высокоэффективной однократной терапией [44]. Экономическая выгода от такого лечения может оказаться неприемлемой для ранибизумаба в случаях только ПДР, но может быть подходящей для случаев с сопутствующим ДМО [45]. Есть и другие важные факторы, такие как комплаентность и возможные осложнения в ситуациях пропущенного наблюдения с необходимостью последующей интравитреальной инъекции.

Заключение

Подводя итог обзору вышеуказанных исследований, невозможно отрицать значимую роль анти-VEGF препаратов в терапии ДР и ДМО. В зарубежных источниках многократно отмечалось, что анти-VEGF терапия сохраняет актуальность в лечении ДМО. Более того, она также актуальна и в вопросе терапии рефрактерного ДМО. Анти-VEGF терапия нередко дополняет ПЛК или становится его альтернативой для достижения регресса тяжести ДР. Перспективные разработки новых анти-VEGF препаратов обеспечивают благоприятный профиль их безопасности и прогнозируют снижение частоты интравитреальных инъекций, что уменьшает риск осложнений и сопровождается большей экономической выгодой.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Файзрахманов Р.Р. Анти-VEGF терапия неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации: от рандомизированных исследований к реальной клинической практике. *Российский офтальмологический журнал*. 2019;12(2):97–105.
Fayzrahmanov RR. Anti-VEGF therapy of neovascular age-related macular degeneration: from randomized trials to routine clinical practice. *Russian*

ophthalmological journal = *Russian Ophthalmological Journal*. 2019; 12(2):97–105. (In Russ.).
<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2019-12-2-97-105>

2. Файзрахманов Р.Р. Режимы назначения анти-VEGF-препаратов при терапии неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации. *Вестник офтальмологии*. 2018;134(6):107–115.

- Fayzakhmanov RR. Anti-VEGF dosing regimen for neovascular age-related macular degeneration treatment. *Vestnik oftalmologii*. 2018;134(6):107-115. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/oftalma2018134061107>
- Uehara F, Ohba N, Ozawa M. Isolation and characterization of galectins in the mammalian retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2001;42(10):2164-2172.
- Kanda A, Noda K, Saito W, et al. Afibercept Traps Galectin-1, an Angiogenic Factor Associated with Diabetic Retinopathy. *Sci Rep*. 2015;5:17946. <https://doi.org/10.1038/srep17946>
- Croci DO, Cerliani JP, Dalotto-Moreno T, Méndez-Huergo SP, Mascanti ID, Dergan-Dylon S, Toscano MA, Caramelo JJ, García-Vallejo JJ, Ouyang J, Mesri EA, Junttila MR, Bals C, Shipp MA, Salatino M, Rabinovich GA. Glycosylation-dependent lectin-receptor interactions preserve angiogenesis in anti-VEGF refractory tumors. *Cell*. 2014;156(4):744-758. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.01.043>
- Yule Xu, Ao Rong, Yanlong Bi, Wei Xu. Intravitreal Conbercept Injection with and without Grid Laser Photocoagulation in the Treatment of Diffuse Diabetic Macular Edema in Real-Life Clinical Practice. *J Ophthalmol*. 2016; 2016:2143082. <https://doi.org/10.1155/2016/2143082>
- Tadayoni R, Sararols L, Weissgerber G, Brolucizumab: A Newly Developed Anti-VEGF Molecule for the Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmologica*. 2021;244(2):93-101. <https://doi.org/10.1159/000513048>
- Corradetti G, Corvi F, Nguyen TV, Sadda SR. Management of Neovascular Age-Related Macular Degeneration during the COVID-19 Pandemic. *Ophthalmol Retina*. 2020;4(8):757-759. <https://doi.org/10.1016/j.optha.2019.12.031>
- Dugel PU. HAWK and HARRIER: Ninety-Six-Week Outcomes from the Phase 3 Trials of Brolucizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*. 2021;128(1):89-99. <https://doi.org/10.1016/j.optha.2020.06.028>
- Brown D, Wolf S, Garweg JG, et al. Brolucizumab for the treatment of visual impairment due to diabetic macular edema: 52-week results from the KESTREL and KITE studies. May 1-7, 2021. ARVO, Poster.
- Blinder KJ, Dugel PU, Chen S, Jumper JM, Walt JG, Hollander DA, Scott LC. Anti-VEGF treatment of diabetic macular edema in clinical practice: effectiveness and patterns of use (ECHO Study Report 1). *Clin Ophthalmol*. 2017;11:393-401. <https://doi.org/10.2147/OPTH.S128509>
- Липатов Д.В., Лышканцев О.И. Интравитреальная терапия диабетического макулярного отека в России: современное состояние проблемы. *Вестник офтальмологии*. 2019;135(4):128-139. Lipatov DV, Lyshkanets OI. Intravitreal therapy of diabetic macular edema in Russian Federation: current state of the problem. *Vestnik oftalmologii*. 2019;135(4):128-139. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/oftalma2019135041128>
- Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, Jampol LM, Bressler NM, Bressler SB, Brucker AJ, Ferris FL, Hampton GR, Jhaveri C, Melia M, Beck RW. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab for Diabetic Macular Edema: Two-Year Results from a Comparative Effectiveness Randomized Clinical Trial. *Ophthalmology*. 2016; 123(6):1351-1359. <https://doi.org/10.1016/j.optha.2016.02.022>
- Baker CW, Glassman AR, Beaulieu WT, Antoszyk AN, Browning DJ, Chalam KV, Grover S, Jampol LM, Jhaveri CD, Melia M, Stockdale CR, Martin DF, Sun JK, DRCR Retina Network. Effect of Initial Management With Aflibercept vs Laser Photocoagulation vs Observation on Vision Loss Among Patients With Diabetic Macular Edema Involving the Center of the Macula and Good Visual Acuity: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;321(19):1880-1894. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.5790>
- Dugel PU, Campbell JH, Kiss S, et al. Association between early anatomic response to anti-vascular endothelial growth factor therapy and long-term outcome in diabetic macular edema: an independent analysis of protocol I study data. *Retina*. 2019;39(1):88-97. <https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000002110>
- Bressler SB, Liu D, Glassman AR, Bodi BA, Castellari AA, Jampol LM, Kaufman PL, Melia M, Singh H, Wells JA. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Change in Diabetic Retinopathy Through 2 Years: Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial Comparing Aflibercept, Bevacizumab, and Ranibizumab. *JAMA Ophthalmol*. 2017;135(6):558-568. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2017.0821>
- Ip MS, Domalpally A, Hopkins JJ, Wong P, Ehrlich JS. Long-term effects of ranibizumab on diabetic retinopathy severity and progression. *Arch Ophthalmol*. 2012;130(9):1145-1152. <https://doi.org/10.1001/archophthalmol.2012.1043>
- Ip MS, Domalpally A, Sun JK, Ehrlich JS. Long-term effects of therapy with ranibizumab on diabetic retinopathy severity and baseline risk factors for worsening retinopathy. *Ophthalmology*. 2015;122(2):367-374. <https://doi.org/10.1016/j.optha.2014.08.048>
- Wyckoff CC. Intravitreal aflibercept for moderately severe to severe nonproliferative diabetic retinopathy (NPDR): the Phase III PANORAMA Study. American Society of Retina Specialists Annual Meeting; 2018, Vancouver, Canada.
- Heier JS, Korobelnik JF, Brown DM, et al. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema: 148-week results from the VISTA and VIVID studies. *Ophthalmology*. 2016;123(11):2376-2385. <https://doi.org/10.1016/j.optha.2016.07.032>
- Sugimoto M, Ichio A, Mochida D, et al. Multiple effects of intravitreal aflibercept on microvascular regression in eyes with diabetic macular edema. *Ophthalmol Retina*. 2019;3:1067-1075. <https://doi.org/10.1016/j.oret.2019.06.005>
- Wyckoff CC, Shah C, Dhoot D, et al. Longitudinal retinal perfusion status in eyes with diabetic macular edema receiving intravitreal aflibercept or laser in VISTA study. *Ophthalmology*. 2019;126(8):1171-1180. <https://doi.org/10.1016/j.optha.2019.03.040>
- Петрачков Д.В., Будзинская М.В., Павлов В.Г., Дуржинская М.Х., Халатин А.С. Нейродегенеративные биомаркеры ответа на терапию диабетического макулярного отека. *Вестник офтальмологии*. 2020; 136(4):201-206. Petrachkov DV, Budzinskaya MV, Pavlov VG, Durzhinskaya MH, Khalatyan AS. Neurodegenerative biomarkers of the response to diabetic macular edema treatment. *Vestnik oftalmologii*. 2020;136(4):201-206. <https://doi.org/10.17116/oftalma2020136042201>
- MJ E. To treat or not to treat: are we sacrificing treatment outcomes by allowing diabetic retinopathy (DR) to enter the proliferative stage? American Society of Retina Specialists Annual Meeting; 2018, Vancouver, Canada.
- Cai S, Bressler NM. Aflibercept, bevacizumab or ranibizumab for diabetic macular oedema: recent clinically relevant findings from DRCR.net protocol T. *Curr Opin Ophthalmol*. 2017;28(6):636-643. <https://doi.org/10.1097/ICU.0000000000000424>
- Persing S, Enns EA, Matesic B, Owens DK, Goldhaber-Fiebert JD. Cost-effectiveness of treatment of diabetic macular edema. *Ann Intern Med*. 2014;160(1):18-29. <https://doi.org/10.7326/M13-0768>
- Bressler NM, Beaulieu WT, Glassman AR, et al. Persistent macular thickening following intravitreal aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for center-involved diabetic macular edema with vision impairment: a secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol*. 2018;136(3):257-269. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2017.6565>
- Dugel PU, Layton A, Varma RB. Diabetic macular edema diagnosis and treatment in the real world: an analysis of medicare claims data (2008 to 2010). *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2016;47(3):258-267. <https://doi.org/10.3928/23258160-20160229-09>
- Bolinger MT, Antonetti DA. Moving Past Anti-VEGF: Novel Therapies for Treating Diabetic Retinopathy. *Int J Mol Sci*. 2016;17(9):1498. <https://doi.org/10.3390/ijms17091498>
- Spencer DB, Protosaltis NJ, Chao DL. New pharmacotherapies for diabetic retinopathy. *Ann Eye Sci*. 2018;3(43):1-13. <https://doi.org/10.21037/aes.2018.08.02>
- Stewart MW. Future treatments of diabetic retinopathy: pharmacotherapeutic products under development. *Eur Med J Diabetes*. 2017;5(1):93-103.
- Bahrami B, Zhu M, Hong T, Chang A. Diabetic macular oedema: pathophysiology, management challenges and treatment resistance. *Diabetologia*. 2016;59(8):1594-1608. <https://doi.org/10.1007/s00125-016-3974-8>
- Dhoot DS, Pieramici DJ, Nasir M, Castellari AA, Couvillion S, See RF, Steidle N, Bennett M, Rabena M, Avery RL. Residual edema evaluation with ranibizumab 0.5 mg and 2.0 mg formulations for diabetic macular edema (REEF study). *Eye (Lond)*. 2015;29(4):534-541. <https://doi.org/10.1038/eye.2014.338>
- Ciulla TA, Hussain RM, Ciulla LM, Sink B, Harris A. Ranibizumab for diabetic macular edema refractory to multiple prior treatments. *Retina*. 2016; 36(7):1292-1297. <https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000000876>
- Hanharth J, Chowdhury I. Evaluation of the Response to Ranibizumab Therapy following Bevacizumab Treatment Failure in Eyes with Diabetic Macular Edema. *Case Rep Ophthalmol*. 2015;6(1):44-50. <https://doi.org/10.1159/000375230>
- Ashraf M, Souka AA, ElKayal H. Short-Term Effects of Early Switching to Ranibizumab or Aflibercept in Diabetic Macular Edema Cases with Non-

