



Клиническая офтальмология

Russian Journal of Clinical Ophthalmology

Межрегиональная общественная организация
«Глаукомное общество»



ТЕМА НОМЕРА: **Глаукома**

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Реализация «каскадного» алгоритма лечения глаукомы в Санкт-Петербурге**
А.В. Антонова, В.П. Николаенко, В.В. Бржеский 123
- Аддитивный эффект бримонидина при максимальной медикаментозной терапии у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой**
Д.А. Дорофеев, В.П. Балухтина, М.В. Еськова, К.А. Ефимова, Е.В. Кирилик, К.О. Лукьянова 129
- Разработка комплексной программы профилактики и лечения аномалий рефракции у детей школьного возраста**
Т.К. Ботабекова, Н.А. Алдашева, В.Р. Абдуллина, И.С. Степанова, Б.И. Иссергелова, Ж.С. Искакбаева 135
- Ассоциация относительной длины теломер и генетического варианта гена *SIRT1* с возрастной макулярной дегенерацией**
Л.К. Мошетьева, О.П. Дмитренко, О.И. Абрамова, Н.С. Карпова, К.И. Туркина, И.Н. Сабурин 143

ОБЗОРЫ

- Причины прогрессирования глаукомы во время пандемии COVID-19**
В.Е. Корелина, И.Р. Газизова, А.В. Куроедов, М.Д. Дидур 147
- Нагрузочные и разгрузочные пробы в современной глаукоматологии: их возможности и информативность**
О.С. Мяконькая, А.С. Саркисян, А.В. Селезнев, А.В. Куроедов, И.Р. Газизова 153
- Нюансы предоперационной подготовки пациентов перед экстракцией катаракты. Что мы упускаем из виду при проведении биометрии, расчете ИОЛ и оценке состояния глаза?**
А.Б. Мовсисян, А.Е. Егоров 159
- Макулярный отек на фоне окклюзий ретинальных вен. Особенности морфометрии макулы и хориоретинальной гемодинамики**
А.А. Филь, Е.Л. Сорокин, О.В. Коленко 164
- Терапия неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации: обоснованные ожидания врача и пациента**
А.Б. Дурасов 169
- Клинико-генетические аспекты альбинизма**
В.В. Кадышев, С.А. Рязская, О.В. Халанская, Н.В. Журкова, Р.А. Зинченко 175





Структура
слезной пленки¹



- + Бесконсервантная катионная эмульсия для увлажнения и защиты глаз²
- + Способствует восстановлению всех 3 слоев слезы³

НЕ ВЛИЯЕТ НА КАЧЕСТВО
КОНТАКТНЫХ ЛИНЗ²



КАТИОНОРМ - БЕСКОНСЕРВАНТНАЯ КАТИОННАЯ ЭМУЛЬСИЯ ДЛЯ ВОССТАНОВЛЕНИЯ 3-Х СЛОЕВ СЛЕЗНОЙ ПЛЕНКИ³, СПОСОБСТВУЕТ ДЛИТЕЛЬНОМУ УВЛАЖНЕНИЮ И ЗАЩИТЕ ГЛАЗНОЙ ПОВЕРХНОСТИ²

1. Lallemand F, et al. J Drug Deliv. 2012;604204

2. Инструкция по применению глазных капель Катионорм

3. Бржеский В.В. Алгоритм выбора слезозаместительной терапии у пациентов в амбулаторной практике. Клиническая офтальмология. 2018, No 1



КЛИНИЧЕСКАЯ ОФТАЛЬМОЛОГИЯ

Russian Journal of Clinical Ophthalmology

Interregional public organization «Glaucoma Society»



MAIN TOPIC: Glaucoma

ORIGINAL RESEARCH

- Realization of a cascade treatment algorithm for glaucoma in St. Petersburg**
A.V. Antonova, V.P. Nikolaenko, V.V. Brzheskiy 123
- Additive effect of brimonidine in maximum tolerated medical therapy for primary open-angle glaucoma**
D.A. Dorofeev, V.P. Balukhtina, M.V. Es'kova, K.A. Efimova, E.V. Kirilik, K.O. Luk'yanova 129
- Complex program for the prevention of the development and progression of refractive errors in school year children**
T.K. Botabekova, N.A. Aldasheva, V.R. Abdullina, I.S. Stepanova, B.I. Isergepova, Zh.S. Iskakbaeva 135
- Association between relative telomere length and a genetic variant of *SIRT1* gene and age-related macular degeneration**
L.K. Moshetova, O.P. Dmitrenko, O.I. Abramova, N.S. Karpova, K.I. Turkina, I.N. Saburina 143

REVIEW ARTICLES

- Glaucoma progression during the COVID-19 pandemics**
V.E. Korelina, I.R. Gazizova, A.V. Kuroyedov, M.D. Didur 147
- State-of-the-art of loading and unloading tests for glaucoma: potentialities and informative value**
O.S. Myakonkaya, A.S. Sarkisyan, A.V. Seleznev, A.V. Kuroyedov, I.R. Gazizova 153
- Nuances of preoperative care before cataract extraction. What do we overlook when performing biometry, calculating IOL power, and examining the eye?**
A.B. Movsisyan, A.E. Egorov 159
- Macular edema after retinal vein occlusions. Macular morphometry and chorioretinal hemodynamics**
A.A. Fil', E.L. Sorokin, O.V. Kolenko 164
- Treatment for neovascular age-related macular degeneration: reasonable expectations of physicians and patients**
A.B. Durasov 169
- Clinical and genetic aspects of albinism**
V.V. Kadyshchev, S.A. Ryazhskaya, O.V. Khalanskaya, N.V. Zhurkova, R.A. Zinchenko 175



Главный редактор: ЕГОРОВ Евгений Алексеевич(профессор, президент Российского глаукомного общества, Москва, Россия)
Editor-in-Chief: Evgeniy A. EGOROV (Professor, Russian Glaucoma Society President, Moscow, Russia)**Зам. главного редактора: КУРОЕДОВ Александр Владимирович**(д.м.н., профессор кафедры, Москва, Россия)
Deputy Editor-in-Chief: Aleksandr V. KUROYEDOV (Professor of Ophthalmology Department, Moscow, Russia)**Редакционная коллегия / Editorial board****АЛЕКСЕЕВ Владимир Николаевич**, профессор, Санкт-Петербург, Россия
Vladimir N. ALEKSEEV, Professor, St. Petersburg, Russia**БИКБОВ Мухаррам Мухтарамович**, чл.-корр. АН РБ, профессор, Уфа, Россия
Mukharram M. BIKBOV, Professor, Corresponding Member of the Academy of Sciences of the Republic of Bashkortostan, Ufa, Russia**БОТАБЕКОВА Турсунгуль Кобжасаровна**, чл.-корр. АМНК, профессор, Алматы, Казахстан
Tursungul K. BOTABEKOVA, Corresponding Member of the National Academy of Medical Sciences of Kazakhstan, Professor, Almaty, Kazakhstan**БРЖЕСКИЙ Владимир Всеволодович**, профессор, Санкт-Петербург, Россия
Vladimir V. BRZHESKIY, Professor, St. Petersburg, Russia**БРОВКИНА Алевтина Федоровна**, академик РАН, профессор, Москва, Россия
Alevtina F. BROVKINA, Academician of the Russian Academy Science, Professor, Moscow, Russia**ВЕСЕЛОВСКАЯ Зоя Федоровна**, чл.-корр. НАМН Украины, профессор, Киев, Украина
Zoya F. VESELOVSKAYA, Corresponding Member of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Professor, Kiev, Ukraine**ЗОЛОТАРЕВ Андрей Владимирович**, профессор, Самара, Россия
Andrey V. ZOLOTAREV, Professor, Samara, Russia**ЕГОРОВ Алексей Евгеньевич**, профессор, Москва, Россия
Aleksy E. EGOROV, Professor, Moscow, Russia**ЕРИЧЕВ Валерий Петрович**, профессор, вице-президент Российского глаукомного общества, Москва, Россия
Valeriy P. ERICHEV, Professor, Russian Glaucoma Society Vice-President, Moscow, Russia**ИВАНОВА Нанули Викторовна**, профессор, Симферополь, Республика Крым
Nanuli V. IVANOVA, Professor, Simferopol, Republic of Crimea**КАСИМОВ Эльмар Мустафа Оглы**, чл.-корр. НАНА, профессор, Баку, Азербайджан
Elmar M. O. KASIMOV, Corresponding Member of the Azerbaijan National Academy of Sciences, Professor, Baku, Azerbaijan**МОШЕТОВА Лариса Константиновна**, академик РАН, профессор, Москва, Россия
Larisa K. MOSHETOVA, Professor, Academician of the Russian Academy Science, Moscow, Russia**СИДОРЕНКО Евгений Иванович**, чл.-корр. РАН, профессор, Москва, Россия
Evgeniy I. SIDORENKO, Corresponding Member of the Russian Academy of Science, Professor, Moscow, Russia**СТРАХОВ Владимир Витальевич**, профессор, Ярославль, Россия
Vladimir V. STRAKHOV, Professor, Yaroslavl, Russia**ЧЕРНЫХ Валерий Вячеславович**, профессор, Новосибирск, Россия
Valeriy V. Chernykh, Professor, Novosibirsk, Russia**ШУКО Андрей Геннадиевич**, профессор, Иркутск, Россия
Andrey G. SHCHUKO, Professor, Irkutsk, Russia**DADA Tanuj**, Professor of Ophthalmology, New Dehli, India**GARWAY-HEATH David**, Professor of Ophthalmology, London, Great Britain**HARRIS Alon**, Professor of Ophthalmology, Indiana, USA**HOLLÓ Gabor**, Professor of Ophthalmology, Budapest, Hungary**KONSTAS Anastasios**, Professor of Ophthalmology, Thessaloniki, Greece**PFEIFFER Norbert**, Professor of Ophthalmology, Mainz, Germany**SHAARAWY Tarek**, Ass. Professor of Ophthalmology, Geneva, Switzerland**THYGESEN John**, Professor of Ophthalmology, Copenhagen, Denmark**TRAVERSO Carlo**, Professor of Ophthalmology, Genova, Italy**TUULONEN Anja**, Professor of Ophthalmology, Tampere, Finland**WEINREB Robert**, Professor of Ophthalmology, San Diego, USA**YUCEL Yeni**, Professor of Ophthalmology, Toronto, Canada**Клиническая офтальмология** научно-клиническое рецензируемое издание

Том 21, №3, 2021

Учредитель ООО "Русский Медицинский Журнал"

Издатель и редакция ООО "Медицина-Информ"

Адрес: 117628, г. Москва, ул. Ратная, д. 8

Телефон: +7(495) 545-09-80; факс: +7(495) 267-31-55

Электронная почта: postmaster@doctormedia.ru

URL: <https://clinopht.com/>

Главный редактор: профессор Е.А. Егоров

Научный редактор: к.м.н. Ж.Г. Оганезова

Редактор-корректор: Т.В. Дека

Дизайн: Д.Б. Баранов, Ю.М. Тарабрина

Распространение: М.В. Казаков, Е.А. Шинтыпина,

Е.В. Федорова

Техническая поддержка и версия в Интернет: К.В. Богомазов

Отпечатано: ООО «Вива-Стар» Адрес: 107023, г. Москва, ул. Электrozаводская, д. 20, стр. 3

Заказ № 298050. Тираж 7000 экз.

Распространяется по подписке (индекс 57971)

Свободная цена

Зарегистрировано Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор). Свидетельство о регистрации средства массовой информации ПИ №ФС77-73422 от 03 августа 2018 года

Правила для авторов доступны по ссылке: <https://clinopht.com/authors/rule-author/>

Журнал является научно-клиническим рецензируемым изданием. В связи с чем на него не распространяются требования Федерального закона от 29.12.2010 436-ФЗ «О защите детей от информации, причиняющей вред их здоровью и развитию»

Журнал входит в базу данных Scopus и Перечень ВАК

Импакт-фактор РИНЦ 2018 — 0,820

Дата выхода в свет 23.08.2021

RUSSIAN JOURNAL OF CLINICAL OPHTHALMOLOGY

Vol. 21, №3, 2021

Founder LLC "Russian Medical Journal"

Publisher and Editorial Office LLC "Meditsina-Infom"

Address: 8, Ratnaya str., Moscow, 117628, Russian Federation

Phone: +7 (495) 545-09-80; fax: +7(495) 267-31-55

E-mail: postmaster@doctormedia.ru

URL: <https://clinopht.com/>

Editor-in-Chief: Evgeniy A. Egorov

Scientific editor: Janna G. Oganезова

Proof-reader: Tat'yana V. Deка

Design: Dmitry B. Baranov,

Yuliya M. Tarabrina

Distribution: Mikhail V. Kazakov, Elena A. Shintyapina,

Elena V. Fedorova

Technical support and Internet version: Konstantin V. Bogomazov

Printed: LLC «Viva Star» Address: 20-3, Elektrozavodskaya str., Moscow, 107023, Russian Federation

Order No. 298050. Circulation of 7000 copies

Distributed by subscription (index 57971)

Open price

Media outlet's registration certificate PI No. FS77-73422 issued by the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Mass Media (Roskomnadzor) on August 03, 2018

This journal is a scientific issue for doctors. As a result, the requirements of the Federal law No. 436-FZ "On Protection of Children from Information Harmful to Their Health and Development" do not apply to this journal"

The Journal is indexed in Scopus

Date of issue: 23/08/2021

Реализация «каскадного» алгоритма лечения глаукомы в Санкт-Петербурге

А.В. Антонова¹, В.П. Николаенко^{1,2}, В.В. Бржеский³

¹СПб ГБУЗ «ГМПБ № 2», Санкт-Петербург, Россия

²ФГБОУ ВО СПбГУ, Санкт-Петербург, Россия

³ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ:

Цель исследования: анализ длительности и режима местной терапии, а также структуры предшествующих лазерных и хирургических вмешательств у пациентов с глаукомой, госпитализированных для гипотензивной операции.

Материал и методы: в исследовании приняли участие 500 последовательно включенных пациентов, прооперированных в 2016–2020 гг. в СПб ГБУЗ «ГМПБ № 2» по поводу некомпенсированной глаукомы и затем наблюдавшихся на протяжении 6–24 мес. Были оценены данные анамнеза заболевания, кумулятивная «консервантная» нагрузка, результаты клинического обследования, а также исходы операций.

Результаты исследования: большинство пациентов накануне операции получали максимально переносимое медикаментозное лечение (3 препарата в 2 флаконах). Одновременное использование всех 4 основных классов гипотензивных лекарственных средств зафиксировано всего в 10% случаев. Две трети пациентов нуждались в хирургической нормализации офтальмотонуса после 6 лет консервативной терапии. У 60% наблюдавшихся глаукома к моменту госпитализации достигла далеко зашедшей или терминальной стадии, при этом предшествующие лазерные и гипотензивные вмешательства были выполнены лишь в 142 и 52 случаях соответственно. Мужчины демонстрировали более низкую приверженность лечению, независимо от его этапа.

Заключение: большинство пациентов получали корректную медикаментозную терапию. Однако операция зачастую носила явно запоздалый характер. Складывается впечатление, что эффективность терапевтического и лазерного этапов «каскадного» лечения глаукомы не превышает 5 лет. Помимо явных недостатков выжидательной тактики (необратимая потеря части зрительных функций), заметно возрастает риск неудачи хирургического лечения. Длительная (не менее 3 лет) терапия (нефиксированными комбинациями капель с консервантом является основным регулируемым фактором риска ранней утраты фильтрации. Назначение бесконсервантных препаратов аналогов простагландина улучшает переносимость терапии, приверженность лечению, а также повышает вероятность успеха гипотензивной операции. Собственные результаты также подтверждают целесообразность учета гендерных отличий пациентов при построении плана их лечения и динамического наблюдения.

Ключевые слова: глаукома, гипотензивная терапия, гипотензивная операция, глазная поверхность, консерванты, бензалкония хлорид.

Для цитирования: Антонова А.В., Николаенко В.П., Бржеский В.В. Реализация «каскадного» алгоритма лечения глаукомы в Санкт-Петербурге. Клиническая офтальмология. 2021;21(3):123–128. DOI: 10.32364/2311-7729-2021-21-3-123-128.

Realization of a cascade treatment algorithm for glaucoma in St. Petersburg

A.V. Antonova¹, V.P. Nikolaenko^{1,2}, V.V. Brzheskiy³

¹City Multidisciplinary Hospital No. 2, St. Petersburg, Russian Federation

²St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russian Federation

³St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

ABSTRACT

Aim: to analyze the duration and regimen of topical treatment and the pattern of prior laser and surgical procedures in patients with glaucoma who were admitted to the hospital for IOP-lowering interventions.

Patients and Methods: this study included 500 consecutively enrolled patients who underwent surgery for uncontrolled glaucoma in 2016–2020 and were followed up for 6–24 months. Disease history, cumulative “preservative” load, clinical examinations, and surgical outcomes were assessed.

Results: preoperatively, most patients received the maximum medical therapy (i.e., three agents in two bottles). Simultaneous use of all four major classes of IOP-lowering medications occurred in 10% of patients only. Two-third of patients required surgical interventions to reduce IOP after a 6-year medical therapy. By the time of admission, 60% of patients were diagnosed with advanced or end-stage glaucoma. Prior laser or surgical procedures to reduce IOP were performed only in 142 patients and 52 patients, respectively. Treatment adherence was lower in men compared to women, irrespective of its stage.

Conclusion: most patients received adequate medical therapy. However, in general, surgery was performed too late. It gives the impression that the efficacy of therapeutic and laser stages of cascade glaucoma treatment is no more than five years. In addition to the obvious drawbacks of a laissez-faire strategy (irreversible vision loss), the risk of surgical failure significantly increases. Long-term (at least 3-year) therapy using

(non)fixed-dose combinations of agents containing preservatives is the major modifiable risk factor for early filtration loss. Preservative-free prostaglandin analogues improve treatment tolerability, adherence to treatment, and chances for success of IOP-lowering surgery. The authors' results demonstrate that gender differences should be considered when planning treatment and follow-up visits.

Keywords: glaucoma, IOP-lowering therapy, glaucoma surgery, ocular surface, preservatives, benzalkonium chloride.

For citation: Antonova A.V., Nikolaenko V.P., Brzheskiy V.V. Realization of a cascade treatment algorithm for glaucoma in St. Petersburg. Russian Journal of Clinical Ophthalmology. 2021;21(3):123–128 (in Russ.). DOI: 10.32364/2311-7729-2021-21-3-123-128.

ВВЕДЕНИЕ

Сохранение зрительных функций при глаукоме пока достигается, главным образом, путем снижения внутриглазного давления (ВГД). В настоящее время Европейским глаукомным обществом активно пропагандируется «каскадное» лечение, предполагающее в большинстве случаев последовательное использование медикаментозных, лазерных и хирургических методов нормализации ВГД [1]. Вместе с тем в условиях современного мегаполиса, в котором офтальмологическая помощь пациентам с глаукомой оказывается первичным поликлиническим звеном, глаукомными кабинетами поликлиник, лазерными центрами, коммерческими амбулаторными клиниками, а также офтальмологическими стационарами городской, федеральной и частной принадлежности, реализовать такую «каскадность» весьма непросто. Это обстоятельство стимулирует интерес к оценке осуществимости «каскадного» алгоритма лечения глаукомы в мегаполисе [2, 3].

В связи с этим **целью** нашего исследования стало изучение реализации «каскадного» алгоритма лечения глаукомы в Санкт-Петербурге, с учетом анализа длительности и режима гипотензивной терапии, а также структуры предшествующих лазерных и хирургических вмешательств, проведенных пациентам, госпитализированным в офтальмологический стационар для гипотензивной операции.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В проспективном интервенционном одноцентровом когортном открытом исследовании приняли участие 500 последовательно включенных пациентов (табл. 1), находившихся в 2016–2020 гг. на стационарном лечении в СПб ГБУЗ «Городская многопрофильная больница № 2» с различными формами некомпенсированной первичной и вторичной глаукомы.

Все участники исследования подписали информированное согласие на обследование и хирургическое лечение.

Критериями включения явились возраст пациента старше 18 лет, наличие любой стадии некомпенсированной первичной или вторичной глаукомы (в том числе ранее оперированной), требующей хирургического лечения.

Критериями исключения служили некоторые виды вторичной глаукомы: посткератопластическая (в связи с необходимостью многомесячного фармакологического сопровождения, способного существенно повлиять на результаты исследования), факогенная глаукома (потребовавшая выполнения факотрабекулэктомии), а также тяжелое общее состояние и/или низкая приверженность пациента лечению.

При сборе **анамнеза жизни** выявляли системные и/или местные факторы, ухудшающие состояние глазной поверхности и тем самым повышающие риск неудачи гипотензивной операции: возраст, перенесенные заболевания, травмы и операции на глазном яблоке, интенсивность и длительность гипотензивной терапии [4, 5].

У всех пациентов определяли «консервантную нагрузку» на глазную поверхность. Дневную «консервантную нагрузку» рассчитывали по методике, предложенной F. Pérez-Bartolomé et al. [6]. Для этого учитывали концентрацию консерванта во флаконе с каждым использовавшимся пациентами препаратом (мкг/мл), умножали ее на 7, т. е. на величину среднего объема слезной пленки на глазной поверхности (7 мкл), оставшейся в глазу после инстилляций 1 капли препарата. Затем полученную величину умножали на количество (1 или 2) ежедневно инстиллируемых глазных капель. Ориентировочную кумулятивную «консервантную нагрузку» определяли умножением дневной дозы консерванта на примерное количество дней терапии.

Учитывая нормальное распределение испытываемых, в подгруппе пациентов с длительностью лечения до 1 года за примерное количество дней терапии брали показатель, равный 182, в подгруппе с длительностью лечения до 2 лет — 547 (182+365) дней, до 3 лет — 912 (182+365×2) дней и т. д.

В зависимости от клинической картины выбирался один из видов **гипотензивной операции**:

- синустрабекулэктомия выполнялась пациентам с любой стадией первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ), некомпенсированной гипотензивной терапией и лазерным лечением, а также пациентам пожилого (60–74 года) и старческого (75 лет и старше) возраста со вторичной артериальной глаукомой;
- имплантация мини-шунта — та же «модель» пациента с ПОУГ и вторичной артериальной глаукомой, но молодого и среднего (до 60 лет) возраста;
- установка клапана Ахмеда проводилась при любой стадии ПОУГ, некомпенсированной предшествующей гипотензивной операцией и последующим консервативным лечением, и любых разновидностях вторичной глаукомы, независимо от возраста пациента.

Послеоперационное наблюдение осуществлялось на базе ГМПБ № 2 на протяжении 6–24 мес. Осмотры проводились ежедневно на протяжении всего периода пребывания в стационаре, а затем через 2 нед., 1, 3, 6, 12 мес. и далее через каждые полгода.

Контрольное обследование включало в себя визометрию, тонометрию по Маклакову, кинетическую периметрию по Гольдману, офтальмобиомикроскопию с использованием высокодиптрийных асферических линз. Анализ послеоперационного состояния глаза дополнялся детальной оценкой морфологии фильтрационной подушки, васкуляризации и признаков воспаления как конъюнктивы, так и субконъюнктивальных тканей.

Результаты гипотензивной операции оценивали по принятым большинством офтальмологов критериям [7–13]. К «полному успеху» относились те случаи, когда истинное ВГД находится в пределах 6–21 мм рт. ст. на протяжении минимум 6 мес. послеоперационного

периода без гипотензивного лечения и тяжелых осложнений. При истинном ВГД в пределах 6–21 мм рт. ст., однако стабилизированном инстилляциями гипотензивных препаратов, результат вмешательства оценивался как «частичный успех». «Частичная неудача» — истинное ВГД превышает 21 мм рт. ст. даже на фоне медикаментозной терапии, однако при этом последующие гипотензивные вмешательства не планировались. «Полная неудача» предполагала наличие у пациента хотя бы одного из перечисленных ниже критериев: истинное ВГД свыше 21 мм рт. ст., сопровождающееся прогрессирующим глаукомным поражением поля зрения (вплоть до слепоты); выполнение повторного гипотензивного вмешательства (или наличие показаний к его выполнению); развитие тяжелых послеоперационных осложнений (отслойка сетчатки, обширная геморрагическая отслойка сосудистой оболочки, эндофтальмит); стойкая гипотония (истинное ВГД ниже 5 мм рт. ст. как минимум при двух последовательных контрольных осмотрах); субатрофия глазного яблока.

Пациенты, состояние которых по результатам очередного контрольного осмотра подпадало под понятие «полной неудачи», исключались из последующего динамического наблюдения как лица с определенным исходом [9] и вносились в список осложнений или неудач [14].

«Недостаточным динамическим наблюдением» считали срок менее 6 месяцев, на протяжении которого состояние пациента квалифицировалось как «полный успех» [9–12, 15].

Обработка результатов проводилась с использованием традиционных методов вариационной статистики.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исследуемую группу составили 191 мужчина и 309 женщин, возраст которых колебался от 36 до 92 лет (в среднем $71 \pm 7,1$ года). Клинико-демографическая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

В качестве основной сопутствующей глаукоме системной патологии выступили артериальная гипертензия и сахарный диабет 2 типа.

Практически у каждого десятого пациента, независимо от его пола (25 мужчин и 24 женщины), ПОУГ была впервые выявлена, однако состояние зрительных функций, уровень офтальмотонуса и/или неудовлетворительная комплаентность не позволили применить традиционное «каскадное» лечение глаукомы, вынудив сразу прибегнуть к гипотензивной хирургии.

Остальные пациенты (451, 90,2%) наблюдались у офтальмолога по месту жительства от 4 мес. до 58 лет (в среднем $70,0 \pm 4,5$ мес.), большей частью по поводу развитой и далеко зашедшей стадий открытоугольной глаукомы.

Наибольший удельный вес составили первичная и вторичная артифактическая глаукома.

52 больным ранее были выполнены гипотензивные операции; у 91 удалена катаракта, в том числе у 90 — с имплантацией интраокулярной линзы; 142 пациентам проведены лазерные процедуры, направленные на снижение ВГД. В среднем операции предшествовало 0,59 хирургического и лазерного вмешательства. Несмотря на это, при поступлении в стационар среднее тонометрическое ВГД составило $23,0 \pm 4,1$ (14–40) мм рт. ст.

Более высокие цифры ВГД отмечены среди госпитализированных для гипотензивной реоперации, а также

Таблица 1. Общая характеристика исследуемой группы пациентов (n=500)

Table 1. General patient characteristics (n=500)

Анализируемый критерий Parameter	Число больных Patients	
	n	%
Возраст, лет: / Age, years:		
18–35 (молодой) / (young)	3	0,6
36–60 (средний) / (middle-aged)	44	8,8
60–75 (пожилой) / (older)	266	53,1
75–90 (старческий) / (senile)	186	37,1
Старше 90 (долгожители) / Over 90 (centenarians)	2	0,4
Стадия глаукомы: / Glaucoma stage:		
Начальная / Early	8	1,6
Развитая / Moderate	215	43,0
Далеко зашедшая / Advanced	261	52,2
Терминальная / End-stage	16	3,2
Разновидности глаукомы: / Types of glaucoma:		
первичная, в том числе:	403	80,6
primary glaucoma, including:		
псевдоэкзофиолиативная / exfoliative glaucoma	193	38,6
ранее оперированная глаукома after previous surgeries	52	10,4
вторичная: / secondary glaucoma:	97	19,4
артифактическая / pseudophakic	92	18,4
неоваскулярная / neovascular	4	0,8
травматическая / traumatic	1	0,2
Впервые выявленная глаукома Newly diagnosed glaucoma	49	9,8
Наиболее распространенные сопутствующие заболевания/состояния:		
Most common comorbidities/conditions:		
Перименопауза / Perimenopause	304	98,1
Гипертоническая болезнь / Hypertension	259	51,8
Псевдоэкзофиолиативный синдром Exfoliation syndrome	193	38,6
Сахарный диабет 2 типа / Type 2 diabetes	83	16,6

у мужчин, независимо от разновидности некомпенсированной глаукомы.

Доля мужчин в структуре госпитализированных пациентов с начальной стадией глаукомы равнялась 0, с развитой — 34%, с далеко зашедшей — 42%, с терминальной — 56%, тогда как группа в целом состоит из мужчин на 38,2%.

Количество инстилляций гипотензивных капель на протяжении суток до операции составило от 0 (у 9 человек) до 7 (у 2), в среднем — $3,2 \pm 0,81$ (рис. 1).

Практически половина пациентов (224 из 500) была направлена на операцию в течение первых 3 лет с момента постановки диагноза, и еще 106 вмешательств пришлось на 4–6-й годы от начала лечения. У 267 человек (свыше 60% наблюдавшихся) глаукома к моменту госпитализации в Городскую многопрофильную больницу № 2 была уже в далеко зашедшей или терминальной стадии.

Для достижения гипотензивного эффекта в 464 случаях была выполнена синустрабекулэктомия, в 32 — имплантация клапана Ахмеда, в 4 — установка мини-дренажа Ex-Press.

Из 500 прооперированных пациентов 81 человек посещал врачебные осмотры менее 6 мес., они составили группу «недостаточного динамического наблюдения». Доля до-

срочно вышедших из исследования мужчин составила 20% (38 из 191), в то время как женщин — 14,1% (43 из 304). В итоге под контролем на протяжении 6–24 мес. после операции (в среднем $15,3 \pm 7,03$ мес.) остались 419 человек.

Несмотря на предшествующую большинству операций интенсивную ($3,2 \pm 0,81$ инстилляций в сутки, кумулятивная доза БХ $4386,8 \pm 4167,75$ мкг) и достаточно длительную ($5,7 \pm 4,6$ года) фармакологическую нагрузку, по данным последнего контрольного осмотра, офтальмотонус находился в полосе нормы ($16 \pm 1,8$ мм рт. ст.; диапазон 11–25 мм рт. ст.) без медикаментозной поддержки у 325 пациентов (77,6%), в основном с первичной, в том числе псевдоэкзофиальной, впервые оперированной глаукомой. Вероятность достижения «полного успеха» вмешательства составила 73,2% у мужчин и 79,7% у женщин.

В 73 случаях (17,4%) для дополнительного снижения ВГД требовалась медикаментозная поддержка, интенсивность которой ($1,8 \pm 0,57$ инстилляций в сутки), однако, была существенно ниже дооперационного уровня ($3,2 \pm 0,81$). «Частичный успех» чаще сопутствовал хирургическому лечению глаукомы у мужчин, чем у женщин (22,9% и 14,9%). Наряду с полом предиктором «частичного успеха» явились предшествующие операции по поводу глаукомы и катаракты (20 из 73 человек, 27%), а также удлинение до $6,6 \pm 4,84$ года и усиление ($3,2 \pm 0,71$ инстилляций в сутки, кумулятивная доза БХ $4917,2 \pm 4128,25$ мкг) местной терапии.

Ретроспективный анализ факторов риска «полной неудачи» хирургического лечения (20 человек, 0,5%) установил, что, независимо от пола, предикторами ранней утраты фильтрации оказались ранее выполненные операции по поводу глаукомы и катаракты (5 и 8 соответственно), а также самый высокий среди обследованных пациентов уровень фармакологической и консервантной нагрузки ($6,83 \pm 3,39$ года инстилляций с частотой $3,7 \pm 0,97$ в сутки и кумулятивной дозой БХ $7352,3 \pm 4172,05$ мкг).

Несмотря на максимальную терапию, у 16 из 20 пациентов, составивших подгруппу «полной неудачи», к моменту госпитализации в СПб ГБУЗ «ГМПБ № 2» глаукома достигла далеко зашедшей или терминальной стадии, причем попытка хирургической нормализации офтальмотонуса была предпринята всего в 5 случаях.

Данные о зависимости эффекта операции от особенностей предшествующего лечения этих пациентов и, прежде всего, от «консервантной нагрузки» на их глазную поверхность представлены в таблице 2.

ОБСУЖДЕНИЕ

Репрезентативность данного исследования определяется большим объемом выборки. Наглядным подтверждением соответствия этого критерия международным стандартам является, например, тот факт, что в доклад рабочей группы TFOS по распространенности синдрома сухого глаза вошли результаты лишь тех клинических исследований, которые опирались на когорту из 500 и более человек [16].

Частота встречаемости гипертонической болезни и диабета среди вошедших в исследование пациентов (51,8 и 16,6%) существенно превысила среднепопуляционный уровень [17–22], составляющий 30–47% и 3% соответственно [23, 24], и практически совпала с литературными данными — от 47,5 до 48,8% и от 15,9 до 29,4% соответственно [25–27]. Как следствие, системная фармакологи-

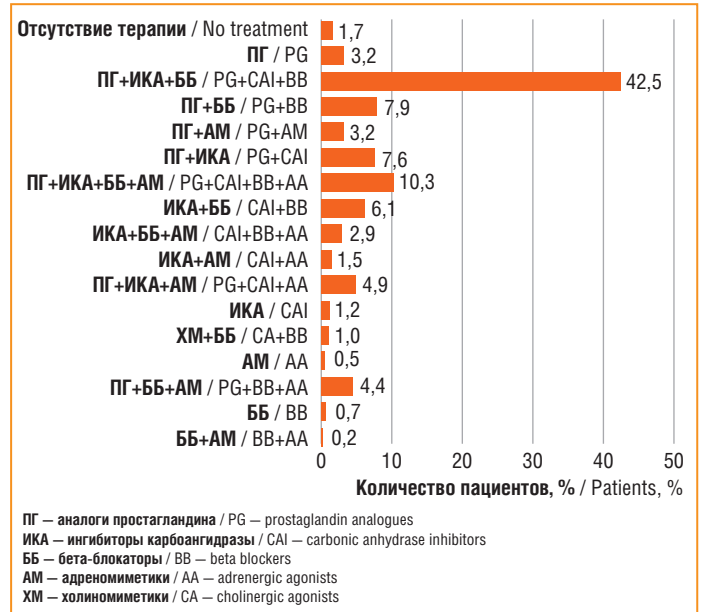


Рис. 1. Комбинации гипотензивных препаратов, использовавшиеся пациентами до поступления в стационар
Fig. 1. Combinations of IOP-lowering medications before hospital admission

Таблица 2. Влияние предшествующего лечения на результат гипотензивной операции

Table 2. The effect of prior treatment on surgical outcomes

Анализируемые показатели Parameters	Результативность вмешательства Surgical outcome		
	Полный успех Complete success	Частичный успех Qualified success	Полная неудача Failure
Число больных, n (%) Number of patients, n (%)	325 (77,6)	73 (17,5)	20 (4,9)
Кол-во инстилляций в сутки Instillations per day	$3,2 \pm 0,81$	$3,2 \pm 0,71$	$3,7 \pm 0,97$
Кумулятивная доза БХ, мкг BAC cumulative dose, µg	$4386,8 \pm 4167,75$	$4917,2 \pm 4128,25$	$7352,3 \pm 4172,05$
Длительность лечения, лет Treatment duration, years	$5,7 \pm 4,6$	$6,6 \pm 4,84$	$6,83 \pm 3,39$

ческая нагрузка у обследованных нами больных оказалась достоверно выше, чем у людей того же возраста, не страдавших глаукомой. Ранее о подобной закономерности упоминали R. Dana et al. (2019) [21]. Как известно, прием целого ряда препаратов, например ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, диуретиков, бета-адреноблокаторов, является известным ухудшающим состояние глазной поверхности фактором [19, 20] и может негативно сказаться на результатах так называемой «конъюнктивальной» хирургии глаукомы, предполагающей формирование и длительное поддержание субконъюнктивального резервуара водянистой влаги.

Анализ структуры исследуемой группы позволил выявить еще ряд важных фактов.

Отмеченный среди мужской популяции более высокий уровень офтальмотонуса, превалирование продвинутых

стадий глаукомы, доля досрочно покинувших исследование, на наш взгляд, демонстрируют меньшую приверженность мужчин лечению. Эти данные представляют несомненный практический интерес, т. к. зависимости комплаентности от пола пациентов посвящены лишь единичные публикации [28, 29].

В половине случаев пациенты получали максимально переносимую (максимально приемлемую) терапию — 3 препарата в 2 флаконах, соответствующую рекомендациям отечественных и европейских руководств [1]. Одновременное использование всех 4 основных классов гипотензивных ЛС (ПГ, ББ, ИКА, АМ), граничащее с полипрагмазией, и не имеющее никаких преимуществ перед трехкомпонентной терапией, зафиксировано всего в 10% случаев. Таким образом, большинство из обследованных нами пациентов получали в целом корректное медикаментозное лечение.

Что же касается бесконсервантных препаратов, то их недостаточное распространение на российском рынке, необходимость периодической замены или усиления бензалкония хлорид-содержащими (БХ) гипотензивными каплями, к сожалению, не позволили выделить крайне интересную в научном плане подгруппу пациентов, вовсе не имевших «консервантной нагрузки» на глазную поверхность. Частая и нередко необоснованная смена гипотензивной терапии также не дала возможность сформировать выборки больных, получавших только одну разновидность консерванта (БХ, поликватерниум, оксихлорокомплекс), так же, как и групп пациентов, использовавших брендовые либо дженериковые препараты.

В отличие от интенсивности проводившейся в оцениваемой когорте больных терапии, ее длительность нельзя считать оптимальной. Несмотря на то, что у двух третей наблюдавшихся глаукома к моменту госпитализации в Городскую многопрофильную больницу № 2 достигла уже далеко зашедшей или терминальной стадии, предшествующие гипотензивные вмешательства были выполнены лишь 52 из них, то есть каждому пятому. Проведение в группе из 500 пациентов всего 142 лазерных операций также со всей очевидностью свидетельствует о совершенно нереализованном потенциале энергетического этапа лечения глаукомы. Все это наглядно демонстрирует явно запоздалый характер хирургической помощи, оказываемой данной категории пациентов обычно лишь после 5–6 лет наблюдения на фоне консервативной терапии.

При анализе результативности выполненных нами (А.В. Антонова, В.П. Николаенко) офтальмогипотензивных хирургических вмешательств особый интерес представляют сведения, касающиеся зависимости эффекта операции от особенностей предшествующего лечения этих пациентов.

Наиболее значимым фактором риска «частичного успеха», по-видимому, стало удлинение до $6,6 \pm 4,84$ года интенсивной местной терапии ($3,2 \pm 0,71$ инстилляций в сутки, кумулятивная доза БХ $4917,2 \pm 4128,25$ мкг), хотя и отсрочившее на 1 год гипотензивное вмешательство, но лишившее пациента шансов на «полный успех» и предопределившее неизбежный возврат к местной терапии в не столь отдаленном послеоперационном периоде.

Полученные нами данные созвучны результатам единичных исследований, пытавшихся установить примерные сроки возникновения побочных реакций гипотензивной терапии и, соответственно, ее оптимальную длительность. Уже известно, что после 3 лет инстилляций любого «консервант-

ного» гипотензивного препарата возникает субклиническое воспаление конъюнктивы и субконъюнктивальных тканей [30], а пролонгация терапии еще на 3 года приводит к скачкообразному повышению выраженности симптомов «сухого глаза» по данным индекса OSDI [31].

Анализ результатов лечения пациентов исследуемой группы установил, что снижение эффективности стартовой терапии заставляло дополнять ее очередным (третьим или четвертым) гипотензивным препаратом. Если увеличение частоты инстилляций и усиление консервантной нагрузки сразу ухудшало переносимость лечения, то врач и пациент были вынуждены прибегать к хирургии. Относительная устойчивость глазной поверхности к усилившемуся фармакологическому воздействию позволила удлинить консервативный этап ведения пациента до 6–7 лет, однако, как выяснилось, в ущерб успеху операции.

Примечательно, что длительность лечения ($6,83 \pm 3,39$ года), предшествующего неудачной гипотензивной операции, почти не отличается от аналогичного показателя, сопровождающего ее «частичный успех» ($6,6 \pm 4,84$ года). Следовательно, практически двукратное увеличение консервантной нагрузки (с $4917,2 \pm 4128,25$ мкг до $7352,3 \pm 4172,05$ мкг) обусловлено неоправданно агрессивной местной терапией. Наглядным ее примером является назначение пациентам (как уже упоминалось, совершенно бесполезное) четвертого гипотензивного препарата.

Неудивительно, что основной причиной неудачи хирургического лечения (19 случаев из 20) стала утрата фильтрации, обусловленная готовностью тканей глазной поверхности к чрезмерной воспалительной реакции, избыточному рубцеванию и облитерации сформированных путей оттока водянистой влаги, как итог — кратковременному эффекту вмешательства.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ эффективности «каскадного» метода нормализации офтальмотонуса на примере выборки из 500 пациентов, сформированных сплошным методом по мере их госпитализации для хирургического лечения глаукомы, позволил сформулировать ряд выводов. Две трети пациентов нуждались в хирургической нормализации офтальмотонуса после 6 лет консервативной терапии, причем хирургическая помощь зачастую носила явно запоздалый характер. Складывается впечатление, что эффективность терапевтического и лазерного этапов «каскадного» лечения глаукомы (по крайней мере в конкретных социально-экономических условиях Санкт-Петербурга) не превышает 5 лет. Помимо явных недостатков выжидательной тактики (необратимая потеря части зрительных функций) заметно возрастает риск неудачи хирургического лечения. Таким образом, целесообразность своевременного выполнения гипотензивной операции совершенно очевидна. Длительная (не менее 3 лет) терапия (не)фиксированными комбинациями капель, содержащих консервант, является основным регулируемым фактором риска утраты фильтрации. Назначение бесконсервантных препаратов аналогов простагландина улучшает переносимость терапии, приверженность лечению, а также повышает вероятность успеха гипотензивной операции. Собственные результаты также подтверждают целесообразность учета гендерных отличий пациентов при построении плана их лечения и динамического наблюдения.

Литература/References

- European Glaucoma Society: Terminology and Guidelines for Glaucoma, ed. 5; Savona. PubliComm; 2020.
- Куроедов А.В., Брежнев А.Ю., Ловпаче Д.Н. и др. Целесообразность применения дифференцированных («ступенчатых») стартовых подходов к лечению больных с разными стадиями глаукомы. Национальный журнал Глаукома. 2018;17(4):27-54. [Kuroyedov A.V., Brezhnev A.Yu., Lovpache J.N. et al. The feasibility of adopting «stepwise» initial approaches in treatment of patients with different stages of glaucoma. National Journal of Clinical Ophthalmology. 2018;17(4):27-54 (in Russ.)]. DOI: 10.25700/NJG.2018.04.03.
- Куроедов А.В., Криницина Е.А., Сергеева В.М., Городничий В.В. Изменение структуры клинико-эпидемиологических показателей первичной открытоугольной глаукомы за 10 лет у пациентов, поступающих на оперативное лечение. Клиническая офтальмология. 2017;18(4):205-212. [Kuroyedov A.V., Krinitsyna E.A., Sergeeva V.M., Gorodnichiy V.V. Changes in the structure of clinical and epidemiological characteristics of primary open-angle glaucoma over 10 years in patients coming to surgical treatment. Russian Journal of Clinical Ophthalmology. 2017;18(4):205-212 (in Russ.)]. DOI: 10.21689/2311-7729-2017-17-4-205-212.
- Бржеский В.В. Глаукома и синдром «сухого глаза». М.: БОРГЕС; 2018. [Brzheskiy V.V. Glaucoma and dry eye syndrome. M.: BORGES; 2018 (in Russ.)].
- Gupta P.K., Drinkwater O.J., van Dusen K.W. et al. Prevalence of ocular surface dysfunction in patients presenting for cataract surgery evaluation. J. Cataract Refract. Surg. 2018;44(9):1090-1096. DOI: 10.1016/j.jcrs.2018.06.026.
- Pérez-Bartolomé F., Martínez-de-la-Casa J.M., Arriola-Villalobos P. et al. Ocular surface disease in patients under topical treatment for glaucoma. Eur. J. Ophthalmol. 2017;27(6):694-704. DOI: 10.5301/ejo.5000977.
- Николаенко В.П., Астахов Ю.С. Использование политетрафторэтиленовых эксплантатов в ходе гипотензивных операций. Техника и результаты лечения первичной терминальной глаукомы. Клинич. офтальмология. 2005;6(2):74-78. [Nikolaenko V.P., Astakhov Yu.S. Use of polytetrafluoroethylene setons in glaucoma surgery. Technique and results of surgical treatment of primary end-stage open-angle glaucoma. Russian Journal of Clinical Ophthalmology. 2005;6(2):74-78 (in Russ.)].
- Астахов Ю.С., Николаенко В.П., Дьяков В.Е. Использование политетрафторэтиленовых имплантатов в офтальмохирургии. М.: Фолиант; 2007. [Astakhov Ju.S., Nikolaenko V.P., D'yakov V.E. The use of polytetrafluoroethylene implants in ophthalmic surgery; 2007 (in Russ.)].
- Heuer D.K., Lloyd M.A., Abrams D.A. et al. Which is better? One or two? A randomized clinical trial of single-plate versus double-plate Molteno implantation for glaucomas in aphakia and pseudophakia. Ophthalmology. 1992;99(10):1512-1519. DOI: 10.1016/s0161-6420(92)31772-5.
- Lloyd M.A., Sedlak T., Heuer D.K. et al. Clinical experience with the single-plate Molteno implant in complicated glaucomas. Update of a pilot study. Ophthalmology. 1992;99(5):679-687. DOI: 10.1016/s0161-6420(92)31910-4.
- Lloyd M.A., Baerveldt G., Heuer D.K. et al. Initial clinical experience with the Baerveldt implant in complicated glaucomas. Ophthalmology. 1994;101(4):640-650. DOI: 10.1016/s0161-6420(94)31283-8.
- Sidoti P.A., Dunphy T.R., Baerveldt G. et al. Experience with the Baerveldt glaucoma implant in treating neovascular glaucoma. Ophthalmology. 1995;102(7):1107-1118. DOI: 10.1016/s0161-6420(95)30904-9.
- Mills R.P., Reynolds A., Emond M.J. et al. Long-term survival of Molteno glaucoma drainage devices. Ophthalmology. 1996;103(2):299-305. DOI: 10.1016/s0161-6420(96)30700-8.
- Minckler D.S., Heuer D.K., Hasty B. et al. Clinical experience with the single-plate Molteno implant in complicated glaucoma. Ophthalmology. 1988;95(9):1181-1188. DOI: 10.1016/s0161-6420(88)33029-0.
- Broadway D.C., Chang L.P. Trabeculectomy, risk factors for failure and the preoperative state of the conjunctiva. J. Glaucoma. 2001;10:237-249. DOI: 10.1097/00061198-200106000-00017.
- Stapleton F., Alves M., Bunya V.Y. et al. TFOS DEWS II — Epidemiology report. Ocul Surf. 2017;15(3):334-365.
- Salim S., Shields M.B. Glaucoma and systemic diseases. Surv. Ophthalmol. 2010;55(1):64-77. DOI: 10.1016/j.survophthal.2009.03.006.
- Zhang X., Zhao L., Deng S. et al. Dry eye syndrome in patients with diabetes mellitus: prevalence, etiology, and clinical characteristics. J. Ophthalmol. 2016;2016:8201053. DOI: 10.1155/2016/8201053.
- Ferrero A., Alassane S., Binquet C. et al. Dry eye disease in the elderly in a French population-based study (the Montrachet study: Maculopathy, Optic Nerve, nuTRition, neurovascular and HEarT diseases): Prevalence and associated factors. Ocul. Surf. 2018;16(1):112-119. DOI: 10.1016/j.jtos.2017.09.008.
- Millán A., Viso E., Gude F. et al. Incidence and risk factors of dry eye in a Spanish adult population: 11-year follow-up from the Salnes Eye Study. Cornea. 2018;37(12):1527-1534. DOI: 10.1097/ICO.0000000000001713.
- Dana R., Bradley J.L., Guerin A. et al. Comorbidities and prescribed medications in patients with or without dry eye disease: A population-based study. Am. J. Ophthalmol. 2019;198:181-192. DOI: 10.1016/j.ajo.2018.10.001.
- Yoo T.K., Oh E. Diabetes mellitus is associated with dry eye syndrome: a meta-analysis. Int. Ophthalmol. 2019;39(11):2611-2620. DOI: 10.1007/s10792-019-01110-y.
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: распространенность, заболеваемость, смертность, параметры углеводного обмена и структура сахароснижающей терапии по данным Федерального регистра сахарного диабета, статус 2017 г. Сахарный диабет. 2018;21(3):144-159. DOI: 10.14341/DM9686. [Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K. et al. Diabetes mellitus in Russian Federation: prevalence, morbidity, mortality, parameters of glycaemic control and structure of glucose lowering therapy according to the Federal Diabetes Register, status 2017. Diabetes mellitus. 2018;21(3):144-159 (in Russ.)].
- Арутюнов Г.П., Баранова Е.И., Барбараш О.Л. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации. 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):3786. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786. [Arutyunov G.P., Baranova E.I., Barbarash O.L. et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(3):3786 (in Russ.)].
- Dave A., Bali S.J., Sharma R. et al. Prevalence of diabetes mellitus and hypertension among Indian glaucoma patients and evaluation of systemic therapy. Int. Ophthalmol. 2013;33(5):527-532. DOI: 10.1007/s10792-013-9737-3.
- Zhao Y., Fu J.L., Li Y.L. et al. Epidemiology and clinical characteristics of patients with glaucoma: An analysis of hospital data between 2003 and 2012. Indian J. Ophthalmol. 2015;63(11):825-831. DOI: 10.4103/0301-4738.171963.
- Kawashima M., Yamada M., Shigeyasu C. et al. Association of systemic comorbidities with Dry Eye Disease. J. Clin. Med. 2020;9(7):2040. DOI: 10.3390/jcm9072040.
- Макогон С.И., Макогон А.С. Анализ причин низкой приверженности лечению у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. Вестник современной клинической медицины. 2015;8(6):52-57. [Makogon S.I., Makogon A.S. Analysis of the causes of low adherence to treatment in patients of primary open angle glaucoma. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2015;8(6):52-57 (in Russ.)].
- Jones J.P., Fong D.S., Fang E.N. et al. Characterization of glaucoma medication adherence in Kaiser Permanente Southern California. Glaucoma. 2016;25(1):22-26. DOI: 10.1097/IJG.0000000000000205.
- Broadway D.C., Grierson I., O'Brien C. et al. Adverse effects of topical antiglaucoma medication. I. The conjunctival cell profile. Arch. Ophthalmol. 1994;112(11):1437-1445. DOI: 10.1001/archophth.1994.01090230051020.
- Garcia-Feijoo J., Sampaoli J.R. A multicenter evaluation of ocular surface disease prevalence in patients with glaucoma. Clin. Ophthalmol. 2012;6:441-446. DOI: 10.2147/OPHT.S29158.

Сведения об авторах:

¹Анастасия Валерьевна Антонова — врач-офтальмолог; ORCID iD 0000-0002-2639-2765.

^{1,2}Вадим Петрович Николаенко — д.м.н., профессор кафедры оториноларингологии и офтальмологии, заместитель главного врача по офтальмологии; ORCID iD 0000-0002-6393-1289.

³Владимир Всеволодович Бржеский — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой офтальмологии; ORCID iD 0000-0001-7361-0270.

¹СПб ГБУЗ «ГМПБ № 2», 194354, Россия, г. Санкт-Петербург, Учебный пер., д. 5.

²ФГБОУ ВО СПбГУ, 199106, Россия, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9.

³ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, 194100, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2.

Контактная информация: Анастасия Валерьевна Антонова; e-mail: dr.antonova.av@gmail.com.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 30.07.2021.

About the authors:

¹Anastasiya V. Antonova — ophthalmologist; ORCID iD 0000-0002-2639-2765.

^{1,2}Vadim P. Nikolaenko — Dr. Sc. (Med.), professor of the Department of ENT Diseases & Ophthalmology, Deputy Head Doctor for Ophthalmology; ORCID iD 0000-0002-6393-1289.

³Vladimir V. Brzheskiy — Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Ophthalmology; ORCID iD 0000-0001-7361-0270.

¹City Multidisciplinary Hospital No. 2, 5, Uchebnyy lane, St. Petersburg, 194354, Russian Federation.

²St. Petersburg State University, 7/9, Universitetskaya emb., St. Petersburg, 199106, Russian Federation.

³St. Petersburg State Pediatric Medical University, 2, Litovskaya str., St. Petersburg, 194100, Russian Federation.

Contact information: Anastasiya V. Antonova, e-mail: dr.antonova.av@gmail.com.

Financial Disclosure: no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. There is no conflict of interests. Received 30.07.2021.

Аддитивный эффект бримонидина при максимальной медикаментозной терапии у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой

Д.А. Дорощев¹, В.П. Балухтина², М.В. Еськова¹, К.А. Ефимова¹, Е.В. Кирилик¹, К.О. Лукьянова¹

¹МАУЗ «ГКБ № 2», Челябинск, Россия

²ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, Челябинск, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценка аддитивного эффекта снижения внутриглазного давления (ВГД) бримонидином 0,2% для достижения давления цели при усилении максимального режима гипотензивной терапии первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ).

Материал и методы: в исследовании приняли участие 63 пациента (63 глаза) с развитой стадией ПОУГ и субкомпенсацией ВГД на фоне терапии аналогами простагландинов вместе с фиксированной комбинацией ингибитора карбоангидразы и бета-блокатора. Всем пациентам дополнительно был назначен бримонидин 0,2%. Через 1 мес. в зависимости от достигнутого уровня ВГД пациенты были разделены на 2 группы: 1-я группа — пациенты с достигнутым давлением цели, они остались под наблюдением; 2-я группа — пациенты с субкомпенсированным ВГД, им была проведена синустрабекуlectомия. Оценка ВГД проходила с использованием тонометра iCare и эластотонетрии.

Результаты исследования: через 1 мес. после назначения α_2 -адреномиметика в 1-й группе уровень истинного ВГД снизился до 14,0 (9,5; 17,0) мм рт. ст., а во 2-й группе — до 17,0 (13,0; 20,0) мм рт. ст. ($p < 0,05$). На заключительном этапе уровень истинного ВГД в обеих группах сохранялся в пределах целевых значений — 13,0 (11,0; 18,5) и 13,5 (9,7; 17,2) мм рт. ст. соответственно. Динамика ВГД, оцененная различными способами, имела существенные различия: по данным эластотонетрии в 1-й группе снижение составило 5,4% (-7,1%; 17,6%), а во 2-й — 20,7% (4,4%; 30,7%) ($p < 0,05$), по данным тонометра iCare снижение составило 8,3% (-11,8%; 28,6%) в 1-й группе и 33,3% (13,9%; 50,7%) во 2-й группе.

Заключение: проведенное исследование демонстрирует аддитивный эффект бримонидина 0,2% при усилении максимального режима гипотензивной терапии развитой стадии ПОУГ. При его назначении необходимо учитывать предполагаемый гипотензивный эффект — дополнительное снижение истинного ВГД на 8%, и, если это снижение не позволяет достичь целевого уровня, планировать оперативное вмешательство. Предпочтительнее проводить измерение тонометром iCare как более чувствительным к небольшим перепадам офтальмотонуса.

Ключевые слова: бримонидин 0,2%, максимальная гипотензивная терапия, тонометрия, эластотонетрия, глаукома, синустрабекуlectомия, аддитивный эффект, целевое давление, субкомпенсация.

Для цитирования: Дорощев Д.А., Балухтина В.П., Еськова М.В. и др. Аддитивный эффект бримонидина при максимальной медикаментозной терапии у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. Клиническая офтальмология. 2021;21(3):129–134. DOI: 10.32364/2311-7729-2021-21-3-129-134.

Additive effect of brimonidine in maximum tolerated medical therapy for primary open-angle glaucoma

D.A. Dorofeev¹, V.P. Balukhtina², M.V. Es'kova¹, K.A. Efimova¹, E.V. Kirilik¹, K.O. Luk'yanova¹

¹City Clinical Hospital No. 2, Polyclinic № 1, Chelyabinsk, Russian Federation

²South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

ABSTRACT

Aim: to evaluate additive IOP-lowering effect of brimonidine 0.2% to achieve target IOP via enhancing maximum tolerated medical therapy for primary open-angle glaucoma (POAG).

Patients and Methods: 63 patients (63 eyes) with advanced POAG and poorly controlled IOP who received prostaglandin analogs and a fixed-dose carbonic anhydrase inhibitor/beta-blocker combination were enrolled. All patients were additionally prescribed with brimonidine 0.2%. After a month, patients were divided into two groups based on achieved IOP level. In group 1, target IOP was achieved, and these patients were followed up. In group 2, target IOP was not achieved, and these patients underwent trabeculectomy. IOP was measured by elastotonometry and using the iCare tonometer.

Results: a month after prescribing α_2 agonist, true IOP level reduced to 14.0 (9.5; 17.0) mm Hg in group 1 and to 17.0 (13.0; 20.0) mm Hg in group 2. At the final visit, IOP levels were within target ranges in both groups, i.e., 13.0 (11.0; 18.5) mm Hg and 13.5 (9.7; 17.2) mm Hg, respectively. Meanwhile, changes in IOP measured by various methods were significantly different. IOP reduced by 5.4% (-7.1%; 17.6%) in group 1 and by 20.7% (4.4%; 30.7%) in group 2 ($p < 0.05$) as measured by elastotonometry and by 8.3% (-11.8%; 28.6%) in group 1 and by 33.3% (13.9%; 50.7%) in group 2 as measured by iCare tonometer.

Conclusions: *brimonidine 0.2% provides additional IOP reduction to enhance maximum tolerated medical therapy for advanced POAG. An estimated effect of brimonidine is a 8% reduction of IOP from the baseline. If target IOP is not achieved, a patient should be scheduled for surgery. IOP should be measured using the iCare tonometer since this device is more sensitive to minor IOP fluctuations.*

Keywords: *brimonidine 0.2%, maximum tolerated medical therapy for glaucoma, tonometry, elastotonometry, glaucoma, trabeculectomy, additive effect, target IOP.*

For citation: *Dorofeev D.A., Balukhtina V.P., Es'kova M.V. et al. Additive effect of brimonidine in maximum tolerated medical therapy for primary open-angle glaucoma. Russian Journal of Clinical Ophthalmology. 2021;21(3):129–134 (in Russ.). DOI: 10.32364/2311-7729-2021-21-3-129-134.*

ВВЕДЕНИЕ

За последние 10 лет отмечается рост выявляемости глаукомы на начальных стадиях. Так, в 2011 г., по данным Российского глаукомного общества, более чем в 60% случаев глаукома выявлялась на развитой и далеко зашедшей стадиях [1, 2], а в 2021 г., по данным тех же авторов, количество указанных стадий уменьшилось до 50% [3]. Считается, что в среднем на фоне проводимого лечения переход от одной стадии к другой занимает $4,0 \pm 3,2$ года [4]. Так, при начальной стадии глаукомы переход на следующую стадию происходит через 3,1–4,5 года, при развитой стадии — через 2,9–4,3 года, а при далеко зашедшей — через 1,8–3,5 года [5–10].

Выявление глаукомы на развитой и далеко зашедшей стадиях и быстрое прогрессирование глаукомного процесса часто требуют раннего назначения комбинированной терапии, уже на старте наблюдения [6], однако стабилизация глаукомного процесса не всегда зависит от выбранной тактики лечения, а зачастую обусловлена самой стадией заболевания, что, в свою очередь, определяет выбор агрессивной терапии и ранний переход к максимальной медикаментозной терапии.

Максимальная медикаментозная терапия (ММТ) — это терапия, подразумевающая использование трех и более классов местных гипотензивных агентов, что позволяет достичь максимального снижения ВГД при минимизации побочных эффектов и проблем, с соблюдением рекомендаций врача [11, 12]. Несмотря на то, что при отсутствии компенсации ВГД на 2-3-х препаратах рекомендуется рассмотреть вопрос о лазерном или хирургическом лечении, усиление ММТ 4-м препаратом является актуальным для ряда пациентов, которым проведение хирургического лечения невозможно по различным причинам (местные или общие противопоказания, эпидемиологическая обстановка в регионе и т. д.).

В качестве дополнительного гипотензивного агента зачастую используется бримонидин 0,2%. Это селективный α_2 -адреномиметик, который снижает ВГД за счет уменьшения продукции водянистой влаги и увеличения увеосклерального оттока [13]. По гипотензивной эффективности бримонидин 0,2% сопоставим с тимололом 0,5% [14]. К тому же в исследованиях на лабораторных животных было выявлено, что бримонидин обладает также нейрорепротивным действием [15].

Так как работ по исследованию эффективности добавления бримонидина в качестве 4-го препарата к ММТ практически нет [16], **целью нашего исследования** стала оценка аддитивного эффекта снижения ВГД бримонидином 0,2% для достижения давления цели при усилении максимального режима гипотензивной терапии первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В период с августа 2018 г. по май 2021 г. были обследованы 63 пациента (63 глаза), средний возраст которых

составлял 73,0 (64,5; 77,5) года, с развитой стадией ПОУГ. Исследование было проспективным открытым сравнительным в двух параллельных группах.

Критерии включения: развитая стадия ПОУГ; выявленная субкомпенсация ВГД на фоне гипотензивной терапии аналогами простагландинов вместе с фиксированной комбинацией ингибитора карбоангидразы и бета-блокатора; возраст на момент включения в исследование — от 45 до 89 лет; регион проживания — г. Челябинск; клиническая рефракция в диапазоне $\pm 3,0$ дптр и астигматизм $\pm 1,5$ дптр; толщина роговицы в центральной зоне не учитывалась.

Критерии исключения: любая иная форма глаукомы; помутнение оптических сред, препятствующее выполнению периметрических исследований с помощью стандартной автоматической периметрии; другие заболевания сетчатки (возрастная макулодистрофия, состояния после окклюзий сосудов сетчатки, диабетическая ретинопатия и ее осложнения; наличие в анамнезе осложненной оперативного лечения офтальмопатологии; травмы и заболевания органа зрения и его придаточного аппарата; другие общие заболевания, требующие гормональной терапии.

Все пациенты проходили офтальмологическое обследование, включающее визорефрактометрию, биомикроскопию, гониоскопию, тонометрию с помощью портативного офтальмологического тонометра iCare (Icare Finland Oy, Финляндия), эластотонometriю, статическую автоматическую компьютерную периметрию (Octopus 600, Haag-Streit International, Koeniz, Switzerland), оптическую когерентную томографию и пахиметрию на приборе Revo NX (Optopol Technology SA, Zawiercie, Poland).

На момент включения в исследование (визит 1) к имеющемуся режиму ММТ у всех пациентов добавлялся препарат группы α_2 -адреномиметиков — бримонидин 0,2%. Через 1 мес. пациенты приглашались повторно (визит 2), где после офтальмологического обследования по вышеуказанному плану оценивалась компенсация ВГД. В зависимости от степени снижения ВГД исследуемых делили на 2 группы: в 1-ю группу были включены пациенты, у которых удалось достичь целевого уровня ВГД; во 2-ю группу вошли пациенты с сохраняющейся субкомпенсацией, которым затем была выполнена синустрабекулэктомия (СТЭ). В сроки не ранее чем через 2 мес. от визита 2 пациентам назначалось заключительное обследование (визит 3).

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программного обеспечения R Core Team (2016). R: A language and environment for statistical computing (Vienna, Austria). Приводимые параметры (нормальность распределения проверяли с помощью теста Шапиро — Уилка, гомогенность дисперсии — с помощью теста Бартлетта) представлены в формате $Me (Q_{25\%}; Q_{75\%})$, где Me — медиана, $Q_{25\%}$ и $Q_{75\%}$ — квартили. При сравнении нескольких выборок использовали критерий Уилкоксона. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным меньше 0,05.

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов по группам**Table 1.** Clinical and demographic characteristics of patients

Критерий / Criteria	Группа 1 / Group 1 (n=39)	Группа 2 / Group 2 (n=24)
Возраст, лет / Age, years Me (Q25%; Q75%)	71,0 (65,0; 75,5)	75,0 (64,5; 80,0)
Анамнез, лет / Anamnesis, years Me (Q25%; Q75%)	5,7 (2,95; 11,5)	3,5 (2,6; 8,8)
Время контроля, лет / Follow-up, years Me (Q25%; Q75%)	0,1 (0,1; 0,35)	0,1 (0,1; 0,22)
Пол (ж/м) / Gender (F/M)	26/13	14/10
Глаз (ОД/ОС) / Eye (OD/OS)	20/19	8/16
ИОЛ (да/нет) / IOL (yes/no)	18/21	14/10
СТЭ (да/нет)* / Trabeculectomy (yes/no)*	16 (в анамнезе/prior)/23	24/0
Наследственность (да/нет) / Heredity (yes/no)	8/31	6/18
СД (да/нет) / Diabetes (yes/no)	4/35	2/22
ПЭС (да/нет) / XFS (yes/no)	25/14	11/13
ЦТР, мкм / CCT, μm	520 (502; 542)	516 (498; 541)
MD, дВ / Me (Q25%; Q75%)	-12,4 (-20,9; -6,0)	-9,45 (-13,5; -6,0)
PSD, дВ / Me (Q25%; Q75%)	7,2 (5,85; 8,2)	6,15 (3,3; 7,7)
СНВС, мкм / RNFL, μm Me (Q25%; Q75%)	68,0 (62,0; 75,0)	67,5 (59,0; 79,0)

Примечание. ИОЛ — интраокулярная линза, СД — сахарный диабет, ПЭС — псевдоэкзофолиативный синдром, ЦТР — центральная толщина роговицы, MD — среднее отклонение светочувствительности сетчатки, PSD — стандартное отклонение средней светочувствительности сетчатки, СНВС — слой нервных волокон сетчатки, * — межгрупповые различия достоверны ($p < 0,05$), по остальным указанным признакам уровень статистической значимости достигнут не был ($p > 0,05$).

Note. IOL, intraocular lens; XFS, exfoliation syndrome; CCT, central corneal thickness; MD, mean deviation; PSD, pattern standard deviation; RNFL, retinal nerve fiber layer. *, intergroup differences are significant ($p < 0.05$).

Таблица 2. Сравнительная оценка уровня ВГД по данным тонометра iCare и эластотонетрии**Table 2.** IOP levels measured using iCare tonometer or by elastotonometry

Номер визита No. of visit	Метод измерения ВГД Method of IOP measurement	Уровень ВГД, мм рт. ст. / p-value при внутригрупповом сравнении IOP, mm Hg / p (intragroup comparison)		p-value при межгрупповом сравнении p (intergroup comparison)
		Группа 1 Group 1 (n=39)	Группа 2 Group 2 (n=24)	
V1	P ₀	17,0 (12,0; 19,0)	19,5 (15,8; 23,5)	p < 0,05
	P ₅	18,5 (16,2; 21,2)	19,0 (17,2; 21,0)	p > 0,05
	P ₁₀	23,5 (21,2; 26,5)	24,2 (22,5; 27,9)	p > 0,05
	P ₁₅	28,5 (26,2; 30,5)	28,5 (26,4; 32,2)	p > 0,05
V2	P ₀	14,0 (9,5; 17,0) / p_{V2-V1}=0,007	17,0 (13,0; 20,0) / p_{V2-V1}=0,05	p < 0,05
	P ₅	17,5 (16,0; 19,5) / p _{V2-V1} =0,03	18,2 (16,0; 21,0) / p _{V2-V1} =0,3	p > 0,05
	P ₁₀	21,5 (20,0; 24,2) / p_{V2-V1}=0,0003	23,8 (21,4; 25,1) / p_{V2-V1}=0,5	p < 0,05
	P ₁₅	27,0 (25,0; 28,5) / p _{V2-V1} =0,009	27,2 (26,0; 30,1) / p _{V2-V1} =0,3	p > 0,05
V3	P ₀	13,0 (11,0; 18,5) / p _{V3-V2} =0,2	13,5 (9,7; 17,2) / p _{V3-V2} =0,01	p > 0,05
	P ₅	17,0 (15,0; 19,2) / p _{V3-V2} =0,9	16,0 (14,2; 19,7) / p _{V3-V2} =0,1	p > 0,05
	P ₁₀	21,5 (20,0; 24,5) / p _{V3-V2} =0,2	20,5 (18,5; 23,6) / p _{V3-V2} =0,02	p > 0,05
	P ₁₅	26,5 (24,7; 30,0) / p _{V3-V2} =0,5	26,5 (24,7; 29,1) / p _{V3-V2} =0,2	p > 0,05

Примечание. P₀ — уровень офтальмотонуса, измеренный тонометром iCare, P_{5/10/15} — уровень офтальмотонуса по данным эластотонетрии (5/10/15 г).

Note. P₀, IOP measured using iCare tonometer; P_{5/10/15}, IOP measured by elastotonometry (5/10/15 g).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Клинико-демографическая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в таблице 1.

Общая продолжительность наблюдения за пациентами составила 0,2 (0,1; 0,65) года. Напряженная эпидемиологическая обстановка в регионе не позволила провести

заключительный визит в фиксированные сроки, в связи с чем длительность наблюдения пациентов варьировала: в 1-й группе она составила 0,1 (0,1; 0,5) года, во 2-й — 0,4 (0,17; 0,7) года ($p > 0,05$).

После разделения пациентов на группы стало возможным оценить ретроспективно средний по обеим группам

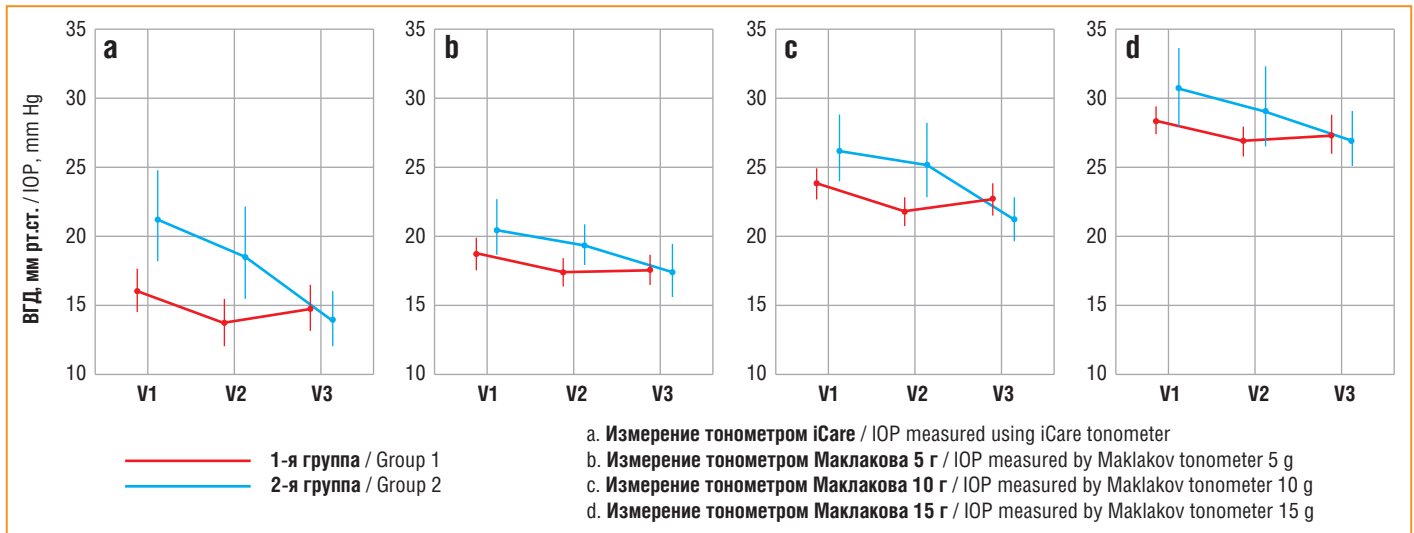


Рис. 1. Динамика уровня ВГД по данным тонометрии и эластотонетрии

Fig. 1. Changes in IOP levels measured by tonometry and elastometry

уровень ВГД на визите 1: у пациентов группы оперативного лечения уровень офтальмотонуса оказался значимо выше, чем в группе консервативного лечения, но только по данным тонометра iCare (табл. 2).

Через 1 мес. после усиления гипотензивного режима бримонидином 0,2% в обеих группах наблюдалось статистически значимое снижение офтальмотонуса: по данным всех тонометров в группе консервативного лечения и только по данным тонометра iCare в группе оперативного лечения (см. табл. 2).

На заключительном обследовании у пациентов 1-й группы отмечалось сохранение достигнутого уровня истинного ВГД в пределах целевых значений, значимых различий с показателями ВГД, полученными на визите 2, выявлено не было. У пациентов же 2-й группы отмечалось статистически значимое снижение ВГД в сравнении с показателями на визите 2 по данным тонометров iCare и Маклакова 10 г (см. табл. 2).

Сравнительный анализ показателей офтальмотонуса в течение всего периода наблюдения наглядно отражает схожую динамику по данным использованных методов измерения ВГД (рис. 1). В обеих группах был достигнут целевой уровень ВГД с сопоставимыми показателями. Однако были выявлены значимые межгрупповые различия в итоговом проценте снижения офтальмотонуса: в 1-й группе снижение ВГД по усредненным для всех тонометров данным составило 5,4% (-7,1%; 17,6%), а во 2-й — 20,7% (4,4%; 30,7%) ($p < 0,05$). Различия по данным только тонометра iCare были наиболее выраженными и составили 8,3% (-11,8%; 28,6%) для группы консервативного лечения и 33,3% (13,9%; 50,7%) для группы оперативного лечения. В группе 1 через 1 мес. применения бримонидина среднее P_0 снизилось с $16,1 \pm 5,0$ до $13,8 \pm 5,7$ мм рт. ст., т. е. на 14,3%, что является хорошим результатом для 4-го гипотензивного препарата.

На сегодняшний день проведен целый ряд исследований, посвященных оценке гипотензивной эффективности бримонидина 0,2%. Так, эффективность монотерапии бримонидином 0,2% для снижения ВГД, по данным метаанализа 24-часового контроля уровня офтальмотонуса, проведенного Stewart et al. еще в 2007 г., составляет 14% [17]. В свою очередь, по данным Zimmerman et al., которые упоминаются в публикации, посвященной ММТ, гипотензивная эффективность латанопроста при его добавлении для

усиления ММТ в качестве четвертого гипотензивного агента не превышает 1–2 мм рт. ст. [11]. При этом в исследовании Schwartzberg и Buys при назначении бримонидина 0,2% пациентам с максимальным режимом гипотензивной терапии офтальмотонус снижался в среднем на 20%, около 50% пациентов продолжали терапию через 9 мес. при хорошей переносимости препарата [16]. В нашем же исследовании у пациентов с субкомпенсированным офтальмотонусом на ММТ дополнительное назначение бримонидина 0,2% дало снижение уровня истинного ВГД на 8,3%. Вероятным объяснением такой разной гипотензивной эффективности максимального медикаментозного режима гипотензивной терапии в нашем исследовании и по данным Schwartzberg и Buys является характер отбора пациентов.

Разница между показателями офтальмотонуса, полученными разными методами тонометрии, обусловлена особенностями взаимодействия тонометров с биомеханическими свойствами фиброзной оболочки глаза. Это объясняет полученную в процессе измерения разницу в проценте снижения офтальмотонуса по данным тонометра iCare и эластотонетрии [16]. В нашем исследовании средние значения ВГД, измеренного тонометром Маклакова (10 г), были не менее 20,5 (18,5; 23,6) мм рт. ст., а при измерении ВГД тонометром iCare среднее значение составило 13,0 (11,0; 18,5). Меньшая разница в динамике офтальмотонуса в послеоперационном периоде по данным эластотонетрии, вероятнее всего, обусловлена ограничением метода тонометрии по Маклакову, которое выражается в том, что идентифицировать офтальмотонус меньше 20 мм рт. ст. таким методом у большого числа пациентов невозможно (это можно увидеть на примере многоцентровых исследований). Так, по данным многочисленных исследований группы «Научный авангард», в клинической практике крайне редко фиксируются значения среднего уровня офтальмотонуса по данным тонометрии по Маклакову (10 г) менее 20 мм рт. ст. [7–10, 18–34].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование демонстрирует аддитивный эффект бримонидина 0,2% при усилении максимально-го режима гипотензивной терапии развитой стадии ПОУГ.

При достижении целевого уровня ВГД в раннем периоде аддитивной терапии отмечается стойкое сохранение достигнутого результата. Если аддитивный эффект бримонидина 0,2% недостаточен, проведение дополнительно антиглаукомной операции позволяет снизить офтальмотонус до целевого уровня. При этом получаемые показатели ВГД сопоставимы в обоих случаях ($p > 0,05$).

Таким образом, при добавлении к ММТ 4-го гипотензивного препарата — бримонидина 0,2% необходимо учитывать предполагаемый гипотензивный эффект — дополнительное снижение истинного ВГД в среднем на 8%, и, если это снижение не позволяет достичь целевого уровня, планировать оперативное вмешательство. При терапии субкомпенсированного ВГД у пациентов на ММТ предпочтительнее проводить измерение тонометром iCare как более чувствительным к небольшим перепадам офтальмотонуса.

Литература

- Егоров Е.А., Куроедов А.В. Отдельные клинико-эпидемиологические характеристики глаукомы в странах СНГ и Грузии. Результаты многоцентрового открытого ретроспективного исследования (часть 1). РМЖ. Клиническая офтальмология. 2011;12(3):97–100.
- Егоров Е.А., Куроедов А.В. Отдельные клинико-эпидемиологические характеристики глаукомы в странах СНГ и Грузии. Результаты многоцентрового открытого ретроспективного исследования (часть 2). РМЖ. Клиническая офтальмология. 2011;12(1):13–22.
- Куроедов А.В., Мовсисян А.Б., Егоров Е.А. и др. Профиль пациентов с первичной открытоугольной глаукомой в Российской Федерации (предварительные результаты многоцентрового популяционного исследования). Часть 1. Национальный журнал глаукома. 2021;20(1):3–15. DOI: 10.25700/NJG.2021.01.01.
- Абышева Л.Д., Авдеев Р.В., Александров А.С. и др. Многоцентровое исследование по изучению показателей офтальмотонуса у пациентов с продвинутой стадиями первичной открытоугольной глаукомы на фоне проводимого лечения. Офтальмологические ведомости. 2015;8(1):43–60.
- Нероев В.В., Киселева О.А., Бессмертный А.М. Основные результаты мультицентрового исследования эпидемиологических особенностей первичной открытоугольной глаукомы в Российской Федерации. Российский офтальмологический журнал. 2013;6(3):4–7.
- Куроедов А.В., Брежнев А.Ю., Ловпаче Д.Н. и др. Целесообразность применения дифференцированных («ступенчатых») стартовых подходов к лечению больных с разными стадиями глаукомы. Национальный журнал глаукома. 2018;17(4):25–54. DOI: 10.25700/NJG.2018.04.03.
- Городничий В.В., Дорофеев Д.А., Завадский П.Ч. и др. Факторы риска, патогенные факторы развития и прогрессирования глаукомы по результатам многоцентрового исследования Российского глаукомного общества. Медико-биологические проблемы жизнедеятельности. 2012;8(2):57–69.
- Авдеев Р.В., Александров А.С., Басинский А.С. и др. Клинико-эпидемиологическое исследование факторов риска развития и прогрессирования глаукомы. Российский офтальмологический журнал. 2013;6(3):4–11.
- Абышева Л.Д., Авдеев Р.В., Александров А.С. и др. Оптимальные характеристики верхней границы офтальмотонуса у пациентов с развитой стадией первичной открытоугольной глаукомы с точки зрения доказательной медицины. РМЖ. Клиническая офтальмология. 2015;15(3):111–123.
- Куроедов А.В., Абышева Л.Д., Александров А.С. и др. Тактика ведения пациентов с первичной открытоугольной глаукомой на практике: варианты медикаментозного, лазерного и хирургического лечения. Медико-биологические проблемы жизнедеятельности. 2016;15(1):170–185.
- Zimmerman T.J. Maximal Medical Therapy for Glaucoma. Arch Ophthalmol. 1997;115(12):1579. DOI: 10.1001/archophth.1997.01100160749014.
- Fechtner R.D., Singh K. Maximal Glaucoma Therapy. J Glaucoma. 2001;10(1):73–75. DOI: 10.1097/00061198-200110001-00026.
- Toris C.B., Gleason M.L., Camras C.B., Yablonski M.E. Effects of Brimonidine on Aqueous Humor Dynamics in Human Eyes. Arch Ophthalmol. 1995;113(12):1514–1517. DOI: 10.1001/archophth.1995.01100210044006.
- Schuman J.S. Clinical experience with brimonidine 0.2% and timolol 0.5% in glaucoma and ocular hypertension. Surv Ophthalmol. 1996;41(1):27–37. DOI: 10.1016/S0039-6257(96)82029-7.
- Cantor L.B., Burke J. Brimonidine. Expert Opin Investig Drugs. 1997;6(8):1063–1083. DOI: 10.1517/13543784.6.8.1063.
- Schwartzberg G.W., Buys Y.M. Efficacy of brimonidine 0.2% as adjunctive therapy for patients with glaucoma inadequately controlled with otherwise maximal medical therapy. Ophthalmology. 1999;106(8):1616–1620. DOI: 10.1016/S0161-6420(99)90461-X.
- Stewart W.C., Konstas A.G.P., Nelson L.A., Krufft B. Meta-analysis of 24-hour intraocular pressure studies evaluating the efficacy of glaucoma medicines. Ophthalmology. 2008;115(7):1117–1122. DOI: 10.1016/j.ophtha.2007.10.004.
- Куроедов А.В., Абышева Л.Д., Авдеев Р.В. и др. Уровни внутриглазного давления при различном местном гипотензивном лечении при первичной открытоугольной глаукоме (многоцентровое исследование). Офтальмология. Восточная Европа. 2016;28(1):27–42.
- Абышева Л.Д., Авдеев Р.В., Александров А.С. и др. Многоцентровое исследование по изучению показателей офтальмотонуса у пациентов с продвинутой стадиями первичной открытоугольной глаукомы на фоне проводимого лечения. Новости глаукомы. 2016;37(1):72–81.
- Куроедов А.В., Абышева Л.Д., Авдеев Р.В. и др. Результаты изучения соотношения эффективности и стоимости затрат при применении местной гипотензивной терапии у пациентов с развитой и далеко зашедшей стадиями первичной открытоугольной глаукомы (многоцентровое исследование). Новости глаукомы. 2016;37(1):123–132.
- Авдеев Р.В., Басинский А.С., Блюм Е.А. и др. Клинико-математическая модель первичной открытоугольной глаукомы манифестирования и исходы. Новости глаукомы. 2015;33(1):55–63.
- Корнеева А.В., Куроедов А.В., Завадский П.Ч. и др. Приверженность гипотензивной терапии при глаукоме: мнение пациентов о ключевых факторах низкой степени комплаенса. Результаты многоцентрового интерактивного научно-аналитического исследования. Национальный журнал глаукома. 2020;19(3):12–21. DOI: 10.25700/NJG.2020.03.02.
- Авдеев Р.В., Бакунина Н.А., Басинский А.С. и др. Менеджмент прогрессирующей глаукомы. Национальный журнал глаукома. 2019;18(1):45–58. DOI: 10.25700/NJG.2019.01.07.
- Абышева Л.Д., Александров А.С., Арапиев М.У. и др. Оптимизация лечебно-диагностического процесса у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. Национальный журнал глаукома. 2016;15(2):19–35.
- Гусаревич А.А., Завадский П.Ч., Куроедов А.В. и др. Актуальность выбора монотерапии аналогами простагландинов/простаимидов на старте лечения впервые выявленной глаукомы (результаты многоцентрового исследования). Национальный журнал глаукома. 2020;19(3):43–57. DOI: 10.25700/NJG.2020.03.05.
- Авдеев Р.В., Александров А.С., Бакунина Н.А. и др. Сопоставление режимов лечения больных первичной открытоугольной глаукомой с характеристиками прогрессирования заболевания. Часть 2. Эффективность инициальных режимов гипотензивного лечения. Национальный журнал глаукома. 2018;17(2):65–83. DOI: 10.25700/NJG.2018.02.07.
- Авдеев Р.В., Александров А.С., Бакунина Н.А. и др. Сопоставление режимов лечения больных первичной открытоугольной глаукомой с характеристиками прогрессирования заболевания. Часть 1. Состояние показателей офтальмотонуса. Национальный журнал глаукома. 2018;17(1):14–29. DOI: 10.25700/NJG.2018.01.02.
- Авдеев Р.В., Александров А.С., Басинский А.С. и др. Оценка клинико-инструментальных данных исследования органа зрения у больных первичной открытоугольной глаукомой и макулодистрофией. Медицинский вестник Башкортостана. 2014;9(2):24–28.
- Авдеев Р.В., Александров А.С., Басинский А.С. и др. Клиническое многоцентровое исследование эффективности синусотрабекулэктомии. Глаукома. Журнал НИИ ГБ РАМН. 2013;(2):53–60.
- Абышева Л.Д., Авдеев Р.В., Александров А.С. и др. Результаты многоцентрового исследования по изучению стоимости и «стоимости-эффективности» лечения пациентов с глаукомой. X Съезд офтальмологов России. 2015:34.
- Авдеев Р.В., Александров А.С., Бакунина Н.А. и др. Моделирование продолжительности сроков заболевания и возраста пациентов с разными стадиями первичной открытоугольной глаукомы. Точка зрения Восток — Запад. 2014;(1):94–95.
- Куроедов А.В., Абышева Л.Д., Авдеев Р.В. и др. Результаты изучения соотношения эффективности и стоимости затрат при применении местной гипотензивной терапии у пациентов с развитой и далеко зашедшей стадиями первичной открытоугольной глаукомы (многоцентровое исследование). Российский офтальмологический журнал. 2015;8(3):10–22.
- Куроедов А.В., Абышева Л.Д., Авдеев Р.В. и др. Показатели офтальмотонуса на фоне различных схем местной гипотензивной терапии у больных с первичной открытоугольной глаукомой (многоцентровое исследование). Проблемы здоровья и экологии. 2015;44(2):23–32.
- Куроедов А.В., Абышева Л.Д., Авдеев Р.В. и др. Эффективность и затраты на местную гипотензивную терапию у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой в странах СНГ. Проблемы здоровья и экологии. 2015;43(1):28–38.

References

- Egorov E.A., Kuroyedov A.V. Clinical and epidemiological characteristics of glaucoma in CIS and Georgia. Results of multicenter retrospective trial (part 1). Russian Journal of Clinical Ophthalmology. 2011;12(3):97–100 (in Russ.).
- Egorov E.A., Kuroyedov A.V. Clinical and epidemiological characteristics of glaucoma in CIS and Georgia. Results of multicenter opened retrospective trial (part 2). Russian Journal of Clinical Ophthalmology. 2011;12(1):13–22 (in Russ.).
- Kuroyedov A.V., Movsisyan A.B., Egorov E.A. et al. The profile of patients with primary open-angle glaucoma in the Russian Federation (preliminary results of a multicenter population-based study). Part 1. National Journal of Glaucoma. 2021;20(1):3–15 (in Russ.). DOI: 10.25700/NJG.2021.01.01.
- Abyshva L.D., Avdeev R.V., Aleksandrov A.S. et al. Multicenter study of intraocular pressure level in patients with moderate and advanced primary open-angle glaucoma on treatment. Ophthalmology Journal. 2015;8(1):43–60 (in Russ.).

5. Neroev V.V., Kiseleva O.A., Bessmertny A.M. The Main Results of a Multicenter Study of Epidemiological Features of Primary Open-Angle Glaucoma in the Russian Federation. *Russian Ophthalmological Journal*. 2013;6(3):4–7 (in Russ.).
6. Kuroyedov A.V., Brezhnev A. Yu., Lovpache J.N. et al. The feasibility of adopting «stepwise» initial approaches in treatment of patients with different stages of glaucoma. *National Journal of Glaucoma*. 2018;17(4):25–54 (in Russ.). DOI: 10.25700/NJG.2018.04.03.
7. Gorodnichii V.V., Dorofeev D.A., Zavadskii P.C. et al. Risk factors, pathogenic factors in progression of glaucoma by results of multicenter study of Russian glaucoma society. Medical and biological problems of life activity. 2012;8(2):57–69 (in Russ.).
8. Avdeev R.V., Alexandrov A.S., Basinsky A.S. et al. A Clinical and Epidemiological Study of Risk Factors of Glaucoma Development and Progression. *Russian Ophthalmological Journal*. 2013;6(3):4–11 (in Russ.).
9. Abysheva L.D., Avdeev R.V., Aleksandrov A.S. et al. Safety characteristics of the established optimal values of the intraocular pressure upper limit in patients with advanced primary open-angle glaucoma in terms of evidence-based medicine. *Russian Journal of Clinical Ophthalmology*. 2015;15(3):111–123 (in Russ.).
10. Kuroyedov A.V., Abysheva L.D., Aleksandrov A.S. et al. Management of primary open-angle glaucoma in practice: variants of medical, laser and surgical treatment. Medical and biological problems of life activity. 2016;15(1):170–185 (in Russ.).
11. Zimmerman T.J. Maximal Medical Therapy for Glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 1997;115(12):1579. DOI: 10.1001/archophth.1997.01100160749014.
12. Fechtner R.D., Singh K. Maximal Glaucoma Therapy. *J Glaucoma*. 2001;10(1):73–75. DOI: 10.1097/00061198-200110001-00026.
13. Toris C.B., Gleason M.L., Camras C.B., Yablonski M.E. Effects of Brimonidine on Aqueous Humor Dynamics in Human Eyes. *Arch Ophthalmol*. 1995;113(12):1514–1517. DOI: 10.1001/archophth.1995.01100120044006.
14. Schuman J.S. Clinical experience with brimonidine 0.2% and timolol 0.5% in glaucoma and ocular hypertension. *Surv Ophthalmol*. 1996;41(1):27–37. DOI: 10.1016/S0039-6257(96)82029-7.
15. Cantor L.B., Burke J. Brimonidine. *Expert Opin Investig Drugs*. 1997;6(8):1063–1083. DOI: 10.1517/13543784.6.8.1063.
16. Schwartzberg G.W., Buys Y.M. Efficacy of brimonidine 0.2% as adjunctive therapy for patients with glaucoma inadequately controlled with otherwise maximal medical therapy. *Ophthalmology*. 1999;106(8):1616–1620. DOI: 10.1016/S0161-6420(99)90461-X.
17. Stewart W.C., Konstas A.G.P., Nelson L.A., Krufft B. Meta-analysis of 24-hour intraocular pressure studies evaluating the efficacy of glaucoma medicines. *Ophthalmology*. 2008;115(7):1117–1122. DOI: 10.1016/j.ophtha.2007.10.004.
18. Kuroyedov A.V., Abysheva L.D., Avdeev R.V. et al. Intraocular pressure level in various local antihypertensive therapy in primary open-angle glaucoma (multicenter study). *Ophthalmology*. Eastern Europe. 2016;28(1):27–42 (in Russ.).
19. Abysheva L.D., Avdeev R.V., Alexandrov A.S. et al. Multicenter study of intraocular pressure level in patients with moderate and advanced primary open-angle glaucoma on treatment. *Glaucoma News*. 2016;37(1):72–81 (in Russ.).
20. Kuroyedov A.V., Abysheva L.D., Avdeev R.V. et al. Cost-effectiveness medical IOP-lowering treatment study in patients with moderate and advanced primary-open glaucoma (multicenter study). *Glaucoma News*. 2016;37(1):123–132 (in Russ.).
21. Avdeev R.V., Basinsky A.S., Blyum E.A. et al. Clinical and mathematical model of primary open-angle glaucoma, manifestation and outcomes. *Glaucoma News*. 2015;33(1):55–63 (in Russ.).
22. Korneeva A.V., Kuroyedov A.V., Zavadsky P. Ch. Adherence to glaucoma hypotensive therapy: patients' opinions on key factors of low compliance. Analytical multi-central study results. *National Journal of Glaucoma*. 2020;19(3):12–21 (in Russ.). DOI: 10.25700/NJG.2020.03.02.
23. Avdeev R.V., Bakunina N.A., Basinsky A.S. et al. Management of glaucoma progression. *National Journal of Glaucoma*. 2019;18(1):45–58 (in Russ.). DOI: 10.25700/NJG.2019.01.07.
24. Abysheva L.D., Aleksandrov A.S., Arapiev M.U. Optimization of diagnosis and treatment options in primary open-angle glaucoma patients. *National Journal of Glaucoma*. 2016;15(2):19–35 (in Russ.).
25. Gusarevich A.A., Zavadsky P. Ch., Kuroyedov A.V. The correct choice of monotherapy with prostaglandin analogues/prostamides at the start of treatment for newly diagnosed glaucoma (results of a multicenter study). *National Journal of Glaucoma*. 2020;19(3):43–57 (in Russ.). DOI: 10.25700/NJG.2020.03.05.
26. Avdeev R.V., Aleksandrov A.S., Bakunina N.A. et al. Comparison of treatment regimens for patients with primary open-angle glaucoma with the characteristics of disease progression. Part 2. The efficacy of initial antihypertensive treatment regimens. *National Journal of Glaucoma*. 2018;17(2):65–83 (in Russ.). DOI: 10.25700/NJG.2018.02.07.
27. Avdeev R.V., Aleksandrov A.S., Bakunina N.A. et al. Comparison of treatment regimens for patients with primary open-angle glaucoma with signs of disease progression. Part 1. IOP levels. *National Journal of Glaucoma*. 2018;17(1):14–29 (in Russ.). DOI: 10.25700/NJG.2018.01.02.
28. Avdeev R.V., Aleksandrov A.S., Basinsky A.S. et al. Evaluation of clinical and instrumental data of eyes examination in patients with primary open-angle glaucoma and macular degeneration. *Bashkortostan medical journal*. 2014;9(2):24–28 (in Russ.).
29. Avdeev R.V., Aleksandrov A.S., Basinsky A.S. Clinical multicenter study of trabeculectomy efficacy. *Glaucoma. Journal of Research Institute GB RAMS*. 2013;2(2):53–60 (in Russ.).
30. Abysheva L.D., Avdeev R.V., Aleksandrov A.S. et al. Results of a multicenter study examining the cost and «cost-effectiveness» of treatment of patients with glaucoma. *X Congress of ophthalmologists of Russia*. 2015:34 (in Russ.).
31. Avdeev R.V., Aleksandrov A.S., Bakunina N.A. et al. Modeling the duration of the disease and age with different stages of primary open-angle glaucoma. *Point of view. East — West*. 2014;(1):94–95 (in Russ.).
32. Kuroyedov A.V., Abysheva L.D., Avdeev R.V. et al. Cost/effectiveness ratio of local hypotensive treatment of patients with moderate and advanced primary open-angle glaucoma (a multicenter study). *Russian Ophthalmological Journal*. 2015;8(3):10–22 (in Russ.).
33. Kuroyedov A.V., Abysheva L.D., Avdeev R.V. et al. The parameters of intraocular pressure related to different schemes of local hypertensive therapy in patients with primary open-angle glaucoma (multicenter study). *Health and ecology issues*. 2015;44(2):23–32 (in Russ.).
34. Kuroyedov A.V., Abysheva L.D., Avdeev R.V. The efficiency and cost of local hypotensive therapy in patients with primary open-angle glaucoma in CIS. *Health and ecology issues*. 2015;43(1):28–38 (in Russ.).