- Response to Bevacizumab. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2017;48(3):230-236.
<https://doi.org/10.3928/23258160-20170301-06>
37. Simunovic MP, Maberley DA. Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy for Proliferative Diabetic Retinopathy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Retina*. 2015;35(10):1931-1942.
<https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000000723>
38. Gross JG, Glassman AR, Jampol LM, et al; Writing Committee for the Diabetic Retinopathy Clinical Research N. Panretinal photocoagulation vs intravitreal ranibizumab for proliferative diabetic retinopathy: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2015;314(20):2137-2146.
<https://doi.org/10.1001/jama.2015.15217>
39. Gross JG, Glassman AR, Liu D, et al. Five-year outcomes of panretinal photocoagulation vs intravitreal ranibizumab for proliferative diabetic retinopathy: a randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol*. 2018;136(10):1138-1148.
<https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2018.3255>
40. Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, Lang GE, Massin P, Schlöglmann RO, Sutter F, Simader C, Burian G, Gerstner O, Weichselberger A; RESTORE study group. The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2011;118(4):615-625.
<https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2011.01.031>
41. Massin P, Bandello F, Garweg JG, Hansen LL, Harding SP, Larsen M, Mitchell P, Sharp D, Wolf-Schnurrbusch UE, Gekkieva M, Weichselberger A, Wolf S. Safety and efficacy of ranibizumab in diabetic macular edema (RESOLVE Study): a 12-month, randomized, controlled, double-masked, multicenter phase II study. *Diabetes Care*. 2010;33(11):2399-2405.
<https://doi.org/10.2337/dc10-0493>
42. Sivaprasad S, Prevost AT, Vasconcelos JC, et al. Clinical efficacy of intravitreal aflibercept versus panretinal photocoagulation for best corrected visual acuity in patients with proliferative diabetic retinopathy at 52 weeks (CLARITY): a multicentre, single-blinded, randomised, controlled, phase 2b, non-inferiority trial. *Lancet*. 2017;389(10085):2193-2203.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31193-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31193-5)
43. Gonzalez VH, Wang PW, Ruiz CQ. Panretinal Photocoagulation for Diabetic Retinopathy in the RIDE and RISE Trials: Not «1 and Done». *Ophthalmology*. 2019;S0161-6420(19)31932-3.
<https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2019.08.010>
44. Javitt JC, Canner JK, Sommer A. Cost effectiveness of current approaches to the control of retinopathy in type I diabetics. *Ophthalmology*. 1989;96(2):255-264.
[https://doi.org/10.1016/s0161-6420\(89\)32923-x](https://doi.org/10.1016/s0161-6420(89)32923-x)
45. Hutton DW, Stein JD, Bressler NM, Jampol LM, Browning D, Glassman AR; Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Cost-effectiveness of Intravitreal Ranibizumab Compared With Panretinal Photocoagulation for Proliferative Diabetic Retinopathy: Secondary Analysis From a Diabetic Retinopathy Clinical Research Network Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol*. 2017;135(6):576-584.
<https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2017.0837>

Поступила 30.06.2021

Received 30.06.2021

Принята к печати 07.07.2021

Accepted 07.07.2021

Для пациентов с нВМД^с
зрение – это шедевр



По результатам двух прямых
сравнительных исследований
Визкью® 2,3

- способствует значимому улучшению остроты зрения^{2,3,5}
- по сравнению с Эйлеа® способствует достижению более значимого разрешения жидкости в сетчатке^{2,3,6}
- обеспечивает возможность применения в режиме 1 раз в 12 недель сразу после загрузочной фазы^{2,3,7,8}
- демонстрирует общий благоприятный профиль безопасности в течение двух лет терапии^{2,3}

Помогите им четче видеть краски мира²

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ВІЗКІЮ

[illegible]² ВРЖ - интродуцирующая жидкость.

*ВМД — сосудистая возрастная макулярная дегенерация.

*ПЭС - пигментный эпителий сетчатки

¹СРЖ – субретинальная жидкость.

В К. симптомы НМД относятся: изменение зрения, центральная скотома, метанфоски, размытость изображения, нарушение цветового зрения⁸.

В обоих исследованиях первичной конечной точкой являлась не меньшая эффективность по сравнению с Эпидур по показателю среднего показателя MHO3 x 48 недель¹.

А. ШТОРИН изложил тезисы с НАУК и НАДПЕР с анализом, подтверждающим более высокую эффективность в 2020 году, чем в 2019 году, и в 2021 году, чем в 2020 году.

• 33% пациентов в HADMC и 29% в HADRIER получили
• 4 эпизодами более обострения 3 месяцев

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. ASRS Preferences and Trends (PAT) membership survey 2010. ASRS, American Society of Retina Specialists.

© Wet macular degeneration. Mayo Clinic, Mayo Foundation for Medical Education and Research. <https://www.mayoclinic.org>

© Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Визом, регистрационный номер ЛП-006595

Тяга на изображения не является разъемным экраном и пациентом. Тот же для медицинских и фармацевтических работников. Для распространения в институте прививки медицинским или фармацевтическим выставкам и иным подобным мероприятиям.

наиболее частая причина низкого зрения у детей – НЗС¹

людей живет
с H_3C^2

генов, ответственных за развитие НЗС, уже выявлено³

пациентов с НЗС
предпочли бы сделать
генетический анализ*⁴

В течение многих лет диагноз НЗС ставился только на основании клинической картины заболевания. Сейчас, благодаря развитию генетики, клинический диагноз – только первый этап на пути постановки окончательного **клинико-генетического диагноза**⁵

- Подтвердить клинический диагноз^а
- Уточнить прогноз заболевания и спланировать дальнейшую жизнь пациента^б
- Провести тестирование членов семьи и определить риск наследования^в
- Принять участие в клинических исследованиях (при соответствии критериям включения)^{г,д}
- Быть готовым к выходу генотерапии^{е,ж}
- Получить помощь и поддержку в специализированных пациентских сообществах^з
- Снять беспокойство и стресс, вызванные неизвестностью^з

Причинные мутации могут быть выявлены у 60-80% пациентов с НЗС⁵



Please see a full disclaimer on page 10 of this prospectus for more information.

На всей территории РФ компанией ООО «Медконнект» при поддержке ООО «Новартис Фарма» проводится бесплатная Программа по генетической диагностике пациентов с аутосомно-рецессивным изолированным пигментным ретинитом или врожденным амаврозом Лебера, предположительно вызванными биаллельными мутациями в гене *RPE65*, и их родственников, и предоставлении информации о заболевании и образе жизни

ЭТАП

Генетический анализ методом NGS (не менее 100 генов, ответственных за развитие НЗС, в т.ч. ген *RPE65*)

2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
66
67
68
69
70
71
72
73
74
75
76
77
78
79
80
81
82
83
84
85
86
87
88
89
90
91
92
93
94
95
96
97
98
99
100
101
102
103
104
105
106
107
108
109
110
111
112
113
114
115
116
117
118
119
120
121
122
123
124
125
126
127
128
129
130
131
132
133
134
135
136
137
138
139
140
141
142
143
144
145
146
147
148
149
150
151
152
153
154
155
156
157
158
159
160
161
162
163
164
165
166
167
168
169
170
171
172
173
174
175
176
177
178
179
180
181
182
183
184
185
186
187
188
189
190
191
192
193
194
195
196
197
198
199
200
201
202
203
204
205
206
207
208
209
210
211
212
213
214
215
216
217
218
219
220
221
222
223
224
225
226
227
228
229
230
231
232
233
234
235
236
237
238
239
240
241
242
243
244
245
246
247
248
249
250
251
252
253
254
255
256
257
258
259
260
261
262
263
264
265
266
267
268
269
270
271
272
273
274
275
276
277
278
279
280
281
282
283
284
285
286
287
288
289
290
291
292
293
294
295
296
297
298
299
300
301
302
303
304
305
306
307
308
309
310
311
312
313
314
315
316
317
318
319
320
321
322
323
324
325
326
327
328
329
330
331
332
333
334
335
336
337
338
339
340
341
342
343
344
345
346
347
348
349
350
351
352
353
354
355
356
357
358
359
360
361
362
363
364
365
366
367
368
369
370
371
372
373
374
375
376
377
378
379
380
381
382
383
384
385
386
387
388
389
390
391
392
393
394
395
396
397
398
399
400
401
402
403
404
405
406
407
408
409
410
411
412
413
414
415
416
417
418
419
420
421
422
423
424
425
426
427
428
429
430
431
432
433
434
435
436
437
438
439
440
441
442
443
444
445
446
447
448
449
450
451
452
453
454
455
456
457
458
459
460
461
462
463
464
465
466
467
468
469
470
471
472
473
474
475
476
477
478
479
480
481
482
483
484
485
486
487
488
489
490
491
492
493
494
495
496
497
498
499
500
501
502
503
504
505
506
507
508
509
510
511
512
513
514
515
516
517
518
519
520
521
522
523
524
525
526
527
528
529
530
531
532
533
534
535
536
537
538
539
540
541
542
543
544
545
546
547
548
549
550
551
552
553
554
555
556
557
558
559
560
561
562
563
564
565
566
567
568
569
570
571
572
573
574
575
576
577
578
579
580
581
582
583
584
585
586
587
588
589
590
591
592
593
594
595
596
597
598
599
600
601
602
603
604
605
606
607
608
609
610
611
612
613
614
615
616
617
618
619
620
621
622
623
624
625
626
627
628
629
630
631
632
633
634
635
636
637
638
639
640
641
642
643
644
645
646
647
648
649
650
651
652
653
654
655
656
657
658
659
660
661
662
663
664
665
666
667
668
669
670
671
672
673
674
675
676
677
678
679
680
681
682
683
684
685
686
687
688
689
690
691
692
693
694
695
696
697
698
699
700
701
702
703
704
705
706
707
708
709
710
711
712
713
714
715
716
717
718
719
720
721
722
723
724
725
726
727
728
729
730
731
732
733
734
735
736
737
738
739
740
741
742
743
744
745
746
747
748
749
750
751
752
753
754
755
756
757
758
759
760
761
762
763
764
765
766
767
768
769
770
771
772
773
774
775
776
777
778
779
780
781
782
783
784
785
786
787
788
789
790
791
792
793
794
795
796
797
798
799
800
801
802
803
804
805
806
807
808
809
810
811
812
813
814
815
816
817
818
819
820
821
822
823
824
825
826
827
828
829
830
831
832
833
834
835
836
837
838
839
840
841
84

Анализ по Сэнгеру для подтверждения найденных на этапе №1 биаллельных мутаций в гене *RPE65*. Только при участии биологических родителей пациента. Возможно участие братьев / сестер пациента



Подробнее:

www.retinagene.ru
retinagene@mdconnect.ru

Горячая линия работает в будние дни
с 10:00 – 19:00 по московскому времени,
звонок бесплатный для всех регионов РФ



8-800-301-04-65



Участие в программе
предусмотрено только
для врачей. Врач:

- отбирает пациентов
- подает заявку
- направляет биоматериал

DOI: 10.1002/anie.200525000

Содержание: введение; 1. Теория и методология исследования; 2. Анализ литературы; 3. Описание и характеристика объектов исследования; 4. Анализ результатов исследования; 5. Заключение; 6. Литература; 7. Приложение.

© 2002 Blackwell Science Ltd, *Journal of Internal Medicine* 252: 115–121

© 2015 Novartis Pharmaceuticals Corporation, East Hanover, NJ 07936. All rights reserved. Novartis and the Novartis logo are registered trademarks of Novartis Foundation for Biomedical Research. All other trademarks are the property of their respective owners. 2015-00000000-2105

Researcher's name: The information provided in this field is for internal use only and will not be published.