Сведения об авторах:

¹Дорофеев Дмитрий Александрович — врач-офтальмолог; ORCID iD 0000-0003-3352-8170.

²Балухтина Виолетта Петровна — студентка; ORCID iD 0000-0001-7986-9726.

¹Еськова Марина Владиславовна — оператор ОКТ; ORCID iD 0000-0001-8321-276X.

¹Ефимова Ксения Алексеевна — оператор ОКТ, ORCID iD 0000-0001-6492-7743.

¹Кирилик Елена Викторовна — врач-офтальмолог; ORCID iD 0000-0002-0189-9586.

¹Лукьянова Ксения Олеговна — врач-офтальмолог; ORCID iD 0000-0002-6781-3343.

¹МАУЗ «ГКБ № 2». 454090, Россия, г. Челябинск, ул. Рос-сийская, д. 200.

²ФГБОУ ВО ЮУГМУ. 454092, Россия, г. Челябинск, ул. Во-ровского, д. 64.

Контактная информация: Дорофеев Дмитрий Александрович, e-mail: dimmm.83@mail.ru.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 15.06.2021.

About the authors:

¹Dmitry A. Dorofeev — ophthalmologist; ORCID iD 0000-0003-3352-8170.

²Violetta P. Balukhtina — student; ORCID iD 0000-0001-7986-9726.

¹Marina V. Es'kova — OCT operator; ORCID iD 0000-0001-8321-276X.

¹Kseniya A. Efimova — OCT operator; ORCID iD 0000-0001-6492-7743.

¹Elena V. Kirilic — ophthalmologist; ORCID iD 0000-0002-0189-9586.

¹Kseniya O. Luk'yanova — ophthalmologist; ORCID iD 0000-0002-6781-3343.

¹City Clinical Hospital No. 2, Polyclinic № 1; 200, Rossiiskaya St., Chelyabinsk, 454090, Russian Federation.

²South Ural State Medical University; 64, Vorovskiy str., Chelyabinsk, 454092, Russian Federation.

Contact information: Dmitry A. Dorofeev, e-mail: dimmm.83@mail.ru.

Financial Disclosure: no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. There is no conflict of interests. Received 15.06.2021.

Разработка комплексной программы профилактики и лечения аномалий рефракции у детей школьного возраста

Т.К. Ботабекова¹, Н.А. Алдашева², В.Р. Абдуллина¹, И.С. Степанова¹,
Б.И. Исерепова², Ж.С. Искакбаева²

¹НУО «Казахстанско-Российский медицинский университет», Алматы, Республика Казахстан

²Казахстанский НИИ ГБ, Алматы, Республика Казахстан

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: разработка комплексной программы по профилактике и лечению аномалий рефракции у детей школьного возраста.

Материал и методы: было обследовано 1760 учащихся младшего, среднего и старшего звена 8 школ г. Алматы, из них 1302 — из гимназических школ, 458 — из общеобразовательной и спортивной школы-интерната. На I этапе проводили профосмотр, II этап включал в себя дистантный скрининг в интерактивном режиме преподавателями, на III этапе проводилось расширенное офтальмологическое обследование школьников, у которых было выявлено снижение остроты зрения (ОЗ). Проводился сравнительный анализ эффективности выявления нарушений зрения у школьников методами профосмотра и дистантного компьютерного скрининга. Определялись основные индикаторы для мониторинга нарушений зрения у школьников.

Была разработана «Программа профилактики развития и прогрессирования аномалий рефракции у школьников», для оценки эффективности которой были обследованы в динамике 140 учащихся общеобразовательных школ с выявленными аномалиями рефракции и 1302 учащихся гимназических школ (с аномалиями рефракции и с риском их развития). Для проведения сравнительной оценки влияния полной очковой и контактной коррекции на качество жизни был отобран 31 школьник с аномалиями рефракции в возрасте от 12 до 17 лет.

Результаты исследования: частота сниженной ОЗ составила 28,4% у учащихся общеобразовательной школы и 31,3% — у учащихся гимназических школ. Основной причиной была миопия: 46,9% и 65,4% соответственно. Отмечена тенденция к увеличению доли миопии по мере перехода учащихся в старшие классы. Второе место занимают нарушения аккомодации: в общеобразовательной школе — 48,5%, в школах-гимназиях — 29,7%. Время, затраченное при дистантном скрининге, в 2 раза меньше, чем при проведении профосмотра. Основными индикаторами мониторинга нарушений зрения у школьников являются визометрия, определение рефракции (при мидриазае), определение запаса относительной аккомодации и ПЗО по данным УЗИ. Показатели общего состояния здоровья были снижены в 33% случаев у пациентов с очковой коррекцией, в 15% случаев — у пациентов с контактной коррекцией.

Ключевые слова: аномалии рефракции, миопия, аккомодация, школьник, дистантное скрининговое обследование, профилактика, контактная коррекция.

Для цитирования: Ботабекова Т.К., Алдашева Н.А., Абдуллина В.Р. и др. Разработка комплексной программы профилактики и лечения аномалий рефракции у детей школьного возраста. Клиническая офтальмология. 2021;21(3):135–142. DOI: 10.32364/2311-7729-2021-21-3-135-142.

Complex program for the prevention of the development and progression of refractive errors in school year children

T.K. Botabekova¹, N.A. Aldasheva², V.R. Abdullina¹, I.S. Stepanova¹,
B.I. Iseropova², Zh.S. Iskakbaeva²

¹Kazakhstan-Russian Medical University, Almaty, Kazakhstan

²Kazakhstan Research Institute of Eye Diseases, Almaty, Kazakhstan

ABSTRACT

Aim: to develop a complex preventive and therapeutic program for refractive errors in school year children.

Patients and Methods: 1,760 pupils of elementary, secondary, and high school of eight schools of Almaty (1,302 pupils of gymnasiums and 458 pupils of general education schools and sport boarding school) were examined. The 1st step was a preventive screening. The 2nd step was a distant interactive screening by teachers. The 3rd step was an eye examination of schoolers with low vision. The efficacy of the detection of visual impairments in schoolers during preventive and distant computer screening was compared. In addition, significant indicators for visual impairment monitoring in schoolers were identified.

A "Program for the Prevention of the Development and Progression of Refractive Errors in Schoolchildren" was developed. To evaluate its efficacy, 140 pupils of general education schools with refractive errors and 1,302 pupils of gymnasiums with refractive errors or their high risk underwent eye examinations. In addition, to compare the effect of wearing glasses/contact lenses with full correction on the quality of life, 31 schoolers aged 12–17 with refractive errors were selected.

Results: the rate of visual impairments was 28.4% among the pupils of general education schools and 31.3% among the pupils of gymnasiums. The most common refractive error was myopia (46.9% and 65.4%, respectively). As children moved through their school carrier, the proportion

of myopia tended to increase. Accommodative dysfunction ranked second 48.5% and 29.7%, respectively). Time spent on distant screening was twice less compared to time spent on preventive screening. Visual acuity, cycloplegic refraction, reserves of relative accommodation, and axial length (measured by ultrasound) were indicators of visual impairments in children during monitoring. Poor general health was reported in 33% of children who wear glasses and 15% of children who wear contact lenses.

Keywords: refractive errors, myopia, accommodation, schoolchildren, distant screening, prevention, vision correction with contact lenses.

For citation: Botabekova T.K., Aldasheva N.A., Abdullina V.R. et al. Complex program for the prevention of the development and progression of refractive errors in school year children. *Russian Journal of Clinical Ophthalmology*. 2021;21(3):135–142 (in Russ.). DOI: 10.32364/2311-7729-2021-21-3-135-142.

ВВЕДЕНИЕ

Аномалии рефракции остаются одной из главных причин слабости зрения у детей и подростков. Одной из приоритетных проблем охраны зрения детей является миопия. Это связано с тем, что в общей нозологической структуре инвалидности по зрению у детей школьного возраста данная офтальмопатология занимает лидирующее место, составляя более 30% [1–5]. В России более 10% населения близоруки, в то время как в США и Европе таких пациентов более 25%, а в странах Азии этот показатель достигает 80% [1, 2]. Некорригированная миопия создает трудности при выполнении зрительной работы, снижает профессиональную адаптацию и ухудшает качество жизни [3, 4]. Близорукость, приобретенная в школьном возрасте, встречается наиболее часто [6].

Решающее значение в развитии миопии у детей школьного возраста имеет зрительная работа на близком расстоянии, особенно при неблагоприятных гигиенических условиях, отягощенной наследственностью и слабости аккомодации [4]. Увеличению распространенности этой группы заболеваний у школьников способствует также интенсификация информационного обеспечения образовательного процесса, сопровождающаяся дополнительными зрительными нагрузками [7].

Заболевание у ребенка чаще всего начинается в 7 лет. Именно в это время у ребенка наблюдается заметное снижение зрения. Следующий скачок развития миопии у ребенка обычно происходит в 12–13 лет, а потом — в 17–18 лет [8–10]. При этом в исследованиях установлено, что школьники с аметропиями, включающими в себя сложный и смешанный астигматизм, анизометропию и неправильную коррекцию нарушений рефракции, чаще страдают головными болями [11]. Результаты слепого сравнительного исследования, в котором изучалась связь 4 видов нарушения рефракции (сферические аномалии рефракции, астигматизм, анизометропия и некорригированные аметропии) с мигренью, указывают на то, что люди, которые испытывают мигренеподобные приступы головной боли, должны регулярно посещать оптометриста или офтальмолога, чтобы убедиться, что их нарушения рефракции скорректированы должным образом. Авторы выявили более высокую степень астигматизма у пациентов с мигренью [12].

Постоянный мониторинг зрительных функций лучше всего выполнять во время проведения школьных занятий. С целью непрерывного наблюдения и своевременной диагностики этой патологии предложено несколько методов дистантного скрининга [13]. Методики просты и доступны для выполнения преподавателями школьных дисциплин. При этом расшифровку полученных данных проводят врачи-офтальмологи. Мониторинг не занимает много времени, не отвлекает школьников от процесса обуче-

ния. Существенным направлением научных исследований является разработка профилактических мероприятий по предупреждению развития аномалий рефракции у современных школьников.

В связи с этим изучение частоты аномалий рефракции среди школьников, обучающихся по общеобразовательным и инновационным программам, анализ факторов, формирующих нарушение зрения, и разработка программ профилактики развития и прогрессирования аномалий рефракции являются приоритетным направлением развития здравоохранения.

Цель настоящего исследования: разработка комплексной программы профилактики и лечения аномалий рефракции у детей школьного возраста. Были сформулированы следующие задачи:

1. Изучить частоту и структуру аномалий рефракции у школьников младшего, среднего и старшего звена общеобразовательной школы, школ-гимназий.
2. Провести сравнительный анализ эффективности выявления нарушений зрения у школьников методами профосмотра и дистантного компьютерного скрининга. Оценить временные затраты на анализ результатов.
3. Определить основные индикаторы мониторинга нарушений зрения у школьников.
4. Разработать, внедрить и оценить эффективность «Программы профилактики развития и прогрессирования аномалий рефракции у школьников».
5. Изучить влияние полной коррекции (как очковой, так и контактной), аномалий рефракции на качество жизни школьников.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

ИЗУЧЕНИЕ ЧАСТОТЫ И СТРУКТУРЫ АНОМАЛИЙ РЕФРАКЦИИ

Всего обследовано 1760 учащихся младшего (1–3 классы), среднего (4–6 классы) и старшего звена (7–11 классы) 8 школ г. Алматы, из них 1302 — учащиеся гимназических школ, 458 — учащиеся общеобразовательной школы и специализированной школы-интерната для одаренных в спорте детей.

Обследование состояло из 3 основных этапов. На I этапе проводили профосмотр (сбор анамнеза, внешний осмотр, определение остроты зрения (ОЗ)) для выявления снижения зрения. II этап включал в себя дистантный скрининг в интерактивном режиме, включающий 4 вида оптометрического и офтальмологического обследования. Скрининг осуществлялся преподавательским составом школ и гимназий. Обучение преподавателей проведению дистантного скрининга проводилось следующим образом: ознакомление с программой дистантного скрининга и ее техническими возможностями

(изучение алгоритма скрининга: последовательность проведения тестов, их значение); затем освоение навыков проведения скрининга у школьников по данной программе. III этап представлял собой расширенное офтальмологическое обследование школьников, у которых на предыдущих этапах было выявлено снижение ОЗ. Обследование включало визометрию с коррекцией аметропии, определение объема относительной аккомодации, авторефрактометрию до и после циклоплегии, скиаскопию, биомикроскопию, офтальмоскопию, ультразвуковое исследование (УЗИ) и электрофизиологическое исследование (ЭФИ), оптическую когерентную томографию (ОКТ).

Анализ эффективности выявления патологии

В сравнительном аспекте методом хронометража определялось время, затраченное на проведение профосмотра и скрининга. Для проведения хронометражных исследований определяли порядок проведения обследований, рабочие места, где они проводились, выбирали школьников, за которыми проводилось наблюдение, готовили бланки для сбора данных, проводили замеры времени, затраченного на проведение тех или иных обследований. После этого проводили анализ данных.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОСНОВНЫХ ИНДИКАТОРОВ ДЛЯ МОНИТОРИНГА НАРУШЕНИЙ ЗРЕНИЯ

Проводилось на основе анализа результатов обследования учащихся в динамике. Ученики были отобраны на основе положительной динамики развития зрительных функций при проведенном комплексном лечении, включающем медикаментозную терапию, аппаратное лечение, режим дозированной зрительной нагрузки. Среди них были пациенты с миопией, гиперметропией, астигматизмом различной степени тяжести.

ПРОГРАММА ПРОФИЛАКТИКИ РАЗВИТИЯ И ПРОГРЕССИРОВАНИЯ АНОМАЛИЙ РЕФРАКЦИИ У ШКОЛЬНИКОВ

Для проведения исследований нами была разработана программа, включающая 4 основных этапа (кабинет информатики в школе, кабинет офтальмолога районной поликлиники, кабинет охраны зрения детей и подростков, офтальмологический стационар). Программа предусматривала проведение скрининга выявления аномалий рефракции, медикаментозных и аппаратных методов профилактики, а также консервативных и хирургических методов лечения (рис. 1).

В список А вошли школьники с ОЗ ниже 1,0. Список В составили учащиеся с выявленными при первичном офтальмологическом обследовании аномалиями рефракции, требующими применения дополнительных методов обследования. Список С включал пациентов с патологией, требующей наблюдения в кабинете охраны зрения и проведения (по показаниям) хирургического лечения.

С целью оценки эффективности программы профилактики развития и прогрессирования аномалий рефракции у школьников нами проведено обследование учащихся в динамике. Для этого было обследовано 140 учащихся общеобразовательных школ с выявленными аномалиями рефракции и 1302 учащихся гимназических школ (с аномалиями рефракции и с риском их развития). Учащиеся младшего, среднего и старшего звена 2 гимназий (№ 8 и № 25), всего 459 человек, были осмотрены 3 раза в течение 1,5 года. Учащиеся младшего, среднего и старшего звена 4 гимназий (№ 36, № 46, № 120 и № 136), всего 843 человека, осмотрены в динамике 2 раза с интервалом 3 мес. (до и после летних каникул). 140 учеников общеобразовательных школ прошли 3-кратное обследование с интервалом 6 мес. Учащиеся гимназий № 36, № 46, № 120, № 136 составили контрольную группу, им было рекомен-

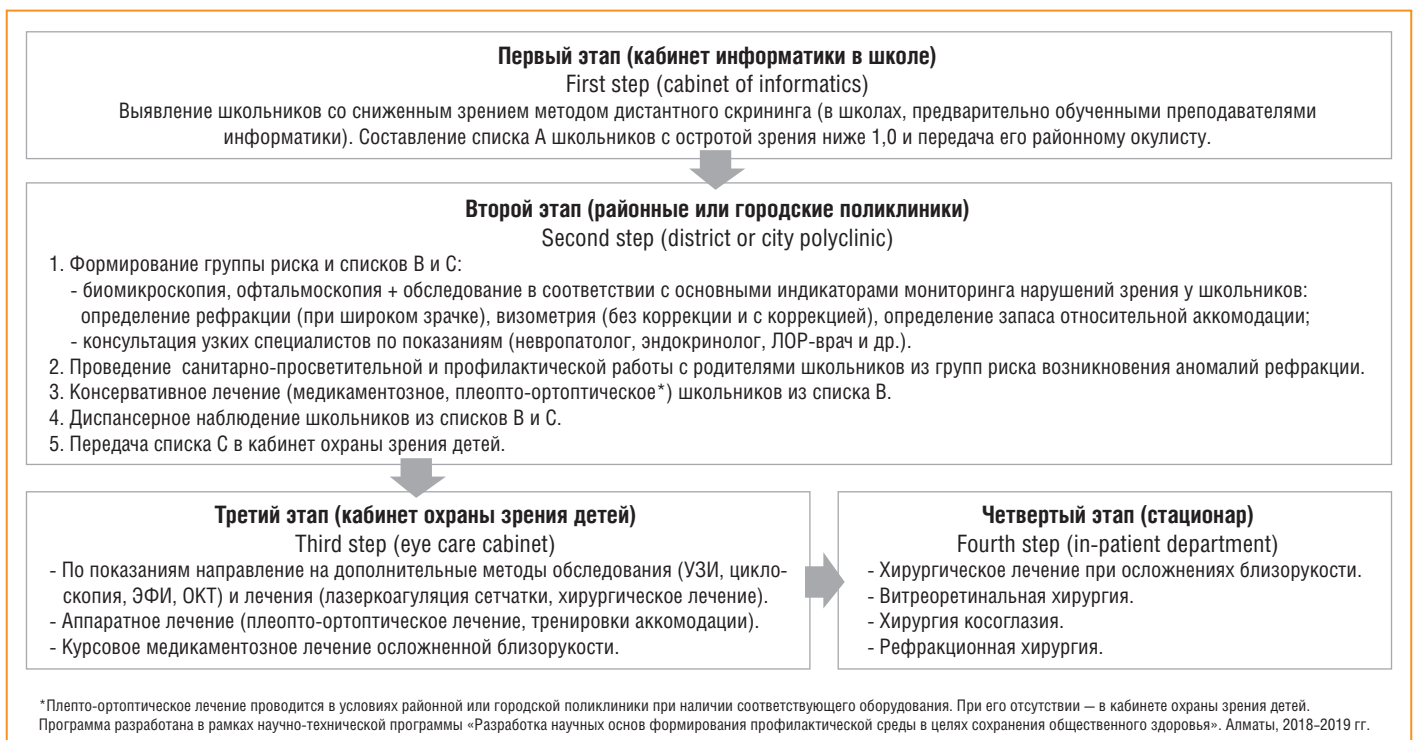


Рис. 1. Программа профилактики развития и прогрессирования аномалий рефракции у школьников

Fig. 1. Program for the Prevention of the Development and Progression of Refractive Errors in Schoolchildren

довано только соблюдение зрительного режима в период школьных каникул. Остальным ученикам на первичном осмотре были выданы информационные листы с упражнениями по Аветисову — Мац в соответствии с рекомендациями 2-го этапа «Программы профилактики развития и прогрессирования аномалий рефракции у школьников».

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ОПТИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ

Для проведения сравнительной оценки влияния полной очковой и контактной коррекции на качество жизни школьников был отобран 31 школьник с аномалиями рефракции в возрасте от 12 до 17 лет. При этом учащиеся с очковой и контактной коррекцией рассматривались отдельно и были разделены на 2 группы. В группу с полной очковой коррекцией вошли 15 учеников, а в группу с полной контактной коррекцией — 16. Полная контактная коррекция осуществлялась с использованием контактных линз фирмы Johnson & Johnson Acuvue 2. Всем обследуемым было проведено анкетирование с использованием модифицированного русифицированного «Опросника зрительного функционирования-25» Национального глазного института США (VFQ-25). Рейтинг вопросов варьирует от 0 до 100 баллов, результаты представлены в % от максимального балла.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

ИЗУЧЕНИЕ ЧАСТОТЫ И СТРУКТУРЫ АНОМАЛИЙ РЕФРАКЦИИ

По данным профосмотра установлено, что частота сниженной ОЗ составила 28,4% у учащихся общеобразовательной школы и 31,3% — у учащихся гимназических школ. Основной причиной снижения ОЗ была миопия, которая составила 46,9% в общей структуре аномалий рефракции в общеобразовательной школе и 65,4% — в школах-гимназиях. Отмечена характерная тенденция к увеличению доли миопии по мере перехода учащихся в старшие классы. При этом градиент увеличения в среднем в 4 раза является характерным как для общеобразовательной школы, так и для школ-гимназий. Второе ранговое место в структуре причин сниженной ОЗ

занимают нарушения аккомодации, составляя в общеобразовательной школе 48,5%, в школах-гимназиях — 29,7% (рис. 2).

АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ВЫЯВЛЕНИЯ ПАТОЛОГИИ

Сравнительный анализ эффективности методов обследования свидетельствует о том, что при скрининговых исследованиях зрения различными таблицами наибольшая разница в количестве детей со сниженным зрением определяется в младших классах, т. е. в той возрастной группе, где нормальная физиологическая ОЗ не всегда соответствует 1,0. Гипердиагностика снижения зрения имела более значительное расхождение в данной возрастной группе — на 2% больше, чем при исследовании обычным методом. При обследовании школьников 5-х и 9-х классов разница в количестве детей со сниженным зрением, выявленных методом профосмотра и методом дистантного скрининга, была несущественной (1,4% и 0,9% соответственно).

Установлено, что на проведение дистантного скринингового исследования зрения школьников необходимо 3,5 ч, тогда как на проведение обследования этого же количества учащихся методом профосмотра требуется 13 ч. Время обследования (скрининга) одного учащегося 1-го класса составило 12–15 мин, одного учащегося 9-го класса — 5–8 мин. В то же время определено, что за один академический урок (40–45 мин) в классе информатики, оснащенном 10 компьютерами, можно провести скрининговое обследование зрения 30–40 школьникам, что соответствует количеству учеников одного среднестатистического класса общеобразовательной школы.

Методом хронометража установлено, что время, затраченное на оценку результатов исследования зрительных функций у школьников методом дистантного скрининга, в 2 раза меньше, чем время, затраченное на анализ результатов исследования, полученных методом профосмотра.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОСНОВНЫХ ИНДИКАТОРОВ ДЛЯ МОНИТОРИНГА НАРУШЕНИЙ ЗРЕНИЯ

Обследование 47 учащихся в динамике показало, что ОЗ без коррекции и с коррекцией, запас от-

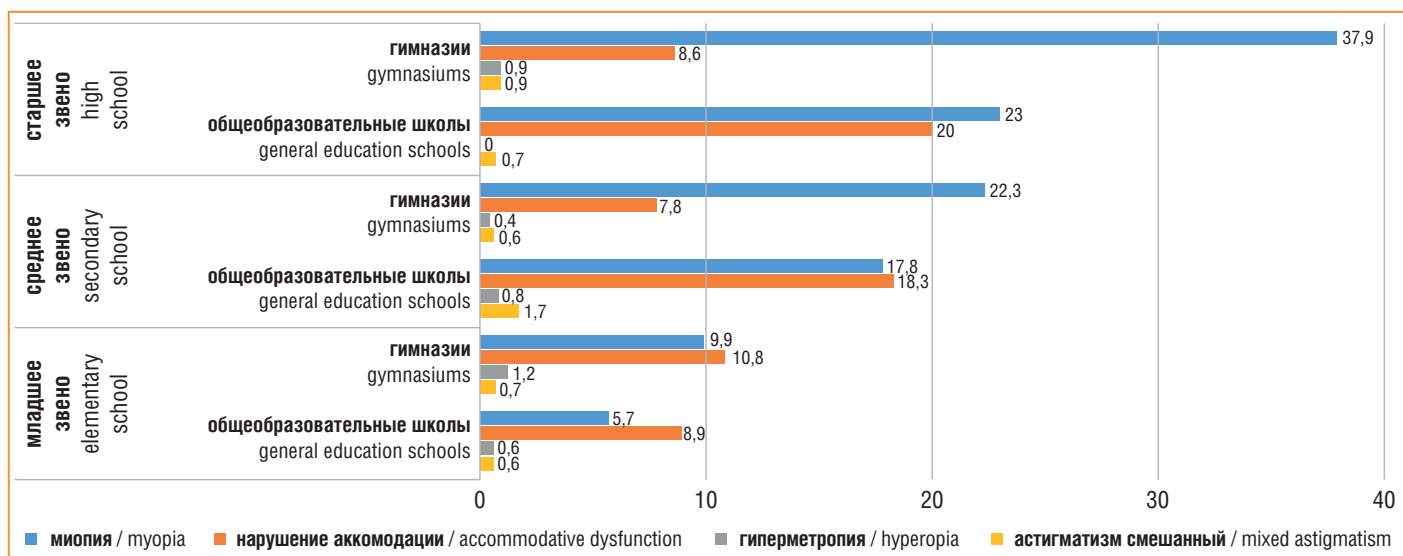


Рис. 2. Структура аномалий рефракции у школьников (% по отношению к общему количеству обследованных в каждой возрастной группе)

Fig. 2. Refractive errors in schoolchildren (percentage of epy total number of examined children in each age group)

носительной аккомодации и данные рефрактометрии до и после циклоплегии изменялись у 60% обследованных, тогда как размер переднезаднего отрезка глазного яблока (ПЗО) по данным УЗИ имел тенденцию к увеличению только у 7% школьников, что свидетельствует о прогрессирующей миопии. Показатели ЭФИ и ОКТ не изменялись в динамике у всех обследуемых. Таким образом, основными индикаторами мониторинга нарушений зрения у школьников являются визометрия (без коррекции и с коррекцией), определение рефракции (при мидриазе), определение запаса относительной аккомодации и ПЗО по данным УЗИ.

ПРОГРАММА ПРОФИЛАКТИКИ РАЗВИТИЯ И ПРОГРЕССИРОВАНИЯ АНОМАЛИЙ РЕФРАКЦИИ У ШКОЛЬНИКОВ

При первичном осмотре 140 учащихся общеобразовательной школы частота аметропий составила 30% (42 уча-

щихся), при повторном обследовании в динамике — 36,8% (51 учащийся). На первичном осмотре всем учащимся были выданы информационные листы с упражнениями по Аветисову — Мац в соответствии с рекомендациями 2-го этапа «Программы профилактики развития и прогрессирования аномалий рефракции у школьников». У 5 (11,9%) школьников выявлено улучшение показателей — формирование эметропической рефракции. Данная группа школьников не имела отягощенного анамнеза (наличие аномалий рефракции у родителей), регулярно выполняла упражнения по Аветисову — Мац, при этом 3 из них посещали спортивные секции (рис. 3).

Как показали результаты проведенных исследований, у учащихся гимназий (№ 8, № 25) частота аномалий рефракции при повторном осмотре через 1 год и через 1,5 года составила в среднем 37%. Следует отметить, что в динамике было осмотрено на 30 учащихся старшего звена меньше в связи с завершением их обучения в школе.

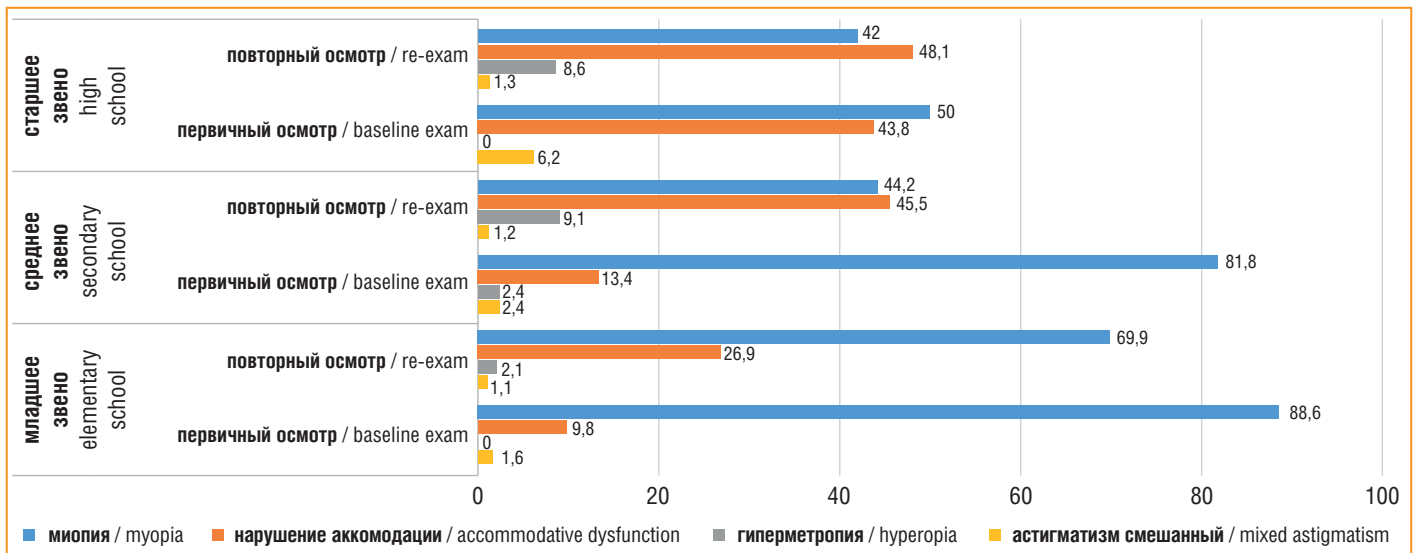


Рис. 3. Показатели аномалий рефракции среди учащихся общеобразовательных школ в динамике (%). Наблюдение в течение 1 года

Fig. 3. Refractive errors (%) among the pupils of general education schools, 1-year follow-up

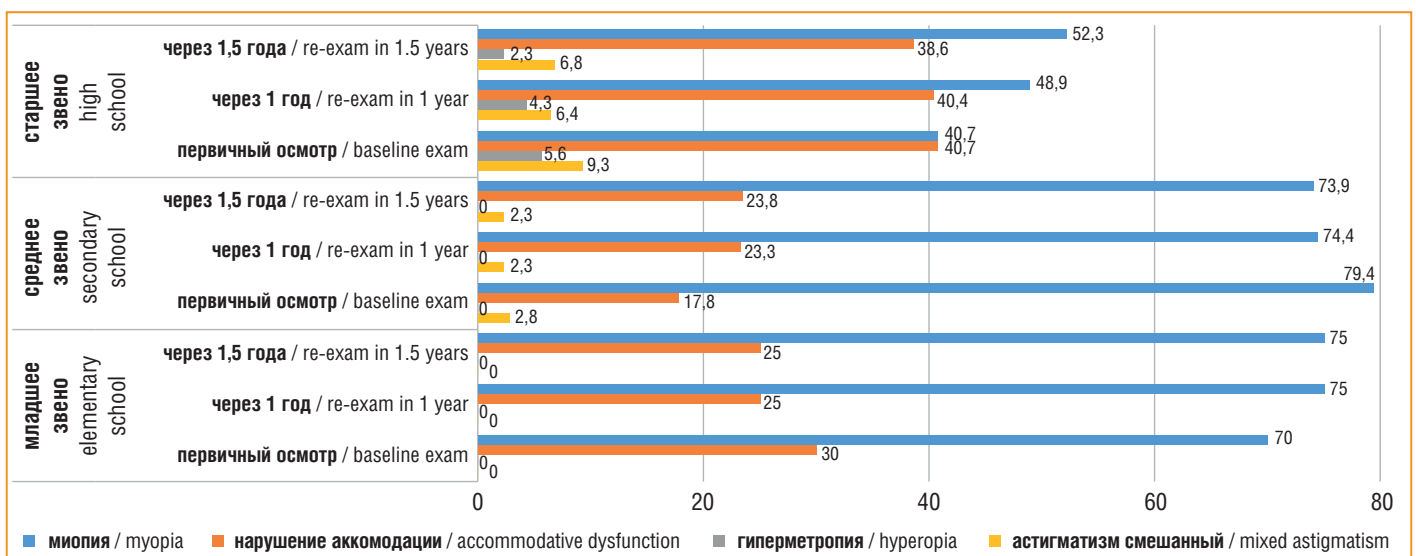


Рис. 4. Показатели аномалий рефракции (%) среди учащихся школ-гимназий № 8, № 25 в динамике (наблюдение в течение 1,5 года)

Fig. 4. Refractive errors (%) among the pupils of gymnasiums (No. 8 and No. 25), 1.5-year follow-up

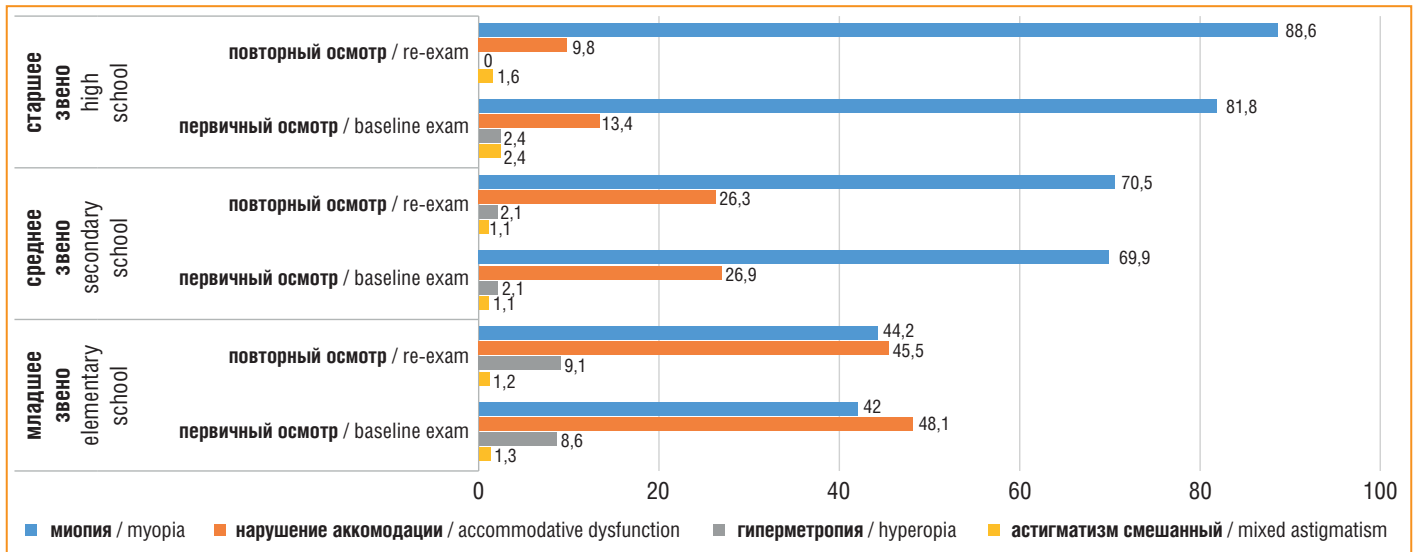


Рис. 5. Показатели аномалий рефракции (%) среди учащихся школ-гимназий № 36, № 46, № 120, № 136 в динамике до и после летних каникул

Fig. 5. Refractive errors (%) among the pupils of gymnasiums (No. 36, No. 46., No. 120, and No. 136) before and after summer vacations

Через 6 мес. существенных изменений в показателях нарушения зрения выявлено не было (рис. 4).

Среди учащихся гимназий № 36, № 46, № 120, № 136, составивших контрольную группу, изменений в частоте и структуре аномалий рефракции нами не выявлено. Наблюдаемое снижение частоты аномалий рефракции среди учащихся старшего звена связано с завершением обучения в школе (рис. 5).

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ОПТИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ

Результаты оценки качества жизни школьников в зависимости от вида коррекции по данным анкетирования представлены в таблице 1.

Как видно из таблицы 1, показатели общего состояния здоровья были снижены в 2 раза чаще у пациентов с очковой коррекцией, чем у пациентов с контактной коррекцией. Со слов пациентов, это было связано чаще всего с необходимостью коррекции. Очковая коррекция была наиболее труднопереносимой, контактная — отлично переносимой, но пациенты «мечтали» вообще не использовать какую-либо коррекцию. Более половины пациентов с очковой коррекцией имели жалобы на качество зрения, в то время как у пациентов с контактной коррекцией жалобы на качество зрения составили 5%. У 20% опрошенных респондентов с очковой коррекцией имели место боли и дискомфорт в глазах и вокруг глаз, в том числе жжение, зуд и ноющая боль. Присутствие глазного болевого синдрома у пациентов с контактной коррекцией было выявлено в значительно меньших объемах — в 10% случаев. Ухудшение зрения вблизи и вдаль составило 13,5% и 60% соответственно при очковой коррекции, 12% и 12% — при контактной. В отличие от сниженного периферического зрения (66%) у пациентов с очковой коррекцией, цветовое зрение оставалось неизменным и составило 100%. У пациентов с контактной коррекцией уровень периферического зрения и цветового зрения составил 100%. Значительное снижение показателей психического здоровья имелось у 45% опрошенных группы с очковой коррекцией, практически у по-

Таблица 1. Результаты изучения качества жизни школьников в зависимости от вида коррекции с использованием опросника VFQ-25

Table 1. The quality of life of schoolchildren depending on the type of vision correction assessed by the National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire (VFQ-25)

№	Категория Sub-Scale	Средний показатель ответов, в % Mean scoring, %	
		Очковая коррекция Glasses	Контактная коррекция Contact lenses
1	Общее состояние здоровья General Health	33,3	15
2	Общее зрение General Vision	61,42	5
3	Глазной болевой синдром Ocular pain	20	10
4	Зрение вблизи Near vision activities	13,5	12
5	Зрение вдаль Distant vision activities	60,3	12
6	Социальное функционирование Social functioning	84,8	89,5
7	Психическое здоровье Mental health	45,25	10
8	Трудности во взаимоотношениях Role difficulties	44,61	15
9	Цветовое зрение Color vision	100	100
10	Периферическое зрение Peripheral vision	66,6	100

ловины пациентов этой группы наблюдались затруднения во взаимоотношениях с окружающими, также часто имелись ограничения в их повседневной деятельности. У пациентов 2-й группы снижение показателей психического здоровья отмечалось у 10% респондентов, у 15% отмечались затруднения во взаимоотношениях. Последнее доказывает пониженный уровень социопсихического состояния здоровья пациентов с аномалиями рефракции при полной очковой коррекции в сравнении с пациентами, получающими полную контактную коррекцию. Школьники, использовавшие контактную коррекцию, отметили более качественное зрение, удобство в занятиях спортом, удобство в обращении с линзами.

Выводы

1. Снижение ОЗ зафиксировано у трети учащихся как общеобразовательной, так и гимназических школ. Основной причиной является миопия, которая почти в 1,5 раза чаще наблюдается у учеников школ-гимназий. По мере перехода от младшего к старшему звену число учащихся с миопией возрастает в среднем в 4 раза в обоих видах школ. Второе ранговое место в структуре причин сниженного зрения занимают нарушения аккомодации, которые чаще (немногим более чем в 1,5 раза) наблюдаются у учеников общеобразовательной школы.
2. Не выявлено существенных различий в эффективности между методом профосмотра и методом дистантного скрининга, но проведение скрининга более чем в 3 раза сокращает время обследования. Внедрение этого метода позволяет в 2 раза сократить время, затрачиваемое и на оценку результатов исследования.
3. Основными индикаторами мониторинга нарушений зрения у школьников являются визометрия (без коррекции и с коррекцией), определение рефракции в условиях циклоплегии, определение запаса относительной аккомодации и данные ультразвукового исследования (ПЗО).
4. Разработка и внедрение «Программы профилактики развития и прогрессирования аномалий рефракции у школьников» позволили вести динамическое наблюдение с учетом всех индикаторов мониторинга и повысить эффективность раннего выявления аномалий рефракции.
5. У школьников, использующих полную очковую коррекцию, отмечается снижение показателей общего состояния здоровья почти в 2 раза, увеличение количества жалоб на качество зрения в 12 раз, появление болей и дискомфорта в глазах и вокруг глаз (жжение, зуд или ноющая боль) в 2 раза чаще, увеличение количества жалоб на ухудшение зрения вблизи и вдаль, снижение периферического зрения на 34% в сравнении со школьниками, использующими контактную коррекцию. У последних отмечается меньшее снижение показателей психического здоровья, в 2 раза реже встречаются затруднения во взаимоотношениях. Таким образом, использование полной контактной коррекции улучшает качество жизни школьников с аномалиями рефракции.

Благодарность

Редакция благодарит ООО «Джонсон & Джонсон» за предоставление полных текстов иностранных статей, требовавшихся для подготовки обзорной части данной публикации.

Acknowledgements

The Editorial Board is grateful to LLC "Johnson & Johnson" for providing full-text foreign articles required to write the review.

Литература

1. Theophanous C., Modjtahedi B.S., Batech M. Myopia prevalence and risk factors in children. *Ophthalmic Physio.* 2018;12:1581–1587.
2. Pizzarello L., Abiose A., Duerksen R. et al. Prevalence of Low Vision in Owerri Municipal Local Government Area of Imo State, Nigeria. *American Journal of Biomedical Research.* 2019;7(1):9–13.
3. Masoud K.-N., Amin S., Mohammad-Reza A. The Impact of Visual Impairment on Quality of Life. *Med Hypothesis Discov Innov Ophthalmol.* 2016;5(3):96–103.
4. Rim T.H., Kim S.H., Lim K.H. et al. Refractive Errors in Koreans: The Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2008–2012. *Korean J. Ophthalmol.* 2016;30(3):214–224.
5. Santos-Bueso E., Dorrnoro-Ramírez E., Gegúndez Fernández J.A. et al. Causes of childhood blindness in a developing country and an underdeveloped country. *J. Fr. Ophthalmol.* 2015;38(5):427–430.
6. Bourne R.R., Jonas J.B., Flaxman S.R. et al. Prevalence and causes of vision loss in high-income countries and in Eastern and Central Europe: 1990–2010. *Br. J. Ophthalmol.* 2014;98(5):629–638.
7. Курганова О.В., Маркова Е.Ю., Безмельницина Л.Ю. и соавт. Миопия и другие аномалии рефракции у детей школьного возраста. *Практическая медицина.* 2018;114(3):106–109.
8. Ковалевский Е.И. Руководство к практическим занятиям по детской офтальмологии. М.: Медицина. 1973;77–79.
9. Деннер В.А., Федюнина П.С., Давлетшина О.В., Набатчикова М.В. Научный обзор вопроса детской инвалидности как медико-социальной проблемы. *Молодой ученый.* 2016;124(20):71–75.
10. Ерболулы М., Сафарбаева У.К., Байсенгинова У.А., Мусакулова А.М. Влияние электронного носителя информации на орган зрения. *Офтальмологический журнал Казахстана.* 2017;1–2:65–67.
11. Акинси А., Гувен А., Дегерлиюрт А. и соавт. Корреляция между головной болью и нарушениями рефракции. *Современная оптометрия.* 2015;9(89):24–28.
12. Эванс Б.Дж.У., Харли Д.И. Взаимосвязь между мигренью и аномалиями рефракции. *Современная оптометрия.* 2016;2(92):24–32.
13. Исергепова Б.И., Алдашева Н.А., Искакбаева Д.С. и соавт. Болезнь цивилизации — попытка контроля. Дистантное скрининговое обследование школьников. Сборник статей 13-й Международной конференции. Семипалатинск; 2017:81–82.