DOI: 10.1002/ajb.a.10025

Tel.: +49(0) 987 32 75, fax: +49(0) 987 21 50, www.munich.de



NOVARTIS

2009/06/04 14:00:00

Диагностика наследственных дистрофий сетчатки с позиции генной терапии

© М.Ф. ШУРЫГИНА^{1, 2}, А.М. ХОТЕЕВА¹

¹ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, Москва, Россия;

²Центр генетики и репродуктивной медицины «Генетико», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

В статье представлены современные мировые достижения в области диагностики и лечения наследственных дистрофий сетчатки (НДС) с позиции офтальмогенетики. Клинические исследования, проведенные у пациентов с врожденным amaurosis Leber и пигментным ретинитом, вызванными биаллельными мутациями в гене *RPE65*, обеспечили основу для будущих исследований других генов и ассоциированных с ними НДС. Проведенные исследования обозначили важность фундаментального понимания функции гена, своевременной диагностики и изучения естественной истории течения болезни. В настоящее время совершенствуются хирургические техники для эффективной доставки генных препаратов к клеткам-мишеням и критерии оценки полученных результатов лечения.

Ключевые слова: наследственные дистрофии сетчатки, врожденный amaurosis Leber, пигментный ретинит, ген *RPE65*.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Шурыгина М.Ф. — <https://orcid.org/0000-0003-1711-8585>

Хотеева А.М. — e-mail: ammayorova@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-3417-1898>

Автор, ответственный за переписку: Шурыгина М.Ф. — e-mail: dr.shurygina@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Шурыгина М.Ф., Хотеева А.М. Диагностика наследственных дистрофий сетчатки с позиций генной терапии. *Вестник офтальмологии*, 2021;137(4):145–151. <https://doi.org/10.17116/oftalma2021137041145>

Diagnostics of inherited retinal degenerations by gene therapy

© M.F. SHURYGINA^{1, 2}, A.M. KHOTEEVA¹

¹S.N. Fedorov National Medical Research Center «MNTK «Eye Microsurgery», Moscow, Russia;

²Center of Genetics and Reproductive Medicine «Genetico», Moscow, Russia

ABSTRACT

The article presents recent worldwide achievements in the area of diagnosis and treatment of inherited retinal degenerations (IRDs) from the standpoint of ophthalmic genetics. Clinical studies conducted in patients with Leber congenital amaurosis and retinitis pigmentosa caused by biallelic mutations in the *RPE65* gene have provided the basis for future genes studies associated with IRDs. The conducted studies highlight the importance of fundamental understanding of function of the gene, timely diagnosis and study of natural history of the disease. Currently, surgical techniques are being improved for the efficient delivery of gene preparations to target cells, as well as the criteria for evaluating treatment outcomes.

Keywords: Inherited retinal degenerations, Leber congenital amaurosis, retinitis pigmentosa, *RPE65* gene.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Shurygina M.F. — <https://orcid.org/0000-0003-1711-8585>

Khoteeva A.M. — e-mail: ammayorova@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-3417-1898>

Corresponding author: Shurygina M.F. — e-mail: dr.shurygina@mail.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Shurygina M.F., Khoteeva A.M. Diagnostics of inherited retinal degenerations by gene therapy. *The Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii*, 2021;137(4):145–151. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/oftalma2021137041145>

Важность клинико-генетической диагностики наследственных дистрофий сетчатки на примере пигментного ретинита и врожденного амавроза Лебера

Наследственные дистрофии сетчатки (НДС) — это гетерогенная группа заболеваний с распространенностью в среднем 1 случай на 3—4 тыс. человек [1].

В зависимости от области поражения выделяют центральные, смешанные, периферические НДС; на основании преимущественного вовлечения в патологический процесс фоторецепторов — колбочковые, палочковые, колбочко-палочковые или палочко-колбочковые [2]. Тип наследования — аутосомно-доминантный, аутосомно-рецессивный или X-сцепленный рецессивный [3].

Наиболее распространенная форма НДС — пигментный ретинит (ПР). Это заболевание, приводящее к прогрессирующей дегенерации палочек и колбочек и, как следствие, к частичной или полной потере зрения [4]. Ведущими симптомами ПР являются никталопия, увеличение времени темновой адаптации, сужение полей зрения (ПЗ) и потеря центрального зрения на поздних стадиях заболевания. Фотопсия, фотофобия, дисхроматопсия нередко сопровождают основные симптомы, однако, как правило, не указываются пациентами в качестве самостоятельных жалоб [5].

При развитой и далекозашедших стадиях заболевания на глазном дне выявляется классическая триада симптомов: «костные тельца», восковидно-бледный диск зрительного нерва и сужение артериол сетчатки. Известно, что не у всех пациентов с ПР развиваются типичные «костные тельца», у некоторых отмечается пылеобразная пигментация (дисперсия пигмента) на глазном дне. ПР могут сопутствовать нистагм, различные аномалии рефракции, кистозный макулярный отек (>50%) [6], эпиретинальная мембрана (>36%) [7], задняя субкапсулярная катаракта (примерно в 45% случаев ПР) [8], кисты стекловидного тела (в 6%) [9] и друзы ДЗН (в 9% случаев) [10].

Для проведения медико-генетического консультирования пациентов с любой формой НДС необходима комплексная оценка функционального и структурного состояния сетчатки, включающая визометрию, периметрию, электроретинографию (ЭРГ) полного поля по стандарту Международного общества клинической электрофизиологии зрения (International Society for Clinical Electrophysiology of Vision, ISCEV), определение цветовосприятия, оптическую когерентную томографию (ОКТ), аутофлюоресценцию и фоторегистрацию глазного дна [3]. Кинетическая периметрия более всего подходит для оценки периферического ПЗ, в то время как оценку изменений в центральной области сетчатки предпочтитель-

нее проводить, используя статическую периметрию; особенно информативна микропериметрия [11]. Снижение показателей палочковой ЭРГ при ПР возникает рано и предшествует никталопии, а также изменениям на глазном дне. По мере прогрессирования заболевания общая ЭРГ перестает регистрироваться, несмотря на существующее остаточное ПЗ. При развитых стадиях ПР у пациентов выявляется дисхроматопсия на желтый и голубой цвета, а также снижение темновой адаптации [12].

При проведении ОКТ у пациентов с ПР на ранней стадии визуализируется дезорганизация наружных слоев сетчатки — от наружных сегментов фоторецепторов с затрагиванием эллипсоидной зоны и наружной пограничной мембраны [13]. По мере прогрессирования заболевания происходит постепенное разрушение наружных сегментов фоторецепторов с последующим уменьшением толщины наружного ядерного слоя. Для поздних стадий ПР характерна полная потеря как слоя наружных сегментов фоторецепторов, так и наружного ядерного слоя [3].

При регистрации аутофлюоресценции у 50—60% пациентов с ПР присутствует аномальное фовеальное кольцо или криволинейная дуга повышенной аутофлюоресценции (гипераутофлюоресценции), не видимая при офтальмоскопии. Это кольцо представляет собой переходную зону между нормально и аномально функционирующей сетчаткой [14]. Со временем диаметр кольца уменьшается. Флюоресцентная ангиография в настоящее время практически не используется для диагностики ПР и других форм НДС.

Учитывая выраженный клинический полиморфизм НДС и кажущуюся простоту в постановке диагноза, при подозрении на наличие ПР необходимо проводить дифференциальную диагностику с обширной группой заболеваний, характеризующихся сходными жалобами и/или клиническими симптомами (центральные и периферические прогрессирующие дистрофии; дисфункции сетчатки; ПР, входящий в состав синдромов; псевдопигментный ретинит) [14].

Установлено, что тяжесть НДС коррелирует с типом ее наследования. При ПР у пациентов с X-сцепленной формой (5—15% случаев) заболевание, как правило, протекает тяжелее по сравнению с пациентами с аутосомно-рецессивным типом наследования (50—60% случаев). В свою очередь пациенты с аутосомно-доминантной формой ПР (30—40% случаев) [15] имеют самый лучший долгосрочный прогноз в отношении сохранения остроты центрального зрения [16]. Кроме того, выявлено, что чем раньше манифестирует ПР, тем, как правило, быстрее он прогрессирует.