References

1. Theophanous C., Modjtahedi B.S., Batech M. Myopia prevalence and risk factors in children. *Ophthalmic Physio.* 2018;12:1581–1587.
2. Pizzarello L., Abiose A., Duerksen R. et al. Prevalence of Low Vision in Owerri Municipal Local Government Area of Imo State, Nigeria. *American Journal of Biomedical Research.* 2019;7(1):9–13.
3. Masoud K.-N., Amin S., Mohammad-Reza A. The Impact of Visual Impairment on Quality of Life. *Med Hypothesis Discov Innov Ophthalmol.* 2016;5(3):96–103.
4. Rim T.H., Kim S.H., Lim K.H. et al. Refractive Errors in Koreans: The Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2008–2012. *Korean J. Ophthalmol.* 2016;30(3):214–224.
5. Santos-Bueso E., Dorrnoro-Ramírez E., Gegúndez Fernández J.A. et al. Causes of childhood blindness in a developing country and an underdeveloped country. *J. Fr. Ophthalmol.* 2015;38(5):427–430.
6. Bourne R.R., Jonas J.B., Flaxman S.R. et al. Prevalence and causes of vision loss in high-income countries and in Eastern and Central Europe: 1990–2010. *Br. J. Ophthalmol.* 2014;98(5):629–638.
7. Kurganova O.V., Markova E.Yu. Bezmelnitsin L.Yu. et al. Myopia and other refractive errors in schoolchildren. *Practical medicine.* 2018;114(3):106–109 (in Russ.).
8. Kovalevsky E.I. A guide to practical exercises in pediatric ophthalmology. M.: Medicine. 1973;77–79 (in Russ.).
9. Denner V.A., Fedyunina P.S., Davletshina O.V., Nabatchikova M.V. Scientific review of the issue of child disability as a medical and social problem. *Young scientist.* 2016;124(20):71–75 (in Russ.).
10. Erboluly M., Safarbaeva U.K., Baisengirova U.A., Musakulova A.M. Influence of electronic information carrier on the organ of vision. *Ophthalmological Journal of Kazakhstan.* 2017;1–2:65–67 (in Russ.).
11. Akinsi A., Guven A., Degerliyurt A. et al. Correlation between headache and refractive errors. *Modern optometry.* 2015;9(89):24–28 (in Russ.).
12. Evans B.J.W., Harley D.I. The relationship between migraine and refractive errors. *Modern optometry.* 2016;2(92):24–32 (in Russ.).
13. Isergepova B.I., Aldasheva N.A., Iskakbaeva D.S. et al. The disease of civilization is an attempt at control. Remote screening examination of schoolchildren. Collection of articles 13 international conference. Semipalatinsk; 2017:81–82 (in Russ.).

Сведения об авторах:

¹Ботабекова Турсунгуль Кобжасаровна — д.м.н., профессор, член-корреспондент НАН РК, заведующая кафедрой офтальмологии; ORCID iD 0000-0002-7612-1621.

²Алдашева Нэйля Ахметовна — д.м.н., генеральный директор; ORCID iD 0000-0002-2096-9738.

¹Абдуллина Венера Равилевна — к.м.н., доцент кафедры офтальмологии; ORCID iD 0000-0001-8455-5211.

²Исергепова Ботагоз Искаковна — к.м.н., заместитель генерального директора по науке; ORCID iD 0000-0002-3050-3309.

¹Степанова Ирина Станиславовна — д.м.н., профессор кафедры офтальмологии; ORCID iD 0000-0003-2915-0267.

²Искакбаева Жулдыз Сейтхановна — к.м.н., врач-офтальмолог; ORCID iD 0000-0003-1453-2828.

¹НУО «Казахстанско-Российский медицинский университет», Казахстан, 050000, г. Алматы, ул. Торекулова, д. 71.

²Казахстанский НИИ ГБ. Казахстан, 050005, г. Алматы, ул. Толе би, д. 95а.

Контактная информация: Абдуллина Венера Равилевна, e-mail: oakloкова@gmail.com.

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

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 09.12.2020.

About the authors:

¹Tursungul K. Botabekova — Dr. Sc. (Med.), Professor, Corresponding Member of the NAS of the Republic of Kazakhstan, Head of the Department of Ophthalmology; ORCID iD 0000-0002-7612-1621.

²Neilya A. Aldasheva — Dr. Sc. (Med.), General Director; ORCID iD 0000-0002-2096-9738.

¹Venera R. Abdullina — C. Sc. (Med.), associate professor of the Department of Ophthalmology; ORCID iD 0000-0001-8455-5211.

²Botagoz I. Isergepova — C. Sc. (Med.), Deputy General Director for Scientific Work; ORCID iD 0000-0002-3050-3309.

¹Irina S. Stepanova — Dr. Sc. (Med.), professor of the Department of Ophthalmology; ORCID iD 0000-0003-2915-0267.

²Zhuldyz S. Iskakbaeva — C. Sc. (Med.), ophthalmologist; ORCID iD 0000-0003-1453-2828.

¹Kazakhstan-Russian Medical University, 71, Torekulova str., Almaty, 050000, Kazakhstan.

²Kazakhstan Research Institute of Eye Diseases, 95a, Tole Bi str., Almaty, 050005, Kazakhstan.

Contact information: Venera R. Abdullina, e-mail: oakloкова@gmail.com.

Financial Disclosure: no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interests.

Received 09.12.2020.

Ассоциация относительной длины теломер и генетического варианта гена *SIRT1* с возрастной макулярной дегенерацией

Л.К. Мошетьова¹, О.П. Дмитренко², О.И. Абрамова¹, Н.С. Карпова²,
К.И. Туркина¹, И.Н. Сабурина^{2,3}

¹ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

²ФГБНУ «НИИОПП», Москва, Россия

³НИИ молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Одним из наиболее значимых факторов, предрасполагающих к развитию возрастной макулярной дегенерации (ВМД), считается старение, в процессе которого ключевую роль играют теломеры. Теломеры имеют большое значение в поддержании стабильности генома. **Цель:** выявление ассоциации относительной длины теломер клеток буккального эпителия и генетического варианта rs12778366 гена *SIRT1* с поздней стадией ВМД.

Материал и методы: в исследовании приняли участие 100 пациентов (200 глаз), 50 пациентов с ВМД (категория 4 AREDS) и 50 пациентов без ВМД. В исследовании использовалась геномная ДНК, выделенная из образцов буккального эпителия методом фенол-хлороформной экстракции. Генотипирование полиморфного локуса rs12778366 гена *SIRT1* проводили методом ПЦР в реальном времени с использованием технологии конкурирующих TaqMan-зондов. Анализ длины теломер выполняли методом ПЦР в реальном времени по взятому из литературы оригинальному протоколу (Cawthon, 2002) с использованием специфических праймеров. Относительную длину теломер оценивали по показателю T/S, который рассчитывали как отношение числа копий теломерных повторов к числу копий референсного гена.

Результаты: частота встречаемости аллеля C в основной группе составила 25,0%, тогда как в группе контроля — 14,0% ($p=0,049$). Частота встречаемости гетерозиготного генотипа TC в 2 раза выше в основной группе по сравнению с группой контроля ($p=0,045$). Гетерозиготный генотип TC в общей и доминантной моделях наследования является генетическим фактором предрасположенности к данному заболеванию, увеличивая риск его развития в 2,048 и 2,425 раза соответственно. Выявлено, что у пациентов с поздней стадией ВМД больше коротких теломер: 64,0% против 48% в группе контроля ($p=0,0002$).

Заключение: полученные данные свидетельствуют о необходимости дальнейшего изучения полиморфного локуса гена *SIRT1* в ассоциации с длиной теломер на большей выборке пациентов, что в дальнейшем может позволить использовать эти молекулярные маркеры для оценки индивидуального прогноза развития ВМД и проведения профилактических мероприятий.

Ключевые слова: возрастная макулярная дегенерация, относительная длина теломер, rs12778366, ген *SIRT1*, возраст-ассоциированные заболевания, буккальный эпителий, генетическое исследование.

Для цитирования: Мошетьова Л.К., Дмитренко О.П., Абрамова О.И. и др. Ассоциация относительной длины теломер и генетического варианта гена *SIRT1* с возрастной макулярной дегенерацией. Клиническая офтальмология. 2021;21(3):143–146. DOI: 10.32364/2311-7729-2021-21-3-143-146.

Association between relative telomere length and a genetic variant of *SIRT1* gene and age-related macular degeneration

L.K. Moshetova¹, O.P. Dmitrenko², O.I. Abramova¹, N.S. Karpova², K.I. Turkina¹, I.N. Saburina^{2,3}

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

²Research Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow, Russian Federation

³Research Institute of Molecular and Personalized Medicine, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

One of the most important factors predisposing to the development of age-related macular degeneration (AMD) is aging. Telomeres are important for aging by maintaining genome stability.

Aim: to identify the association between relative telomere length of buccal epithelial cells and *SIRT1* rs12778366 genetic variation and late AMD.

Patients and Methods: 100 patients (200 eyes) were enrolled, i.e., 50 patients with AMD (AREDS category 4) and 50 patients without AMD. Genomic DNA isolated from buccal epithelial cells by phenol-chloroform extraction was used. Genotyping of *SIRT1* rs12778366 polymorphic locus was performed by TaqMan® real-time PCR. Telomere length was measured by real-time PCR as described earlier [Cawthon, 2002] using specific primers. Relative telomere length was assessed by the relative telomere to single-copy gene (T/S) ratio.

Results: the rate of allele C was 25% in the study group and 14% in the control group ($p=0.049$). The rate of heterozygotic TC genotype was twice higher in the study group compared to the control group ($p=0.045$). In heterozygotic carriers of the allele C of the *SIRT1* rs12778366 gene, the risk of AMD is 2.048- and 2.425-times higher in codominant and dominant inheritance pattern, respectively. In patients with late AMD, there are more short telomeres (64% vs. 48% in the control group, $p=0.0002$).

Conclusions: further studies of a polymorphic *SIRT1* gene locus in the association with telomere length in a larger sample are required. In the future, these molecular markers can be applied to predict the individual course of AMD and to implement preventive measures.

Keywords: age-related macular degeneration, relative telomere length, rs12778366, *SIRT1* gene, age-related diseases, buccal epithelium, genetic testing.

For citation: Moshetova L.K., Dmitrenko O.P., Abramova O.I. et al. Association between relative telomere length and a genetic variant of *SIRT1* gene and age-related macular degeneration. *Russian Journal of Clinical Ophthalmology*. 2021;21(3):143–146 (in Russ.). DOI: 10.32364/2311-7729-2021-21-3-143-146.

ВВЕДЕНИЕ

Возрастная макулярная дегенерация (ВМД) — сложное многофакторное состояние, включающее в себя множество генетических, экологических и конституциональных факторов и характеризующееся поражением макулярной зоны сетчатки [1]. Согласно прогнозу W.L. Wong et al., опубликованному в 2014 г., это число будет расти по мере старения населения мира и к 2040 г. достигнет 288 млн человек [2].

Одним из наиболее значимых факторов, предрасполагающих к развитию ВМД, считается старение, в процессе которого на клеточном уровне ключевую роль играют теломеры. Их укорочение с возрастом рассматривается как существенный вклад в старение организма [3, 4]. Теломеры — это нуклеопротеиновые структуры, локализующиеся на концах эукариотических хромосом [5]. Хорошо известно, что теломеры постепенно укорачиваются при каждом делении клетки. Кроме того, причиной укорочения теломер может быть их повреждение в результате воздействия нуклеаз и других деструктивных факторов (активные формы кислорода, свободные радикалы) [6].

За последнее десятилетие ряд исследований продемонстрировали связь между геномной стабильностью, заболеваниями, ассоциированными с возрастом, и старением, которые опосредуются уровнем активности НАД⁺-зависимых ферментов, в том числе и *SIRT1* [7, 8]. *SIRT1* относится к семейству гистоновых деацетилаз III класса и обеспечивает гомеостаз теломер, индуцируя экспрессию белков теломеразы и шелтерина и регулируя образование гетерохроматина теломер [9]. Снижение НАД⁺ в процессе старения способствует инактивации *SIRT1*, что приводит к укорочению теломер и генетической нестабильности клеток [10]. В свою очередь, дисфункция теломер приводит к подавлению экспрессии *SIRT1* [11]. На функцию фермента *SIRT1* влияет экспрессия гена *SIRT1*, расположенного в 10-й хромосоме в области q21.3 [12]. Длина теломер, признанная многими исследователями биомаркером старения и ассоциированных с возрастом заболеваний, имеет значительные различия у разных людей и варьирует в разных популяциях [13, 14]. На сегодняшний день выявлено лишь несколько однонуклеотидных полиморфизмов, которые могут быть вовлечены в регуляцию длины теломер [15].

ВМД является распространенным полигенным заболеванием, при котором влияние генетических факторов объясняет до 71% вариабельности заболевания [16]. По данным международного консорциума генома ВМД (The International AMD Genomics Consortium), на сегодняшний день идентифицировано 52 генетических варианта, локализованных в 34 локусах, ассоциированных с риском развития ВМД [17].

Мы предположили, что полиморфизм rs12778366 гена *SIRT1* может быть важной детерминантой развития ВМД и может участвовать в регуляции длины теломер.

Цель исследования: выявить ассоциацию относительной длины теломер клеток буккального эпителия и генетического варианта rs12778366 гена *SIRT1* с поздней стадией ВМД.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследовании принимали участие 100 пациентов (200 глаз), прошедших диагностическое обследование в офтальмологическом отделении ГБУЗ ГКБ им С.П. Боткина ДЗМ на клинической базе кафедры офтальмологии РМАНПО. Исследование было одобрено этическим комитетом ФГБНУ «НИИ общей патологии и патофизиологии» и соответствовало рекомендациям STREGA (Strengthening the reporting of genetic association studies) [16].

Критерии включения в основную группу: наличие диагноза «ВМД поздней стадии («сухой» или «влажной» формы)» и возраст старше 45 лет. **Критерии включения в контрольную группу:** отсутствие диагноза в анамнезе в аналогичном возрасте. **Критерием исключения** для обеих групп было наличие острых и хронических заболеваний в стадии обострения органов зрения, глаукомы, увеита различной этиологии, полной осложненной катаракты, отслойки сетчатки, рубцеоза радужки. Также в исследование не включались пациенты с аутоиммунными и онкологическими процессами любой локализации.

В исследовании использовалась геномная ДНК, выделенная из образцов буккального эпителия методом фенол-хлороформной экстракции. Генотипирование полиморфного локуса rs12778366 гена *SIRT1* проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени с использованием технологии конкурирующих TaqMan-зондов в лаборатории регенерации репаративных процессов ФГБНУ «НИИ общей патологии и патофизиологии». Анализ длины теломер проводился методом ПЦР в реальном времени по оригинальному протоколу (Cawthon, 2002), с использованием специфических праймеров. Относительную длину теломер (ОДТ) оценивали по показателю T/S, который рассчитывали как отношение числа копий теломерных повторов к числу копий референсного гена.

Статистический анализ проводили с использованием программного пакета GNU PSPP version 1.2.0 (Free Software Foundation, USA) и Microsoft Office Excel 2016. Проверка нормальности распределения признаков проводилась с использованием теста Колмогорова — Смирнова. Количественные данные представлены в виде средних значений и стандартных отклонений ($M \pm SD$). При нормальном распределении параметров использовался однофакторный дисперсионный анализ (One Way ANOVA). Значимость различий оценивали с помощью t-критерия Стьюдента для непрерывных переменных и критерия χ^2 для категориальных переменных. Для сравнения непараметрических данных между двумя группами использовался критерий Манна — Уитни. Уровень значимости считался достоверным при $p < 0,05$. Частотные характеристики генотипов и аллелей представлены в абсолютных числах и процентах. Для определения достоверности между сравниваемыми группами по частотным характеристикам генотипов и аллелей исследуемого полиморфизма применяли тесты на соблюдение равновесия Харди — Вайнберга и выявление ассоциаций в программе DeFinetti. Сила

Таблица 1. Ассоциация полиморфизма rs12778366 в гене *SIRT1* с риском развития ВМД
Table 1. Association between rs12778366 polymorphism of *SIRT1* gene and the risk of AMD

Полиморфизм гена <i>SIRT1</i> <i>SIRT1</i> gene polymorphism	Модель наследования Inheritance pattern	Генотипы и аллели Genotypes and alleles	Основная группа Study group n (%)	Группа контроля Control group n (%)	ОШ OR	ДИ 95% 95% CI	P
rs12778366	Общая Codominant	ТТ	27 (54,0)	37 (74,0)	0,365	0,031–4,233	0,403
		ТС	21 (42,0)	12 (24,0)	2,398	1,009–5,699	0,045
		СС	2 (4,0)	1 (2,0)	2,741	0,236–31,79	0,403
		Т	75 (75,0)	86 (86,0)	0,488	0,237–1,007	0,049
		С	25 (25,0)	14 (14,0)	2,048	0,993–4,223	0,049
	Доминантная Dominant	ТТ/ТС+СС	27/23	37/13	2,425	1,045–5,626	0,037
Рецессивная Recessive	ТТ+ТС/СС	48/2	49/1	0,490	0,043–5,582	0,558	

ассоциации анализируемых признаков определялась с помощью величины отношения шансов (ОШ) с доверительным интервалом (ДИ) при 95% уровне значимости. Предполагаемый фактор риска считался значимым при значении показателя ОШ больше единицы с поправкой на ДИ.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В основную группу вошли 50 пациентов с диагнозом «ВМД, поздняя стадия (категория 4 AREDS)», из них 37 женщин (74,0%) и 13 мужчин (26,0%) в возрасте от 47 до 82 лет (средний возраст 70,32±9,2 года). Контрольную группу составили 50 пациентов без ВМД — 38 женщин (76,0%) и 13 мужчин (24,0%) в возрасте от 46 до 85 лет (средний возраст 65,86±10,22 года).

Пациенты контрольной группы были моложе пациентов с ВМД ($p < 0,012$). По полу группы были сопоставимы ($p = 0,05$).

Проведенный анализ полиморфизма rs12778366 в гене *SIRT1* позволил оценить частоту встречаемости аллелей и генотипов полиморфного локуса исследуемого гена у пациентов с ВМД. Выявлено, что частота встречаемости аллеля С в основной группе составила 25,0%, тогда как в группе контроля — 14,0% ($p = 0,049$). Частота встречаемости гетерозиготного генотипа ТС в 2 раза выше в основной группе по сравнению с группой контроля ($p = 0,045$). При анализе ассоциаций установлена взаимосвязь полиморфизма rs12778366 гена *SIRT1* с ВМД. Так, гетерозиготный генотип ТС является генетическим фактором предрасположенности к данному заболеванию, увеличивая риск его развития в 2,048 в общей модели наследования и в 2,425 раза — в доминантной. Результаты представлены в таблице 1.

ОДТ клеток буккального эпителия у пациентов основной группы составила 0,75±0,06, в группе контроля — 0,84±0,14 ($p = 0,274$). Медиана относительной длины теломер в контрольной группе составила 0,814. Исходя из этого, пациенты с длиной теломер ниже этого показателя были отнесены к группе коротких теломер, в группу длинных теломер были включены те, у кого этот показатель превышал медианное значение.

Анализ распределения теломер по длине между основной и контрольной группами показал статистически значимые различия: пациентов с короткими теломера-

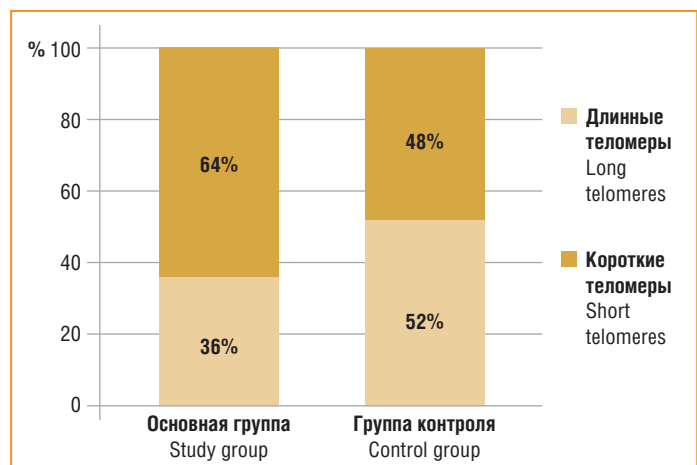


Рис. 1. Распределение теломер по длине у пациентов основной и контрольной групп

Fig. 1. Distribution of telomeres by length in the groups

ми было больше в основной группе (64,0%), чем в группе контроля (48,0%), $p = 0,0002$ (рис. 1).

Пациенты основной группы в зависимости от ОДТ были разделены на 2 подгруппы. В подгруппу I вошли пациенты с длинными теломерами, подгруппу II составили пациенты с короткими теломерами. Анализ частотного распределения генотипов и аллелей полиморфизма rs12778366 гена *SIRT1* в подгруппах показал, что частота встречаемости аллеля С выше в подгруппе II по сравнению с подгруппой I (26,8% и 1,7% соответственно, $p = 0,013$) (табл. 2).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В нашем исследовании проводился анализ ОДТ, изучались частотные характеристики генотипов и аллелей однонуклеотидного полиморфизма rs12778366 гена *SIRT1* у пациентов с поздней стадией ВМД в сравнении со здоровыми пациентами. Выбранный нами полиморфизм впервые изучался в ассоциации с длиной теломер в российской популяции. Проведенное исследование показало наличие ассоциации полиморфного локуса rs12778366 гена *SIRT1* с риском развития ВМД у гетерозиготных носителей аллеля С. Выявлено,

Таблица 2. Распределение генотипов и аллелей полиморфизма rs12778366 гена *SIRT1* у пациентов основной группы с длинными и короткими теломерами

Table 2. Distribution of genotypes and alleles of rs12778366 polymorphism of *SIRT1* gene in study group patients with long and short telomeres

Полиморфизм гена <i>SIRT1</i> <i>SIRT1</i> gene polymorphism	Генотипы и аллели Genotypes and alleles	Подгруппа I Subgroup I n (%)	Подгруппа II Subgroup II n (%)	P
rs12778366	TT	6 (66,7)	21 (51,2)	0,082
	TC	3 (33,3)	18 (43,9)	
	CC	0	2 (4,9)	
	T	15 (83,3)	60 (73,2)	0,013
	C	3 (1,7)	22 (26,8)	

что у пациентов с поздней стадией ВМД более короткие теломеры. Также установлено, что у носителей аллеля С теломеры короче, что может свидетельствовать о более раннем репликативном старении лиц, страдающих данной патологией.

Основным ограничением этого исследования является небольшой размер выборки. Тем не менее полученные нами данные свидетельствуют о необходимости дальнейшего изучения выбранного нами полиморфного локуса гена *SIRT1* в ассоциации с длиной теломер на большей выборке пациентов, что в дальнейшем может позволить использовать эти молекулярные маркеры в качестве критерия оценки индивидуального прогноза развития ВМД и для проведения эффективных профилактических мероприятий.

Литература/References

1. Аветисов С.Э., Егоров Е.А., Мошетова Л.К. и др. Офтальмология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019. [Avetisov S.E., Egorov E.A., Moshetova L.K. et al. Ophthalmology. National Leadership. M.: GEOTAR-Media; 2019 (in Russ.).]
2. Wong W.L., Su X, Li X. et al. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*. 2014;2(2):e106-116. DOI: 10.1016/S2214-109X(13)70145-1.
3. Vitorcelli S., Passos J.F. Telomeres and Cell Senescence — Size Matters Not. *EBioMedicine*. 2017;21:14-20. DOI: 10.1016/j.ebiom.2017.03.027.
4. McHugh D., Gil J. Senescence and aging: Causes, consequences, and therapeutic avenues. *J Cell Biol*. 2018;217(1):65-77. DOI: 10.1083/jcb.201708092.
5. Sławińska N., Krupa R. Molecular Aspects of Senescence and Organismal Ageing-DNA Damage Response, Telomeres, Inflammation and Chromatin. *Int J Mol Sci*. 2021;22(2):590. DOI: 10.3390/ijms22020590.
6. Srinivas N., Rachakonda S., Kumar R. Telomeres and Telomere Length: A General Overview. *Cancers (Basel)*. 2020;12(3):558. DOI: 10.3390/cancers12030558.
7. Sun C., Wang K., Stock A.J. et al. Re-equilibration of imbalanced NAD metabolism ameliorates the impact of telomere dysfunction. *EMBO J*. 2020;39(21):e103420. DOI: 10.15252/embj.2019103420.
8. Chini C.C.S., Tarragó M.G., Chini E.N. NAD and the aging process: Role in life, death and everything in between. *Mol Cell Endocrinol*. 2017;455:62-74. DOI: 10.1016/j.mce.2016.11.003.
9. Osum M., Serakinci N. Impact of circadian disruption on health; SIRT1 and Telomeres. *DNA Repair (Amst)*. 2020;96:102993. DOI: 10.1016/j.dnarep.2020.102993.
10. Lee S.H., Lee J.H., Lee H.Y., Min K.J. Sirtuin signaling in cellular senescence and aging. *BMB Rep*. 2019;52(1):24-34. DOI: 10.5483/BMBRep.2019.52.1.290.
11. Amano H., Chaudhury A., Rodriguez-Aguayo C. et al. Telomere Dysfunction Induces Sirtuin Repression that Drives Telomere-Dependent Disease. *Cell Metab*. 2019;29(6):1274-1290.e9. DOI: 10.1016/j.cmet.2019.03.001.
12. Chen Z., Zhai Y., Zhang W. et al. Single Nucleotide Polymorphisms of the Sirtuin 1 (*SIRT1*) Gene are Associated With age-Related Macular Degeneration in Chinese Han Individuals: A Case-Control Pilot Study. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(49):e2238. DOI: 10.1097/MD.0000000000002238.
13. Gorenjak V., Akbar S., Stathopoulou M.G., Visvikis-Siest S. The future of telomere length in personalized medicine. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2018;23:1628-1654. DOI: 10.2741/4664.
14. Fasching C.L. Telomere length measurement as a clinical biomarker of aging and disease. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2018;55(7):443-465. DOI: 10.1080/10408363.2018.1504274.

15. Protsenko E., Rehkopf D., Prather A.A. et al. Are long telomeres better than short? Relative contributions of genetically predicted telomere length to neoplastic and non-neoplastic disease risk and population health burden. *PLoS One*. 2020;15(10): e0240185. DOI: 10.1371/journal.pone.0240185.

Сведения об авторах:

¹Мошетова Лариса Константиновна — д.м.н., профессор, академик РАН, заведующая кафедрой офтальмологии; ORCID iD 0000-0002-5899-2714.

²Дмитренко Ольга Павловна — мл. научный сотрудник; ORCID iD 0000-0002-2067-0971.

¹Абрамова Ольга Игоревна — аспирант кафедры офтальмологии; ORCID iD 0000-0002-6156-6126.

²Карпова Наталья Сергеевна — мл. научный сотрудник; ORCID iD 0000-0001-6391-4908.

¹Туркина Ксения Ивановна — к.м.н., доцент кафедры офтальмологии; ORCID iD 0000-0002-4989-7467.

^{2,3}Сабурина Ирина Николаевна — д.б.н., профессор; ORCID iD 0000-0003-2014-2535.

¹ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. 123995, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1.

²ФГБНУ «НИИОПП». 125315, Россия, г. Москва, ул. Балтийская, д. 8.

³НИИ молекулярной и персонализированной медицины, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. 125284, Россия, г. Москва, 2-й Боткинский пр-д, д. 7, корп. 2.

Контактная информация: Абрамова Ольга Игоревна, e-mail: abramovao2019@mail.ru.

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

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 11.05.2021.

About the authors:

¹Larisa K. Moshetova — D. Sc. (Med.), Professor, Full-Member of the Russian Academy of Sciences, Honored Doctor of Russian Federation, President of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Head of the Department of Ophthalmology; ORCID iD 0000-0001-5081-414X.

²Olga P. Dmitrenko — junior researcher; ORCID iD 0000-0002-2067-0971.

¹Olga I. Abramova — postgraduate student of the Department of Ophthalmology; ORCID iD 0000-0002-6156-6126.

²Natalya S. Karpova — junior researcher; ORCID iD 0000-0001-6391-4908.

¹Ksenia I. Turkina — C. Sc. (Med.), associate professor of the Department of Ophthalmology; ORCID iD 0000-0002-4989-7467.

^{2,3}Irina N. Saburina — D. Sc. (Biolog.), Professor; ORCID iD 0000-0003-2014-2535.

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. 2/1, Barrikadnaya str., Moscow, 125993, Russian Federation.

²Research Institute of General Pathology and Pathophysiology. 8, Baltiyskaya str., Moscow, 125315, Russian Federation.

³Research Institute of Molecular and Personalized Medicine. 7 Build, 2, 2nd Botkinskiy pass., Moscow, 125284, Russian Federation.

Contact information: Olga I. Abramova, e-mail: abramovao2019@mail.ru.

Financial Disclosure: no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interests.

Received 11.05.2021.

Причины прогрессирования глаукомы во время пандемии COVID-19

В.Е. Корелина¹, И.Р. Газизова², А.В. Куроедов^{3,4}, М.Д. Дидур²

¹ООО «АМК», Санкт-Петербург, Россия

²ФГБУН ИМЧ РАН, Санкт-Петербург, Россия

³ФКУ «ЦВКГ им. П.В. Мандрыка», Москва, Россия

⁴ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Новая коронавирусная инфекция может стать мощным триггером воздействия на все звенья патогенеза первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ). Способность вируса инициировать синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, повреждать эндотелиальные клетки сосудов и нарушать свертывающую систему крови приводит к многочисленным тяжелым осложнениям, затрагивающим все органы и системы. Заболевание провоцирует развитие ишемии и гипоксии сетчатки, подстегивает апоптоз ганглиозных клеток. Развивающиеся на фоне COVID-19 «цитокиновый шторм» и оксидативный стресс могут способствовать прогрессированию глаукомной оптиконейропатии. Психотравмирующее влияние пандемии, увеличение числа пациентов с депрессивными и тревожными расстройствами повышают риск развития ПОУГ и офтальмогипертензии, снижают приверженность пациентов лечению и усугубляют течение глаукомного процесса.

В связи с этим необходимо информировать наших офтальмологических пациентов о возможных рисках и последствиях этой инфекции, проводить разъяснительную работу о безопасности и эффективности вакцинации, о необходимости профилактических мер для пожилых людей и пациентов с глаукомой.

Год с COVID-19 радикально изменил отношение ко многим процессам взаимодействия врача и пациента. Назрела необходимость разработки способов для дистанционного наблюдения глаукомных пациентов.

Ключевые слова: первичная открытоугольная глаукома, COVID-19, телемедицина, пандемия, SARS-CoV-2, цитокиновый шторм, оксидативный стресс, внутриглазное давление, апоптоз ганглиозных клеток, глаукомная оптиконейропатия, постковидный синдром.

Для цитирования: Корелина В.Е., Газизова И.Р., Куроедов А.В., Дидур М.Д. Причины прогрессирования глаукомы во время пандемии COVID-19. Клиническая офтальмология. 2021;21(3):147–152. DOI: 10.32364/2311-7729-2021-21-3-147-152.

Glaucoma progression during the COVID-19 pandemics

V.E. Korelina¹, I.R. Gazizova², A.V. Kuroyedov^{3,4}, M.D. Didur²

¹LLC “American Medical Clinic”, St. Petersburg, Russian Federation

²N.P. Bekhtereva Institute of the Human Brain, St. Petersburg, Russian Federation

³P.V. Mandryka Military Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation

⁴Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

The novel coronavirus infection (COVID-19) provides powerful effects on all pathogenic aspects of the primary open-angle glaucoma (POAG). The property of this virus to initiate disseminated intravascular coagulation, damage endotheliocytes, and impair coagulation result in numerous severe complications affecting all organs and systems. This disorder provokes retinal ischemia and hypoxia and spurs apoptosis of ganglionic cells. Cytokine storm and oxidative stress resulting from the COVID-19 potentially contribute to the progression of glaucomatous optic neuropathy. Distressing effect of the pandemic, a growing number of patients with depressive and anxiety disorders increase the risk of POAG and ocular hypertension, reduce treatment compliance, and exacerbate glaucoma course.

Ophthalmic patients should be informed on potential risks and consequences of the COVID-19 and educated on the safety and efficacy of vaccination and the need for these preventive measures for elderly patients (in particular, with glaucoma).

A year of the COVID-19 pandemic has radically changed the attitude to many processes of doctor-patient relationships. There is a need for the development of the technologies of distant monitoring of patients with glaucoma.

Keywords: primary open-angle glaucoma, COVID-19, telemedicine, pandemic, SARS-CoV-2, cytokine storm, oxidative stress, intraocular pressure, apoptosis of ganglionic cells, glaucomatous optic neuropathy, post-COVID-19 syndrome.

For citation: Korelina V.E., Gazizova I.R., Kuroyedov A.V., Didur M.D. Glaucoma progression during the COVID-19 pandemics. Russian Journal of Clinical Ophthalmology. 2021;21(3):147–152 (in Russ.). DOI: 10.32364/2311-7729-2021-21-3-147-152.

ВВЕДЕНИЕ

Всемирная организация здравоохранения объявила о начале пандемии коронавирусной инфекции (COVID-19) в марте 2020 г. Коронавирусы — семейство вирусов, содер-

жащих рибонуклеиновую кислоту, которые круглогодично присутствуют в структуре ОРВИ. До 2002 г. считалось, что коронавирусы могут вызывать только нетяжелые заболевания верхних дыхательных путей. В конце 2002 г. появился

коронавирус SARS-CoV-1, возбудитель атипичной пневмонии, вызывающий тяжелый острый респираторный синдром. В 2012 г. зарегистрирован коронавирус MERS-CoV, возбудитель ближневосточного респираторного синдрома. Новый коронавирус SARS-CoV-2, возбудитель COVID-19, имеет сходство с SARS-CoV-1 по меньшей мере на 79% [1].

ВЛИЯНИЕ КОРОНАВИРУСА НА СТРУКТУРЫ ГЛАЗА

Возможность проникновения коронавирусов внутрь глаза уже изучалась ранее. Так, SARS-CoV-1 обнаруживали во внутриглазной жидкости (ВГЖ) у 17–24% инфицированных [2].

Вирус-индуцированную дегенерацию сетчатки описывают S.G. Robbins et al. [3]. Обнаружены случаи коронавирусного оптического неврита со значительной потерей аксонов зрительного нерва [4].

По данным J.J. Hooks et al. [5], вирус проникает в пигментный эпителий сетчатки, приводит к увеличению концентрации иммунных клеток и провоспалительных медиаторов (фаза воспаления). Через неделю вырабатываются аутоантитела против клеток сетчатки и пигментного эпителия, что приводит к постепенной потере фоторецепторов, ганглиозных клеток и истончению нейроретины (фаза дегенерации).

«ЦИТОКИНОВЫЙ ШТОРМ», ДИСТРЕСС-СИНДРОМ И СИНДРОМ ДИССЕМИНИРОВАННОГО ВНУТРИСОСУДИСТОГО СВЕРТЫВАНИЯ ПРИ COVID-19

В последнее время стали появляться публикации, обобщающие данные о новой коронавирусной инфекции. Так, группа ученых из Японии описывает патофизиологию воспалительного процесса при этом заболевании как чрезмерно выраженное воспаление с повышенным содержанием провоспалительных цитокинов. Синдром высвобождения цитокинов, или «цитокиновый шторм», вызывает нарушение коагуляции и оксидативный стресс, на что указывают ряд авторов [6, 7].

По мнению многих исследователей, вирус инициирует острый респираторный дистресс-синдром с последующим развитием синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания [8]. Этот синдром сопровождается повреждением эндотелиальных клеток сосудов и нарушением системы свертывания крови. Склонность к тромбообразованию приводит к микротромбозам и последующей ишемии тканей, в том числе сетчатки [9]. Нарушение газообмена в легких с последующим снижением сатурации вызывает выраженную гипоксию тканей, в том числе внутриглазных [10, 11].

РОЛЬ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА В ПАТОГЕНЕЗЕ И ПРОГРЕССИРОВАНИИ ПЕРВИЧНОЙ ОТКРЫТОУГОЛЬНОЙ ГЛАУКОМЫ

Роль воспалительного процесса в патогенезе и прогрессировании первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) изучалась многими исследователями [12–19]. В ВГЖ пациентов с глаукомой выявлено повышение интерлейкинов различных классов [12]. По данным W. Sawada [13], у пациентов с глаукомой определяется высокий уровень такого провоспалительного цитокина, как фактор некроза опухоли. В ряде исследований оценивалось влияние провоспалительных цитокинов на прогрессирование оптиконейропатии [14] и развитие нейродегенеративных процессов при глаукоме [15]. На участие цитокинов в развитии хрониче-

ского воспаления при глаукоме указывают также работы профессора В.В. Черных и соавт. [16, 17]. Д.А. Рукина и соавт. [18] описывают избыточный синтез матриксных металлопротеиназ под влиянием цитокинов. Вследствие такого синтеза происходит усиленный распад коллагеновых волокон решетчатой пластинки. Участие металлопротеиназ в усилении апоптоза ганглиозных клеток сетчатки и глаукомной оптиконейропатии изучали В.А. Соколов и О.А. Леванова [19].

ГИПОКСИЯ И ИШЕМИЯ СЕТЧАТКИ КАК ФАКТОРЫ РАЗВИТИЯ И ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ПОУГ

Гипоксия и ишемия сетчатки, особенно на фоне возрастных изменений трофики, — мощные и хорошо изученные пусковые механизмы развития ПОУГ [20–32]. Многолетние исследования показали, что нарушения центральной и регионарной гемодинамики приводят к изменениям микроциркуляции сетчатки. Возникающая таким образом ишемия и неизбежно связанная с ней гипоксия — основные причины, приводящие к прогрессированию глаукомного процесса [21]. В условиях ишемии нейроны становятся менее активными. Чем больше выражена гипоксия, тем быстрее нарушаются функции ганглиозных клеток сетчатки [22]. В ряде работ изучалось влияние ишемии сетчатки на формирование глаукомной оптиконейропатии (ГОН) [23–25]. Исследования показывают, что дефицит артериального кровотока в системе центральной артерии сетчатки (ЦАС) наряду с нарушениями венозной гемодинамики играет существенную роль в развитии ГОН [25]. Связь между снижением скорости кровотока в ЦАС, гипоксическими изменениями сетчатки и развитием дефектов полей зрения показана в работе И.А. Лоскутова [26]. В ряде работ ишемия и гипоксия рассматриваются как факторы, провоцирующие апоптоз ганглиозных клеток сетчатки [23–25, 27, 28]. Ишемия приводит к дефициту нейротрофических факторов, нарушению баланса между генетическими программами апоптоза и апоптозной защиты [29]. В сетчатке пациентов с глаукомой обнаружен повышенный уровень индуцированного гипоксией фактора-1 (Hypoxia-inducible factor, HIF-1). Это один из основных факторов, участвующих в иммунологических реакциях, способствующих адаптации и выживанию клеток в условиях гипоксии. По мнению авторов, эта находка подтверждает роль гипоксии в патогенезе глаукомной нейродегенерации [30].

ОКСИДАТИВНЫЙ СТРЕСС КАК ФАКТОР УСКОРЕНИЯ АПОПТОЗА ГАНГЛИОЗНЫХ КЛЕТОК

Влияние оксидативного стресса на развитие и прогрессирование глаукомного процесса многократно исследовалось [23, 24, 31–47]. Согласно существующей метаболической теории патогенеза ПОУГ одним из главных факторов в развитии ГОН являются свободнорадикальные процессы клеточных мембран. Реакции свободнорадикального окисления, постоянно протекающие в физиологических условиях, активизируясь при патологии, ведут к накоплению в тканях и биологических жидкостях активных форм кислорода (АФК) [31]. АФК инициируют структурные повреждения митохондрий, проникновение ионов кальция внутрь ганглиозных клеток сетчатки (ГКС) и апоптоз [32, 33]. Гибели ГКС способствует повышению на фоне окислительного стресса уровня высокотоксичного вещества — глутамата, нейромедиатора центральной нервной

системы и сетчатки. Повышение его концентрации приводит к блокаде нервных импульсов, нейротоксическому эффекту и ускорению процессов апоптоза [34–36]. Активация процессов свободнорадикального окисления (окислительный стресс) при ПОУГ показана в работах В.Е. Корелиной [31]. В ходе экспериментального исследования формировалась адреналин-индуцированная модель глаукомы. В результате внутривенного введения адреналина у экспериментальных животных развивалась атрофия ганглиозного слоя сетчатки, истончался слой нервных волокон. За 100 дней эксперимента потеря ганглиозных клеток составила 47,3%, а скорость их апоптоза увеличилась в 100 раз по сравнению с нормой.

Известно, что адреналин — это гормон стресса. Хронический стресс является одним из триггеров развития глаукомы. Наряду с повышением концентрации АФК на фоне хронического стресса снижается активность собственной антиоксидантной системы. Формируется состояние, которое называют «метаболический стресс-синдром» [35].

Экспериментальные исследования указывают на нарушение метаболизма в сетчатой оболочке глаза и затылочных долях мозга после перенесенного стресса. Хронические стрессовые воздействия ведут к активации окислительных процессов в митохондриях, нарушают окислительное фосфорилирование, снижают синтез АТФ [37].

Влияние АФК на зрительный нерв в эксперименте было изучено Y. Yucel [38]. Автором обнаружено, что происходящее при этом перекисное окисление миелина приводит к демиелинизации волокон и скоплению перекиси во внутритречерпной части зрительного нерва.

ХРОНИЧЕСКИЙ СТРЕСС В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ COVID-19

Пандемия COVID-19 сопровождается именно таким затяжным хроническим стрессом. Изоляция, страх болезни и страх смерти, нагнетание тревожной обстановки средствами массовой информации значительно повлияли на психологическое состояние людей во всем мире. Исследования показывают, что увеличилось количество обращений с симптомами тревожного или депрессивного расстройства. Согласно исследованию, выполненному в США, с января 2019 г. по январь 2021 г. увеличилось количество взрослых жителей с признаками депрессивного и/или тревожного расстройства с 11% до 42% (рис. 1) [39].

Как известно, у пациентов с глаукомой уровень тревожности и депрессии выше, чем в общей популяции. Так, Y. Otori et al. [40] провели оценку состояния тревожности больных глаукомой. Исследование показало, что у 78% пациентов с глаукомой имеется средний и выше среднего уровень тревоги. J. Rezarouq et al. [41] оценивали депрессию у пациентов с глаукомой и в контрольной группе с помощью опросника здоровья (PHQ-9 Patient Health Questionnaire — анкета здоровья пациента), а генерализованную тревожность — по скрининговым шкалам GAD-2 и GAD-7 (Generalized Anxiety Disorder — генерализованное тревожное расстройство). Исследователи выявили, что в течение 11 лет наблюдения кумулятивная частота депрессии была значительно выше в группе с глаукомой (5,9%), чем в контрольной группе (3,2%). Риск офтальмогипертензии повышается в среднем в 2,8 раза по причине стресса. В результате проведения исследований было выявлено, что у 100% пациентов с глаукомой начало заболевания совпало с негативной ситуацией в жизни. По данным других

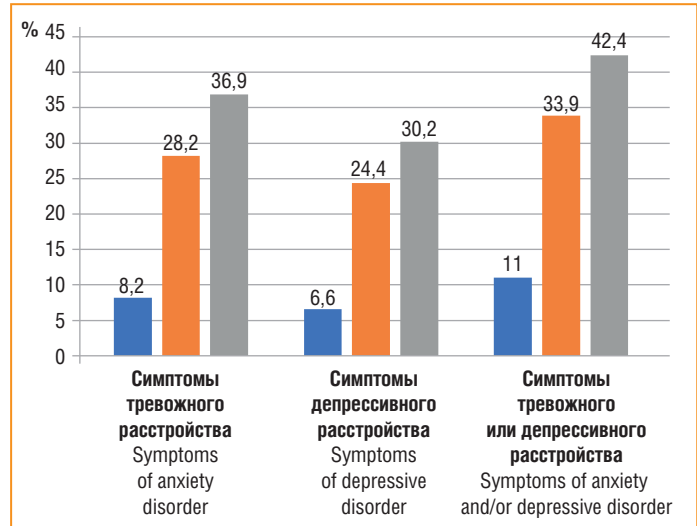


Рис. 1. Количество жителей США с симптомами тревожного и/или депрессивного расстройства за период с 2019 по 2020 г. [39]

Fig. 1. The number of residents of the USA with the symptoms of anxiety and/or depressive disorders in 2019–2020 (in %) [39]

исследований, выраженное психотравмирующее воздействие присутствует в анамнезе примерно у 2/3 пациентов с глаукомой [41–43].

Депрессивные состояния, безусловно, снижают приверженность пациентов лечению (комплаентность) и усугубляют течение глаукомного процесса.

Доказана связь между тревожным состоянием пациента и ВГД. Выявлено также, что высокий уровень ВГД при тревожных расстройствах коррелирует с частотой сердечных сокращений, но не связан ни с систолическим, ни с диастолическим артериальным давлением. Предполагается, что в основе этого явления лежит сниженная парасимпатическая активность [44, 45].

ПОСТКОВИДНЫЙ СИНДРОМ И СНИЖЕНИЕ ПЕРФУЗИОННОГО ДАВЛЕНИЯ

У пациентов, перенесших COVID-19, вне зависимости от тяжести течения инфекции развивается постковидный синдром [46–49]. Это астеническое состояние, сопровождаемое слабостью, головокружением, повышенной утомляемостью, нарушениями сна и памяти. Пациенты отмечают повышенную тревожность и перепады артериального давления. Немногочисленные пока исследования показали, что чаще постковидный синдром протекает с ночными падениями АД, апноэ, ортостатической гипотонией [48, 49].