Самой ранней и тяжелой формой НДС является врожденный амавроз Лебера (ВАЛ). Клинически ВАЛ проявляется в виде ПР или палочко-колбочковой дистрофии с манифестацией заболевания в период

от рождения до 1 года. Тяжелые НДС с манифестацией в возрасте от 1 года до 5 лет принято обозначать термином «тяжелая дистрофия сетчатки с ранним началом» (Severe Early Childhood-Onset Retinal Dystrophy, SECORD, или Early Onset Severe Retinal Dystrophy, EOSRD) [17]. Распространенность БАЛ/SECORD/EOSRD — 1 случай на 33–81 тыс. человек, что составляет $\geq 5\%$ и от общего числа НДС [18].

Прогноз по зрению у пациентов с БАЛ/SECORD/EOSRD наименее благоприятный в сравнении с другими формами НДС. Клинические симптомы БАЛ включают низкую остроту зрения (ОЗ), вплоть до светоощущения, нистагм, косоглазие, аномалии рефракции (до высокой гиперметропии или миопии), в более редких случаях — врожденную катаракту и кератоконус. При обследовании у ребенка выявляются слабые зрачковые рефлексы, угасающая или нерегистрируемая ЭРГ полного поля. Глазное дно может быть без изменений, иметь незначительную дисперсию пигмента или классическую картину ПР [17].

На сегодняшний день выделяют более 80 генов, изменения в которых приводят к клинической картине несиндромального ПР, и 25 генов, мутации в которых ответственны за 70–80% случаев БАЛ/SECORD/EOSRD [3, 17]. Мутации в генах *GUCY2D*, *CEP290*, *CRB1*, *RDH12* и *RPE65* выявляются при БАЛ наиболее часто [19]. Ранее в литературе можно было встретить обобщенное клиническое описание негенотипированных пациентов с БАЛ или ПР [20]. Однако по мере накопления данных о фенотипических проявлениях при мутациях в определенных генах стало возможным не только установление возрастного диапазона манифестации болезни, но и прогнозирование ее дальнейшего клинического течения. Так, БАЛ, ассоциированный с мутациями в генах *GUCY2D* и *AIPL1*, протекает наиболее тяжело и имеет самый неблагоприятный прогноз для зрения [17, 21].

Тщательный сбор семейного анамнеза позволяет врачу предположить тип наследования и, согласно накопленным данным, понять возможный характер течения НДС. Кроме того, доступны уникальные атласы, содержащие цветные фотографии глазного дна при большинстве клинко-генетических форм ПР и других НДС [22]. Тем не менее важно понимать, что даже внутри определенной формы НДС может иметь место значительная фенотипическая изменчивость из-за различных эффектов мутаций, генетических модификаторов и, в некоторых случаях, факторов окружающей среды [3].

Существуют общие рекомендации для пациентов с НДС без учета клинической формы заболевания. Однако персонализированные рекомендации, касающиеся кратности посещения офтальмолога, необходимости консультаций у смежных специалистов, и, как следствие, индивидуальный прогноз могут быть сформулированы только после установления точного клинко-генетического варианта НДС.

Таким образом, несмотря на кажущуюся простоту в установлении диагноза НДС, необходимо помнить про обширный спектр клинических проявлений даже в пределах одной нозологической формы (как в случае с ПР) и учитывать, что по прогнозу и течению каждая клиническая форма НДС может значительно отличаться от других.

От диагностики — к генетическому лечению наследственных дистрофий сетчатки

Знание гена, значимые перестройки в котором являются причиной НДС, дает понимание о возможности проведения лечебных ген-специфических мероприятий у конкретного пациента. Молекулярно-генетические технологии, лабораторная генетическая диагностика и патогенетически-ориентированные методы лечения НДС в настоящее время находятся в стадии активных разработок, проводятся масштабные клинические исследования, посвященные эффективности и безопасности генной терапии [11, 23, 24]. Участие в таких исследованиях дает шанс пациентам с НДС получить лечение уже сегодня. Для возможности включения пациента в клиническое исследование принципиальное значение имеет ранняя клинко-генетическая диагностика заболевания, когда большая часть ткани сетчатки еще сохранена.

На примере НДС, ассоциированных с мутациями в гене *RPE65*, можно проследить развитие клинко-генетических исследований — от открытия гена до одобрения первого в офтальмологии препарата, предназначенного для генетического лечения пациентов старше 3 лет [1, 25, 26].

Ген *RPE65* кодирует изомеразу полностью транс-ретиногового эфира (all-trans retinyl ester isomerase) — фермента, играющего важную роль в зрительном цикле. Биаллельные (в обеих копиях гена/аллеля) мутации в гене *RPE65* нарушают нормальное функционирование зрительного цикла и могут привести к клинической картине БАЛ или ПР [25, 26].

Один из важнейших этапов изучения НДС — исследования, посвященные естественному течению (natural history) отдельных генетических вариантов заболеваний [27]. Работа D. Chung и соавт. [28] показала, какую колоссальную клиническую значимость для консультирования пациентов имеют подобные исследования. Авторами проводился ретроспективный анализ медицинских карт 70 пациентов из семи клинических центров, с НДС, вызванной мутациями в гене *RPE65*, рожденных между 1963 и 2010 гг. и посетивших клинику не менее двух раз. Основными параметрами для оценки прогрессирования НДС были ОЗ, ПЗ, данные ОКТ. Выявлено, что при первом визите были поставлены диагнозы: 47,7% пациентам — БАЛ, 7,7% — ПР, 6,4% — тапеторетиналь-

ная дистрофия, 7,6% — тяжелая форма дистрофии сетчатки с ранним началом. Клинические проявления в 99% случаев включали изменения на периферии сетчатки, в 91% — со стороны сосудов сетчатки, в 86% — в макуле. Также выявлялись аномалии рефракции — в 93%, нистагм — в 79%, косоглазие — в 31%, изменения зрительного нерва — в 76%, стекловидного тела — в 26%, хрусталика — в 20% случаев. Средний возраст пациентов, у которых выявлены изменения в хрусталике, составил 26 лет. Результаты исследования свидетельствуют о том, что при нормальной или близкой к таковой ОЗ в раннем возрасте она в течение первых 10 лет жизни значительно не изменялась. Первоначальное снижение зрительных функций приходилось на возраст от 15 до 20 лет, с наиболее быстрым прогрессированием после 20 лет. Так, больше половины пациентов к 18 годам имели ОЗ=0,01 и ниже на лучше видящем глазу [28].

Результаты исследования показали, что во всех возрастных группах при проверке ПЗ по Гольдману стимулом V4e (величина объекта 64 мм² [29]) поле было больше, чем при проверке стимулом III4e (величина объекта 4 мм² [29]) и сохранялось в течение длительного периода времени. Однако сужение границ происходило в два раза быстрее, чем ПЗ, определяемое стимулом III4e. Подобная информация поможет лечащему врачу своевременно изменить размер стимула и доступно объяснить больному динамику изменений. Авторы отметили, что процесс сужения ПЗ был более линейным и постепенным, чем потеря ОЗ, и происходил в течение нескольких десятилетий [29].

Принимая во внимание факт ограниченного числа пациентов, у которых было возможно оценить результаты ОКТ в динамике (минимум два визита в клинику), не было выявлено статистически значимого влияния возраста на толщину сетчатки или наружного ядерного слоя. Однако на основании ожидаемой дегенерации сетчатки и прогрессирующей потери ее клеток исследователи предполагают, что толщина сетчатки в целом и толщина наружного ядерного слоя в частности с возрастом все же будут уменьшаться [28]. Авторы показали отсутствие четкой корреляции между конкретными мутациями в гене *RPE65* и другими диагностическими критериями, основанными на возрасте начала, тяжести течения и скорости прогрессирования заболевания.

Таким образом, результаты проведенного исследования естественной истории прогрессирования ВАЛ и ПР, вызванных биаллельными мутациями в гене *RPE65*, демонстрируют относительно стабильное течение заболеваний в первой декаде жизни, с ощутимым снижением ОЗ уже к 18 годам пациента. Однако необходимо помнить, что приведенные данные являются усредненными относительно большой когорты пациентов с единой этиологией дистрофии. Некоторые пациенты сохраняли одну и ту же ОЗ в течение многих лет, со значительным ухудшением в от-

носительно короткий промежуток времени, а у других наблюдалось медленно прогрессирующее снижение ОЗ в течение многих лет [28].

Доклинические исследования ВАЛ и ПР, вызванных биаллельными мутациями в гене *RPE65*, также включали изучение клеточных функций и механизмов развития заболевания [30, 31]. В 2007 г. были начаты три независимых клинических исследования, первые результаты которых свидетельствовали о безопасности вирус-векторной доставки гена *RPE65* [32, 33]. Дальнейшие исследования безопасности, эффективности и дозирования, проведенные на крупных животных, а также клинические исследования, изучающие применение препарата у пациентов, подтвердили эффективность проводимой генной терапии [23].

Исследования I фазы показали потенциальную пользу генной терапии при НДС, вызванной биаллельными мутациями в гене *RPE65* [33]. Интересными представляются результаты исследования III фазы, в котором оценивались эффективность и безопасность препарата воретигена непарвоэка (Luxturna) [4]. Критериями включения были возраст пациентов 3 года и старше, максимально корригированная ОЗ=0,3 (20/60 по Снеллену) и хуже и/или ПЗ в пределах 30 градусов от точки фиксации, подтвержденные биаллельные мутации в гене *RPE65*, достаточное количество жизнеспособных клеток сетчатки (определяемое как участок сетчатки толщиной 100 мкм и больше в пределах заднего полюса). Участники проходили тест мобильности в пространстве при разных уровнях освещенности (multi-luminance mobility testing, MLMT) в пределах оцениваемого диапазона яркости до и после лечения. MLMT — относительно новый диагностический тест, широко используемый при оценке эффективности проводимой генной терапии. Тест объединяет оценку ОЗ, ПЗ и контрастной чувствительности для каждого глаза отдельно и для обоих глаз вместе в виде количественного показателя на девяти стандартизованных уровнях освещенности (от 1 до 400 люкс). Кроме того, для оценки результатов проводимого лечения обследуемым определяли пороги чувствительности ПЗ на белый и хроматический стимул (full-field light sensitivity threshold, FST), динамическую периметрию Гольдмана, периметрию Хамфри для оценки световой чувствительности и ПЗ в фовеа, оценивали контрастную чувствительность, световой зрачковый рефлекс. FST-тест — субъективный тест оценки физиологической функции сетчатки (палочек и колбочек) у пациентов с НДС. Для проведения исследования необходима 40-минутная темновая адаптация, однако сам тест занимает всего 3 мин. Результаты обследования сопоставимы с результатами темновой адаптометрии и MLMT. В опытной группе было 20 случайным образом отобранных пациентов, в контрольной — девять. Всем проводилась предоперационная иммуномодуляция для снижения рисков,

связанных с возможным иммунным ответом. Хирургическое вмешательство было двусторонним, выполнялась субретинальная инъекция векторных генов воретигена непарвовекса (*Luxturna*) в общем объеме 0,3 мл в каждый глаз с интервалом не менее 6 дней. Первичная конечная точка эффективности оценивалась по изменению прохождения MLMT через 1 год. Так, 13 из 20 (65%) пациентов опытной группы прошли тест при самом низком уровне освещенности (1 люкс), демонстрируя максимально возможное улучшение. Ни у одного пациента не было выявлено системной или иммунной реакции на вводимый препарат. Проведенное исследование показало, что генная терапия воретигена непарвовексом (*Luxturna*) улучшила функциональное зрение у пациентов с НДС, вызванной биаллельными мутациями в гене *RPE65* [4]. Безопасность и эффективность проведенного лечения и далее будут контролироваться посредством ежегодных обследований в течение не менее чем 5 лет, включающих оценку зрительных функций, MLMT, осмотр сетчатки, тесты на безопасность, и в течение 15 лет — через анкетирование при ежегодных посещениях или телефонных опросах [4].

Таким образом, успех проведенных клинических исследований *RPE65*-ассоциированных ВАЛ и ПР обеспечил основу для будущих исследований других генов и ассоциированных с ними наследственных заболеваний глаз, а именно: обозначил важность фундаментального понимания функции гена и вызываемой им НДС, изучения естественной истории течения заболевания (*natural history*), проведения доклинических исследований на животных и оценки терапевтической эффективности проводимого лечения. В ходе исследований получена важная информация о хирургических методах, иммунных ответах, критериях оценки полученных результатов, а также лечении в терапевтическом окне заболевания.

Новые технологии лечения пациентов с наследственными дистрофиями сетчатки

Многообещающий метод редактирования генома — кластерные короткие регулярные палиндромные повторы (*Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats, CRISPR/Cas9*) — имеет потенциал для добавления, удаления и исправления генов. Уже были предприняты попытки редактирования генов аутологичных индуцированных плюрипотентных стволовых клеток пациентов с НДС [34]. Существуют работы, описывающие результаты лечения первого пациента с ВАЛ, ассоциированным с мутациями в гене *CEP290*, с использованием технологии *CRISPR/Cas9 in vivo* [35].

Нейропротекторные средства и оптогенетика — независимые от генов направления лечения НДС.

Стратегии нейрозащиты пытаются способствовать выживанию оставшихся фоторецепторов. Перспективное нейропротекторное средство — фактор жизнеспособности колбочек палочкового происхождения (*Rod-derived Cone Viability Factor, RdCVF*), тиоредоксин-подобный белок, секретируемый палочками для защиты колбочек [36]. Оптогенетика направлена на восстановление зрительной функции после потери фоторецепторов путем экспрессии светочувствительных белков в сохранной внутренней сетчатке (ганглиозные и биполярные клетки). Еще одно направление оптогенетики, которое в настоящее время изучается в доклинических исследованиях, — трансплантация пластинок сетчатки или фоторецепторных клеток, полученных из развивающихся клеток-предшественников или из плюрипотентных стволовых клеток человека, экзогенно экспрессирующих каналы ролпсина [37].

Хирургические техники генной терапии наследственными дистрофиями сетчатки

Со времени первых клинических исследований, посвященных лечению НДС, ассоциированных с биаллельными мутациями в гене *RPE65*, произошел значительный прогресс в развитии хирургических методик и устройств доставки препаратов к тканям глаза [38].

На начальных стадиях исследований воретигена непарвовекса (*Luxturna*) избегали субретинального введения препарата в область фовеа из-за потенциального истончения ткани и риска образования макулярных отверстий. Однако позднее несколько исследований продемонстрировали низкую частоту подобных осложнений [39].

Техника интравитреальной инъекции генно-терапевтического препарата, вероятно, будет полезна только при заболеваниях зрительного нерва или поражении внутренних слоев сетчатки (в том числе при оптической нейропатии Лебера, X-сцепленном ювенильном ретиношизисе) из-за барьеров, представленных внутренней пограничной мембраной и тканью сетчатки [40].

На моделях кроликов была успешно проведена доставка терапевтического препарата посредством микрокатетера, помещенного в супрахориоидальное пространство. Однако недостатком методики может стать введение более высоких доз лекарственного вещества в связи с вероятностью его распространения вне таргетной зоны или трудностью прохождения через гематоретинальный барьер [38].

Таким образом, субретинальная инъекция с целью таргетного введения терапевтического препарата, вероятно, в ближайшем будущем останется процедурой выбора [38, 41].

Заключение

Стремительно развивающиеся генно-инженерные технологии позволяют создавать и развивать прогрессивные методы лечения считавшихся ранее неизлечимыми НДС.

Редактирование генов стало новой реальностью лечения разных типов перестроек в генах, в том числе ответственных за развитие у пациента НДС.