Известно, что снижение перфузионного давления — важный фактор риска, определяющий тяжесть течения глаукомы нормального давления, приводящий к быстрому прогрессированию глаукомной оптической нейропатии [50, 51].

Сосудистая дисрегуляция вместе с комплексом описанных выше симптомов, характерных для постковидного состояния, напоминает синдром Фламмера. У страдающих данным синдромом наблюдаются низкое артериальное давление, бессонница, холодные конечности, повышенная раздражительность и мигрени. Все эти проявления развиваются на фоне оксидативного стресса и приводят к высокому риску возникновения глаукомы [52].

Особенности контроля уровня ВГД в условиях пандемии

Высокий уровень ВГД является однозначным фактором риска прогрессирования глаукомного процесса [53–55].

В условиях пандемии COVID-19 осуществлять контроль ВГД стало затруднительно по целому ряду причин. Длительный период времени не оказывалась плановая офтальмологическая помощь и не проводилось диспансерное наблюдение глаукомных больных. Так, по данным опроса журнала «Аэкономика», почти половина (43%) респондентов не смогли прийти на плановый осмотр из-за противоэпидемических мер [56].

Когда плановые визиты стали возможны, часть глаукомных пациентов отказывалась от посещения медицинских учреждений из-за страха заражения.

Госпитализация при средней и/или тяжелой форме коронавирусной инфекции, особенно с лечением в отделении реанимации, нередко приводила к отказу от местной гипотензивной терапии. Почти каждый третий (31%) респондент в России использовал глазные капли реже, чем было назначено врачом [56].

В условиях пандемии особенно важно выбирать эффективные и максимально комфортные для пациента способы контроля ВГД. Синтетические простагмиды обладают наиболее выраженным гипотензивным действием. Одним из сильных представителей этой группы можно назвать препарат Биматан компании «Сентисс». В ситуациях, когда связь офтальмолога с пациентом может надолго прерваться, целесообразен переход к фиксированным комбинациям биматопроста и тимолола. Препарат Тизоптан — достойный пример такой синергии лекарственных средств, способствующей нормализации внутриглазной гидродинамики. Преимущество гипотензивной терапии с помощью Биматана и Тизоптана заключается в их высокой эффективности, возможности использовать лишь один раз в сутки и хорошем профиле безопасности.

Заключение

Таким образом, новая коронавирусная инфекция может стать мощным триггером воздействия на все звенья патогенеза глаукомы. С некоторыми последствиями этого воздействия нам еще предстоит столкнуться.

Уроки пандемии заставляют нас менять представление об оказании медицинской помощи глаукомным больным. Год с COVID-19 радикально изменил отношение ко многим формам взаимодействия врача и пациента.

Очевидным в таких условиях становится преимущество телемедицины. Назрела необходимость использования дистанционного наблюдения глаукомных пациентов. Технические возможности позволяют сегодня использовать портативные камеры для фотографирования зрительного нерва и портативные тонометры, мобильные устройства для контроля поля зрения. Это может стать хорошим инструментом скрининга. К сожалению, телемедицина в офтальмологии еще не получила широкого признания. Тем не менее нам стоит изучить ее возможности для мониторинга глаукомы во время продолжительной пандемии.

К сожалению, окончательные итоги пандемии COVID-19 подводить пока рано. Борьба с инфекцией продолжается. Способность вируса инициировать синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, повреждать эндотелиальные клетки сосудов и нарушать систему свертывания крови приводит к многочисленным тяжелым ос-

ложнениям, затрагивающим все органы и системы. В связи с этим необходимо информировать наших офтальмологических пациентов о возможных рисках и последствиях этой инфекции, проводить разъяснительную работу о безопасности и эффективности вакцинации, о необходимости профилактических мер для пожилых пациентов и пациентов с глаукомой. Акцентировать наше внимание на пациентах с семейно-наследственным анамнезом по глаукоме и находящихся в группе риска развития ПОУГ.

Благодарность

Редакция благодарит компанию «Сентисс» за предоставление полных текстов иностранных статей, требовавшихся для подготовки обзорной части данной публикации.

Acknowledgement

The Editorial Board is grateful to Sentiss for providing full-text foreign articles required to write the review.

Литература

1. Шелканов М.Ю., Попова А.Ю., Дедков В.Г. и др. История изучения и современная классификация коронавирусов. Инфекция и иммунитет. 2020;10(2):221–246.
2. Loon S.-C., Teoh S.C.B., Oon L.L.E. et al. The severe acute respiratory syndrome coronavirus in tears. *British Journal Ophthalmology*. 2004;88(7):861–863. DOI:10.1136/bjo.2003.035931.
3. Robbins S.G., Detrick B., Hooks J.J. Retinopathy following intravitreal injection of mice with MHV strain JHM. *Adv Exp Med Biol*. 1990;276:519–524.
4. Shindler K.S., Kenyon L.C., Dutt M. et al. Experimental optic neuritis induced by a demyelinating strain of mouse hepatitis virus. *J Virol*. 2008;82(17):8882–8886.
5. Hooks J.J., Percopo C., Wang Y. et al. Retina and retinal pigment epithelial cell autoantibodies are produced during murine coronavirus retinopathy. *J Immunol*. 1993;151:3381–3389.
6. Йокота Ш., Куройва Е., Нишиока К. Новая коронавирусная болезнь (COVID-19) и «цитокиновый шторм». Перспективы эффективного лечения с точки зрения патофизиологии воспалительного процесса. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2020;9(4):13–25. DOI: 10.33209/2305-3496-2020-9-4-13-25.
7. Sarzi-Puttini P., Giorgi V., Sirotti S. et al. COVID-19, cytokines and immunosuppression: what can we learn from severe acute respiratory syndrome? *Clin Exp Rheumatol*. 2020;38(2):337–342.
8. Xu Z., Shi L., Wang Y. et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*. 2020;8(4):420–422. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X.
9. Wu Y., Wu X., Chen Z. et al. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other viruses. *Brain Behav Immun*. 2020;87:1822. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.03.031.
10. Rodriguez-Morales A.J., Cardona-Ospina J.A., Gutierrez-Ocampo E. et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: a systemic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis*. 2020:101623. DOI: 10.1016/j.trtmaid.2020.101623.
11. South A.M., Diz D., Chappel I. COVID-19, ACE2 and the cardiovascular consequences. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2020;318(5):H1084–1090. DOI: 10.1152/ajp-heart.00217.2020.
12. Еричев В.П., Петров С.Ю., Суббот А.М. и др. Роль цитокинов в патогенезе глазных болезней. *Национальный журнал глаукома*. 2017;16(1):87–101.
13. Sawada H., Fukuchi T., Tanaka T., Abe H. Tumor necrosis factor-alpha concentrations in the aqueous humor of patients with glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51(2):903–906. DOI: 10.1167/iovs.09-4247.
14. Tezel G., Li L.Y., Patil R.V., Wax M.B. TNF-alpha and TNF-alpha receptor-1 in the retina of normal and glaucomatous eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2001;42(8):1787–1794.
15. Alexandrescu C., Dascalu A.M., Mitulescu C. et al. Evidence-based pathophysiology of glaucoma. *Maedica*. 2010;5(3):207–213.
16. Черных В.В., Шваюк А.П., Горбенко О.М. и др. Особенности патогенеза начальной и развитой стадии первичной открытоугольной глаукомы. *Аллергология и иммунология*. 2006;7(1):28–31.
17. Черных В.В., Трунов А.Н. Цитокины и факторы роста в патогенезе первичной открытоугольной глаукомы. *Офтальмохирургия*. 2020;(3):80–84.
18. Руккина Д.А., Догадова Л.П., Маркелова Е.В. и др. Иммунологические аспекты патогенеза первичной открытоугольной глаукомы. *РМЖ. Клиническая офтальмология*. 2011;4:162–165.
19. Соколов В.А., Леванова О.Н., Никифоров А.А. Матриксные металлопротеиназы-2 и -9 в слезной жидкости у больных с первичной открытоугольной глаукомой. *Национальный журнал глаукома*. 2013;2(4):21–29.
20. Еричев В.П., Егоров Е.А. Патогенез первичной открытоугольной глаукомы. *Вестник офтальмологии*. 2014;130(6):98–105.
21. Flammer J., Haefliger I., Orquell S. Vascular dysregulation: a principal risk factor for glaucomatous damage? *J Glaucoma*. 1999;8:212–219.

22. Tezel G., Wax M.B. Hypoxia-inducible factor 1-alpha in the glaucomatous retina and optic nerve head. *Arch. Ophthalmol.* 2004;22:1348–1356.
23. Алексеев В.Н., Газизова И.Р. Нейродегенеративные изменения у больных первичной открытоугольной глаукомой. *Практическая медицина.* 2012;4:154–156.
24. Алексеев В.Н., Газизова И.Р., Никитин Д.Н. Первичная открытоугольная глаукома и дегенеративные изменения в центральных отделах зрительного анализатора. *Офтальмологические ведомости.* 2012;3:23–28.
25. Курышева Н.И., Иртегова Е.Ю., Ясаманова А.Н., Киселева Т.Н. Эндотелиальная дисфункция и тромбобитарный гемостаз при первичной открытоугольной глаукоме. *Национальный журнал глаукома.* 2015;14(1):27–36.
26. Лоскутов И.А. Роль нарушений микроциркуляции в сосудах глаза в патогенезе глаукоматозной нейропатии: дис. ... д-ра мед. наук. 2002.
27. Шпак А.А., Гаврилова Н.И., Ланевская Н.И., Дегтярева М.В. Нейротрофический фактор головного мозга у больных первичной глаукомой. *Офтальмохирургия.* 2006;4:14–16.
28. Курышева Н.И., Гаврилова Н.А., Аникина А.Ю. Исследование нейротрофического фактора BDNF у больных первичной глаукомой. *Глаукома.* 2006;4:9–15.
29. Корелина В.Е., Чекурова Л.В., Лаута В.Ф. Возможности нейропротекции при глаукоме. *Глаукома: теория и практика. Горизонты нейропротекции.* 2014;9:43–47.
30. Фомин Н.Е., Куроедов А.В. Маркеры сосудистой ауторегуляции при первичной открытоугольной глаукоме. *Клиническая офтальмология.* 2019;19(4):218–223.
31. Корелина В.Е. Изучение коррекции перекисного окисления липидов антиоксидантами при экспериментальной глаукоме (экспериментальное исследование): автореф. дис. ... канд. мед. наук. 1999:19.
32. Алексеев В.Н., Корелина В.Е., Шаша Ч. Нейропротекция новым антиоксидантом Рексод при экспериментальной глаукоме. *Клиническая офтальмология.* 2008(3):82–83.
33. Алексеев В.Н., Садков В.И., Аксенова А.Н. и др. Нейропротекция при ПОУТ. VI Международная конференция «Глаукома: теории, тенденции, технологии. HRT Клуб Россия 2008». 2008:1–9.
34. Salt T., Cordeiro M. Glutamate excitotoxicity in glaucoma. *Eye Lond Engl.* 2006;20(6):730–732. DOI: 10.1038/sj.eye.6701967.
35. Goyal A., Srivastava A., Sihota R., Kaur J. Evaluation of oxidative stress markers in aqueous humor of primary open angle glaucoma and primary angle 85 closure glaucoma patients. *Curr Eye Res.* 2014;39(8):823–829. DOI: 10.3109/02713683.2011.556299.
36. Курышева Н.И., Маркичева Н.А., Нагорнова Н.Д. и др. Метаболическая концепция патогенеза глаукоматозной оптической нейропатии. Науч.-практ. конф. «Современные технологии лечения глаукомы». 2003:87–95.
37. Bredt D.S., Hwang P.M., Snyder S.H. Localization of nitric oxide synthase indicating a neural role for nitric oxide. *Nature.* 1990;347:768–770.
38. Ucel Y. The evidence for glaucoma as a neurodegenerative disease. *International Glaucoma Review Supplement.* 2006;8(3):27–29.
39. U.S. Census Bureau, Household Pulse Survey. 2020–2021.
40. Otori Y., Takahashi G., Urashima M., Kuwayama Y. Evaluating the Quality of Life of Glaucoma Patients Using the State-Trait Anxiety Inventory. *Quality of Life Improvement Committee. J Glaucoma.* 2017;26(11):1025–1029. DOI: 10.1097/IJG.0000000000000761. PMID:28858160.
41. Rezapour J., Nickels S., Schuster A.K. et al. Prevalence of depression and anxiety among participants with glaucoma in a population-based cohort study: The Gutenberg Health Study. *BMJ Ophthalmol.* 2018;18(1):157. DOI: 10.1186/s12886-018-0831-1.
42. Лакосина Н.Д. Клиническая психология. М.: МЕДпресс-информ; 2007.
43. Личко А.Е., Иванов И.Я. Медико-психологическое обследование соматических больных. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 1980;4:1195–1198.
44. Менделевич В.Д. Клиническая и медицинская психология. М.: МЕДпресс-информ; 2008.
45. Méndez-Ulrich J.L., Sanz A., Feliu-Soler A. et al. Could White Coat Ocular Hypertension Affect to the Accuracy of the Diagnosis of Glaucoma? Relationships Between Anxiety and Intraocular Pressure in a Simulated Clinical Setting. *Appl Psychophysiol Biofeedback.* 2018;43(1):49–56. DOI: 10.1007/s10484-017-9385-x.
46. Callard F., Perego E. How and why patients made Long Covid. *Soc Sci Med.* 2021;268:113426. DOI: 10.1016/j.socscimed.2020.113426.
47. NICE: COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. NICE guideline [NG188]. (Electronic resource.) URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188> (access date: 18.12.2020.)
48. Martijn A. Spruit, Anne E. Holland, Sally J. et al. COVID-19: Interim Guidance on Rehabilitation in the Hospital and Post-Hospital Phase from a European Respiratory Society and American Thoracic Society-coordinated International Task Force. *Eur Respir J.* 2020. DOI: 10.1183/13993003.02197-2020.
49. Randomized Trial of Ivabradine in Patients With Hyperadrenergic Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome *The Journal of the American College of Cardiology* February 23, 2021.
50. Баранова Н.А. Степень ночного снижения уровня артериального давления у больных глаукомой как фактора, влияющего на колебания офтальмотонуса. *Новости глаукомы.* 2015;1(33):89–90.
51. Еричев В.П., Козлова И.В., Макарова А.С., Цзинь Д. Особенности системной гемодинамики у больных первичной открытоугольной глаукомой, компенсированным внутриглазным давлением и нестабилизированным течением. *Национальный журнал глаукома.* 2013;3:20–23.
52. Канченка К., Рич Р., Траверсо К.Э. и др. Синдром Фламмера. *Национальный журнал глаукома.* 2016;15(4):3–11.
53. Егоров Е.А. Национальное руководство по глаукоме. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019.
54. Куроедов А.В., Еричев В.П., Ходыкина Н.П. и др. О корреляционных взаимоотношениях между суточными колебаниями внутриглазного давления и морфометрической структурой диска зрительного нерва. *Офтальмология.* 2006;3(1):43–49.
55. Gordon M.O., Beiser J.A., Brandt J.D. et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: baseline factors that predict the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmology.* 2002;120:714–720.
56. Влияние пандемии COVID-19 на пациентов с глаукомой. *Аэкономика. (Электронный ресурс.)* URL: <https://aeconomy.ru/news/other/vliyanie-pandemii-covid-19-na-pacientov-s-glaukomoj.html> (дата обращения: 10.03.21).

References

- Shchelkanov M.Yu., Popova A.Yu., Dedkov V.G. et al. History of the study and modern classification of coronaviruses. *Infection and immunity.* 2020;10(2):221–246 (in Russ.).
- Loon S.-C., Teoh S.C.B., Oon L.L.E. et al. The severe acute respiratory syndrome coronavirus in tears. *British Journal Ophthalmology.* 2004;88(7):861–863. DOI: 10.1136/bjo.2003.035931.
- Robbins S.G., Detrick B., Hooks J.J. Retinopathy following intravitreal injection of mice with MHV strain JHM. *Adv Exp Med Biol.* 1990;276:519–524.
- Shindler K.S., Kenyon L.C., Dutt M. et al. Experimental optic neuritis induced by a demyelinating strain of mouse hepatitis virus. *J Virol.* 2008;82(17):8882–8886.
- Hooks J.J., Percopo C., Wang Y. et al. Retina and retinal pigment epithelial cell autoantibodies are produced during murine coronavirus retinopathy. *J Immunol.* 1993;151:3381–3389.
- Yokota Sh., Kuroyva E., Nishioka K. New coronavirus disease (COVID-19) and “cytokine storm”. Prospects for effective treatment from the point of view of the pathophysiology of the inflammatory process. *Infectious Diseases: News, Opinions, Education.* 2020;9(4):13–25 (in Russ.). DOI: 10.33029/2305-3496-2020-9-4-13-25.
- Sarzi-Puttini P., Giorgi V., Sirotti S. et al. COVID-19, cytokines and immunosuppression: what can we learn from severe acute respiratory syndrome? *Clin Exp Rheumatol.* 2020;38(2):337–342.
- Xu Z., Shi L., Wang Y. et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med.* 2020;8(4):420–422. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X.
- Wu Y., Wu X., Chen Z. et al. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other viruses. *Brain Behav Immun.* 2020;87:1822. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.03.031.
- Rodríguez-Morales A.J., Cardona-Ospina J.A., Gutierrez-Ocampo E. et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: a systemic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis.* 2020;101623. DOI: 10.1016/j.trm.2020.101623.
- South A.M., Diz D., Chappel I. COVID-19, ACE2 and the cardiovascular consequences. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2020;318(5):H1084–1090. DOI: 10.1152/ajp-heart.00217.2020.
- Eriчев V.P., Petrov S. Yu., Subbot A.M. et al. The role of cytokines in the pathogenesis of eye diseases. *National Journal of Glaucoma.* 2017;16(1):87–101 (in Russ.).
- Sawada H., Fukuchi T., Tanaka T., Abe H. Tumor necrosis factor-alpha concentrations in the aqueous humor of patients with glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010;51(2):903–906. DOI: 10.1167/iov.09-4247.
- Tezel G., Li L.Y., Patil R.V., Wax M.B. TNF-alpha and TNF-alpha receptor-1 in the retina of normal and glaucomatous eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2001;42(8):1787–1794.
- Alexandrescu C., Dascalu A.M., Mitulescu C. et al. Evidence-based pathophysiology of glaucoma. *Maedica.* 2010;5(3):207–213.
- Chernykh V.V., Shvayuk A.P., Gorbenko O.M. et al. Features of the pathogenesis of the initial and advanced stages of primary open-angle glaucoma. *Allergology and Immunology.* 2006;7(1):28–31 (in Russ.).
- Chernykh V.V., Trunov A.N. Cytokines and growth factors in the pathogenesis of primary open-angle glaucoma. *Ophthalmosurgery.* 2020;(3):80–84 (in Russ.). DOI: 10.25276/0235-4160-2020-3-80-84.
- Rukina D.A., Dogadova L.P., Markelova E.V. et al. Immunological aspects of the pathogenesis of primary open-angle glaucoma. *RMJ Clinical Ophthalmology.* 2011;4:162–165 (in Russ.).
- Sokolov V.A., Levanova O.N., Nikiforov A.A. Matrix metalloproteinases-2 and -9 in the lacrimal fluid in patients with primary open-angle glaucoma. *National Journal of Glaucoma.* 2013;2(4):21–29 (in Russ.).
- Eriчев V.P., Egorov E.A. Pathogenesis of primary open-angle glaucoma. *Bulletin of Ophthalmology.* 2014;130(6):98–105 (in Russ.).
- Flammer J., Haefliger I., Orqui S. Vascular dysregulation: a principal risk factor for glaucomatous damage? *J Glaucoma.* 1999;8:212–219.
- Tezel G., Wax M.B. Hypoxia-inducible factor 1-alpha in the glaucomatous retina and optic nerve head. *Arch Ophthalmol.* 2004;22:1348–1356.
- Alekseev V.N., Gazizova I.R. Neurodegenerative changes in patients with primary open-angle glaucoma. *Practical medicine.* 2012;4:154–156 (in Russ.).
- Alekseev V.N., Gazizova I.R., Nikitin D.N. Primary open-angle glaucoma and degenerative changes in the central parts of the visual analyzer. *Ophthalmol statements.* 2012;3:23–28 (in Russ.).
- Kuryshva N.I., Irtegov E.Yu., Yasamanova A.N., Kiseleva T.N. Endothelial dysfunction and platelet hemostasis in primary open-angle glaucoma. *National Journal of Glaucoma.* 2015;14(1):27–36 (in Russ.).
- Loskutov I.A. The role of microcirculation disorders in the vessels of the eye in the pathogenesis of glaucomatous neuropathy. *Dis. doctor honey sciences.* 2002 (in Russ.).
- Shpak A.A., Gavrilo N.I., Lanevskaya N.I., Degtyareva M.V. Brain neurotrophic factor in patients with primary glaucoma. *Ophthalmosurgery.* 2006;4:14–16 (in Russ.).

28. Kuryshva N.I., Gavrilova N.A., Anikina A.Yu. Study of the neurotrophic factor BDNF in patients with primary glaucoma. *Glaucoma*. 2006;4:9–15 (in Russ.).
29. Korelina V.E., Chekurova L.V., Lauta V.F. Possibilities of neuroprotection in glaucoma. *Glaucoma: theory and practice. Horizons of neuroprotection*. 2014;9:43–47 (in Russ.).
30. Fomin N.E., Kuroedov A.V. Markers of vascular autoregulation in primary open-angle glaucoma. *Clinical ophthalmology*. 2019;19(4):218–223 (in Russ.).
31. Korelina V.E. Study of the correction of lipid peroxidation by antioxidants in experimental glaucoma (experimental study): thesis. 1999 (in Russ.).
32. Alekseev V.N., Korelina V.E., Shasha Ch. Neuroprotection with the new antioxidant Rexod in experimental glaucoma. *Clinical ophthalmology*. 2008 (3):82–83 (in Russ.).
33. Alekseev V.N., Sadkov V.I., Aksenova A.N. et al. Neuroprotection in POAG VI International conference "Glaucoma: theories, trends, technologies. HRT Club Russia 2008". 2008:1–9 (in Russ.).
34. Salt T., Cordeiro M. Glutamate excitotoxicity in glaucoma. *Eye Lond Engl*. 2006;20(6):730–732. DOI: 10.1038/sj.eye.6701967.
35. Goyal A., Srivastava A., Sihota R., Kaur J. Evaluation of oxidative stress markers in aqueous humor of primary open angle glaucoma and primary angle 85 closure glaucoma patients. *Curr Eye Res*. 2014;39(8):823–829. DOI: 10.3109/02713683.2011.556299.
36. Kuryshva N.I., Markicheva N.A., Nagornova N.D. et al. Metabolic concept of the pathogenesis of glaucomatous optic neuropathy. Scientific-practical. conf. "Modern technologies for the treatment of glaucoma" 2003:87–95 (in Russ.).
37. Bredt D.S., Hwang P.M., Snyder S.H. Localization of nitric oxide synthase indicating a neural role for nitric oxide. *Nature*. 1990;347:768–770.
38. Yucel Y. The evidence for glaucoma as a neurodegenerative disease. *International Glaucoma Review Supplement*. 2006;8(3):27–29.
39. U.S. Census Bureau, Household Pulse Survey. 2020–2021.
40. Otori Y., Takahashi G., Urashima M., Kuwayama Y. Evaluating the Quality of Life of Glaucoma Patients Using the State-Trait Anxiety Inventory. *Quality of Life Improvement Committee. J Glaucoma*. 2017;26(11):1025–1029. DOI: 10.1097/IJG.0000000000000761. PMID:28858160.
41. Rezapour J., Nickels S., Schuster A.K. et al. Prevalence of depression and anxiety among participants with glaucoma in a population-based cohort study: The Gutenberg Health Study. *BMC Ophthalmol*. 2018;18(1):157. DOI: 10.1186/s12886-018-0831-1.
42. Lakosina N.D. *Clinical psychology*. M.: MEDpress-inform Publ; 2007 (in Russ.).
43. Lichko A.E., Ivanov I. Ya. Medical and psychological examination of somatic patients. *Journal of Neurology and Psychiatry. S.S. Korsakov*. 1980;4:1195–1198 (in Russ.).
44. Mendelevich V.D. *Clinical and medical psychology*. M.: MEDpress-inform Publ; 2008 (in Russ.).
45. Méndez-Ulrich J.L., Sanz A., Feliu-Soler A. et al. Could White Coat Ocular Hypertension Affect to the Accuracy of the Diagnosis of Glaucoma? Relationships Between Anxiety and Intraocular Pressure in a Simulated Clinical Setting. *Appl Psychophysiol Biofeedback*. 2018;43(1):49–56. DOI: 10.1007/s10484-017-9385-x.
46. Callard F., Perego E. How and why patients made Long Covid. *Soc Sci Med*. 2021;268:113426. DOI: 10.1016/j.socscimed.2020.113426.
47. NICE: COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. NICE guideline [NG188]. (Electronic resource.) URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188> (access date: 18.12.2020).
48. Martijn A. Spruit, Anne E. Holland, Sally J. et al. COVID-19: Interim Guidance on Rehabilitation in the Hospital and Post-Hospital Phase from a European Respiratory Society and American Thoracic Society-coordinated International Task Force. *Eur Respir J*. 2020. DOI: 10.1183/13993003.02197-2020.
49. Randomized Trial of Ivabradine in Patients With Hyperadrenergic Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome *The Journal of the American College of Cardiology* February 23, 2021.
50. Baranova N.A. The degree of nocturnal decrease in blood pressure in patients with glaucoma, as a factor affecting fluctuations in ophthalmotonus. *Glaucoma news*. 2015;1(33):89–90 (in Russ.).
51. Elichev V.P., Kozlova I.V., Makarova A.S. Jin D. Features of systemic hemodynamics in patients with primary open-angle glaucoma, compensated intraocular pressure and unstabilized course. *National Journal of Glaucoma*. 2013;3:20–23 (in Russ.).
52. Kanchenska K., Rich R., Traverso K.E. et al. Flammer's Syndrome. *National Journal of Glaucoma*. 2016;15(4):3–11 (in Russ.).
53. Egorov E.A. *National guide to glaucoma*. M.: GEOTAR-Media; 2019 (in Russ.).
54. Kuroedov A.V., Yerichev V.P., Khodykina N.P. et al. On the correlation relationship between daily fluctuations in intraocular pressure and the morphometric structure of the optic nerve head. *Ophthalmology*. 2006;3(1):43–49 (in Russ.).
55. Gordon M.O., Beiser J.A., Brandt J.D. et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: baseline factors that predict the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmology*. 2002;120:714–720.
56. Impact of the COVID-19 pandemic on patients with glaucoma. *Aeconomics*. (Electronic resource.) URL: <https://aeconomy.ru/news/other/vliyanie-pandemii-covid-19-na-pacientov-s-glaukomoj.html> (access date: 10.03.21) (in Russ.).

Сведения об авторах:

¹Корелина Виктория Евгеньевна — к.м.н., заведующая офтальмологическим отделением, преподаватель кафедры семейной медицины; ORCID iD 0000-0003-2022-5912.

²Газизова Ильмира Рифовна — д.м.н., заведующая отделением офтальмологии, ученый секретарь; ORCID iD 0000-0003-4611-9931.

^{3,4}Куроедов Александр Владимирович — д.м.н., профессор кафедры, начальник отделения; ORCID iD 0000-0001-9606-0566.

²Дидур Михаил Дмитриевич — д.м.н., профессор, директор; ORCID iD 0000-0003-4086-5992.

¹ООО «Американская медицинская клиника». 190000, Россия, г. Санкт-Петербург, наб. реки Мойки, д. 79.

²ФГБУН ИМЧ РАН им Н.П. Бехтеревой. 197376, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12а.

³ФКУ «ЦВКГ им. П.В. Мандрыка». 107014, Россия, г. Москва, ул. Б. Оленья, д. 8А.

⁴ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1.

Контактная информация: Газизова Ильмира Рифовна, e-mail: ilmirafa88@gmail.com.

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

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 02.07.2021.

About the authors:

¹Viktoriya E. Korelina — C. Sc. (Med.), Head of Ophthalmological Department, lecturer of the Department of Family Medicine; ORCID iD 0000-0003-2022-5912.

²Il'mira R. Gazizova — Dr. Sc. (Med.), Head of the Department of Ophthalmology, academic secretary; ORCID iD 0000-0003-4611-9931.

^{3,4}Aleksandr V. Kuroyedov — Dr. Sc. (Med.), Professor of the Department of Ophthalmology, Head of the Division of Ophthalmology; ORCID iD 0000-0001-9606-0566.

²Mikhail D. Didur — Dr. Sc. (Med.), Professor, Chief of Institute; ORCID iD 0000-0003-4086-5992.

¹LLC "American Medical Clinic". 78 letter A, river Moika embankment, St. Petersburg, 190000, Russian Federation.

²N.P. Bekhtereva Institute of the Human Brain. 9, Academician Pavlov str., St. Petersburg, 197376, Russian Federation.

³P.V. Mandryka Military Clinical Hospital, 8A, Bolshaya Olenya str., Moscow, 107014, Russian Federation.

⁴Pirogov Russian National Research Medical University. 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117437, Russian Federation.

Contact information: Il'mira R. Gazizova, e-mail: ilmirafa88@gmail.com.

Financial Disclosure: no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interests.

Received 02.07.2021.

Нагрузочные и разгрузочные пробы в современной глаукоматологии: их возможности и информативность

О.С. Мяконькая¹, А.С. Саркисян¹, А.В. Селезнев², А.В. Куроедов^{3,4}, И.Р. Газизова⁵

¹ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, Волгоградский филиал, Волгоград, Россия

²ФГБОУ ВО ИвГМА Минздрава России, Иваново, Россия

³ФКУ «ЦВКГ им. П.В. Мандрыка» Минобороны России, Москва, Россия

⁴ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

⁵ФГБУН ИМЧ РАН, Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

Профилактика слепоты и слабости зрения, развивающихся в результате прогрессирования глаукомной оптической нейропатии, во многом зависит от ранней диагностики глаукомы. Большую роль в этом играют диагностические нагрузочные и разгрузочные пробы, которые основаны на создании условий, способствующих возникновению колебаний офтальмотонуса. Нагрузочные пробы приводят к кратковременному повышению ВГД и помогают выявить симптомы заболевания, сомнительные в обычных условиях. В зависимости от вида нагрузки выделяют: водно-питьевые, позиционные, темновые, компрессионные пробы, медикаментозный мидриаз, стероидный тест. Применение разгрузочных проб оправдано в том случае, когда офтальмотонус или другие показатели находятся на верхней границе нормы или несколько ее превышают. В зависимости от средства разгрузки выделяют: глицероаскорбатный тест, пробы с ацетазоламидом, инстилляцию различных гипотензивных препаратов (например, м-холиномиметик или аналог простагландина). Для регистрации изменений зрительных функций, возникающих при проведении проб, применяют следующие виды контроля: визометрический, тонометрический, тонографический, периметрический (кампиметрический, ангиоскотометрический), адаптометрический, ретинотонометрический (ретинотомографический), электрофизиологический (с контролем зрительных вызванных корковых потенциалов). В настоящее время продолжают разрабатываться новые модификации диагностических проб с использованием современных, высокотехнологических видов контроля, что повышает возможности и информативность этих методик, а также свидетельствует об их востребованности не только для ранней диагностики глаукомы, но и для оценки стабилизации глаукомного процесса. Данный обзор представляет собой анализ современной литературы, отражающий возможности и информативность нагрузочных и разгрузочных проб.

Ключевые слова: глаукома, внутриглазное давление, нагрузочные пробы, разгрузочные пробы, ранняя диагностика глаукомы.

Для цитирования: Мяконькая О.С., Саркисян А.С., Селезнев А.В. и др. Нагрузочные и разгрузочные пробы в современной глаукоматологии: их возможности и информативность. Клиническая офтальмология. 2021;21(3):153–158. DOI: 10.32364/2311-7729-2021-21-3-153-158.

State-of-the-art of loading and unloading tests for glaucoma: potentialities and informative value

O.S. Myakonkaya¹, A.S. Sarkisyan¹, A.V. Seleznev², A.V. Kuroyedov^{3,4}, I.R. Gazizova⁵

¹Volgograd Branch of the S.N. Fedorov NMRC "MNTK "Eye Microsurgery", Volgograd, Russian Federation

²Ivanovo State Medical Academy, Ivanovo, Russian Federation

³P.V. Mandryka Military Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation

⁴Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

⁵N.P. Bekhtereva Institute of the Human Brain, St. Petersburg, Russian Federation

ABSTRACT

Prevention of blindness and low vision resulting from the progression of glaucomatous optic neuropathy (GON) depends mainly on the early diagnosis of glaucoma. Loading and unloading tests which create conditions for intraocular pressure (IOP) fluctuations are important for the early diagnosis of glaucoma. Stress tests for glaucoma lead to a short-term IOP rise and help identify symptoms that are questionable under normal conditions. Stress tests include water-drinking test, position test, dark room test, indentation test, pharmacological mydriasis, corticosteroid provocative test, etc. Unloading tests are reasonable if the IOP level is the upper normal limit or slightly higher. Unloading tests include glyceryl ascorbate test, test with acetazolamide, and instillations of IOP-lowering medications (e.g., M-cholinomimetic or prostaglandin analog). Visual changes accompanying loading and unloading tests are recorded by visual acuity measurement, IOP measurement (tonometry and tonography, visual field testing (campimetry, angioscotometry), adaptometry, retinal tomography, and electrophysiology (visually evoked potentials). Studies are currently underway to develop novel modifications of diagnostic tests using modern high-tech controlling tools. These advances increase the informative value of these tests which are relevant for both early diagnosis and stabilization of glaucoma course. This review article summarizes currently available data on the informative value of loading and unloading tests.

Keywords: *glaucoma, intraocular pressure, loading tests, unloading tests, early diagnosis of glaucoma.*

For citation: *Myakonkaya O.S., Sarkisyan A.S., Seleznev A.V. et al. State-of-the-art of loading and unloading tests for glaucoma: potentialities and informative value. Russian Journal of Clinical Ophthalmology. 2021;21(3):153–158 (in Russ.). DOI: 10.32364/2311-7729-2021-21-3-153-158.*

ВВЕДЕНИЕ

Повышение ВГД выше индивидуального уровня продолжает оставаться основным фактором риска развития и прогрессирования глаукомы. Профилактика слепоты и слабо зрения, развивающихся в результате этого, во многом зависит от ранней диагностики. Уровень ВГД чаще всего определяется серией единичных измерений, выполненных в рабочее время. Однако прогрессирование глаукомной оптической нейропатии нередко наблюдается у пациентов с компенсированным офтальмотонусом, что чаще всего объясняется воздействием других факторов, не связанных с ВГД. Другое объяснение может состоять в том, что у таких пациентов происходит повышение офтальмотонуса, не выявляемое во время обычных осмотров. Большую роль в ранней диагностике глаукомы играют нагрузочные и разгрузочные пробы, которые основаны на создании условий, способствующих возникновению колебаний ВГД. В здоровом глазу эти колебания не должны превышать 5 мм рт. ст. [1–4]. Известно, что у пациентов, страдающих первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ), процессы, регулирующие гемо- и гидродинамику глаза, а также ВГД, находятся в постоянном напряжении. Повышенная нагрузка в таких условиях рано или поздно приводит к сбою состояния компенсации. Нагрузочные пробы путем провокации кратковременного повышения офтальмотонуса дают возможность четче выявить симптомы, недостаточно ясные в обычных условиях. При разгрузочных пробах, напротив, создаются условия, в той или иной степени улучшающие состояние пациентов, что необходимо в тех случаях, когда данные тонометрии, тонографии, периметрии и другие показатели соответствуют или несколько превышают верхнюю границу среднестатистической нормы [2, 5]. Для регистрации изменений зрительных функций, возникающих при проведении диагностических нагрузочных или разгрузочных проб, применяют следующие виды контроля: визометрический, тонометрический, тонографический, периметрический (кампиметрический, ангиоскотометрический), адаптометрический, ретинонометрический (ретиномографический), электрофизиологический (с контролем зрительных вызванных корковых потенциалов (ЗВКП)) [2].

НАГРУЗОЧНЫЕ ПРОБЫ

Российскими исследователями разработано более 40 видов нагрузочных проб и их модификаций, у зарубежных авторов их использование получило менее широкое распространение. В подавляющем большинстве нагрузочные пробы безопасны и не оказывают значимого отрицательного воздействия на гемодинамику глазного яблока. В зависимости от вида нагрузки выделяют: водно-питьевые, позиционные, темновые, компрессионные пробы, медикаментозный мидриаз, стероидный тест [1, 2, 6–8].

Водно-питьевая

M. Schmidt в 1928 г. предложил водно-питьевую пробу, при которой создается дополнительная нагрузка за счет введения *per os* определенного объема жидкости с последующим контролем ВГД каждые 15 мин в течение 1 ч.

В современных условиях проба не утратила своей актуальности, а многими авторами были предложены различные ее модификации. Рекомендуется до проведения пробы измерить ВГД, провести тонографию и кампиметрию. Затем пациенту нужно выпить 1–1,5 л жидкости, после чего повторить указанные исследования. Результат расценивается как положительный в том случае, если разница в показателях уровня офтальмотонуса составляет 5 мм рт. ст. или более, площадь слепого пятна увеличивается на 1/3 (на 5° и более), а при тонографии происходит изменение показателя легкости оттока внутриглазной жидкости (ВГЖ) и коэффициента Беккера (P/C) на 30% [2, 8–10].

В современной зарубежной литературе отмечается рост интереса к водно-питьевой пробе, используемой для определения резервной легкости оттока при выявлении нестабильного офтальмотонуса и пиковых его значений. Исследователи из Бразилии выявили значительную корреляцию между пиками ВГД, зафиксированными во время водно-питьевой пробы, и суточной кривой ВГД у пациентов с ПОУГ, отметив при этом, что в 82% случаев подъем офтальмотонуса во время водной нагрузки был на 2 мм рт. ст. выше, чем максимальный пик при суточном измерении ВГД. Авторы подтвердили клиническую эффективность водно-питьевой пробы для оценки как состояния оттока ВГЖ, так и вероятности развития и прогрессирования глаукомы [3, 11]. Группой авторов показано, что при проведении этой пробы объем хориоидеи увеличился почти на 20% [12].

Мидриатическая

Мидриатическую пробу описал впервые V. Gronhol в 1910 г. Суть пробы состоит в том, что инстилляцией мидриатика в конъюнктивальную полость вызывает подъем ВГД в глазах, имеющих узкий угол передней камеры (УПК) и предрасположенность к развитию первичной закрытоугольной глаукомы (ПЗУГ). Применять мидриатическую пробу следует с осторожностью в связи с вероятностью развития острого закрытоугольного приступа. Рекомендуется воздержаться от проведения пробы при закрытом или очень узком УПК и использовать мидриатики короткого действия. Следует детально контролировать офтальмологический статус пациента в ходе пробы и некоторое время после нее. После окончания исследования целесообразно инстиллировать раствор пилокарпина [8].

С медикаментозной стимуляцией продукции внутриглазной жидкости

Тот факт, что увеличение продукции ВГЖ является одним из способов повышения ВГД, лег в основу разработки нагрузочных проб с использованием кофеина. В современной литературе описан ряд модификаций пробы с кофеином. Различия состоят преимущественно в способе введения препарата (пероральное, подкожное, внутривенное). Измерение ВГД осуществляют каждые 15 мин в течение 1 ч. Увеличение уровня офтальмотонуса на 6–8 мм рт. ст. расценивается как патологическое [8, 9].

В современной зарубежной литературе встречается немало публикаций, посвященных применению для проведения нагрузочных проб ибупрофена — агониста альфа- адре-

норецепторов и дофаминовых рецепторов D1. В течение короткого времени этот препарат метаболизируется до активного вещества — эпинина (деоксиэпинефрин, N-метил-дофамин), вызывает нециклоплегический мидриаз и увеличение продукции водянистой влаги. При проведении пробы ВГД измеряли до нагрузки и через 30, 60 и 180 мин после инстилляцией 2% раствора ибопамина. При увеличении уровня офтальмотонуса более чем на 3 мм рт. ст. тест оценивался как положительный. Чувствительность пробы с ибопамином для выявления пациентов с ранней стадией глаукомы, по данным исследований, составила 78,7%, а специфичность — 71,6%. Авторы указывают, что в здоровых глазах с неповрежденной трабекулярной сетью инстилляцией ибопамина не вызывают значительных колебаний офтальмотонуса, в то время как в глазах с начальной стадией глаукомы происходит повышение ВГД. Стоит отметить, что чувствительность пробы с ибопамином снижается при инстилляционной терапии аналогами простагландинов. Кроме того, учитывая способность ибопамина повышать продукцию ВГЖ, авторы рекомендуют использовать 1% раствор этого препарата для лечения глазной гипотонии [13–19].

С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ СТЕРОИДОВ

V. Becker и W. Mills в 1963 г. разработали и описали нагрузочную пробу с использованием препаратов группы стероидного ряда для выявления генетической предрасположенности к ПОУГ. В ходе пробы инстиллируют 0,1% раствор дексаметазона 4–6 р/день в течение 3–4 нед. Это приводит к снижению легкости оттока ВГЖ и повышению уровня офтальмотонуса. Однако проба не нашла широкого применения в практике ввиду невысокой чувствительности и специфичности [5].

Позиционные

Широко известны в современной глаукоматологии нагрузочная позиционная проба Хеймса и темновая проба Зейделя. При проведении пробы Хеймса пациенту проводят тонометрию, после чего просят его в течение 1 ч лежать с закрытыми глазами лицом вниз. При этом иридохрусталиковая диафрагма может смещаться кпереди, что приводит к блокированию узкого УПК и повышению уровня офтальмотонуса при наличии ПЗУГ. Проба расценивается как положительная при увеличении офтальмотонуса на 5 мм рт. ст. и более и позволяет дифференцировать пациентов с ПЗУГ и субъектов из группы риска развития ПЗУГ. При выполнении темновой пробы Зейделя после проведения тонометрии, тонографии и кампиметрии пациент в течение 1 ч находится в темной комнате, после чего осуществляется контроль ВГД, тонографических и кампиметрических показателей. При увеличении уровня офтальмотонуса на 5 мм рт. ст. и более, площади слепого пятна на 1/3 (на 5° и более), показателя легкости оттока ВГЖ и коэффициента Беккера (Po/C) на 30% проба расценивается как положительная [2, 8–10].

Группой авторов предложена темновая модификация пробы Хеймса, при которой пациент сидит в темной комнате в течение 1 ч, а голова его при этом лежит на столе. Проба считается положительной при увеличении офтальмотонуса на 8 мм рт. ст. и более и закрытии УПК более чем на 180°. При повышении ВГД <5 мм рт. ст. и закрытии УПК <180° тест расценивается как отрицательный, а при увеличении офтальмотонуса на 6–7 мм рт. ст. и закрытии УПК на 180° тест считается пограничным [20]. Однако при сравнении проб с медикаментозным мидриазом и темной комнатой, проведенных группой авторов в ходе исследования 70 глаз

у 70 пациентов, было выявлено, что результаты пробы с медикаментозным мидриазом более информативны [21].

Коллектив авторов разработал новую нагрузочную пробу, при которой пациента укладывают на 5 мин на спину на кушетку с опущенным головным концом на 30°. ВГД измеряли аппланационным тонометром Perkins. У пациентов с диагнозом ПОУГ происходило более значимое повышение уровня офтальмотонуса, чем в группе контроля. Выявляемость пикового уровня ВГД при проведении этой пробы была сравнима с водно-питьевой пробой, в связи с чем авторы делают вывод о лучшем состоянии гемодинамики глаз без глаукомы, что приводит к более стабильному уровню офтальмотонуса [22].

КОМПРЕССИОННЫЕ

В основе компрессионных нагрузочных проб лежит давно известный факт повышения ВГД в ответ на внешнюю окулокомпрессию. При этом включаются компенсаторные механизмы, которые в здоровом глазу ведут к снижению ВГД до нормальных значений. При ПОУГ в той или иной степени отмечается нарушение данного процесса. Степень уменьшения офтальмотонуса в ответ на окулокомпрессию позволяет судить о состоянии гемодинамики и дренажной системы глаза. Большое количество модификаций компрессионных нагрузочных проб можно разделить на 2 группы. В первую группу включают пробы, при которых осуществляется кратковременная, но при этом значительная по силе (свыше 50 г) компрессия офтальмометром. Она вызывает временное обратимое нарушение гемодинамики глаза и снижение зрительных функций не только у больных ПОУГ, но и у здоровых субъектов, и у лиц с офтальмогипертензией. При этом уровень офтальмотонуса превышает 40 мм рт. ст. на период от нескольких секунд до 3 мин, что не позволяет детально провести периметрию в ходе нагрузки. Ко второй группе относят пробы, основанные на незначительной по силе и более длительной (5–6 мин) окулокомпрессии. В ходе нагрузки происходит умеренное увеличение ВГД, но при этом показатели глазной гемодинамики не ухудшаются, что позволяет выявить характерные изменения в результатах периметрии у пациентов с ПОУГ. Стоит отметить более высокую информативность и безопасность второй группы проб [1, 5].

Впервые компрессионно-тонометрическая проба была предложена М.Б. Вургафтом (1950). В ходе нее после тонометрии по Маклакову осуществляли дозированную трехминутную окулокомпрессию динамометром Байяра или специальным склерокомпрессором массой 50 г. Тонометрию повторяли сразу после компрессии и еще через 5 мин. При сравнении результатов измерений делали вывод о состоянии дренажной системы глаза и продукции ВГЖ.