Существенным фактором успеха клинических исследований по лечению ВАЛ и ПР, вызванных биаллельными мутациями в гене *RPE65*, стали фундаментальные знания, полученные при изучении функции гена *RPE65*, патогенеза заболеваний на модели животных, а также естественного течения болезни на большой выборке пациентов. Поэтому вновь выявляемые гены и ассоциированные с ними НДС требуют детального изучения функции этих генов в норме и при возникающих в них перестройках, анализа естественного течения заболевания, выявления возможных клинических подтипов (аллельная гетерогенность). Стремительно растущее число исследований, посвященных естественному течению отдельных генетических форм НДС, поможет получить важнейшие данные, необходимые для ведения клинического приема пациентов и членов их семей, планирования социальной реабилитации больного с учетом возможной скорости прогрессирования за-

болевания, выявления терапевтических окон и определения идеального возраста для проведения возможного ген-специфического лечения.

Для успеха необходима слаженная работа специалистов на всех клинических уровнях. Так, первостепенная задача лежит на врачах-офтальмологах первичного поликлинического звена. Раннее выявление НДС, направление пациентов в офтальмологические центры, имеющие в своем арсенале все необходимое диагностическое оборудование и специализирующиеся в том числе на консультировании и наблюдении этой сложной категории пациентов, позволит значительно сократить путь пациента от первой жалобы до точного клинико-генетического диагноза.

Для того чтобы генетическое лечение НДС стало стандартной процедурой, на современном этапе требуются тщательное обследование каждого пациента с предполагаемым диагнозом НДС, консультация врача-генетика, определение нозологической формы и типа наследования заболевания, а также внесение данных в специально создаваемые базы (регистры), которые в дальнейшем могут быть использованы для привлечения пациентов в клинические исследования или непосредственно для их лечения.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Pagon RA. Retinitis pigmentosa. *Surv Ophthalmol.* 1988;33(3):137-177. [https://doi.org/10.1016/0039-6257\(88\)90085-9](https://doi.org/10.1016/0039-6257(88)90085-9)
- Хлебникова О.В., Дадали Е.Л. *Наследственная патология органа зрения*. М.: Авторская академия; 2014. Khlebnikova OV, Dadali EL. *Nasledstvennaya patologiya organa zreniya* [Hereditary pathology of the organ of vision]. M.: Avtorskaya akademiya; 2014. (In Russ.).
- Verhake KS, van Huet RAC, Boon CJF. Non-syndromic retinitis pigmentosa. *Prog Retin Eye Res.* 2018;66:157-186. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2018.03.005>
- Russell S, Bennett J, Wellman JA, Chung DC. Efficacy and safety of voretigene neparovec (AAV2-hRPE65v2) in patients with RPE65-mediated inherited retinal dystrophy: a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2017;390(10097):849-860. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31868-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31868-8)
- Heckenlively JR, Yoser SL, Friedman LH. Clinical Findings and Common Symptoms in Retinitis Pigmentosa. *Am J Ophthalmol.* 1988;105(5):504-511. [https://doi.org/10.1016/0002-9394\(88\)90242-5](https://doi.org/10.1016/0002-9394(88)90242-5)
- Strong S, Liew G, Michaelides M. Retinitis pigmentosa-associated cystoid macular oedema: pathogenesis and avenues of intervention. *Br J Ophthalmol.* 2017;101(1):31-37. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2016-309376>
- Chebil A, Touati S, Maamouri R, et al. Spectral Domain optical coherence tomography findings in patients with retinitis pigmentosa. *Tunis Med.* 2016;94(4):265-271.
- Auffarth GU, Tetz MR, Krastel H, et al. [Complicated cataracts in various forms of retinitis pigmentosa. Type and incidence]. *Ophthalmologie.* 1997;94(9):642-646. <https://doi.org/10.1007/s003470050175>
- Yoshida N, Ikeda Y, Murakami Y, et al. Vitreous cysts in patients with retinitis pigmentosa. *Jpn J Ophthalmol.* 2015;59(6):373-377. <https://doi.org/10.1007/s10384-015-0405-1>
- Grover S, Fishman GA, Brown Jr J. Frequency of optic disc or parapapillary nerve fiber layer drusen in retinitis pigmentosa. *Ophthalmology.* 1997;104:295-298. [https://doi.org/10.1016/s0161-6420\(97\)30321-2](https://doi.org/10.1016/s0161-6420(97)30321-2)
- Cehajic-Kapetanovic J, Xue K, de la Camara CM-F, Nanda A. Retinal gene therapy in X-linked retinitis pigmentosa caused by mutations in *RPGR*: Results at 6 months in a first in human clinical trial. *Nat Med.* 2020;26(3):354-359. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0763-1>
- Pinckers A, van Aarem A, Keunen JE. Colour vision in retinitis pigmentosa. Influence of cystoid macular edema. *Int Ophthalmol.* 1993;17:143-146.
- Menghini M, Jolly JK, Nanda A, et al. Early cone photoreceptor outer segment length shortening in *RPGR* X-linked retinitis pigmentosa. *Ophthalmologica.* 2020. <https://doi.org/10.1159/000507484>
- Sujirakul T, Davis R, Erol D, et al. Bilateral Concordance of the Fundus Hyperautofluorescent Ring in Typical Retinitis Pigmentosa Patients. *Ophthalmic Genet.* 2015;36(2):113-122. <https://doi.org/10.3109/13816810.2013.841962>
- Novak-Laus K, Kukulj S, Zorić-Geber M, Bastašić O. Primary tapetoretinal dystrophies as the cause of blindness and impaired vision in the republic of Croatia. *Acta Clinica Croatica.* 2002;41(1):23-27.
- Hamel C. Retinitis pigmentosa. *Orphanet J Rare Dis.* 2006;1:40. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-1-40>
- Kumaran N, Moore AT, Weleber RG, Michaelides M. Leber congenital amaurosis/early-onset severe retinal dystrophy: clinical features, molecular genetics and therapeutic interventions. *Br J Ophthalmol.* 2017;101(9):1147-1154. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2016-309975>
- Stone EM. Leber congenital amaurosis — a model for efficient genetic testing of heterogeneous disorders: LXIV Edward Jackson Memorial Lecture. *Am J Ophthalmol.* 2007;144:791-811. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2007.08.022>