Широко известны компрессионно-периметрическая проба В.В. Волкова (1972) и вакуум-периметрическая проба (ВПП) В.В. Волкова, Л.Б. Сухининой и Э.Л. Тер-Андриасова (1980, 1981). В ходе этих проб авторы добивались искусственного повышения ВГД путем создания компрессионной или вакуумной нагрузки на глазное яблоко и выполняли статическую автоматическую периметрию (САП) до, во время и сразу после нагрузки. Компрессию осуществляли при помощи нагнетания под давлением воздуха, а вакуумную нагрузку — путем создания вакуума в подочковом пространстве при помощи прибора глаукотестера. При этом исследовали состояние зрительных функций, определяя световую чувствительность сетчатки в 6 наибо-

лее чувствительных, по мнению авторов, точках центрального поля зрения (ЦПЗ) [2, 5, 6, 8].

В современной литературе описывается большое количество модификаций ВПП с различными видами контроля.

Вакуум-компрессионный автоматизированный тест (ВКАТ), предложенный Ю.С. Астаховым и Н.Ю. Даль (2001), позволил контролировать уровень ВГД при помощи тонометрии по Гольдману и дозировать компрессионную нагрузку. В качестве контроля зрительных функций стали использовать автоматический статический периметр «Периком», при этом количество исследуемых точек ЦПЗ было увеличено до 32. Исследования показали, что ВКАТ является более информативной, чем ВПП [23].

Модификация вакуум-компрессионной пробы, описанная исследователями из Санкт-Петербурга (2002, 2003), в качестве контроля за зрительными функциями, изменяющимися вследствие окулокомпрессии, предполагает использование ЗВКП. Авторы считали пробу отрицательной (–) или сомнительной (\pm), если показатели ЗВКП оставались нормальными до и после нагрузки (латентность не менялась или незначительно возрастала — на 1–2 мс, амплитуда не менялась или снижалась на 1–2 мкВ). Такие результаты, по мнению разработчиков, исключали наличие заблуждения у лиц с подозрением на глаукому либо свидетельствовали о стабилизации процесса у субъектов с установленным диагнозом ПОУГ. Пробу считали слабоположительной (+), если после нагрузки латентность несущественно возрастала (до 3 мс) или амплитуда снижалась (до 3 мкВ). В таком случае проводилось повторное исследование. Тест расценивали как положительный (++) , если латентность значительно возрастала после нагрузки — на 4 мс или амплитуда уменьшалась на 4 мкВ. Пробу считали резкоположительной (+++), если латентность возрастала на 5 мс и более или амплитуда уменьшалась на 5 мкВ и более. В данном случае делали вывод об отсутствии стабилизации глаукомного процесса. При сравнении результатов предложенной пробы с ВПП она показала более высокую чувствительность и информативность, особым ее достоинством авторы считают объективность результатов, не зависящих от показаний пациента, и возможность проведения при низкой остроте зрения [2, 24, 25].

В.П. Фокин и С.В. Балалин (2008) предложили свою модификацию ВПП. Авторы осуществляли искусственное повышение офтальмотонуса путем создания дозированной окулокомпрессии, в ходе которой тестировали 64 точки ЦПЗ и выявляли парацентральные скотомы по данным разработанной компьютерной статической селективной периметрии. После прекращения нагрузки фиксировали время исчезновения скотом и рассчитывали показатель чувствительности зрительного нерва к интолерантному уровню ВГД по разработанной формуле. Авторы расценили разработанную пробу как высокоинформативную в случаях необходимости дифференциальной диагностики между офтальмогипертензией и начальной стадией ПОУГ, а также для уточнения диагноза глаукомы с нормальным давлением (ГНД) [1, 26].

Группой авторов (2013, 2015) разработана модификация ВПП, при которой осуществляли повышение офтальмотонуса на 10 мм рт. ст. при помощи системы для поддержания дозированного вакуума. Исследование световой чувствительности сетчатки выполняли при помощи автоматического статического периметра «Периком» в 28 точках ЦПЗ и его носовой половине, наиболее уязвимых при повышении ВГД. Для количественной оценки глазного кровотока авторы проводили офтальмоплетизмогра-

фию. Пробу считали положительной при выявлении в ходе нагрузки 3 и более скотом. При появлении 1–2 выпадений в поле зрения тест расценивали как слабоположительный, требующий повторного проведения. В случае отсутствия скотом пробу считали отрицательной. При выполнении данного теста у пациентов с начальной стадией глаукомы в 84,5% случаев снижался порог чувствительности сетчатки, появлялись от 7–8 до 21–23 скотом. При преглаукоме проба была положительной при нормальных исходных порогах. Результаты офтальмоплетизмографии свидетельствовали о нарушении гемодинамики глаза уже на начальных стадиях ПОУГ. Описанную методику авторы отнесли к эффективным методам ранней диагностики ПОУГ [7, 27].

Вакуум-частотноконтрастная проба (ВКЧП) предполагает использование дозированной вакуумной окулокомпрессии с повышением ВГД на 7–8 мм рт. ст. от его исходного уровня, а в качестве контроля за изменением зрительных функций — пороговую периметрию с удвоенной пространственной частотой (Frequency-Doubling Technology Perimetry, FDT), в которой исследуется световая чувствительность сетчатки в ЦПЗ в пределах 40° , разделенного на 16 равных квадрантов. Пробу считали отрицательной в случаях, если при нагрузке, по данным FDT-периметрии, отсутствовали патологические изменения или ухудшения уже имеющейся депрессии светочувствительности сетчатки в ЦПЗ. При снижении светочувствительности сетчатки в 2 и более квадрантах ЦПЗ из 16 тестируемых проба оценивалась как положительная, в 1 квадранте — как слабоположительная. По мнению авторов, при сравнении ВПП, ВКАТ и ВКЧП более информативной оказалась ВКЧП, что объясняется специфичностью стимула, используемого при выполнении ВКЧП, на который преимущественно реагируют ганглиозные клетки сетчатки (Му-клетки). Они при глаукоме страдают в числе первых, поскольку имеют более крупный размер. А в связи с тем, что этих клеток немного и они имеют реже перекрывающиеся рецептивные поля, то их поражение проявляется на начальных этапах развития глаукомы. Другим немаловажным достоинством пробы авторы отметили ее лучшую переносимость в связи с использованием глазного колпачка (а не специальных очков) и небольшую продолжительность (4 мин — один глаз) [6].

Большой интерес вызывают зарубежные публикации, в которых отражены результаты исследований структурных изменений решетчатой пластинки и преламинарных тканей по данным ОКТ в ответ на кратковременное умеренное повышение ВГД при помощи офтальмодинамометра или при выполнении темновой пробы либо модификации пробы Хеймса. Авторы показали, что изменения структур зрительного нерва при умеренном повышении офтальмотонуса (на 10–15 мм рт. ст.) у пациентов с глаукомой и здоровых лиц представляют собой преимущественно смещение, уменьшение и сжатие преламинарных тканей, при этом смещение решетчатой пластинки выражено в меньшей степени. Исследователи отметили, что эти изменения зависят не только от уровня ВГД и стадии глаукомы, но и от расовой принадлежности и возраста пациента. При этом с повышением уровня ВГД в зависимости от стадии глаукомы по-разному изменяются корнеальный гистерезис и фактор резистентности роговицы [28–33].

РАЗГРУЗОЧНЫЕ ПРОБЫ

В зависимости от средства разгрузки выделяют: глицероаскорбатный тест, пробы с ацетазоламидом, инстил-

ляции различных гипотензивных препаратов (таких как пилокарпин, травопрост). Перед проведением глицероаскорбатного теста выполняется визометрия, периметрия, тонометрия, тонография, после чего пациент принимает глицероаскорбат (1,5 г глицерина и 0,1 г аскорбиновой кислоты на 1 кг массы тела). Вышеперечисленные исследования повторяют через 1,5–2 ч. При улучшении показателей проба расценивается как положительная [2].

Из современных разгрузочных проб стоит отметить пробу с 0,004% раствором травопроста, которая предложена авторами для уточнения диагноза ГНД. До и через 1 сут после инстилляций травопроста выполняли тонометрию, САП и оптическую когерентную томографию (ОКТ) ДЗН. Проба расценивалась как положительная при достоверном улучшении данных САП и ОКТ ДЗН на фоне снижения офтальмотонуса. Диагноз ГНД был подтвержден на основании положительного результата ВПП, в связи с чем авторы считают пробу высокодостоверной [1, 34].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нагрузочные и разгрузочные пробы остаются востребованными в современной офтальмологии. Они способствуют раннему выявлению глаукомы и помогают оценить наличие и стойкость компенсации, что позволяет своевременно начать лечение, внести в него необходимые коррективы и дает больше шансов на сохранение зрительных функций. Новые модификации безопасных и более информативных диагностических проб продолжают разрабатываться.

Литература

1. Фокин В.П., Балалин С.В., Борискина Л.Н. Толерантность и интолерантность зрительного нерва при первичной открытоугольной глаукоме. Волгоград: Изд-во ВолГМУ; 2016.
2. Национальное руководство по глаукоме для практикующих врачей. Изд. 4-е, испр. и доп. / Под ред. Е.А. Егорова, В.П. Еричева. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019. <https://doi.org/10.33029/9704-5442-8-GLA-2020-1-384>.
3. Susanna R. Jr., Clement C., Goldberg I., Hatanaka M. Applications of the water drinking test in glaucoma management. *Clin Exp Ophthalmol*. 2017;45(6):625–631. <https://doi.org/10.1111/ceo.12925>.
4. Зубашева С.А., Мяконькая О.С., Газизова И.Р. и др. Современный взгляд на циклодеструктивные операции при глаукоме (обзор литературы). *Офтальмохирургия*. 2019;4(4):67–72. <https://doi.org/10.25276/0235-4160-2019-4-67-72>.
5. Макашова Н.В., Гофан Ч. Методы тонометрии и роль различных проб в ранней диагностике глаукомы (часть 2). *Национальный журнал глаукома*. 2014;13(4):86–90.
6. Симакова И.Л., Сухинин М.В., Тихоновская И.А. и др. Новая нагрузочная проба для выявления и мониторинга глаукомы. *Новости глаукомы*. 2017;1(41):78–82.
7. Оленкова Е.Ю. Изучение некоторых сторон патогенеза и ранней диагностики первичной открытоугольной глаукомы: автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2015.
8. Хдери Х. Диагностическая ценность нагрузочных и разгрузочных проб при закрытоугольной глаукоме (литературный обзор). *Национальный журнал глаукома*. 2019;18(3):61–66. <https://doi.org/10.25700/NJG.2019.03.07>.
9. Франковска-Герлак М.З., Брижак П.Е., Меньшиков А.Ю. Функциональная нагрузочная проба с кофеином как метод выявления нарушений гидродинамики глаза у пациентов с катарактой на фоне псевдоэкзофолиативного синдрома. *Вестник офтальмологии*. 2015;131(6):11–15. <https://doi.org/10.17116/oftalma2015131611-15>.
10. Рожко Ю.И. Глазное давление: тонометрические и тонографические методы исследования. Гомель: Изд-во ГомГМУ; 2013.
11. Vasconcelos-Moraes C.G., Susanna R. Jr. Correlation between the water drinking test and modified diurnal tension curve in untreated glaucomatous eyes. *Clinics*. 2008;4:63–67. <https://doi.org/10.1590/S1807-59322008000400004>.
12. De Moraes C.G., Reis A.S., Cavalcante A.F. et al. Choroidal expansion during the water drinking test. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2009;247(3):385–389. <https://doi.org/10.1007/s00417-008-0969-2>.
13. Domínguez-Dueñas F., Plaza-Espinosa L., Mundo-Fernández E.E. et al. Early glaucoma screening using the ibopamine provocative test. *J Glaucoma*. 2016;25(5):441–445. <https://doi.org/10.1097/IJG.0000000000000343>.
14. Ullrich K., Craig J.E., Landers J. Ibopamine challenge test can be used to differentiate glaucoma suspects from glaucoma patients. *Clin Exp Ophthalmol*. 2014;42(4):342–364. <https://doi.org/10.1111/ceo.12200>.
15. Gregorio F.D., Giraldi J.P., Pannarale L. et al. Ibopamine in glaucoma diagnostics: a new pharmacological provocative test. *Int Ophthalmol*. 1996;1(20):151–155. <https://doi.org/10.1007/BF00212962>.

16. Magacho L., Costa M.L., Dessimoni A., de Avila M.P. Comparison between the 1% and 2% ibopamine provocative test in primary open-angle glaucoma patients: sensitivity, specificity and tolerability. *Arq Bras Oftalmol*. 2006;69(5):695–699. <https://doi.org/10.1590/S0004-27492006000500015>.
17. Magacho L., Lima F.E., Costa M.L. et al. Ibopamine provocative test and glaucoma: consideration of factors that may influence the examination. *Curr Eye Res*. 2004;28(3):189–193. <https://doi.org/10.1076/ceyr.28.3.189.26252>.
18. McLaren J.W., Herman D.C., Brubaker R.F. et al. Effect of ibopamine on aqueous humor production in normotensive humans. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003;44(11):4853–4858. <https://doi.org/10.1167/iovs.03-0204>.
19. Magacho L., Costa M.L., Reis R. et al. Correlation Between the Ibopamine Provocative Test and the Diurnal Tension Curve in Glaucoma Patients. *Arq Bras Oftalmol*. 2006;69(4):477–480. <https://doi.org/10.1590/s0004-27492006000400004>.
20. Zahari M., Ong Y.M., Taharin R., Ramli N. Darkroom prone provocative test in primary angle closure glaucoma relatives. *Optom Vis Sci*. 2014;91(4):459–463. <https://doi.org/10.1097/OPX.00000000000000220>.
21. Yamada R., Hirose F., Matsuki T. et al. Comparison of Mydriatic Provocative and Dark Room Prone Provocative Tests for Anterior Chamber Angle Configuration. *J Glaucoma*. 2016;25(6):482–486. <https://doi.org/10.1097/IJG.0000000000000310>.
22. Kanadani F.N., Moreira T.C.A., Campos L.F. et al. A New Provocative Test for Glaucoma. *J Curr Glaucoma Pract*. 2016;10(1):1–3. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10008-1194>.
23. Астахов Ю.С., Даль Н.Ю. Вакуум-компрессионный автоматизированный тест в ранней диагностике глаукомы и первые результаты его применения. *Глаукома*. 2001;(1):17–19.
24. Морозова Н.В., Волков В.В., Астахов Ю.С., Соколов В.О. Вакуум-компрессионная проба с контролем зрительных вызванных корковых потенциалов для оценки стабилизации глаукомы псевдонормального давления. *Клиническая офтальмология*. 2002;(2):56–59.
25. Астахов Ю.С., Морозова Н.В., Бутин Е.В. и др. Вакуум-компрессионная проба с контролем зрительных вызванных корковых потенциалов для оценки стабилизации первичной открытоугольной глаукомы I–III стадий при «нормализованном» ВГД. *Глаукома*. 2003;(3):6–10.
26. Фокин В.П., Балалин С.В. Исследование интолерантности зрительного нерва к компрессионной офтальмогипертензии по данным компьютерной надпороговой статической селективной периметрии у больных глаукомой, псевдоглаукомой и у лиц с глазной гипертензией. *Глаукома*. 2008;(2):2–9.
27. Оленкова Е.Ю. Вакуум-периметрическая проба и офтальмоплетизмография в ранней диагностике первичной открытоугольной глаукомы. *Вестник ЮУрГУ*. 2013;13(4):114–116.
28. Agoumi Y., Sharpe G.P., Hutchison D.M. et al. Lamellar and prelaminar tissue displacement during intraocular pressure elevation in glaucoma patients and healthy controls. *Ophthalmology*. 2011;118(1):52–59. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2010.05.016>.
29. Fazio M.A., Johnstone J.K., Smith B. et al. Displacement of the Lamina Cribrosa in Response to Acute Intraocular Pressure Elevation in Normal Individuals of African and European Descent. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016;57(7):3331–3339. <https://doi.org/10.1167/iovs.15-17940>.
30. Gizzi C., Cellini M., Campos E.C. In vivo assessment of changes in corneal hysteresis and lamina cribrosa position during acute intraocular pressure elevation in eyes with markedly asymmetrical glaucoma. *Clin Ophthalmol*. 2018;15(12):481–492. <https://doi.org/10.2147/OPTH.S151532>.
31. Lee J.Y., Lee Y.K., Moon J.I., Park M.H. Spectral domain optical coherence tomography cross-sectional image of optic nerve head during intraocular pressure elevation. *Int J Ophthalmol*. 2014;7(6):1022–1029. <https://doi.org/10.3980/j.issn.2222-3959.2014.06.21>.
32. Jiang R., Xu L., Liu X. et al. Optic nerve head changes after short-term intraocular pressure elevation in acute primary angle-closure suspects. *Ophthalmology*. 2015;122(4):730–737. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2014.11.008>.
33. Lee E.J., Kim T.W., Lee K.M. et al. Factors Associated with the Retinal Nerve Fiber Layer Loss after Acute Primary Angle Closure: A Prospective EDI-OCT Study. *PLOS One*. 2017;12(1):e0168678. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0168678>.
34. Балалин С.В., Фокин В.П., Шункевич О.Н. Траватановая проба в диагностике глаукомы нормального давления. *Клиническая офтальмология*. 2013;2:58–60.

References

1. Fokin V.P., Balalin S.V., Borisкина L.N. Tolerance and intolerance of the optic nerve in primary open-angle glaucoma. *Volgograd: Volgograd Publishing House*; 2016:207 (in Russ.).
2. National Glaucoma Guide for practitioners. Ed. 4th, rev. and add. / Ed. E.A. Egorov, V.P. Yerichev. M.: GEOTAR-Media; 2019 (in Russ.). <https://doi.org/10.33029/9704-5442-8-GLA-2020-1-384>.
3. Susanna R.Jr., Clement C., Goldberg I., Hatanaka M. Applications of the water drinking test in glaucoma management. *Clin Exp Ophthalmol*. 2017;45(6):625–631. <https://doi.org/10.1111/ceo.12925>.
4. Zubasheva S.A., Myakonkaya O.S., Gazizova I.R. et al. A modern view of cyclodestructive surgery for glaucoma. *Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery*. 2019;4:67–72 (in Russ.). <https://doi.org/10.25276/0235-4160-2019-4-67-72>.
5. Makashova N.V., Guofang Ch., Vassilieva A.E. Tonometry methods and the role of different samples in the early diagnosis of glaucoma (part 2). *National Journal Glaucoma*. 2014;13(4):86–90 (in Russ.).
6. Simakova I.L., Sukhinin M.V., Tikhonovskaya I.A. et al. A new load test for the detection and monitoring of glaucoma. *Glaucoma News*. 2017;1(41):78–82 (in Russ.).
7. Olenkova E. Yu. The study of some aspects of the pathogenesis and early diagnosis of primary open-angle glaucoma. *SPb., 2015 (in Russ.)*.

8. Hadiri Kh. The diagnostic value of loading and unloading glaucoma stress tests. *National Journal glaucoma*. 2019;18(3):61–66 (in Russ.). <https://doi.org/10.25700/NJG.2019.03.07>.
9. Frankovska-Gerlak M.Z., Brigak P.E., Menshikov A. Yu. Functional stress test with caffeine as a method for detecting eye hydrodynamics in patients with cataracts on the background of pseudoexfoliation syndrome. *Bulletin of Ophthalmology*. 2015;131(6):11–15 (in Russ.). <https://doi.org/10.17116/oftalma2015131611-15>.
10. Rozhko Yu.I. Eye pressure: tonometric and tonographic research methods. Gomel: Publishing House of the State Medical University; 2013 (in Russ.).
11. Vasconcelos-Moraes C.G., Susanna R. Jr. Correlation between the water drinking test and modified diurnal tension curve in untreated glaucomatous eyes. *Clinics*. 2008;4:63–67. <https://doi.org/10.1590/S1807-59322008000400004>.
12. De Moraes C.G., Reis A.S., Cavalcante A.F. et al. Choroidal expansion during the water drinking test. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2009;247(3):385–389. <https://doi.org/10.1007/s00417-008-0969-2>.
13. Dominguez-Dueñas F., Plaza-Espinosa L., Mundo-Fernández E.E. et al. Early glaucoma screening using the ibopamine provocative test. *J Glaucoma*. 2016;25(5):441–445. <https://doi.org/10.1097/IJG.0000000000000343>.
14. Ullrich K., Craig J.E., Landers J. Ibopamine challenge test can be used to differentiate glaucoma suspects from glaucoma patients. *Clin Exp Ophthalmol*. 2014;42(4):342–364. <https://doi.org/10.1111/ceo.12200>.
15. Gregorio F.D., Giraldo J.P., Pannarale L. et al. Ibopamine in glaucoma diagnostics: a new pharmacological provocative test. *Int Ophthalmol*. 1996;1(20):151–155. <https://doi.org/10.1007/BF00212962>.
16. Magacho L., Costa M.L., Dessimoni A., de Avila M.P. Comparison between the 1% and 2% ibopamine provocative test in primary open-angle glaucoma patients: sensitivity, specificity and tolerability. *Arq Bras Oftalmol*. 2006;69(5):695–699. <https://doi.org/10.1590/S0004-27492006000500015>.
17. Magacho L., Lima F.E., Costa M.L. et al. Ibopamine provocative test and glaucoma: consideration of factors that may influence the examination. *Curr Eye Res*. 2004;28(3):189–193. <https://doi.org/10.1076/ceyr.28.3.189.26252>.
18. McLaren J.W., Herman D.C., Brubaker R.F. et al. Effect of ibopamine on aqueous humor production in normotensive humans. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003;44(11):4853–4858. <https://doi.org/10.1167/iovs.03-0204>.
19. Magacho L., Costa M.L., Reis R. et al. Correlation Between the Ibopamine Provocative Test and the Diurnal Tension Curve in Glaucoma Patients. *Arq Bras Oftalmol*. 2006;69(4):477–480. <https://doi.org/10.1590/s0004-27492006000400004>.
20. Zahari M., Ong Y.M., Taharin R., Ramli N. Darkroom prone provocative test in primary angle closure glaucoma relatives. *Optom Vis Sci*. 2014;91(4):459–463. <https://doi.org/10.1097/OPX.0000000000000220>.
21. Yamada R., Hirose F., Matsuki T. et al. Comparison of Mydriatic Provocative and Dark Room Prone Provocative Tests for Anterior Chamber Angle Configuration. *J Glaucoma*. 2016;25(6):482–486. <https://doi.org/10.1097/IJG.0000000000000310>.
22. Kanadani F.N., Moreira T.C.A., Campos L.F. et al. A New Provocative Test for Glaucoma. *J Curr Glaucoma Pract*. 2016;10(1):1–3. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10008-1194>.
23. Astakhov Yu.S., Dahl N.Yu. Vacuum compression automated test in the early diagnosis of glaucoma and the first results of its use. *Glaucoma*. 2001;(1):17–19 (in Russ.).
24. Morozova N.V., Volkov V.V., Astahov Yu.S., Sokolov V.O. Vacuum-pressure test with the registration of the visual evoked cortical potentials for the assessment of the course of glaucoma with pseudonormal pressure. *Clinical Ophthalmology*. 2002;2:56–59 (in Russ.).
25. Astakhov Yu.S., Morozova N.V., Butin E.V. et al. Vacuum-compression test under VECP control for estimation of POAG stabilization in cases with «normalized» IOP. *Glaucoma*. 2003;3:6–10 (in Russ.).
26. Fokin V.P., Balalin S.V. The study of optic nerve intolerance to compression ophthalmic hypertension according to computer-assisted threshold static selective perimetry in patients with glaucoma, pseudoglaucoma and in patients with ocular hypertension. *Glaucoma*. 2008;2:2–9 (in Russ.).
27. Openkova E. Yu. Vacuum perimetric test and ophthalmoplethysmography in the early diagnosis of primary open-angle glaucoma. *Bulletin of YuUrGU*. 2013;13(4):114–116 (in Russ.).
28. Agoumi Y., Sharpe G.P., Hutchison D.M. et al. Laminar and prelaminar tissue displacement during intraocular pressure elevation in glaucoma patients and healthy controls. *Ophthalmology*. 2011;118(1):52–59. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2010.05.016>.
29. Fazio M.A., Johnstone J.K., Smith B. et al. Displacement of the Lamina Cribrosa in Response to Acute Intraocular Pressure Elevation in Normal Individuals of African and European Descent. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016;57(7):3331–3339. <https://doi.org/10.1167/iovs.15-17940>.
30. Gizzi C., Cellini M., Campos E.C. In vivo assessment of changes in corneal hysteresis and lamina cribrosa position during acute intraocular pressure elevation in eyes with markedly asymmetrical glaucoma. *Clin Ophthalmol*. 2018;15(12):481–492. <https://doi.org/10.2147/OPTH.S151532>.
31. Lee J.Y., Lee Y.K., Moon J.I., Park M.H. Spectral domain optical coherence tomography cross-sectional image of optic nerve head during intraocular pressure elevation. *Int J Ophthalmol*. 2014;7(6):1022–1029. <https://doi.org/10.3980/j.issn.2222-3959.2014.06.21>.
32. Jiang R., Xu L., Liu X. et al. Optic nerve head changes after short-term intraocular pressure elevation in acute primary angle-closure suspects. *Ophthalmology*. 2015;122(4):730–737. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2014.11.008>.
33. Lee E.J., Kim T.W., Lee K.M. et al. Factors Associated with the Retinal Nerve Fiber Layer Loss after Acute Primary Angle Closure: A Prospective EDI-OCT Study. *PLOS One*. 2017;12(1):e0168678. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0168678>.
34. Balalin S.V., Fokin V.P., Shunkevitch O.N. Travatan test in diagnostics of normal pressure glaucoma. *Clinical Ophthalmology*. 2013;2:58–60 (in Russ.).

Сведения об авторах:

¹Мяконьякая Олеся Сергеевна — заведующая офтальмологическим диагностическим отделением; ORCID iD 0000-0002-0345-9912.

¹Саркисян Ануш Самвеловна — врач-офтальмолог офтальмологического отделения лазерной хирургии; ORCID iD 0000-0002-2504-9068.

²Селезнев Алексей Владимирович — к.м.н, доцент кафедры оториноларингологии и офтальмологии; ORCID iD 0000-0002-4583-6050.

^{3,4}Куроедов Александр Владимирович — д.м.н., начальник отделения, профессор кафедры офтальмологии; ORCID iD 0000-0001-9606-0566.

⁵Газизова Ильмира Рифовна — д.м.н., заведующая отделением; ORCID iD 0000-0003-4611-9931.

¹ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России. Волгоградский филиал. 400138, Россия, г. Волгоград, ул. Землячки, д. 80.

²ФГБОУ ВО ИвГМА Минздрава России. 153012, Россия, г. Иваново, пр. Шереметевский, д. 8.

³ФКУ «ЦВКГ им. П.В. Мандрыка» Минобороны России. 107076, Россия, г. Москва, ул. Большая Оленья, вл. 8А.

⁴ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. 117321, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1.

⁵ФГБНУ ИМЧ РАН им Н.П. Бехтерева. 197376, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12а.

Контактная информация: Мяконьякая Олеся Сергеевна, e-mail: medik-11@mail.ru.

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

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 14.09.2020.

About the authors:

¹Olesya S. Myakonkaya — Head of the Ophthalmological Department; ORCID iD 0000-0002-0345-9912.

¹Anush S. Sarkisyan — ophthalmologist of the Ophthalmological Department of Laser Surgery; ORCID iD 0000-0002-2504-9068.

²Aleksey V. Seleznev — C. Sc. (Med.), associate professor of the Department of ENT Diseases & Ophthalmology; ORCID iD 0000-0002-4583-6050.

^{3,4}Aleksandr V. Kuroyedov — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Ophthalmology, Head of the Division of Ophthalmology; ORCID iD 0000-0001-9606-0566.

⁵Il'mira R. Gazizova — Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Ophthalmology, academic secretary; ORCID iD 0000-0003-4611-9931.

¹Volgograd Branch of the S.N. Fedorov NMRC "MNTK "Eye Microsurgery". 80, Zemlyachki str., Volgograd, 400138, Russian Federation.

²Ivanovo State Medical Academy. 8, Sheremet'evskiy pass., Ivanovo, 153012, Russian Federation.

³P.V. Mandryka Military Clinical Hospital. 8A, Bolshaya Olenya str., Moscow, 107014, Russian Federation.

⁴Pirogov Russian National Research Medical University. 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117437, Russian Federation.

⁵N.P. Bekhtereva Institute of the Human Brain. 12a, Academician Pavlov str., St. Petersburg, 197376, Russian Federation.

Contact information: Olesya S. Myakonkaya, e-mail: medik-11@mail.ru.

Financial Disclosure: no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interests.

Received 14.09.2020.

Нюансы предоперационной подготовки пациентов перед экстракцией катаракты. Что мы упускаем из виду при проведении биометрии, расчете ИОЛ и оценке состояния глаза?

А.Б. Мовсисян^{1,2}, А.Е. Егоров^{1,2}

¹ГБУЗ «ГВВ № 2 ДЗМ», Москва, Россия

²ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

В настоящее время хирургическое вмешательство по поводу катаракты все больше носит характер рефракционной операции. От отработки и совершенствования выполнения этапов хирургического вмешательства взгляд практикующих врачей сместился в сторону необходимости индивидуального подбора интраокулярной линзы (ИОЛ) с учетом параметров глаза каждого отдельно взятого пациента. Первоочередной задачей стало получение наилучшего возможного рефракционного результата. Все элементы биометрического анализа вносят определенный вклад в расчет преломляющей силы линзы, поэтому любые погрешности, метод оценки каждого параметра, а также опыт исследователя играют весьма важную роль в предоперационной подготовке и прогнозировании рефракционного результата. Помимо этого, особенности рефракции, наличие макулярной патологии и имеющиеся в анамнезе хирургические вмешательства могут повлиять на тактику подбора линзы, предоперационной подготовки и объем оперативного вмешательства. Также необходимо учитывать последующее изменение положения ИОЛ в глазу, которое может привести к недостижению планируемого результата, что зависит в том числе и от выбора формулы расчета преломляющей силы. На сегодняшний день точность расчета силы ИОЛ страдает из-за погрешностей существующих методов биометрии и послеоперационных изменений глаза. Персонализация теоретических формул может дать требуемое увеличение точности расчета, что будет соответствовать современным трендам интраокулярной коррекции, а применение современных препаратов с повышенным содержанием макулярных пигментов позволит провести профилактику макулярной патологии и протекцию данной области сетчатки.

Ключевые слова: катаракта, рефракция, хирургия катаракты, биометрия, расчет ИОЛ, формулы расчета, сетчатка, возрастная макулярная дегенерация.

Для цитирования: Мовсисян А.Б., Егоров А.Е. Нюансы предоперационной подготовки пациентов перед экстракцией катаракты. Что мы упускаем из виду при проведении биометрии, расчете ИОЛ и оценке состояния глаза? Клиническая офтальмология. 2021;21(3):159–163. DOI: 10.32364/2311-7729-2021-21-3-159-163.

Nuances of preoperative care before cataract extraction. What do we overlook when performing biometry, calculating IOL power, and examining the eye?

A.B. Movsisyan^{1,2}, A.E. Egorov^{1,2}

¹Hospital for War Veterans № 2, Moscow, Russian Federation

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Modern cataract surgery is increasingly regarded as a refractive procedure. The focus has shifted from practicing and refining surgical steps towards personalized intraocular lens (IOL) choice based on the eye parameters of each individual. The best possible refractive outcome is now the priority. All components of biometry contribute to IOL power calculation accuracy. Therefore, any errors, a method of evaluating each parameter, and a technician's experience are important. In addition, refraction, macular disorders, and prior surgical procedures affect IOL choice, preoperative care, and the extent of surgery. Moreover, subsequent changes in the IOL position that results in refractive errors after cataract surgery (this depends on the formula for IOL power calculation) should also be considered. The accuracy of IOL power calculation is affected by the inaccuracy of current biometry techniques and postoperative changes of the globe. Personalization of theoretical formulas provides better accuracy of IOL power calculations to meet modern trends in intraocular correction. Supplements containing macular pigments prevent macular degeneration and protect the macular zone.

Keywords: cataract, refraction, cataract surgery, biometry, IOL power calculation, IOL power calculation formulas, retina, age-related macular degeneration.

For citation: Movsisyan A.B., Egorov A.E. Nuances of preoperative care before cataract extraction. What do we overlook when performing biometry, calculating IOL power, and examining the eye? Russian Journal of Clinical Ophthalmology. 2021;21(3):159–163 (in Russ.). DOI: 10.32364/2311-7729-2021-21-3-159-163.

ВВЕДЕНИЕ

Современное хирургическое вмешательство по поводу катаракты все больше носит характер рефракционной операции. От совершенствования выполнения этапов хирургического вмешательства, которое за последние годы, по большей части, стало стандартизированным во всем мире, взгляд практикующих врачей сместился в сторону необходимости индивидуального подбора интраокулярной линзы (ИОЛ) с учетом параметров глаза каждого отдельно взятого пациента. Первоочередной задачей стало получение наилучшего возможного рефракционного результата с учетом отсутствия или наличия сопутствующих изменений светопроводящей и световоспринимающей систем глаза. В связи с этим важными факторами успешного оперативного лечения катаракты являются точность биометрии и состояние сетчатки, в первую очередь ее центральной зоны [1–4].

ОПТИЧЕСКАЯ СИСТЕМА ГЛАЗА И НЮАНСЫ БИОМЕТРИИ

На сегодняшний день основными элементами точного биометрического исследования являются: измерение переднезадней оси (ПЗО), преломляющей способности роговицы, расчет точки положения ИОЛ (эффективного положения линзы), выбор наиболее подходящей формулы и ее клиническое применение. Каждый из вышеуказанных факторов по отдельности вносит весомый вклад в результат послеоперационной рефракции. Наибольшее значение имеет правильное измерение ПЗО и радиуса кривизны роговицы, так как ошибка в 1 мм дает наибольшее изменение рефракции в 5,7 и 2,7 дптр соответственно [5–8].

Одним из немаловажных параметров в формулах последних поколений долгое время была глубина передней камеры (ГПК). При ошибке измерения в 1 мм изменение рефракции составляло 1,5 дптр. На смену ГПК для описания положения ИОЛ в послеоперационном периоде пришли такие переменные, как эффективное положение линзы (ELP), фактор линзы (Lens Factor) и «фактор хирурга» (Surgeon Factor), которые, по данным литературы, в некоторых случаях повышают точность расчета [7, 10–12].

РАСЧЕТ ПЗО

Помимо модификаций формул расчета ИОЛ остается актуальным вопрос измерения ПЗО. Методики измерения (бесконтактная частично когерентная лазерная интерферометрия и биометрическое ультразвуковое исследование (УЗИ) в А-режиме контактным или иммерсионным методом) широко применяются в клинической практике. Каждый из них имеет свои хорошо известные преимущества и недостатки. Разница в значениях ПЗО в связи с различными точками фокусировки при использовании разных методик (при оптической биометрии до внутренней пограничной мембраны, при ультразвуковой — до пигментного эпителия сетчатки) составляет 130 мкм и не вносит существенного вклада в погрешность измерения. Решающими являются выбор метода измерения ПЗО с учетом прозрачности и характеристик оптических сред глаза и опыт врача, проводящего измерение. В оптических биометрах установлена поправка для глаз с авитрией и при тампонаде витреальной полости силиконовым маслом, в то время как при измерении ПЗО ультразвуковым методом ошибка неизбежна из-за изменения скорости прохождения волны в этих средах, что не учиты-

вается в настройках прибора. Тем не менее в случае нарушения прозрачности роговицы и увеличенной плотности хрусталика предпочтение отдается биометрическому УЗИ в А-режиме иммерсионным методом.

Измерение ПЗО должно проводиться с учетом анамнеза больного, предоперационных данных по рефракции и оценки симметричности полученных параметров обоих глаз. В норме разница ПЗО между глазами не должна превышать 0,3 мм [9, 13–19]. При наличии разницы в биометрических параметрах глаз требуются дополнительные методы обследования. Одним из них является оптическая когерентная томография (ОКТ). Зачастую это обследование проводится уже в послеоперационном периоде в случае получения невысокой остроты зрения при достаточной прозрачности оптических сред. При этом могут быть выявлены изменения заднего отрезка, требующие дополнительного оперативного вмешательства для повышения остроты зрения. В биометрах нового поколения используется технология Swept Source OCT, позволяющая не только измерить, но и визуализировать измеряемые структуры (роговицу, хрусталик, макулу). Биометр IOL Master 700 (Carl Zeiss, Германия) из семейства «ИОЛ-мастер» за счет наличия технологии ОКТ имеет ряд преимуществ перед другими лазерными биометрами. Например, возможность измерять индивидуальную кривизну задней поверхности роговицы и оценивать состояние центральной зоны сетчатки, что позволяет более точно определять объем необходимого оперативного вмешательства и прогнозировать послеоперационный результат [20–23]. По этой причине данный аппарат можно считать «золотым стандартом» биометрии на сегодняшний день.

ВЫБОР ФОРМУЛЫ ДЛЯ РАСЧЕТА ИОЛ

После получения биометрических параметров глаз встает вопрос о выборе формулы для расчета ИОЛ. По данным литературы, на сегодняшний день универсальными формулами для расчета ИОЛ для любых глаз являются формулы последнего поколения Barret Universal II и Olsen [24]. Однако не все используемые в клинической практике биометры имеют их в своем программном обеспечении. По этой причине часто приходится выбирать между формулами предыдущих поколений, за исключением формул первого поколения, которыми все меньше пользуются ввиду наличия более совершенных методик расчета с хорошо известными преимуществами. Для расчета ИОЛ эметропичного глаза (ПЗО 22,5–24,5 мм, преломляющая сила роговицы 42–44 дптр, астигматизм до 1,0–1,25 дптр) одинаково хорошо работают все формулы, в глазах с миопией — SRK-T и Holliday II, при гиперметропии предпочтение отдается Hoffer Q и Holliday I [25]. По нашим наблюдениям и литературным данным [26, 27], в случае астигматизма более 1,0–1,25 дптр и отягощенного анамнеза целесообразно задуматься о выборе торических линз. Калькуляторы для точного расчета преломляющей силы таких ИОЛ доступны в онлайн-режиме у большинства ведущих производителей.

На практике нередко приходится сталкиваться с проходящей гиперметропией миопических глаз после радиальной кератотомии у пациентов после факоэмульсификации катаракты. Данные изменения связаны не с погрешностями расчета ИОЛ, а с отеком стромы вокруг радиальных надрезов и их «приоткрыванием», что приводит к уплоще-

нию центра роговицы. Преходящая гиперметропия полностью редуцируется через 8–12 нед. [28–30].

В глазах с экстремально высокой гиперметропией полученная при расчете необходимая преломляющая сила ИОЛ может превышать максимально доступную в модельном ряду линз. В таких случаях допустима имплантация двух ИОЛ (техника «piggyback») в капсульный мешок или в капсульный мешок и цилиарную борозду с учетом поправок для второй имплантируемой линзы [31–33].

Тем не менее, несмотря на использование всех самых современных методик и оборудования, все же встречаются случаи, когда значение рефракции в послеоперационном периоде отличается от целевых значений. С чем это может быть связано? Изменение положения оптической части ИОЛ в осевом направлении может приводить к миопическому или гиперметропическому сдвигу показателей преломляющей системы глаза. При увеличении силы ИОЛ отмечается линейное увеличение проявлений оптических эффектов такого смещения [34–36].

Роль «фактора хирурга» в рефракционном исходе

В последнее время в литературе отдельно рассматривается роль манипуляций хирурга в получаемом рефракционном результате. Большое значение придается методам выполнения капсулорексиса, его конфигурации и размеру, имплантации внутрикапсульных стабилизирующих устройств, особенностям выполнения основного разреза. Все эти факторы напрямую или косвенно могут влиять на положение линзы и рефракционный исход операции [37–39]. При смещении ИОЛ в сторону роговицы наблюдается сдвиг в сторону миопической рефракции, при смещении в сторону сетчатки — в сторону гиперметропии. Исследования описывают сдвиги ожидаемого рефракционного результата не только из-за «фактора хирурга», но и за счет смещения ИОЛ в силу имеющихся изменений со стороны связочного аппарата и капсульно-мешка, особенно у пациентов с высокой гиперметропией и миопией [34–36].

Помимо всего вышеуказанного, прогнозируя результаты, необходимо оценивать состояние сетчатки глаза индивидуально у каждого пациента, так как возрастные изменения хрусталика могут сочетаться с изменениями в макулярной области, связанными как с дегенеративными изменениями (возрастная макулярная дегенерация (ВМД), эпиретинальный фиброз и др.), так и с сопутствующими, в том числе общесоматическими, заболеваниями (гипертоническая болезнь, сахарный диабет, окклюзия сосудов сетчатки и др.).

Катаракта и возрастная макулярная дегенерация

Возраст пациента является главным фактором риска возникновения изменений центральной зоны сетчатки, в частности возрастной макулярной дегенерации, как одной из главных причин снижения центрального зрения в мире [40, 41]. При выявлении соответствующих изменений на этапе предоперационной подготовки пациента перед экстракцией катаракты следует провести дообследование в объеме ОКТ обоих глаз для оценки характера и выраженности имеющихся изменений, выработки тактики дальнейшего ведения пациента и объема оперативного лечения.

Хорошо известно, что принято выделять две основные формы течения ВМД: «сухую» и «влажную». С учетом того, что заболевание носит хронический прогрессирующий характер со снижением центрального зрения, требуются постоянная оценка состояния макулярной области в динамике и проведение соответствующей терапии.

«Сухая» форма ВМД требует назначения консервативного лечения. По данным многоцентровых исследований, таких как AREDS (Age-Related Eye Disease Study) и AREDS2, прием препаратов с зеаксантином и лютеином у пациентов с неэкссудативной формой макулодистрофии имеет положительный эффект в отношении замедления прогрессирования заболевания. Данные метаанализа, включавшего в себя одно когортное и семь кросс-секционных исследований, выявили достоверную обратную корреляцию между развитием ядерной и субкапсулярной катаракты и концентрацией лютеина и зеаксантина в крови и сделали вывод о том, что повышенная концентрация каротиноидов в крови может быть связана со снижением риска ядерной катаракты. При этом связь большей силы отмечается в европейских исследованиях [44, 45]. Прием комплекса витаминов и микроэлементов, содержащего витамин С, витамин Е, каротиноиды, оксид цинка, сопровождался снижением частоты развития поздней стадии ВМД на 25%, а риск потери остроты зрения на 3 и более строчек снижался на 19% [46]. Дополнение рациона лютеином и зеаксантином у пациентов с изначально низким их содержанием, по данным AREDS2, снижало вероятность прогрессирования ВМД на 20% [46–48]. В связи с этим при выявлении соответствующих изменений на сетчатке целесообразно сразу назначать прием витаминных комплексов с высоким содержанием лютеина и зеаксантина [49]. Примером такого комплекса является Окувайт Макс, в состав которого входят каротиноиды, витамины Е, С, цинк и докозагексаеновая кислота, обладающая антиоксидантными свойствами [50]. Назначение его как до оперативного лечения катаракты, так и на постоянной основе в последующем направлено на получение и длительное сохранение индивидуального результата с максимально возможными зрительными функциями.

При «влажной» форме стандартом лечения является проведение интравитреальных инъекций (ИВИ) ингибиторов ангиогенеза [42]. Изменения центральной области на фоне отека в макулярной зоне могут привести к условному уменьшению ПЗО или ошибочному определению аппаратом оптической оси глаза и, следовательно, некорректному расчету преломляющей силы ИОЛ. В таком случае биометрию с последующей экстракцией катаракты следует проводить после ИВИ ингибиторов ангиогенеза, получив соответствующий результат с достижением стабилизации процесса [43].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании определенного опыта и данных литературы были выработаны следующие рекомендации и выводы в отношении биометрии, на которые следует опираться практикующим врачам:

- ♦ рефракционный анамнез пациента является ключевым на всех этапах биометрии: необходимо выявлять и оценивать биометрические параметры, предполагающие

послеоперационные изменения в положении ИОЛ, которые могут быть полезными для выбора линз интраокулярной коррекции, а также для учета возможных рефракционных сдвигов;

- ♦ у автора формулы всегда получаются лучшие результаты (по сравнению с использованием любой другой проверенной теоретической или регрессионной формулы);

- ♦ при расчете ИОЛ необходимо проводить вычисление одновременно по нескольким формулам, что позволит избежать значительных ошибок послеоперационной рефракции;

- ♦ необходимо продолжать поиск новых формул расчета и ввести поправки в существующие в связи с имеющимися погрешностями и отсутствием универсальной формулы, которую можно было бы применять для глаз с широким разбросом биометрических показателей;

- ♦ на сегодняшний день точность расчета силы ИОЛ страдает из-за погрешностей существующих методов биометрии, малой доступности современных вариантов (недостаточное аппаратное обеспечение хирургических центров), вариативности процессов заживления и рубцевания операционной раны, фиброза капсульного мешка и изменения положения ИОЛ в послеоперационном периоде;

- ♦ в предоперационном периоде важно также оценивать состояние сетчатки для прогнозирования возможности получения ожидаемого рефракционного результата и своевременного начала соответствующей терапии, в том числе на ранних стадиях развития ретиальной патологии, препаратами с повышенным содержанием макулярных пигментов, что также позволит провести профилактику макулярной патологии и протекцию данной области сетчатки;

- ♦ персонализация теоретических формул может повысить точность расчета, что будет соответствовать современным трендам интраокулярной коррекции за счет компенсации систематических ошибок и разработки алгоритма расчета эффективного положения ИОЛ.

Благодарность

Редакция благодарит компанию ООО «Бауш Хелс» за предоставление полных текстов иностранных статей, требовавшихся для подготовки данной публикации.

Acknowledgement

The Editorial Board is grateful to Bausch Health for providing full-text foreign articles required to write the review.