19. Den Hollander AI, Roepman R, Koenekoop RK, Cremers FP. Leber congenital amaurosis: genes, proteins and disease mechanisms. *Prog Retin Eye Res.* 2008;27(4):391-419.
20. Наследственные и врожденные заболевания сетчатки и зрительного нерва. Под ред. Шамшиновой А.М. М.: Медицина; 2001.
21. Shamshinova AM, ed. *Nasledstvennye i vrozhdennye zabolevaniya setchatki i zritel'nogo nerva* [Hereditary and congenital diseases of the retina and optic nerve]. M.: Meditsina; 2001. (In Russ.).
21. Sonksen PM, Dale N. Visual impairment in infancy: impact on neurodevelopmental and neurobiological processes. *Dev Med Child Neurol.* 2002;44:782-791.
<https://doi.org/10.1017/s0012162201002936>
22. Zahid S, Branham K, Schlegel D, et al. Retinal Dystrophy Gene Atlas. *Springer.* 2018;280.
<https://doi.org/10.1007/978-3-319-10867-4>
23. Maguire AM, Simonelli F, Pierce EA, et al. Safety and efficacy of gene transfer for Leber's congenital amaurosis. *N Engl J Med.* 2008;358:2240-2248.
24. Peddie CF, Fry LE, McClements ME, MacLaren RE. CRISPR Interference-Potential Application in Retinal Disease. *Int J Mol Sci.* 2020;21(7):2329.
<https://doi.org/10.3390/ijms21072329>
25. Morimura H, Fishman GA, Grover SA, Fulton AB, et al. Mutations in the *RPE65* gene in patients with autosomal recessive retinitis pigmentosa or Leber congenital amaurosis. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1998;95:3088-3093.
26. Thompson DA, Gyurus P, Fleischer LL, et al. Genetics and phenotypes of *RPE65* mutations in inherited retinal degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000;41:4293-4299.
27. U.S. National Library of medicine. Clinicaltrials.gov.
<https://clinicaltrials.gov/>
28. Chung DC, Bertelsen M, Lorenz B, et al. The natural history of inherited retinal dystrophy due to biallelic mutations in the *RPE65* Gene. *Am J Ophthalmol.* 2019;199:58-70.
<https://doi.org/10.1016/j.ajo.2018.09.024>
29. Langelan M, Wouters B, Moll AC, et al. Functional Field Score: The Effect of Using a Goldmann V-4e Isopter Instead of a Goldmann III-4e Isopter. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006;47:1817-1823.
<https://doi.org/10.1167/iovs.04-1345>
30. Katz ML, Redmond TM. Effect of *Rpe65* knockout on accumulation of lipofuscin fluorophores in the retinal pigment epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2001;42(12):3023-3030.
31. Katz ML, Wendt KD, Sanders DN. *RPE65* gene mutation prevents development of autofluorescence in retinal pigment epithelial phagosomes *Mech Ageing Dev.* 2005;126(4):513-521.
<https://doi.org/10.1016/j.mad.2004.11.004>
32. Bainbridge JWB, Smith AJ, Barker SS, et al. Effect of gene therapy on visual function in Leber's congenital amaurosis. *N Engl J Med.* 2008;358(21):2231-2239.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa0802268>
33. Hauswirth WW, Aleman TS, Kaushal S, et al. Treatment of leber congenital amaurosis due to *RPE65* mutations by ocular subretinal injection of adeno-associated virus gene vector: short-term results of a phase I trial. *Hum Gene Ther.* 2008;19(10):979-990.
<https://doi.org/10.1089/hum.2008.107>
34. Burnight ER, Gupta M, Wiley LA, et al. Using CRISPR-Cas9 to Generate Gene-Corrected Autologous iPSCs for the Treatment of Inherited Retinal Degeneration. *Mol Ther.* 2017;25(9):1999-2013.
<https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2017.05.015>
35. Ledford H. CRISPR treatment inserted directly into the body for first time. *Nature.* 2020;579(7798):185.
<https://doi.org/10.1038/d41586-020-00655-8>
36. Clérin E, Marussig M, Sahel J-A, Léveillard T. Metabolic and Redox Signaling of the Nucleoredoxin-Like-1 Gene for the Treatment of Genetic Retinal Diseases. *Int J Mol Sci.* 2020;21(5):1625.
<https://doi.org/10.3390/ijms21051625>
37. Garita-Hernandez M, Lampiè M, Chaffiol A, et al. Restoration of visual function by transplantation of optogenetically engineered photoreceptors. *Nat Commun.* 2019;10(1):4524.
<https://doi.org/10.1038/s41467-019-12330-2>
38. Davis JL, Gregori NZ, MacLaren RE, Lam BL. Surgical Technique for Subretinal Gene Therapy in Humans with Inherited Retinal Degeneration. *Retina.* 2019;39(suppl 1):2-8.
<https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000002609>
39. Hussain RM, Tran KD, Maguire AM, Berrocal AM. Subretinal Injection of Voretigene Neparvovec-rzyl in a Patient With *RPE65*-Associated Leber's Congenital Amaurosis. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina.* 2019;50(10):661-663.
<https://doi.org/10.3928/23258160-20191009-01>
40. Feuer WJ, Schiffman JC, Davis JL, et al. Gene therapy for leber hereditary optic neuropathy: initial results. *Ophthalmology.* 2016;123:558-570.
<https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2015.10.025>
41. Fan KC, Yannuzzi NA, Patel NA, et al. Surgical Techniques for the Subretinal Delivery of Pediatric Gene Therapy. *Ophthalmol Retina.* 2020;4(6):644-645.
<https://doi.org/10.1016/j.oret.2020.01.023>

Поступила 09.06.2021

Received 09.06.2021

Принята к печати 15.07.2021

Accepted 15.07.2021

Читайте в следующем номере:

- Антиангиогенная терапия при I и II подтипах хориоидальной неоваскуляризации при ВМД
- Аберрации оптической системы глаза при миопии различной степени
- Экспериментальное обоснование эффективности пирфенидона в предотвращении рубцового зарращения искусственного соустья после дакриоцисториностомии

ОФТАЛЬМОФЕРОН®

КАПЛИ ГЛАЗНЫЕ

интерферон альфа-2b + дифенгидрамин

ЛЕЧЕНИЕ ВИРУСНЫХ И АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ГЛАЗ У ВЗРОСЛЫХ И ДЕТЕЙ

- Лечение герпетических и аденовирусных инфекций глаз (конъюнктивитов, кератитов, увеитов)
- Лечение и профилактика осложнений после хирургических вмешательств на роговице
- Лечение синдрома сухого глаза



Рег. уд. Р N002902/01



отпуск без рецепта

АЛЛЕРГОФЕРОН®

ГЕЛЬ ДЛЯ МЕСТНОГО И НАРУЖНОГО ПРИМЕНЕНИЯ
интерферон альфа-2b + лоратадин

- Иммуномодулятор + блокатор H1-гистаминовых рецепторов
- Лечение сезонного и круглогодичного аллергического ринита и конъюнктивита



Рег. уд. ЛП-000656



отпуск без рецепта

АЛЛЕРГОФЕРОН® бета

КАПЛИ ГЛАЗНЫЕ И НАЗАЛЬНЫЕ
интерферон альфа-2b + бетаметазон

- Новая оригинальная комбинация
- Лечение сезонного аллергического ринита и конъюнктивита среднетяжелого течения в стадии обострения



отпуск по рецепту

Рег. уд. ЛП-002999

ИСКУССТВЕННАЯ СЛЕЗА®

КАПЛИ ГЛАЗНЫЕ
гипромеллоза

- Лечение синдрома сухого глаза
- Устранение раздражения и усталости глаз
- Снятие напряжения глаз, вызванного работой за компьютером и вождением автомобиля



отпуск без рецепта

Рег. уд. ЛСР-001608/09

ДЕКСАМЕТАЗОН ЛОНГ®

КАПЛИ ГЛАЗНЫЕ
дексаметазона натрия фосфат

- Лечение аллергического конъюнктивита и кератоконъюнктивита
- Лечение острых и хронических воспалительных заболеваний глаз
- Профилактика воспалений после оперативных вмешательств



отпуск по рецепту

Рег. уд. ЛП-002124

ДИКЛОФЕНАК ЛОНГ®

КАПЛИ ГЛАЗНЫЕ
диклофенак натрия

- Лечение неинфекционных конъюнктивитов
- Лечение и профилактика воспаления при травмах, а также после операций на глазном яблоке
- Входящая в состав гипромеллоза оказывает смягчающее действие на эпителий, снижает местнораздражающий эффект диклофенака



отпуск по рецепту

Рег. уд. ЛС-000149



БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКАЯ КОМПАНИЯ
ФИРН М www.firm.ru

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ
ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ТЕКСТОМ ИНСТРУКЦИИ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

**Окувайт®
Форте**
**СИЛЬНЕЕ
ВРЕМЕНИ**



ДС №МГ RU.001.П4109 от 14.05.2020
СГР № RU.77.99.88.003.R.000500.02.20 от 20.02.2020 г.



Помогает улучшать функциональное состояние сетчатки



Сбалансированная формула основана на крупных международных исследованиях*



Технология микрокапсулирования способствует постепенному высвобождению действующих веществ, что помогает компонентам лучше всасываться

РЕКЛАМА
RUS-OPH-OCU-OCU-01-2021-2801

Противопоказания: индивидуальная непереносимость компонентов продукта, беременность, кормление грудью.
Перед применением рекомендуется проконсультироваться с врачом.

* AREDS (2001 г., 3640 чел.); AREDS2 (2013 г., 4203 чел.): субстанция, в дальнейшем используемая для производства ОКУВАЙТ, предоставлена компанией Bausch+Lomb в рамках программы R&D. Исследования на продукте Окувайт: LUNA (2007 г., 136 чел.); CARMA: (2009 г., 433 чел.). Полную информацию Вы можете получить в ООО «Бауш Хелс»: Россия, 115162, Москва, ул. Шаболовка, д. 31, стр.5.
Тел.: +7 (495) 510 28 79; bauschhealth.ru

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