Литература/References

1. Aristodemou P., Knox Cartwright N.E., Sparrow J.M., Johnston R.L. Intraocular lens formula constant optimization and partial coherence interferometry biometry: refractive outcomes in 8108 eyes after cataract surgery. *J Cataract Refract Surg.* 2011;37(5):50–62. DOI: 10.1016/j.jcrs.2010.07.037.
2. Aristodemou P., Knox Cartwright N., Sparrow J., Johnson R. Formula choice: Hoffer Q, Holladay 1, or SRK/T and refractive outcomes in 8108 eyes after cataract surgery with biometry by partial coherence interferometry. *J Cataract Refract Surg.* 2011;37(6):63–71. DOI: 10.1016/j.jcrs.2010.07.032.
3. Kohnen T. First implantation of a diffractive quadrifocal (trifocal) intraocular lens. *J Cataract Refract Surg.* 2015;41:2330–2332. DOI: 10.1016/j.jcrs.2015.11.012.
4. Першин К.Б., Пашинова Н.Ф., Цыганков А.Ю., Легких С.Л. Особенности расчета оптической силы ИОЛ у пациентов с аксиальной длиной глаза 24–28 мм без предшествующих рефракционных вмешательств. *Офтальмология.* 2016;13(2):89–96. [Pershin K.B., Pashinova N.F., Tsygankov A. Ju., Legkih S.L. Iol optic power calculation in patients with eye axial length 24–28 mm without preceding refractive surgery. *Ophthalmology in Russia.* 2016;13(2):89–96 (in Russ.)]. DOI: 10.18008/1816509520162-89-96.
5. Preussner P.R., Wahl J., Laido H. et al. Ray tracing for intraocular lens calculation. *J. Cataract Refract. Surg.* 2002;28:1412–1419. DOI: 10.1016/s0886-3350 (01) 01346-3.

6. Drexler W., Findl O., Menapace R. et al. Partial Coherence Interferometry: A Novel Approach to Biometry in Cataract Surgery. *Am. J. Ophthalmol.* 1998;126:524–534. DOI: 10.1016/s0002-9394 (98) 00113-5.
7. Olsen T. Calculation of intraocular lens power. *Acta Ophthalmologica.* 2007;85(5):472–85. DOI: ORG/10.1111/J.1600-0420.2007.00879.x 9.
8. Olsen T. The Creator's Forum: IOL power calculations for postrefractive surgery eyes. *Cataract & Refractive surgery today*, may 2012. (Electronic resource.) URL: <https://www.yumpu.com/en/document/read/25227527/iol-power-calculations-for-postrefractive-surgery-eyes-oculus> (access date: 10.05.2020).
9. Haigis W. Intraocular lens geometry makes a difference. *Acta Ophthalmol Scand.* 2007;85(4):803–804. DOI: 10.1111/j.1600-0420.2007.01008.x.
10. Rong X., He W., Zhu Q., Qian D. et al. Intraocular lens power calculation in eyes with extreme myopia: Comparison of Barrett Universal II, Haigis, and Olsen formulas. *Journal of Cataract & Refractive Surgery.* 2019;45(6):732–737. DOI: 10.1016/j.jcrs.2018.12.025.
11. Gong X., Xia C., Wang M. et al. Different cataracts caused by combinatorial effects of wildtype and mutant forms of connexins with other lens factor. *Investigative Ophthalmology & Visual science.* 2004;45:477–477.
12. Eleftheriadi H. IOL Master biometry: refractive results of 100 consecutive cases. *British Journal of Ophthalmology.* 2003;87:960–963. DOI: 10.1136/bjo.87.8.960.
13. Olsen T. The accuracy of ultrasonic determination of axial length in pseudophakic eyes. *Acta Ophthalmol.* 1989;67(2):141–144. DOI: 0.1111/j.1755-3768.1989.tb00743.x.
14. Olsen T. Sources of error in intraocular lens power calculation. *J. Cataract Refract. Surg.* 1992;18(2):125–129. DOI: 10.1016/s0886-3350 (13) 80917-0.
15. Olsen T. Improved accuracy of intraocular lens power calculation with the Zeiss IOL Master. *Acta Ophthalmol Scand.* 2007;85(1):84–87. DOI: 10.1111/j.1600-0420.2006.00774.x.
16. Haigis W. Pseudophakic correction factors for optical biometry. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2001;239(8):589–598. DOI: 10.1007/s004170100323.
17. Hoffer K.J. Accuracy of Ultrasound Intraocular Lens Calculation. *Arch Ophthalmol.* 1981;99(10):1819–1823. DOI: 10.1001/archophth.1981.03930020693014.
18. Holladay J.T., Prager T.C., Ruiz R.S., Lewis J.W., Rosenthal H. Improving the Predictability of Intraocular Lens Power Calculations. *Arch. Ophthalmol.* 1986;104(4):539–541. DOI: 10.1001/archophth.1986.01050160095020.
19. Holladay J.T. Standardizing constants for ultrasonic biometry, keratometry, and intraocular lens power calculation. *J. Cataract Refract. Surg.* 1997;23:1356–1370. DOI: 10.1016/S0886-3350 (97) 80115-0.
20. Jansson F., Kock E. Determination of the velocity of ultrasound in the human lens and vitreous. *Acta Ophthalmol.* 1962;40:420–433. DOI: 10.1111/j.1755-3768.1962.tb02390.x.
21. Jae Shin Song, Do Yeh Yoon, Joon Young Hyon, Hyun Sun Jeon. Comparison of Ocular Biometry and Refractive Outcomes Using IOL Master 500, IOL Master 700, and Lenstar LS900. *Korean J Ophthalmol.* 2020;34(2):126–132. DOI: 10.3341/kjo.2019.0102.
22. Bertelmann T., Blum M., Kunert K. et al. Foveal pit morphology evaluation during optical biometry measurements using a full-eye-length swept-source OCT scan biometer prototype. *Eur. J. Ophthalmol.* 2015;25(6):552–558. DOI: 10.5301/ejo.5000630.
23. Hirschschall N., Leisser C., Radda S. et al. Macular disease detection with a swept-source optical coherence tomography-based biometry device in patients scheduled for cataract surgery. *J. Cataract Refract. Surg.* 2016;42(4):530–536. DOI: 10.1016/j.jcrs.2016.02.029.
24. Першин К.Б., Пашинова Н.Ф., Коновалова М.М. и др. Особенности расчета оптической силы новой моноблочной асферической дифракционной трифокальной интраокулярной линзы. *РМЖ. Клиническая офтальмология.* 2019;3:171–174. [Pershin K.B., Pashinova N.F., Konovalova M.M. et al. Power calculation of novel single-piece aspheric diffractive trifocal intraocular lens. *RMJ. Clinical ophthalmology.* 2019;19(3):171–174 (in Russ.)]. DOI: 10.32364/2311-7729-2019-19-3-171-174.
25. IOL Power Calculation Formulas (Electronic resource.) URL: <https://doctor-hill.com/iol-main/formulas.htm> (access date: 10.04.2021).
26. Ferrer-Blasco T., Montes-Mico R., Peixotode-Matos S.C. et al. Prevalence of corneal astigmatism before cataract surgery. *J. Cataract Refract Surg.* 2009;35(1):70–75. DOI: 10.1007/s10792-016-0201-z.
27. Leon P., Pastore M.P., Zanei A. et al. Correction of low corneal astigmatism in cataract surgery. *International Journal of Ophthalmology.* 2015;8(4):719–724. DOI: 10.3980/j.issn.2222-3959.2015.04.14.
28. Аветисов С.Э., Антонов А.А., Вострухин С.В. Механизм прогрессирующей гиперметропии после радиальной кератотомии. *Вестник офтальмологии.* 2015;131(2):13–18. [Avetisov S.E., Antonov A.A., Vostrukhin S.V. Progressive hyperopic shift after radial keratotomy: possible causes. 2015;131(2):13–18 (in Russ.)]. DOI: 10.17116/oftalma2015131213-18.
29. Синг А.Д., Хейден Б.К. Ультразвуковая диагностика в офтальмологии. М.: МЕД-пресс-информ; 2015. [Singh A.D., Hayden B.C. *Ophthalmic Ultrasonography.* М.: MED-press-inform; 2015 (in Russ.)].
30. Chen L., Mannis M.J., Salz J.J. et al. Analysis of intraocular lens power calculation in post-radial keratotomy eyes. *J Cataract Refract Surg.* 2003;29(1):65–70. DOI: 10.1016/S0886-3350 (02) 01693-0.
31. Gayton J.L., Sanders V., van der Karr M., Raanan M.G. Piggybacking intraocular implants to correct pseudophakic refractive error. *Ophthalmology.* 1999;106(1):56–59. DOI: 10.1016/s0161-6420 (99) 90005-2.
32. Gills J.P., Gayton J.L., Raanan M. Multiple intraocular lens implantation. In: J.P. Gills, R. Fenzl, R.G. Martin (Eds.). *Cataract Surgery; the State of the Art.* Slack, Thorofare NJ. 1998:183–195.

33. Holladay J.T., Gills J.P., Leidlein J., Cherchio M. Achieving emmetropia in extremely short eyes with two piggyback posterior chamber intraocular lenses. *Ophthalmology*. 1996;103(7):1118–1123. DOI: 10.1016/s01616420(96)30558-7.
34. Engren A., Behndig A. Anterior chamber depth, intraocular lens position, and refractive outcomes after cataract. *J. Cataract Refract. Surg.* 2013;39(4):572–577. DOI: 10.1016/j.jcrs.2012.11.019.
35. Findl O., Rainer G., Steineck-Engren I.A., Behndig A. Effect of manual capsulorhexis size and position on intraocular lens tilt, centration, and axial position. *J. Cataract Refract. Surg.* 2017;43(7):902–908. DOI: 10.1016/j.jcrs.2017.04.037.
36. Hoffer K.J., Savini G. Anterior chamber depth studies. *J. Cataract Refract. Surg.* 2015;41(9):1898–1904. DOI: 10.1016/j.jcrs.2015.10.010.
37. Nagy Z., Kranitz K., Takacs A. et al. Comparison of intraocular lens decentration parameters after femtosecond and manual capsulotomies. *J. Cataract Refract. Surg.* 2011;27(8):564–569. DOI: 10.3928/1081597X-20110607-01.
38. Okada M., Paul E., Straaten D. Effect of centration and circularity of manual capsulorhexis on cataract surgery refractive outcomes. *Cataract Refract. Surg.* 2014;121(3):763–770. DOI: 10.1016/j.optha.2013.09.049.
39. Weber M., Hirschnall N., Rigal K., Findl O. Effect of a capsular tension ring on axial intraocular lens position. *J. Cataract Refract. Surg.* 2015;41(1):122–125. DOI: 10.1016/j.jcrs.2014.04.035.
40. ВОЗ: Слепота и нарушения зрения. (Электронный ресурс.) URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/blindness-and-visual-impairment> (дата обращения: 15.04.2021) [WHO: Blindness and vision impairment. (Electronic resource.) URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/blindness-and-visual-impairment> (access date: 13.06.2021) (in Russ.)].
41. Авдеев Р.В., Александров А.С., Басинский А.С. и др. Многоцентровое исследование по определению структурно-функционального статуса зрительного анализатора при одновременном наличии в глазу глаукомы и возрастной макулодистрофии с выявлением их корреляционных связей и степени взаимного влияния. *Офтальмология. Восточная Европа*. 2013;4(19):15–25. [Avdeev R.V., Alexandrov A.S., Basinsky A.S. et al. Multicentre study of morphofunctional status of visual analyzer in simultaneous presence in eye glaucoma and age-related macular degeneration with determination of correlations and connections. *Ophthalmology. Eastern Europe*. 2013;4(19):15–25 (in Russ.)].
42. Grzybowski A., Told R., Sacu S. et al. 2018 Update on Intravitreal Injections: Euretina Expert Consensus Recommendations. *Ophthalmologica*. 2018;239:181–193. DOI: 10.1159/000486145.
43. Shentu X.C., Cheng Y.L., Chen Z.Q. et al. Differences in intraocular lens power calculation in patients with sub-foveal choroidal neovascularization. *Int J Ophthalmol* 2019;12(1):172–174. DOI:10.18240/ijo.2019.01.26.
44. Liu X.H., Yu R.B., Liu R., Hao Z.X., Han C.C., Zhu Z.H., Ma L. Association between lutein and zeaxanthin status and the risk of cataract: a meta-analysis. *Nutrients*. 2014 Jan 22;6(1):452–65. DOI: 10.3390/nu6010452.
45. Mamatha B.S., Nidhi B., Padmaprabhu C.A. et al. Risk Factors for Nuclear and Cortical Cataracts: A Hospital Based Study. *Ophthalmic Vis Res.*2015;10(3):243–9. DOI: 10.4103/2008-322X.170356.
46. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta-carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS report no. 8. *Arch. Ophthalmol.* 2001;119(10):1417–1436.
47. Age-Related Eye Disease Study Research Group. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E and beta carotene for age-related cataract and vision loss: AREDS report no. 9. *Arch. Ophthalmol.* (Chicago, Ill. 1960). 2001;119(10):1439–1452. DOI: 10.1001/archophth.119.10.1439.
48. Lutein + zeaxanthin and omega-3 fatty acids for age-related macular degeneration: the Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;309(19):2005–2015. DOI: 10.1001/jama.2013.4997.
49. Егоров Е.А. Патогенетические подходы к лечению возрастной макулярной дегенерации. *РМЖ. Клиническая офтальмология*. 2017;(4):235–238. [Egorov E.A. Pathogenetic approaches to the treatment of age-related macular degeneration. *RMJ. Clinical ophthalmology*. 2017;(4):235–238 (In Russ.)].
50. Rosell M., Giera M., Brabet P. et al. Bis-allylic Deuterated DHA Alleviates Oxidative Stress in Retinal Epithelial Cells. *Antioxidants* (Basel). 2019;8(10):447. DOI: 10.3390/antiox8100447.

Сведения об авторах:

^{1,2}Мовсисян Анна Борисовна — врач-офтальмолог, ассистент кафедры офтальмологии им. А.П. Нестерова лечебного факультета; ORCID iD 0000-0001-8233-0385;

^{1,2}Егоров Алексей Евгеньевич — д.м.н., профессор, профессор кафедры офтальмологии им. А.П. Нестерова лечебного факультета, заведующий офтальмологическим отделением; ORCID iD 0000-0003-2637-1830.

¹ГБУЗ «ГВВ № 2 ДЗМ». 109472, Россия, г. Москва, Волгоградский пр-т, д. 168.

²ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1.

Контактная информация: Мовсисян Анна Борисовна, e-mail: anna.movs@inbox.ru.

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

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 09.09.2020.

About the authors:

^{1,2}Anna B. Movsisyan — MD, Assistant of A.P. Nesterov Department of Ophthalmology, ophthalmologist; ORCID iD 0000-0001-8233-0385.

^{1,2}Alexey E. Egorov — Dr. of Sc. (Med.), Professor, Professor of A.P. Nesterov Department of Ophthalmology, Head of the Department of Ophthalmology; ORCID iD 0000-0003-2637-1830.

¹Hospital for War Veterans No. 2. 168, Volgogradskiy av., Moscow, 109472, Russian Federation.

²Pirogov Russian National Research Medical University. 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117437, Russian Federation.

Contact information: Anna B. Movsisyan, e-mail: anna.movs@inbox.ru.

Financial Disclosure: no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interests.

Received 09.09.2020.

Макулярный отек на фоне окклюзий ретинальных вен. Особенности морфометрии макулы и хориоретинальной гемодинамики

А.А. Филь¹, Е.Л. Сорокин^{1,2}, О.В. Коленко^{1,3}

¹Хабаровский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, Хабаровск, Россия

²ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России, Хабаровск, Россия

³КГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения» Минздрава Хабаровского края, Хабаровск, Россия

РЕЗЮМЕ

Обзор содержит анализ современных данных о патогенезе формирования макулярного отека (МО) на фоне окклюзий ретинальных вен (ОРВ), особенностях морфометрии макулы и хориоретинальной гемодинамики. ОРВ составляют преобладающую (до 60%) долю в структуре всей острой сосудистой патологии глаза. Основной причиной снижения зрительных функций при ОРВ становится развитие МО. Его формирование связано с субклиническим воспалением, которое характеризуется явлениями лейкостаза, повышенной экспрессией молекул адгезии и продукцией цитокинов, увеличивающих проницаемость капилляров сетчатки. Доказана связь между выраженностью МО и концентрацией в стекловидном теле таких медиаторов воспаления, как IL-1 β , IL-6, TNF- α , MCP-1 и VEGF. Характерными особенностями МО на фоне ОРВ являются его кистозный характер и наличие отслойки нейроэпителия в 75% случаев. Отмечается ухудшение показателей хориоретинальной гемодинамики, что подтверждается статистически значимым снижением плотности капилляров в поверхностном и глубоком ретинальном сплетениях, а также выраженным снижением максимальной диастолической скорости кровотока и увеличением индекса резистентности в глазной артерии и задних коротких цилиарных артериях. В обзоре рассматриваются этиологические факторы формирования ОРВ и особенности патогенеза МО, технические возможности прижизненной оценки как ретинальных структур, так и гемодинамики в сосудах хориоидеи и сетчатки. Это дает широкие возможности комплексного углубленного изучения особенностей развития и течения МО, что позволит в дальнейшем выявить возможные предикторы его формирования и персистенции.

Ключевые слова: окклюзии ретинальных вен, макулярный отек, морфометрические особенности, хориоретинальная гемодинамика.

Для цитирования: Филь А.А., Сорокин Е.Л., Коленко О.В. Макулярный отек на фоне окклюзий ретинальных вен. Особенности морфометрии макулы и хориоретинальной гемодинамики. Клиническая офтальмология. 2021;21(3):164–168. DOI: 10.32364/2311-7729-2021-21-3-164-168.

Macular edema after retinal vein occlusions. Macular morphometry and chorioretinal hemodynamics

A.A. Fil¹, E.L. Sorokin^{1,2}, O.V. Kolenko^{1,3}

¹Khabarovsk Branch of the S.N. Fedorov NMRC "MNTK "Eye Microsurgery", Khabarovsk, Russian Federation

²Far Eastern State Medical University, Khabarovsk, Russian Federation

³Institute of Advanced Training of Healthcare Specialists, Khabarovsk, Russian Federation

ABSTRACT

This review article summarizes current data on the pathogenesis of macular edema after retinal vein occlusions (RVOs) and patterns of macular morphometry and chorioretinal hemodynamics. RVOs account for 60% of acute vascular eye diseases. The major cause of vision loss in RVOs is macular edema which results from subclinical inflammation characterized by leukostasis and enhanced expression of adhesion molecules and production of cytokines increasing retinal capillary permeability. The association between the severity of macular edema and vitreous levels of pro-inflammatory mediators (IL-1 β , IL-6, TNF- α , MCP-1, and VEGF) is established. Cystic lesions and detachment of the neuroepithelium (75%) are typical for macular edema after RVOs. Impaired chorioretinal hemodynamics (as demonstrated by a significant reduction of vascular density in the superficial and deep vascular plexus, significant decrease in peak diastolic flow velocity, and increase in resistivity index in the ophthalmic artery and short posterior ciliary arteries) is also reported. The paper addresses etiological factors of RVOs and pathogenesis of macular edema, technical tools for vital assessment of the retina, and choroidal/retinal hemodynamics. This provides great opportunities for a complex in-depth study of the development and course of macular edema to identify potential predictors of its development and persistence.

Keywords: *retinal vein occlusions, macular edema, morphometry, chorioretinal hemodynamics.*

For citation: *Fil' A.A., Sorokin E.L., Kolenko O.V. Macular edema after retinal vein occlusions. Macular morphometry and chorioretinal hemodynamics. Russian Journal of Clinical Ophthalmology. 2021;21(3):164–168 (in Russ.). DOI: 10.32364/2311-7729-2021-21-3-164-168.*

Окклюзии ретинальных вен (ОРВ) составляют преобладающую долю в структуре всей острой сосудистой ретинальной патологии, достигающую 60% [1]. По данным S. Rogers et al. [2], поражение центральной вены сетчатки (ЦВС) наблюдается у 2,5 млн людей в мире, у 13,9 млн — поражение ветвей ЦВС. В связи с этим проблема ОРВ остается актуальной.

РОЛЬ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ В ФОРМИРОВАНИИ ОРВ

Ведущим фактором риска формирования сосудистой ретинальной патологии является артериальная гипертензия (АГ). Данное заключение правомерно как в отношении пожилых людей, так и людей молодого возраста [3].

По данным P. Mitchell et al. [4], среди лиц до 60 лет ОРВ встречаются в 0,7%, 60–69 лет — в 2,1%, 70 лет и старше — в 4,6% случаев. Обращает на себя внимание тот факт, что в течение последних лет отмечена тенденция к «омоложению» данной патологии, но все же наибольшую группу составляют пациенты от 40 лет и старше. По данным С.Н. Тульцевой и соавт. [5], среди лиц до 40 лет в Северо-Западном регионе России в 2000–2009 гг. ОРВ встречались лишь в 1–2% случаев, однако в возрастной группе от 41 года до 60 лет их частота возрастала до 25–30%.

У пациентов с ОРВ старше 40 лет, как правило, отмечается наличие какой-либо системной сосудистой патологии. Так, в 60% случаев была выявлена АГ, в 13% случаев — ишемическая болезнь сердца и атеросклероз [6].

Встречаемость АГ среди трудоспособного населения значительно не отличается в разных странах и достигает 30–45%, к тому же она не находится в какой-либо зависимости от уровня дохода населения. В Российской Федерации частота встречаемости АГ несколько выше у мужчин 25–65 лет, среди женщин страдают АГ около 40%. С возрастом частота АГ повышается, достигая 60% у людей старше 60 лет [7]. На фоне старения населения и широкого распространения метаболического синдрома прогнозируется увеличение числа пациентов с АГ на 15–20% к 2025 г., что составит почти 1,5 млрд человек [8].

МАКУЛЯРНЫЙ ОТЕК ПРИ ОРВ ПАТОГЕНЕЗ ФОРМИРОВАНИЯ

Основной причиной снижения зрительных функций при ОРВ является формирование макулярного отека (МО) [1, 4, 5]. Частота его встречаемости при поражении височных ветвей ЦВС крайне высока и составляет 60–100% [9]. У 18–41% пациентов полная резорбция МО отмечается в течение первых 3 мес., однако у 15% пациентов резорбция МО не происходит [2].

Патогенез МО — многофакторный процесс. Ведущим механизмом его развития является повреждение ретинальных сосудов, влекущее за собой реакции клеточного и воспалительного характера. Среди них

встречаются: дисфункция капилляров, нарушение гематоретинального барьера (ГРБ), выброс медиаторов воспаления и проангиогенных факторов [10, 11].

Значимая роль в формировании МО на фоне ОРВ отводится воспалению, что подтверждается снижением его выраженности при интраокулярном и периокулярном применении стероидных препаратов [12, 13]. Гипоксия сетчатки на фоне МО стимулирует выработку эндотелиального фактора роста сосудов (VEGF), который способствует увеличению сосудистой проницаемости, что в конечном итоге приводит к сосудистому ликведу [11].

S. Schroder et al. [14] провели ряд экспериментов, в ходе которых выяснилось, что при ранней стадии ОРВ на фоне повреждения эндотелия ретинальных сосудов происходит пристеночное стояние (роллинг) лейкоцитов. Данное явление подкрепляется повышенной экспрессией молекул адгезии (ICAM-1, VCAM-1, PECAM-1, P-селектин) [15]. Продолжительная адгезия лейкоцитов способствует утрате эндотелиальных клеток, разрушению внутреннего ГРБ, что в свою очередь сопровождается выходом клеточных элементов крови за пределы пораженного сосуда [16, 17].

Основным источником провоспалительных цитокинов, в частности VEGF-фактора, служат макрофаги. «Цитокиновые сети», формирующиеся за счет сложных взаимодействий цитокинов, оказывают влияние на проницаемость сосудов благодаря фосфорилированию белков межклеточных контактов [16, 17]. Поэтому основной причиной развития МО при ОРВ являются патологические изменения внутреннего ГРБ, формируемые на фоне повышения уровня цитокинов [17].

Существует мнение, что главная роль в развитии МО при ОРВ все же отводится VEGF-фактору, хотя ряд офтальмологов отрицают этот факт, полагая, что он касается лишь заболеваний, сопровождающихся выраженной ишемией сетчатки. Все же ряд авторов считают, что VEGF способен играть самостоятельную роль в формировании МО, что вполне вероятно, поскольку в качестве его источника могут выступать не только макрофаги, но и пигментный эпителий сетчатки, клетки Мюллера, астроциты, перициты и эндотелиоциты [18, 19].

Таким образом, можно утверждать, что именно субклиническое воспаление лежит в основе патогенеза МО на фоне ОРВ. Его сущностью являются лейкостаз, повышенная продукция молекул адгезии и цитокинов, которые способны увеличивать проницаемость капилляров сетчатки. Доказано наличие взаимосвязи между степенью выраженности МО и концентрацией в стекловидном теле медиаторов воспаления (IL-1 β , IL-6, TNF- α , MCP-1 и VEGF) [16–19].

МОРФОМЕТРИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ

Одним из главных методов визуализации в офтальмологии является оптическая когерентная томография (ОКТ), первые упоминания о которой появились в 1991 г. ОКТ позволяет неинвазивно получать и обрабатывать изображения сетчатки [20]. Благодаря внедрению в кли-

ническую практику метода ОКТ появилась возможность прижизненно оценивать морфометрические особенности МО на фоне ОРВ [21–28].

Так, Т.В. Цихончук [21], основываясь на данных ОКТ, осуществила систематизацию различных вариантов МО на фоне ОРВ. Автором приведены основные морфометрические признаки, выделены три морфологических типа МО. Характерными особенностями вазогенного типа МО являются утолщение наружных слоев сетчатки до 485 ± 28 мкм, отслойка нейроэпителия высотой до 84 ± 26 мкм и протяженностью до $1,02 \pm 0,3$ мм, наблюдаемая в 57,9% случаев. Цитотоксический тип МО характеризуется утолщением внутренних слоев сетчатки до 534 ± 32 мкм. При смешанном типе МО определяется утолщение всей толщи сетчатки до 597 ± 41 мкм, преобладают изменения в наружных ее слоях, в 72,2% случаев формируется отслойка нейроэпителия высотой 118 ± 29 мкм и протяженностью $2,7 \pm 0,8$ мм.

Р.Р. Файзрахманов и соавт. [22] отмечают, что морфометрическими особенностями отека сетчатки при ОРВ выступают его кистозный характер с увеличением толщины сетчатки макулярной области до $386,97 \pm 16,26$ мкм.

Е.А. Дроздова и соавт. [23, 24] выявили, что при ишемической форме окклюзии ЦВС имели место максимальная толщина фовеолярной сетчатки и объем макулы, при этом преобладал диффузный вариант МО. Частота встречаемости отслойки нейроэпителия, по данным авторов, была высока и достигала 75%. Авторы также выявили прямую корреляционную зависимость между ростом уровня VEGF, содержащегося в слезной жидкости и сыворотке крови, и высотой отслойки нейроэпителия.

N. Polat et al. [25] изучали микроструктуру макулярной области при МО на фоне ОРВ в случае ишемического и неишемического типа течения. Было выявлено, что при ишемическом типе ОРВ наблюдаются более выраженные изменения микроструктуры макулярной области, в частности протяженность поврежденной наружной пограничной мембраны (до 2725 мкм) и эллипсоидной зоны (до $1846 \pm 926,54$ мкм) была больше, чем в группе пациентов с неишемическим типом окклюзии.

T. Tang et al. [26] считают, что морфометрические особенности ОКТ-картины МО на фоне ОРВ дают возможность прогнозировать исход лечения. Так, разрушение наружной пограничной мембраны, наличие гиперрефлективных фокусов более 20 во внутренних слоях сетчатки и разрушение эллипсоидной зоны являются предикторами плохого прогноза и низкой остроты зрения в дальнейшем.

Ряд авторов на основании данных ОКТ указывают на наличие признаков дезорганизации внутренних слоев сетчатки и нарушения целостности эллипсоидной зоны, которые находятся в прямой корреляционной зависимости с остротой зрения. Эти специфические структурные изменения могут стать важнейшим предиктором для оценки проводимого лечения МО и долгосрочного прогноза в отношении зрительных функций [27, 28].

ОСОБЕННОСТИ ХОРИОРЕТИНАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ ПРИ МО НА ФОНЕ ОРВ

Развитие и усовершенствование технологий ОКТ привело к внедрению в 2014 г. в клиническую практику абсолютно нового метода исследования — ОКТ с функ-

цией ангиографии (ОКТ-ангиография) [29]. Появилась возможность изучать как качественные, так и количественные параметры кровотока. Оценка их очень важна для выявления степени тяжести патологических изменений. В основном для количественной оценки используются такие показатели, как плотность сосудов и площадь фовеолярной аваскулярной зоны (ФАЗ) [30–34]. Наиболее информативен показатель плотности сосудов для диагностики и мониторинга сосудистой патологии [29, 35, 36].

Так, по данным С.Н. Тульцевой и соавт. [37], у пациентов с ОРВ отмечается статистически значимое снижение плотности капилляров в поверхностном и глубоком ретинальном сплетениях.

В норме ФАЗ представляет собой замкнутое кольцо по окружности фовеолы со свободной от капилляров областью в центре [38]. Сохранность правильной архитектуры сетчатки в ФАЗ обеспечивает высокую остроту зрения [39]. Поэтому важным количественным параметром ОКТ-ангиографии является площадь ФАЗ. При ОРВ наблюдается расширение площади ФАЗ (до $0,76$ мм² в поверхностном и $1,12$ мм² в глубоких капиллярных сплетениях) [37].

У пациентов с ОРВ снижение плотности сосудов в поверхностном и глубоком капиллярных сплетениях, по данным ОКТ-ангиографии, находится в прямой корреляционной зависимости со зрительными функциями и площадью ФАЗ [40, 41].

ОКТ-ангиография позволяет визуализировать у пациентов с ОРВ ишемические зоны в заднем полюсе и аномальные сосуды, что обеспечивает объективную оценку характера ретинальных изменений, тем самым помогает формировать дифференцированный подход к ведению пациентов [42, 43].

M. Nicolai et al. [44] изучали перипапиллярную плотность сосудов у пациентов с АГ и выявленной ОРВ. В ходе исследования они отметили значительное снижение перипапиллярного кровотока, по данным ОКТ-ангиографии. В свою очередь, после интравитреального введения анти-VEGF-препаратов одновременно со снижением показателя толщины центральной сетчатки отмечалось повышение плотности перипапиллярных сосудов.

R. Tomita et al. [45] выявляли наличие взаимосвязи между плотностью сосудов в поверхностном сосудистом сплетении макулярной области и количеством интравитреальных инъекций анти-VEGF-препаратов. Так, у пациентов с купированным МО после одной инъекции средняя плотность сосудов в поверхностном сосудистом сплетении оказалась выше, чем у пациентов с рецидивом МО.

По данным L. Chen et al. [46], у пациентов с ОРВ наблюдается снижение плотности сосудов в поверхностном и глубоком сосудистом сплетении, а также перипапиллярно. Характерны значительные морфологические изменения ФАЗ и уменьшение плотности сосудов в окружающей области.

Наряду с ОКТ-ангиографией неоспоримый вклад в диагностику сосудистой патологии заднего отрезка глаза вносит цветное доплеровское картирование (ЦДК) сосудов глаза. Это современный ультразвуковой метод, позволяющий исследовать гемодинамику в микрососудах глаза [47, 48].

Ряд авторов отмечают информативность ЦДК при дифференцировании ишемического и неишемическо-

го типов окклюзии ретинальных вен [5, 48]. В частности, к предикторам неблагоприятного течения ишемического типа ОРВ относят: снижение минимальной диастолической скорости либо отсутствие диастолического компонента доплерографического спектра кровотока, повышение индекса резистентности (до 0,9–1,0), снижение максимальной диастолической скорости кровотока и повышение индекса резистентности в глазной артерии и задних коротких цилиарных артериях в сравнении с аналогичными показателями на парном глазу [49, 50]. Таким образом, как видно из данных литературы, к настоящему времени имеются широкие технические возможности прижизненной оценки как ретинальных структур, так и гемодинамики в сосудах хориоидеи и сетчатки. Это дает возможность комплексного углубленного изучения особенностей морфометрии макулярной области, хориоретинальной гемодинамики у пациентов с ОРВ и МО.

Литература/References

1. Михайлова М.А., Плюхова А.А., Балацкая Н.В., Будзинская М.В. Особенности развития окклюзионных поражений сосудов сетчатки и зрительного нерва на фоне сердечно-сосудистых заболеваний. Практическая медицина. 2012;4(59):71–74. [Mikhailova M.A., Plyuhova A.A., Balatskaya N.V., Budzinskaya M.V. Features of the development of occlusive vascular lesions of the retina and optic nerve against the background cardiovascular disease. Practical medicine. 2012;4(59):71–74 (in Russ.).]
2. Rogers S., McIntosh R.L., Cheung N. et al. The prevalence of retinal vein occlusion: pooled data from population studies from the United States, Europe, Asia, and Australia. *Ophthalmology*. 2010;117(2):313–319. DOI: 10.1016/j.ophtha.2009.07.017.
3. Тарасова Л.Н., Киселева Т.Н., Фокин А.А. Глазной ишемический синдром. М.: Медицина; 2003. [Tarasova L.N., Kiseleva T.N., Fokin A.A. Ocular ischemic syndrome. M.: Medicine; 2003 (in Russ.).]
4. Mitchell P. Prevalence and associations of retinal vein occlusion in Australia. *Arch. Ophthalmol.* 1996;114(10):1243–1247. DOI: 10.1001/archophth.1996.01100140443012.
5. Астахов Ю.С., Тульцева С.Н. Окклюзия вен сетчатки. СПб.: Эко Вектор; 2017. [Astakhov Yu.S., Tultseva S.N. Retinal vein occlusion. Saint Petersburg: Eco Vector; 2017 (in Russ.).]
6. Тульцева С.Н. Использование рекомбинантного тканевого активатора плазминогена в лечении хронического посттромботического макулярного отека. Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. 2012;19(1):127–128. [Tultseva S.N. Use of a recombinant tissue plasminogen activator in the treatment of chronic post-thrombotic macular edema. Uchenyye zapiski SPbGMU im. akad. I.P. Pavlova. 2012;19(1):127–128 (in Russ.).]
7. Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012–2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;13(6):4–11. DOI: 10.15829/1728-8800-2014-6-4-11. [Muromtseva G.A., Kontsevaya A.V., Konstantinov V.V. et al. The prevalence of non-infectious diseases risk factors in russian population in 2012–2013 years. the results of ECVD-RF. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2014;13(6):4–11 (in Russ.).] DOI: 10.15829/1728-8800-2014-6-4-11.
8. Kearney P.M., Whelton M., Reynolds K. et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet*. 2005;365(9455):217–223. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)17741-1.
9. Gutman F.A., Zegarra H. The natural course of temporal retinal vein occlusion. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1974;78(2):178–192.
10. McAllister I.L., Vijayasekaran S., Zhang D. et al. Neuronal degeneration and associated alterations cytokine and protein in an experimental branch retinal venous occlusion model. *Exp Eye Res.* 2018;174:133–146. DOI: 10.1016/j.exer.2018.05.025.
11. Jung S.H., Kim K.-A., Sohn S.W., Yang S.J. Association of aqueous humor cytokines with the development of retinal ischemia and recurrent macular edema in retinal vein occlusion. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014;55(4):2290–2296. DOI: 10.1167/iovs.13-13587.
12. Simsek M., Citirik M., Ozates S., Ozkoyuncu D. The efficacy of intravitreal dexamethasone implant as the first-line treatment for retinal vein occlusion-related macular edema in a real-life scenario. *Indian J Ophthalmol.* 2018;66(6):831–836. DOI: 10.4103/ijo.IJO_1259_17.
13. Nicula C., Nicula D., Rednik A. et al. Morphological and Functional Outcomes after Intravitreal Dexamethasone Injection for Macular Edema in Patients with Central Vein Occlusion at 48-Week Follow-Up (Electronic resource.) URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7036098/ljcneg> in 24.11.2021 (access date: 24.11.2020).
14. Schröder S., Palinski W., Schmid-Schönbein G.W. Activated monocytes and granulocytes, capillary nonperfusion and neovascularization in diabetic retinopathy. *Am J Pathol.* 1991;139(1):81–100.
15. Noma H., Funatsu H., Harino S. et al. Vitreous inflammatory factors in macular edema with central retinal vein occlusion. *Jpn J Ophthalmol.* 2011;55(3):248–255. DOI: 10.1007/s10384-011-0016-4.
16. Spaide R.F. Retinal vascular cystoid macular edema: Review and New Theory. *Retina.* 2016;36(10):1823–1842. DOI: 10.1097/iae.0000000000001158.
17. Chung Y.-R., Kim Y.H., Lee S.Y. et al. Insights into the pathogenesis of cystoid macular edema: leukostasis and related cytokines. *Int J Ophthalmol.* 2019;12(7):1202–1208. DOI: 10.18240/ijo.2019.07.23.
18. Koss M.J., Pfister M., Rothweiler F. et al. Comparison of cytokine levels from undiluted vitreous of untreated patients with retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmol.* 2012;90(2):98–103. DOI: 10.1111/j.1755-3768.2011.02292.x.
19. Suzuki Y., Nakazawa M., Suzuki K. et al. Expression profiles of cytokines and chemokines in vitreous fluid in diabetic retinopathy and central retinal vein occlusion. *Jpn J Ophthalmol.* 2011;55(3):256–263. DOI: 10.1007/s10384-011-0004-8.
20. Huang D., Swanson E.A., Lin C.P. et al. Optical coherence tomography. *Science.* 1991;254(5035):1178–1181.
21. Цихончук Т.В. Тромбоз ретинальных вен: особенности патогенеза, профилактика осложнений: автореф. дис. ... канд. мед. наук: М.; 2017. [Tsikhonchuk T.V. Retinal vein thrombosis: features of pathogenesis, prevention of complications: thesis. M., 2017 (in Russ.).]
22. Файзрахманов Р.Р., Зайнуллин Р.М., Арслангареева И.И. Показатели интерфейса центральной зоны сетчатки у пациентов с тромбозом ретинальных вен. Современные технологии в офтальмологии. 2017;(2):114–116. [Fayzrahmanov R.R., Zaynullin R.M., Arslangareeva I.I. Indicators of the interface of the central zone of the retina in patients with retinal vein thrombosis. Modern technologies in ophthalmology. 2017;(2):114–116 (in Russ.).]
23. Дроздова Е.А., Хохлова Д.Ю. Морфометрическая характеристика макулярной зоны у пациентов с окклюзией вен сетчатки по данным оптической когерентной томографии. Медицинский вестник Башкортостана. 2015;10(2):64–67. [Drozdova E.A., Khokhlova D.Yu. Morphometric characteristics of the macula in patients with retinal vein occlusion according to optical coherence tomography. Medical Bulletin of Bashkortostan. 2015;10(2):64–67 (in Russ.).]
24. Дроздова Е.А., Хохлова Д.Ю. Динамическая оценка морфологических и иммунологических параметров при макулярном отеке на фоне окклюзии вен сетчатки. Практическая медицина. 2017;(3):25–29. [Drozdova E.A., Khokhlova D.Yu. Dynamic assessment of morphological and immunological parameters at macular edema due to retinal vein occlusion. Practical medicine. 2017;(3):25–29 (in Russ.).]
25. Polat N., Yologlu S. Optical coherence tomographic comparison of naive macular edema due to ischemic and nonischemic retinal vein occlusion. *International Ophthalmology.* 2020;40:2085–2093. DOI: 10.1007/s10792-020-01385-6.
26. Tang T., Qin X., Lu J. et al. Optical coherence tomography predictors of short-term visual acuity in eyes with macular edema secondary to retinal vein occlusion treated with intravitreal Conbercept. *Retina.* 2020;40(4):773–785. DOI: 10.1097/IAE.0000000000002444.
27. Yiu G., Welch R.J., Wang Y. et al. Spectral-Domain OCT Predictors of Visual Outcomes after Ranibizumab Treatment for Macular Edema Resulting from Retinal Vein Occlusion. *Ophthalmol Retina.* 2020;4(1):67–76. DOI: 10.1016/j.oret.2019.08.009.
28. Eldeeb M., Chan E.W., Sun V., Chen J.C. Disorganization of the Retinal Inner Layers as a Predictor of Visual Acuity in Eyes With Macular Edema Secondary to Vein Occlusion. *Am J Ophthalmol.* 2018;186:167–168. DOI: 10.1016/j.ajo.2017.10.037.
29. Jia Y., Bailey S.T., Hwang T.S. et al. Quantitative optical coherence tomography angiography of vascular abnormalities in the living human eye. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2015;112(18):2395–2402. DOI: 10.1073/pnas.1500185112.
30. Jia Y., Wei E., Wang X. et al. Optical coherence tomography angiography of optic disc perfusion in glaucoma. *Ophthalmology.* 2014;121(7):1322–1332. DOI: 10.1016/j.ophtha.2014.01.021.
31. Wang X., Jia Y., Spain R. et al. Optical coherence tomography angiography of optic nerve head and parafovea in multiple sclerosis. *Br J Ophthalmol.* 2014;98(10):1368–1373. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2013-304547.
32. Pecheur A.D., Jia Y., Liu L. et al. Optical coherence tomography angiography of peripapillary retinal blood flow response to hyperoxia. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2015;56(5):3287–3291. DOI: 10.1167/iovs.15-16655.
33. Wei E., Jia Y., Tan O. et al. Parafoveal retinal vascular response to pattern visual stimulation assessed with OCT angiography. *PLoS One.* 2013;8(12):e81343. DOI: 10.1371/journal.pone.0081343.
34. Jia Y., Morrison J.C., Tokayer J. et al. Quantitative OCT angiography of optic nerve head blood flow. *Biomed Opt Express.* 2012;3(12):3127–3137. DOI: 10.1364/boe.3.003127.
35. Hwang T.S., Gao H.S., Liu L. Automated quantification of capillary nonperfusion using optical coherence tomography angiography in diabetic retinopathy. *JAMA Ophthalmol.* 2016;134(4):367–373. DOI: 10.1001/jamaophthol.2015.5658.
36. Zhang M., Hwang T.S., Dongye C. et al. Automated quantification of nonperfusion in three retinal plexuses using projection-resolved optical coherence tomography angiography in diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2016;57(13):5101–5106. DOI: 10.1167/iovs.16-19776.
37. Тульцева С.Н., Астахов Ю.С., Руховец А.Г., Титаренко А.И. Информативность ОКТ-ангиографии в сочетании с исследованиями регионарной гемодинамики при окклюзии вен сетчатки. Офтальмологические ведомости. 2017;10(2):40–48. DOI: 10.17816/OV10240-48. [Tultseva S.N., Astakhov Yu.S., Rukhovets A.G., Titarenko A.I. Diagnostic value of OCT-angiography and regional hemodynamic assessment in patients with retinal vein occlusion. *Ophthalmology Journal*, 2017;10(2):40–48 (in Russ.).] DOI: 10.17816/OV10240-48.

38. Provis J.M., Sandercoe T., Hendrickson A.E. Astrocytes and blood vessels define the foveal rim during primate retinal development. *Invest Ophthalmol. Vis Sci.* 2000;41(10):2827–2836.
39. Song H., Zhao Y., Qi X. et al. Stokes vector analysis of adaptive optics images of the retina. *Opt Lett.* 2008;33(2):137–139. DOI: 10.1364/ol.33.000137.
40. Samara W.A., Shahlaee A., Sridhar J. et al. Quantitative optical coherence tomography angiography features and visual function in eyes with branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol.* 2016;166:76–83. DOI: 10.1016/j.ajo.2016.03.033.
41. Kanakis M.G., Giannouli K., Andreanos K. et al. Capillary nonperfusion and photoreceptor loss in branch retinal vein occlusion: spatial correlation and morphological characteristics. *Retina.* 2017;37(9):1710–1722. DOI: 10.1097/iae.0000000000001410.
42. Casselholmde S.M., Kvant A., Amren U., Epstein D. Optical coherence tomography angiography in central retinal vein occlusion: correlation between the foveal avascular zone and visual acuity. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2016;57(9):242–246. DOI: 10.1167/iovs.15-18819.
43. Balaratnasingam C., Inoue M., Ahn S. et al. Visual acuity is correlated with the area of the foveal avascular zone in diabetic retinopathy and retinal vein occlusion. *Ophthalmology.* 2016;123(11):2352–2367. DOI: 10.1016/j.ophtha.2016.07.008.
44. Nicolai M., Franceschi A., Turris S.D. et al. Papillary Vessel Density Changes after Intravitreal Anti-VEGF Injections in Hypertensive Patients with Central Retinal Vein Occlusion: An Angio-OCT Study. *J Clin Med.* 2019;8(10):1636. DOI: 10.3390/jcm8101636.
45. Tomita R., Iwase T., Goto K. et al. Correlation between macular vessel density and number of intravitreal anti-VEGF agents for macular edema associated with branch retinal vein occlusion. *Sci Rep.* 2019;9:16388. DOI: 10.1038/s41598-019-52732-2.
46. Chen L., Yuan M., Sun L. et al. Evaluation of microvascular network with optical coherence tomography angiography (OCTA) in branch retinal vein occlusion (BRVO). *BMC Ophthalmol.* 2020;19(20(1):154. DOI: 10.1186/s12886-020-01405-0.
47. Silverman R.H. Focused ultrasound in ophthalmology. *Clin. Ophthalmol.* 2016;10:1865–1875. DOI: 10.2147/oph.s99535.
48. Pauk-Domańska M. Color Doppler imaging of the retrobulbar vessels in diabetic retinopathy. *J Ultrason.* 2014;14(56):28–35. DOI: 10.15557/JoU.2014.0003.
49. Тульцева С.Н. Анатомические и гемодинамические предпосылки развития окклюзий вен сетчатки. *Офтальмологические ведомости.* 2011;4(4):70–76. [Tultseva S.N. Anatomical and hemodynamic prerequisites for retinal vein occlusion development. *Ophthalmology Journal,* 2011;4(4):70–76 (in Russ.).]
50. Киселева Т.Н., Кошечая О.П., Будзинская М.В., Щеголева И.В. Кровоток в сосудах глаза при окклюзии центральной вены сетчатки. *Рефракционная хирургия и офтальмология.* 2006;6(3):52–56. [Kiseleva T.N., Koshevaya O.P., Budzinskaya M.V., Shchegoleva I.V. Ocular blood flow in eyes with central retinal vein occlusion. *Refractive surgery and ophthalmology.* 2006;6(3):52–56 (in Russ.).]

Сведения об авторах:

¹Филь Анастасия Александровна — научный сотрудник; ORCID iD 0000-0002-3846-3647.

^{1,2}Сорокин Евгений Леонидович — д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе, профессор кафедры общей и клинической хирургии; ORCID iD 0000-0002-2028-1140.

^{1,3}Коленко Олег Владимирович — д.м.н., директор, доцент кафедры офтальмологии, ORCID iD 0000-0001-7501-5571.

¹Хабаровский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России. 680033, Россия, г. Хабаровск, ул. Тихоокеанская, д. 211.

²ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России. 680000, Россия, г. Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, д. 35.

³КГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения» Минздрава Хабаровского края. 680000, Россия, г. Хабаровск, ул. Краснодарская, д. 9.

Контактная информация: Филь Анастасия Александровна, e-mail: naukakhvmntk@mail.ru.

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

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 30.11.2020.

About the authors:

¹Anastasiya A. Fil' — researcher; ORCID iD 0000-0002-3846-3647.

^{1,2}Evgeniy L. Sorokin — D. Sc. (Med.), Professor, Deputy Director for Scientific Work, Professor of the Department of General & Clinical Surgery; ORCID iD 0000-0002-2028-1140.

^{1,3}Oleg V. Kozlenko — D. Sc. (Med.), Director, associate professor of the Department of Ophthalmology; ORCID iD 0000-0001-7501-5571.

¹Khabarovsk Branch of the S.N. Fedorov NMRC "MNTK "Eye Microsurgery". 211, Tikhookeanskaya str., Khabarovsk, 680033, Russian Federation.

²Far Eastern State Medical University. 35, Murav'ev-Amurskiy str., Khabarovsk, 680000, Russian Federation.

³Institute of Advanced Training of Healthcare Specialists. 9, Krasnodarskaya str., Khabarovsk, 680000, Russian Federation.

Contact information: Anastasia A. Fil, e-mail: naukakhvmntk@mail.ru.

Financial Disclosure: no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interests.

Received 30.11.2020.

Терапия неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации: обоснованные ожидания врача и пациента

А.Б. Дурасов

Офтальмологическая клиника «Октопус» (ООО «Точка зрения»), Самара, Россия

РЕЗЮМЕ

Неоваскулярная возрастная макулярная дегенерация (нВМД) является прогрессирующим хроническим многофакторным заболеванием, требующим длительного, практически пожизненного лечения анти-VEGF препаратами. Не во всех случаях полученные результаты соответствуют данным рандомизированных клинических исследований и оправдывают ожидания от терапии, успешность которой пациентами и врачами может оцениваться по-разному. Хорошие функциональные и анатомические результаты возможно ожидать от антивазопролиферативной терапии нВМД при соблюдении ряда необходимых условий: при четкой оценке некоторых особенностей пациента (исходный уровень остроты зрения, тип хориоидальной неоваскуляризации, сопутствующие заболевания, состояние ретинальной жидкости и ее дифференциация); своевременном (как можно более раннем) начале лечения после постановки диагноза; строгом следовании проактивному персонализированному режиму T&E («лечить и увеличивать интервал») — выполнении необходимого количества инъекций с индивидуально подобранным интервалом. Отсутствие приверженности пациентов лечению (несоблюдение или непостоянство анти-VEGF терапии) может оказать существенное влияние на результаты терапии в условиях реальной практики. Критерии, позволяющие прогнозировать ответ на антивазопролиферативную терапию и повысить приверженность пациентов лечению, обсуждаются в данной обзорной публикации. Приводятся 4 ключевых принципа, которым должен соответствовать идеальный режим анти-VEGF терапии нВМД.

Ключевые слова: неоваскулярная возрастная макулярная дегенерация, нВМД, «лечить и увеличивать интервал», T&E, приверженность, непостоянство, анти-VEGF.

Для цитирования: Дурасов А.Б. Терапия неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации: обоснованные ожидания врача и пациента. Клиническая офтальмология. 2021;21(3):169–174. DOI: 10.32364/2311-7729-2021-21-3-169-174.

Treatment for neovascular age-related macular degeneration: reasonable expectations of physicians and patients

A. B. Durasov

Ophthalmology Clinic "Octopus" ("Tochka zreniya" Ltd), Samara, Russian Federation

ABSTRACT

Neovascular age-related macular degeneration (nAMD) is a progressive chronic multifactorial disease requiring long-term, lifelong anti-VEGF therapy. Treatment outcomes are not always in line with the results of randomized clinical trials and do not meet the expectations for therapy whose success is assessed differently by patients and physicians. Good functional and anatomical results are expected from anti-vascular proliferative therapy under certain conditions, e.g., accurate evaluation of some patient characteristics (baseline visual acuity, type of choroidal neovascularization, comorbidities, status of retinal fluid and its differentiation), timely (as early as possible) treatment initiation after verifying diagnosis, and strict adherence to a proactive personalized "Treat-and-Extend" (T&E) regimen that implies a required number of injections with individual intervals. Poor adherence to treatment (non-compliance or nonpersistence of anti-VEGF therapy) significantly affects treatment outcomes in real-world clinical practice. This paper reviews criteria which predict the response to anti-vascular proliferative therapy and improving treatment adherence. The authors describe four fundamental principles to be met by an ideal regimen of anti-VEGF therapy for nAMD.

Keywords: neovascular age-related macular degeneration, nAMD, "Treat-and-Extend", T&E, adherence, nonpersistence, anti-VEGF.

For citation: Durasov A.B. Treatment for neovascular age-related macular degeneration: reasonable expectations of physicians and patients. Russian Journal of Clinical Ophthalmology. 2021;21(3):169–174 (in Russ.). DOI: 10.32364/2311-7729-2021-21-3-169-174.

ВВЕДЕНИЕ

Неоваскулярная («влажная») форма возрастной макулярной дегенерации (нВМД) является ведущей причиной необратимого снижения зрительных функций у людей в возрасте старше 60 лет в экономически развитых странах. До относительно недавнего времени диагноз нВМД был фактически приговором для пациента в отношении зрительного прогноза — и докторам, и пациентам было ясно,

что снижение центрального зрения неизбежно, вопрос только в сроках сохранения функционально полезного зрения пораженного глаза, а также в сроках поражения парного глаза и инвалидизации пациента.

Открытие роли сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) в патогенезе нВМД и других вазопродлиферативных заболеваний и последовавшие за этим создание и вывод на рынок анти-VEGF препаратов привели к появ-

лению в арсенале офтальмологов ингибиторов ангиогенеза, что позволило радикальным образом изменить ситуацию [1]. Рандомизированные клинические исследования (РКИ), в которых изучалось действие новых препаратов, показали, что с их помощью можно не только избежать снижения остроты зрения (ОЗ), но и добиться ее повышения [2–4].

Однако с началом более широкого применения анти-VEGF препаратов в реальной клинической практике оказалось, что далеко не во всех случаях полученные результаты соответствуют данным РКИ и оправдывают ожидания от терапии, успешность которой пациентами и врачами может оцениваться по-разному.

Установлено, что ответ на лечение анти-VEGF препаратами зависит от множества причин, в т. ч. от характеристики поражения, продолжительности заболевания, исходной ОЗ, регулярности лечения и т. д. Более того, морфологический и функциональный ответы на антивазопролиферативную терапию не обязательно коррелируют. Успех лечения с точки зрения пациента в наибольшей степени определяется улучшением зрения, однако дополнительными немаловажными критериями являются продолжительность курса лечения, последующая кратность визитов в клинику, частота инъекций и т. д. [5–7].

В настоящее время важными задачами офтальмолога являются определение параметров эффективности ответа на анти-VEGF терапию у пациентов с нВМД, их интерпретация, рекомендации по тактике дальнейшего лечения, особенно у пациентов, демонстрирующих недостаточный начальный морфофункциональный ответ.

Подходы к оценке ответа на анти-VEGF терапию

W.M. Amoaku et al. (2015) [7] была предложена унифицированная классификация успешности ответа на терапию анти-VEGF на основе двух групп параметров:

ОЗ и морфологии макулы по данным оптической когерентной томографии (ОКТ) (табл. 1).

Однако по прошествии времени становится понятно, что данная классификация не является всеобъемлющей и не может служить идеальным инструментом для применения в рутинной работе, т. к. в ней не учитывается целый ряд характеристик и некоторых особенностей пациента.

Например, при оценке динамики ОЗ важную роль играет ее исходный уровень: можно ожидать, что у пациентов с исходно низкой ОЗ (24–34 буквы ETDRS) будет наблюдаться большая ее прибавка, чем у пациентов с исходно высокой ОЗ (55 букв ETDRS), что объясняется достижением «эффекта потолка» [8].

Кроме того, ряд авторов обращают внимание на необходимость оценки ОЗ с точки зрения не только ее динамики, но и времени до достижения результата с момента начала анти-VEGF терапии с целью оценки долгосрочных результатов лечения. Так, в исследовании САТТ в группе пациентов без динамики ОЗ в течение первых 3 мес. лечения у 45% наблюдалась прибавка ≥ 1 строки к концу 1 года терапии; доля пациентов, которые достигли максимальной ОЗ после 3–6 мес. от начала терапии, составила около 30% [9]. Схожие данные были получены в исследовании HARBOR, где 23,5% пациентов имели поздний функциональный ответ на проводимое лечение и характеризовались по сравнению с группой раннего функционального ответа (до 3 мес.) более высокой исходной ОЗ (55,2 буквы ETDRS против 52,5 буквы), меньшей ТЦЗС (311,9 мкм против 362 мкм), большей площадью ХНВ (3,4 ДЗН против 2,8 ДЗН) [10]. Таким образом, оценка ответа на лечение не может считаться полной и объективной в первые несколько месяцев от его начала, т. к. при продолжении анти-VEGF терапии у значительной части пациентов с недостаточным начальным функциональным ответом можно ожидать положительной динамики ОЗ.

Тип ХНВ, который не был принят во внимание в классификации W.M. Amoaku et al., по мнению многих исследова-

Таблица 1. Классификация степени ответа на анти-VEGF терапию [7]

Table 1. Classification of the response to anti-VEGF therapy [7]

Характеристика ответа Response	Анатомические изменения Structural abnormalities	Изменения ОЗ Changes in VA
Хороший Good	Отсутствие признаков активности ХНВ (отсутствие жидкости на ОКТ или уменьшение объема жидкости или ТЦЗС на 75% в конце загрузочной фазы) No signs of CNV activity (no fluid on OCT or reduced fluid amount or a 75% reduction in CMT at the end of loading phase)	Улучшение ОЗ на ≥ 5 букв ETDRS VA gain ≥ 5 letters ETDRS
Частичный (субоптимальный) Partial (suboptimal)	Уменьшение ТЦЗС на 25–75% и/или персистирующая ИРЖ, СРЖ, ИРК, или новая ИРЖ, СРЖ, ИРК при проведенной регулярной терапии CMT reduction by 25–75% and/or persistent IRF, SRF, IRC or new IRF, SRF, IRC in regular therapy	Улучшение ОЗ на 1–5 букв ETDRS VA gain 1–5 letters ETDRS
Плохой Poor	Уменьшение ТЦЗС на 0–25% и/или персистирующая ИРЖ, СРЖ, ИРК, или новая ИРЖ, СРЖ, ИРК при проведенной регулярной терапии CMT reduction by 0–25% and/or persistent IRF, SRF, IRC or new IRF, SRF, IRC in regular therapy	Улучшение ОЗ на 0–4 буквы ETDRS VA gain 0–4 letters ETDRS
Нет ответа No	ТЦЗС, ИРЖ, СРЖ, ОПЭС без изменений или увеличиваются при проведенной регулярной терапии No changes or increase in CMT, IRF, SRF, IRC in regular therapy	Ухудшение ОЗ относительно исходной через 1 мес. после третьей загрузочной инъекции VA loss compared to baseline 1 month after the 3 rd loading injection

Примечание. ХНВ — хориоидальная неоваскуляризация, ИРЖ — интратетинальная жидкость, СРЖ — субретинальная жидкость, ИРК — интратетинальные кисты, ТЦЗС — толщина центральной зоны сетчатки, ОПЭС — отслойка пигментного эпителия сетчатки.

Note. VA, visual acuity; CNV, choroidal neovascularization; IRF, intraretinal fluid; SRF, subretinal fluid; IRC, intraretinal cysts; CMT, central macular thickness.

телей, также является предиктором как функционального, так и морфологического ответа на анти-VEGF терапию. J. Li et al. были получены данные, свидетельствующие о том, что при ХНВ 3 типа наибольшее снижение толщины сетчатки достигается значительно быстрее, чем при ХНВ 1 типа (через 3 мес. — при ХНВ 3 типа, через 12 мес. — при ХНВ 1 типа), что соотносится со статистически значимой разницей функциональных результатов при ХНВ 1 и 3 типа (прибавка букв ETDRS при ХНВ 1 типа — 6,38, при ХНВ 3 типа — 9,73) [11].

A. Ebnetter et al. было установлено, что при применении интравитреальных инъекций афлиберцепта наибольшая прибавка ОЗ к концу 12 мес. наблюдается у пациентов с полипоидной хориоидальной васкулопатией; в то же время наименьшую динамику при оценке ТЦЗС демонстрируют пациенты с преимущественно классическим типом ХНВ [12]. Таким образом, при прочих равных, степень функционального и морфологического ответа, которая может считаться достаточной для пациента с ХНВ 1 типа, будет менее удовлетворительной для пациента с ХНВ 3 типа. Это является еще одной причиной невозможности унификации ответа на терапию и необходимости оценки каждого пациента индивидуально.

Также при прогнозировании функциональных исходов применения анти-VEGF препаратов необходимо принимать во внимание наличие сопутствующей патологии, такой как макулярная атрофия, очаги фиброза, которые могут оказать негативное влияние на прибавку ОЗ. Так, в *post hoc* (в переводе с латинского «после этого») анализе исследования HARBOR было установлено, что прибавка ОЗ к концу 2-го года в группе пациентов с наличием макулярной атрофии была меньше, чем у пациентов без макулярной атрофии (+6,7 против +9,1) [13].

Еще несколько лет назад оценка анатомического ответа на анти-VEGF терапию основывалась преимущественно на изменении ТЦЗС, но в настоящее время, с развитием диагностических методик и более глубоким пониманием патогенеза заболеваний сетчатки, связанных с неоваскуляризацией, оценка анатомического ответа на проводимую терапию предусматривает дифференцированный подход к анализу ретинальной жидкости. Детальный качественный и количественный анализ основных типов жидкости — ИРЖ, СРЖ и ОПЭС у пациентов с нВМД позволяет выбрать необходимый режим антиангиогенной терапии, ее длительность, прогнозировать анато-функциональные результаты [14].

В частности, ИРЖ интерпретируется как биомаркер, характерный для поздних стадий патологического процесса при нВМД, и свидетельствует о длительном хроническом течении дегенеративных изменений в сетчатке. При этом в отношении СРЖ многие авторы отмечают наличие возможного благоприятного воздействия на максимальную скорректированную ОЗ (МКОЗ) в случае ее наличия на исходном этапе [15]. Аналогичные данные были получены в ходе субанализа исследования САТТ, где было установлено, что ИРЖ оказывает отрицательное влияние на динамику функциональных показателей в процессе лечения анти-VEGF препаратами. Так, к 52-й неделе терапии ранибизумабом у пациентов с сохранением ИРЖ субфовеальной локализации МКОЗ составляла 62 буквы по шкале ETDRS, у пациентов с сохранением ИРЖ экстрафовеальной локализации — 67 букв, у пациентов без признаков ИРЖ — 71 букву [16]. В то же время в отношении

сохранения СРЖ не отмечалось отрицательного влияния на показатели ОЗ. Схожие результаты были получены и в отдаленном периоде [16].

Более того, в исследовании FLUID при сравнении групп «интенсивного» и «мягкого» режима «лечить и увеличивать интервал» (Treat-and-Extend, T&E) (допускалось сохранение ≤ 200 мкм СРЖ субфовеальной локализации) изменение ОЗ было сопоставимым между двумя исследуемыми группами ($p=0,63$ и $p=0,99$ соответственно). Таким образом, увеличение интервала между инъекциями (уменьшение бремени терапии) возможно даже при персистенции небольшого количества СРЖ и без ущерба для результатов лечения [17].

ВЫБОР ОПТИМАЛЬНОЙ ТАКТИКИ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТА

Оценивая степень ответа на проводимую анти-VEGF терапию, необходимо принимать во внимание вопросы, касающиеся правильности проводимого лечения, в т. ч. раннего начала терапии, ее регулярности, выбора режима дозирования интравитреальных инъекций и т. д. Невозможно получить максимальную для данного пациента прибавку ОЗ с ее поддержанием в долгосрочной перспективе, а также адекватно оценить ответ на терапию при хаотичном и несвоевременном проведении лечения.

На важность своевременного начала терапии нВМД указывают J.H. Lim et al. [18], которые отмечают, что вероятность повышения ОЗ на 2 строки составляет 38% у пациентов, получивших первую инъекцию в течение 4 нед. с момента появления симптомов, и только 26% у пациентов с отсрочкой лечения на 8 нед. и более. Авторы делают вывод, что для достижения максимальной эффективности терапии лечение необходимо начинать как можно раньше после появления симптомов, а также подтверждают постулат о том, что любые искажения и затуманивание зрения или центральную скотому следует рассматривать как показания к срочной консультации офтальмолога. Подчеркивается также важность того, что эта информация должна быть донесена до пациентов, находящихся в группе риска по развитию ВМД, с целью обеспечения более ранней диагностики и начала лечения.

P.S. Muether et al. [19] отмечают, что снижение ОЗ за время задержки между появлением показаний к возобновлению лечения и началом лечения в режиме PRN (от лат. *pro re nata* — по необходимости) значительно превосходит прибавку зрения в результате возобновления терапии. При этом толщина сетчатки значительно уменьшается после начала лечения. Это расхождение функциональных и анатомических данных может быть обусловлено гибелью фоторецепторов вследствие повторного накопления и последующего рассасывания ретинальной жидкости. Авторы делают вывод, что при терапии в режиме PRN затягивание времени между возникновением показаний и выполнением инъекции может привести к необратимой потере зрения.

C. Framme et al. [20], анализируя применение афлиберцепта в Германии на протяжении 12 мес. в условиях реальной клинической практики, пришли к выводу, что при регулярном лечении можно достичь результатов, сравнимых с результатами РКИ.

Еще одним фактором, позволяющим увеличить эффективность лечения при снижении частоты инъекций и числа

визитов пациента к врачу, является выбор оптимального режима дозирования.

Режимы дозирования анти-VEGF препаратов подробно рассмотрены в обзоре Р.Р. Файзрахманова [21]. Автор отмечает, что среди существующих наиболее оптимальным является режим Т&Е, причем при использовании афлиберцепта можно ожидать большей по сравнению с другими препаратами продолжительности супрессии внутриглазного VEGF.

Ю.С. Астахов и соавт. [22] в своем обзоре режимов назначения ингибиторов ангиогенеза также отмечают, что режим Т&Е является компромиссом при выборе между наиболее эффективным фиксированным режимом достаточно частых инъекций (который у большинства пациентов не удается соблюдать в реальных условиях, вне протоколов клинических испытаний) и довольно простым для использования в рутинной практике, но заведомо недостаточно эффективным режимом PRN. Авторы делают вывод, что, применяя афлиберцепт в режиме Т&Е, удастся подобрать такую кратность инъекций, чтобы обойтись их минимальным количеством, но при этом не потерять в эффективности.

T. Hanemoto et al. [23], сравнивая различные режимы дозирования, пришли к выводу, что лечение нВМД в режиме Т&Е приводит к снижению количества визитов в клинику по сравнению с режимом PRN, при котором требуются дополнительные диагностические визиты для поддержания оптимального функционального результата. Это сопровождается снижением финансового бремени, временных затрат, а также эмоциональных переживаний пациентов и сопровождающих их лиц. Авторы высказывают предположение, что режим Т&Е может иметь и другие преимущества, в т. ч. при переключении на него с режима PRN.

A.H. Ross et al. [24] в рекомендациях, выработанных на заседании круглого стола британских экспертов по заболеваниям сетчатки, отмечают, что рост потребности в лечении пациентов с нВМД может опережать возможности по оказанию оптимальной помощи этой категории пациентов. Эксперты делают вывод, что долгосрочная польза от применения режима Т&Е может включать более высокую ОЗ, чем при использовании режима PRN, а также меньшее время лечения, чем при применении фиксированного режима, что позволяет оптимизировать использование ресурсов системы здравоохранения и повысить качество жизни пациентов. При практическом применении режима Т&Е необходимо руководствоваться разработанными на основе показателей ОЗ, морфологии сетчатки и ОКТ специфическими критериями сокращения, сохранения и увеличения интервала между инъекциями. Отмечается также, что о преимуществах режима Т&Е должны быть осведомлены все участники процесса — пациенты и персонал клиники, включая руководителей, ведущих клиницистов и административный персонал.

Vision Academy Steering Committee [25] сформулировал 4 ключевых принципа, которым должен соответствовать идеальный режим анти-VEGF терапии заболеваний сетчатки. Авторы считают, что идеальный режим лечения должен быть эффективным, проактивным, индивидуализированным и удобным. Остановимся на этих принципах подробнее, поскольку они довольно точно резюмируют накопленные к настоящему времени данные клинических исследований и рекомендации по их практическому применению.

1. Максимизируйте и поддерживайте прибавку ОЗ для всех пациентов.

Достижение и сохранение достигнутой прибавки ОЗ должно быть целью анти-VEGF терапии для всех пациентов, а не только для тех, кто хорошо отвечает на терапию. Раннее начало лечения и достаточная частота инъекций в равной степени необходимы для достижения и сохранения максимальной прибавки ОЗ.

2. Планируйте, когда выполнять следующую инъекцию, а не решайте вопрос о том, надо ли делать инъекцию сейчас.

Успех анти-VEGF терапии зависит не только от лечения активного заболевания, но и от предотвращения рецидивов и ухудшения состояния. Планирование следующей инъекции помогает минимизировать вероятность опоздания с лечением, дает время на подготовку к инъекции и оптимизирует рабочий процесс в клинике. Пациент также получает преимущество, заранее зная время инъекции и имея возможность спланировать свои дела. Проактивный режим, такой как Т&Е, позволяет докторам «опережать» заболевание и, минимизируя необходимость промежуточных диагностических визитов, помогает уменьшить время лечения как для клиники, так и для пациента.

3. Подбирайте интервал между инъекциями в соответствии с нуждами пациента.

Длительность супрессии VEGF варьирует у разных пациентов и различается у разных анти-VEGF препаратов. Анти-VEGF препараты, обладающие большей длительностью действия, позволяют достичь более длительных интервалов между инъекциями, чем препараты с меньшей длительностью действия. Индивидуальный подход к определению интервалов лечения устраняет необходимость в промежуточном мониторинге, в то же время обеспечивая оптимальный результат для пациента.

4. Выполняйте инъекцию на каждом контрольном визите.

Мониторинг и лечение во время одного и того же визита устраняют вероятность активизации заболевания, что может произойти между отдельными визитами для диагностики и лечения. Количество визитов, необходимых каждому пациенту, сокращается, что снижает нагрузку на него и на клинику, а также уменьшает стресс, испытываемый пациентом.

Если все 4 принципа применяются на практике, то это принесет пользу и пациенту, и врачу. Применение персонализированного подхода и снижение бремени терапии могут также повысить приверженность пациентов лечению. Авторы, рекомендуя придерживаться указанных принципов, рассчитывают на улучшение маршрутизации пациентов, уменьшение бремени для клиники, оптимизацию результатов для каждого пациента с минимизацией задержек в лечении и риска потери зрения.

ПРОБЛЕМА НЕПРИВЕРЖЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЮ

Неприверженность лечению и несоблюдение режима дозирования в настоящее время рассматриваются в качестве одной из важнейших проблем, препятствующих предотвращению потери зрения при нВМД, несмотря на успех основных клинических исследований, доказывающих эффективность применения анти-VEGF терапии [26]. В некоторых публикациях указывается, что частота несо-

блюдения режима терапии и неприверженности лечению достигает 60% при сроке наблюдения 2 года. Однако, несмотря на важность этой проблемы, факторы, приводящие к ее возникновению, до конца не ясны. Нет четкого понимания того, как можно бороться с этим. Даже сами определения понятий «неприверженность» и «несоблюдение режима» отличаются в различных работах. Большинство случаев неприверженности лечению регистрируются в течение первых 6–12 мес. терапии. Это, по мнению авторов, свидетельствует о том, что по мере преодоления первоначально возникающих барьеров и выработки определенного, рутинного режима терапии уровень комплаентности пациентов повышается.

Причины и факторы риска неприверженности лечению и несоблюдения режима разнообразны. Среди них выделяют такие связанные с пациентом факторы, как системная сопутствующая патология, большая удаленность дома от клиники, отсутствие сопровождающих и низкая исходная ОЗ. Положительным фактором является эффективность лечения, т. к. пациенты, отмечающие повышение ОЗ в результате терапии, более привержены лечению и лучше соблюдают его режим. Роль финансовых и социально-экономических факторов варьирует в различных странах в зависимости от особенностей финансирования анти-VEGF терапии в системе здравоохранения, однако отмечается, что имеет значение не только стоимость самого препарата, но и сопутствующие расходы, например на поездку в клинику, а также потеря дохода, когда сопровождающему лицу приходится отпрашиваться для поездки с работы. Отмечается также, что пациенты считают значительным бременем диагностические посещения клиники и предпочитают режимы с меньшим количеством визитов, такие как Т&Е. Кроме того, авторы выражают определенную озабоченность в отношении пандемии новой коронавирусной инфекции, роль которой в возникновении или поддержании неприверженности лечению и несоблюдении его режима еще предстоит выяснить.

Проблеме приверженности лечению в реальной практике посвящена также работа К.М. Дроеге et al. [27]. Авторы указывают, что положительным эффектом анти-VEGF препарата при лечении нВМД будет только в том случае, если пациенты соблюдают режим ежемесячных диагностических визитов. Несмотря на необходимость частых визитов, уровень комплаентности большинства пациентов в исследовании был высоким. Пациенты отмечали, что основные сложности связаны с поездками, также их больше беспокоила тревога в отношении получения негативного результата обследования, чем страх перед предстоящей инъекцией. Это, по мнению авторов, может быть аргументом в пользу фиксированного режима по сравнению с режимом PRN.

На приверженность лечению и соблюдение его режима влияет информированность пациента. Т. Joko et al. [28] при помощи анкетирования оценили предпочтения пациентов при выборе того или иного режима дозирования. Большинство пациентов выбрали режим Т&Е, основываясь на информации о большей вероятности поддержания ОЗ в течение 2 лет. Авторы делают вывод, что при выборе режима терапии необходимо информировать пациентов о вероятности долговременного сохранения зрения, поскольку это может повысить их приверженность выбранному режиму дозирования, а также выполнению требуемого количества инъекций.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, резюмируя, можно сказать, что сегодня и врач, и пациент вправе ожидать от антивазопродиферативной терапии нВМД хороших функциональных и анатомических результатов при соблюдении ряда необходимых условий: при четкой оценке индивидуальных особенностей пациента (исходный уровень ОЗ, тип ХНВ, сопутствующие заболевания, состояние ретинальной жидкости и ее дифференциация); своевременном (как можно более раннем) начале лечения после постановки диагноза и определения соответствующих показаний; строгом следовании проактивному персонализированному режиму Т&Е с выполнением необходимого количества инъекций с индивидуально подобранным интервалом; применении препарата афлиберцепт, обладающего наибольшей из доступных на сегодняшний день анти-VEGF препаратов длительностью супрессии VEGF, что позволяет достичь максимального интервала между инъекциями до 16 нед. [21, 29, 30] и обеспечить тем самым уменьшение бремени лечения и повышение качества жизни пациентов с этим серьезным, потенциально инвалидизирующим заболеванием.

Литература/References

- Rosenfeld P.J., Brown D.M., Heier J.S. et al. MARINA Study Group. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med.* 2006;355(14):1419–1431. DOI: 10.1056/NEJMoa054481.
- Brown D.M., Kaiser P.K., Michels M. et al. ANCHOR Study Group. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med.* 2006;355(14):1432–1444. DOI: 10.1056/NEJMoa062655.
- Heier J.S., Brown D.M., Chong V. et al. Intravitreal Aflibercept (VEGF Trap-Eye) in Wet Age-related Macular Degeneration. *Ophthalmology.* 2012;119(12):2537–2548.
- Zhang K., Zhang L., Weinreb R.N. Ophthalmic drug discovery: novel targets and mechanisms for retinal diseases and glaucoma *Nat Rev Drug Discov.* 2012;11(7):541–559.
- Rofagha S., Bhisitkul R.B., Boyer D.S. et al. SEVEN-UP Study Group. Seven-year outcomes in ranibizumab-treated patients in ANCHOR, MARINA, and HORIZON: a multicenter cohort study (SEVEN-UP). *Ophthalmology.* 2013;120:2292–2299.
- Rasmussen A., Bloch S.B., Fuchs J. et al. A 4-year longitudinal study of 555 patients treated with ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* 2013;120:2630–2636.
- Amoaku W.M., Chakravarthy U., Gale R. Defining response to anti-VEGF therapies in neovascular AMD. *Eye.* 2015;29:721–731. DOI: 10.1038/eye.2015.48.
- Westborg I., Albrecht S., Rosso A. Risk for low visual acuity after 1 and 2 years of treatment with ranibizumab or bevacizumab for patients with neovascular age-related macular degeneration. *Retina.* 2017;37:2035–2046.
- Ying G.-S., Maguire M.G., Daniel E. Association of Baseline Characteristics and Early Vision Response with Two-Year Vision Outcomes in the Comparison of AMD Treatments Trials (CATT) et al. *Ophthalmology.* 2015;122:2523–2531.
- Stoller G.L., Kokame G.T., Dreyer R.F. et al. Patterns of Early and Delayed Visual Response to Ranibizumab Treatment for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *JAMA Ophthalmol.* 2016;134(5):545–553.
- Li J., Xu J., Chen Y. et al. Efficacy comparison of intravitreal anti-VEGF therapy for three subtypes of neovascular age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. *Hindawi Journal of Ophthalmology.* 2018 Oct 23;2018:1425707. DOI: 10.1155/2018/1425707.
- Ebneter A., Michels S., Prunteet C. et al. Two-year outcomes of intravitreal aflibercept in a Swiss routine treat and extend regimen for patients with neovascular age-related macular degeneration. *Sci Rep.* 2020;10(1):20256. DOI: 10.1038/s41598-020-76354-1.
- Sadda S.R., Tuomi L.L., Ding B. et al. Macular Atrophy in the HARBOR Study for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology.* 2018;125:878–886. DOI: 10.1016/j.ophtha.2017.12.026.
- Фурсова А.Ж., Дербенева А.С., Васильева М.А. и др. Роль различных типов ретинальной жидкости как прогностических биомаркеров в выборе режима антиангиогенной терапии при возрастной макулярной дегенерации. *Вестник офтальмологии.* 2020;136(6):219–226.
- [Fursova A.Zh., Derbeneva A.S., Vasilyeva M.A. et al. The role of different types of retinal "fluid" as prognostic biomarkers in the choice of antiangiogenic therapy regimen for age-related macular degeneration. *Bulletin of Ophthalmology.* 2020;136(6):219–226. DOI: 10.17116/oftalma2020136062219 (in Russ.).]

15. Waldstein S.M., Simander C., Staurengi G. et al. Morphology and Visual Acuity in Aflibercept and Ranibizumab Therapy for Neovascular Age-Related Macular Degeneration in the VIEW Trials Ophthalmology. 2016;123:1521–1529. DOI: 10.1016/j.ophtha.2016.03.037.
16. Jaffe G.J., Martin D.F., Toth C.A. et al. Macular morphology and visual acuity in the comparison of age-related macular degeneration treatments trials. Ophthalmology. 2013;120(9):1860–1870. DOI: 10.1016/j.ophtha.2013.01.073.
17. Guymer R.H., Markey C.M., McAllister I.L. et al. Tolerating Subretinal Fluid in Neovascular Age-Related Macular Degeneration Treated with Ranibizumab Using a Treat-and-Extend Regimen: FLUID Study 24-Month Results. Ophthalmology. 2019;126(5):723–734. DOI: 10.1016/j.ophtha.2018.11.025.
18. Lim J.H., Wickremasinghe S.S., Xie J. Delay to Treatment and Visual Outcomes in Patients Treated With Anti-Vascular Endothelial Growth Factor for Age-Related Macular Degeneration. Am J Ophthalmol. 2012;153:678–686. DOI: 10.1016/j.ajo.2011.09.013.
19. Muether P.S., Hoerster R., Hermann M.M. et al. Long-term effects of ranibizumab treatment delay in neovascular age-related macular degeneration. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2013;251:453–458. DOI: 10.1007/s00417-012-2038-0.
20. Framme C., Eter N., Hamacher T. et al. Aflibercept for Patients with Neovascular Age-Related Macular Degeneration in Routine Clinical Practice in Germany. Twelve-Month Outcomes of PERSEUS. Ophthalmology Retina. 2018;2:539–549. DOI: 10.1016/J.ORET.2017.09.017.
21. Файзрахманов Р.Р. Режимы назначения анти-VEGF-препаратов при терапии неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации. Вестник офтальмологии. 2018;134(6):107–115. [Fayzrakhmanov R.R. Regimens for prescribing anti-VEGF drugs in therapy neovascular age-related macular degeneration. Bulletin of Ophthalmology. 2018;134(6):107–115. DOI: 10.17116/OFTALMA2018134061105 (in Russ.)].
22. Астахов Ю.С., Нечипоренко П.А. Режимы назначения ингибиторов ангиогенеза при лечении пациентов с неоваскулярной возрастной макулярной дегенерацией. Офтальмологические ведомости. 2019;12(2):47–56. [Astakhov Yu.S., Nechiporenko P.A. Regimens for the appointment of angiogenesis inhibitors in the treatment of patients with age-related neovascular macular degeneration. Ophthalmological statements. 2019;12(2):47–56. DOI: 10.17816/OV12247-56 (in Russ.)].
23. Hanemoto T., Hikichi Y., Kikuchi N., Kozawa T. The impact of different anti-vascular endothelial growth factor treatment regimens on reducing burden for caregivers and patients with wet age-related macular degeneration in a single-center real-world Japanese setting. PLoS ONE. 2017;12(12):e0189035. DOI: 10.1371/journal.pone.0189035.
24. Ross A.H., Downey L., Devonport H. Recommendations by a UK expert panel on an aflibercept treat-andextend pathway for the treatment of neovascular age-related macular degeneration. Eye. 2020;34:1825–1834. DOI: 10.1038/S41433-019-0747-X.
25. Lanzetta P., Loewenstein A. Fundamental principles of an anti-VEGF treatment regimen: optimal application of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy of macular diseases. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2017;255:1259–1273. DOI: 10.1007/s00417-017-3647-4.
26. Okada M., Mitchell P., Finger R.P. et al. Nonadherence or Nonpersistence to Intravitreal Injection Therapy for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. Ophthalmology. 2021;128:234–247. DOI: 10.1016/j.ophtha.2020.07.060.
27. Droege K.M., Muether P.S., Hermann M.M. Adherence to ranibizumab treatment for neovascular age-related macular degeneration in real life. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2013;251:1281–1284. DOI: 10.1007/s00417-012-2177-3.
28. Joko T., Nagai Y., Mori R. Patient Preferences for Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Treatment for Wet Age-Related Macular Degeneration in Japan: A Discrete Choice Experiment. Patient Preference and Adherence. 2020;14:553–567. DOI: 10.2147/ppa.s228890.
29. Ohji M., Takahashi K., Okada A.A. et al. Efficacy and Safety of Intravitreal Aflibercept Treat-and-Extend Regimens in Exudative Age-Related Macular Degeneration: 52- and 96-Week Findings from ALTAIR. Adv Ther. 2020;37(3):1173–1187. DOI: 10.1007/s12325-020-01236-x.
30. Fauser S., Muether P.S. Clinical correlation to differences in ranibizumab and aflibercept vascular endothelial growth factor suppression times. Br J Ophthalmol. 2016;0:1–5. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2015-308264.

Сведения об авторе:

Дурасов Андрей Борисович — к.м.н., хирург-офтальмолог; ORCID iD 0000-0002-5555-4217.

Офтальмологическая клиника «Октопус» (ООО «Точка зрения»), Россия, 443067, г. Самара, ул. Карбышева, д. 63.

Контактная информация: Дурасов Андрей Борисович, e-mail: andrey_durasov@mail.ru.

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

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 02.08.2021.

About the author:

Andrey B. Durasov — C. Sc. (Med.), ophthalmic surgeon; ORCID iD 0000-0002-5555-4217.

Ophthalmology Clinic "Octopus" ("Tochka zreniya" Ltd), 63, Karbyshev str., Samara, 443067, Russian Federation.

Contact information: Andrey B. Durasov, e-mail: andrey_durasov@mail.ru.

Financial Disclosure: the author has not a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interests.

Received 02.08.2021.

Клинико-генетические аспекты альбинизма

В.В. Кадышев, С.А. Рязжская, О.В. Халанская, Н.В. Журкова, Р.А. Зинченко

ФГБНУ «МГНЦ», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Альбинизм — клинически и генетически гетерогенная группа наследственных заболеваний, в основе патогенеза которых лежит нарушение биосинтеза меланина, приводящее к полному или частичному его отсутствию. Клинически снижение количества меланина проявляется в гипопигментации кожи, волос и глаз. Поражение глаз включает гипопигментацию или отсутствие пигмента глазного дна и радужной оболочки, гипоплазию фовеа, снижение остроты зрения, нистагм и косоглазие, фотофобию, трансиллюминацию радужной оболочки и асимметричное пересечение зрительных нервов в хиазме. Однако альбинизм может выступать частью симптомокомплекса более сложных генетических синдромов, таких как синдромы Германски — Пудлака и Чедиака — Хигаси, которые требуют как можно более раннего выявления и начала терапии из-за риска развития жизнеугрожающих состояний. Также встречаются случаи частичного альбинизма с гипопигментацией структур глаз, кожи или волос, но не связанные с меланогенезом, такие как синдром Грисцелли, синдром Ваарденбурга, синдром Титца, болезнь Аландских островов. При исследовании каждого случая альбинизма необходимо установить точный молекулярно-генетический диагноз. Это обеспечит персонализированный подход к лечению, позволит корректно прогнозировать жизнь и здоровье пациентов, а также планировать деторождение. **Ключевые слова:** альбинизм, синдром Германски — Пудлака, синдром Чедиака — Хигаси, гипопигментация, клинический полиморфизм, генетическая гетерогенность.

Для цитирования: Кадышев В.В., Рязжская С.А., Халанская О.В. и др. Клинико-генетические аспекты альбинизма. Клиническая офтальмология. 2021;21(3):175–180. DOI: 10.32364/2311-7729-2021-21-3-175-180.

Clinical and genetic aspects of albinism

V.V. Kadyshev, S.A. Ryazhskaya, O.V. Khalanskaya, N.V. Zhurkova, R.A. Zinchenko

Research Center for Medical Genetics, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Albinism is a clinically and genetically heterogeneous group of hereditary diseases whose pathogenesis is mediated by impaired synthesis of melanin which results in its partial or total loss. Reduced melanin level clinically manifests as skin, hair, and ocular hypopigmentation. Ocular presentations include hypopigmentation/lack of pigmentation of eye fundus and iris, foveal hypoplasia, low vision, nystagmus and strabismus, photophobia, iris transillumination, and asymmetrical decussation of nerve fibers at the optic chiasm. However, albinism can be a part of more complex genetic syndromes, e.g., Hermansky-Pudlak syndrome or Chediak-Higashi syndrome. These disorders should be identified as early as possible to start therapy to prevent life-threatening conditions. Partial albinism with ocular, skin or hair hypopigmentation not associated with melanogenesis (e.g., Griscelli syndrome, Waardenburg syndrome, Aland Island eye disease, etc.) also occurs. Each case of albinism requires an accurate molecular genetic diagnosis to provide a personalized treatment approach, predict life expectancy and health status, and plan pregnancy.

Keywords: albinism, Hermansky-Pudlak syndrome, Chediak-Higashi syndrome, hypopigmentation, clinical polymorphism, genetic heterogeneity.

For citation: Kadyshev V.V., Ryazhskaya S.A., Khalanskaya O.V. et al. Clinical and genetic aspects of albinism. Russian Journal of Clinical Ophthalmology. 2021;21(3):175–180 (in Russ.). DOI: 10.32364/2311-7729-2021-21-3-175-180.

Альбинизм — это клинически и генетически гетерогенная группа наследственных заболеваний, в основе патогенеза которых лежит нарушение биосинтеза меланина, приводящее к полному или частичному его отсутствию. Клинически снижение количества меланина проявляется в гипопигментации кожи, волос и глаз. Поражение глаз включает гипопигментацию или отсутствие пигмента глазного дна и радужной оболочки, гипоплазию фовеа, снижение остроты зрения, нистагм, косоглазие, фотофобию и трансиллюминацию радужки. Кроме того, у пациентов с альбинизмом при исследовании зрительных вызванных потенциалов, МРТ или трактографии выявляется неправильная маршрутизация волокон зрительных

нервов в хиазме (перекрестная асимметрия) — чрезмерный переход височной доли волокон на противоположную сторону [1, 2].

Средняя частота альбинизма в мире составляет 1:17000, частота носительства — 1:70 (варьирует в зависимости от региона) [3].

ГЛАЗНОЙ АЛЬБИНИЗМ

Глазной альбинизм 1 типа (альбинизм глазной Нетлшипа — Фолза, OA1, XLOA, OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) #300500) — X-сцепленный рецессивный тип альбинизма, фенотипически проявляющийся в основном у муж-

чин. Причиной глазного альбинизма являются мутации в гене *GPR143*, расположенном на X-хромосоме в регионе Xp22 и кодирующем одноименный белок. Белок GPR143 представляет собой рецептор, связанный с G-белком (GPCR), который продуцируется исключительно меланоцитами и пигментным эпителием сетчатки. Для этого типа альбинизма характерны инфантильный нистагм, снижение остроты зрения до 0,3 [4], обеднение пигмента радужной оболочки и глазного дна, гипоплазия фовеа, фотофобия. Пигмент волос и кожи сохранен. Широко распространены мозаичная гипопигментация радужной оболочки и трансиллюминация радужки 1-й степени у женщин-носительниц, не сопровождающиеся снижением остроты зрения [4, 5]. Описаны случаи поражения женщин при гомозиготной мутации в гене *GPR143* или при неслучайной инактивации X-хромосомы. Частота заболевания, по данным базы Orphanet, составляет 1–9:100000 [3]. Мутации в этом гене также связаны с X-сцепленным врожденным нистагмом 6 типа (OMIM#300808).

ГЛАЗО-КОЖНЫЙ АЛЬБИНИЗМ

Глазо-кожный альбинизм объединяет группу заболеваний с аутосомно-рецессивным типом наследования, для которых, в отличие от изолированного глазного альбинизма, дополнительным характерным признаком является гипопигментация кожи и волос. Воздействие солнечных лучей на гипопигментированную кожу приводит к пахидермии, актиническому дерматиту и раку кожи, базальноклеточной и плоскоклеточной карциноме и, реже, меланоме, что может встречаться даже у гетерозиготных носителей [6].

Молекулярно-генетический дефект выявляется примерно у 60% пациентов с клиническими проявлениями альбинизма. Значительное число из оставшихся 40% являются гетерозиготными носителями патогенных мутаций в генах *TYR* или *OCA2*: описаны случаи развития заболевания при наличии патогенной мутации на одной аллели и двух полиморфных вариантов — на другой [7, 8].

Глазо-кожный альбинизм 1 типа (*OCA1*) ассоциирован с геном *TYR*, расположенным на хромосоме 11 в положении 11q14.3, и разделяется на два клинических подтипа: глазо-кожный альбинизм 1А и 1В типов. Ген *TYR* кодирует ключевой фермент меланогенеза — тирозиназу, участвующую в следующих этапах меланогенеза: гидроксильрование тирозина до диоксифенилаланина (ДОФА) и окисление ДОФА до L-ДОФА. На сегодняшний день в базе Human Gene Mutation Database описано более 350 патогенных вариантов в гене *TYR* [9], подавляющее большинство которых продуцируют неактивный фермент и приводят к фенотипу глазо-кожного альбинизма 1А типа, а около 10 вариантов продуцируют фермент с остаточной активностью (гипоморфные варианты) и, соответственно, приводят к фенотипу глазо-кожного альбинизма 1В типа. Глазо-кожный альбинизм 1 типа составляет около 40% от всех случаев альбинизма [10], его частота в мире — 1–9:100000 [3].

Глазо-кожный альбинизм 1А типа (*OCA1A*, OMIM#203100) является «классическим» типом альбинизма. Пациенты с глазо-кожным альбинизмом 1А типа с рождения имеют белые волосы и ресницы, белую кожу, неспособную к загару. При морфологическом исследовании биоптата кожи выявляются амелановые меланоциты. Глазные аномалии включают отсутствие пигмента в радужной оболочке и на глазном дне, гипоплазию фовеа 3–4-й степени. Острота зрения может варьировать в пределах от 0,05 до 0,15 [4].

Глазо-кожный альбинизм 1В типа (*OCA1B*, OMIM#606952) также обусловлен мутациями в гене *TYR*, однако при этом типе сохраняется остаточная активность тирозиназы. Фенотипически этот тип проявляется неполной гипопигментацией глаз, волос и кожи, компенсирующей с возрастом: при рождении пациенты имеют белые или светло-желтые волосы, которые с возрастом незначительно темнеют; белая кожа со временем накапливает пигмент и может слегка загореть при пребывании на солнце. Синие радужки с возрастом темнеют до зелено-го/орехового или светло-коричневого/коричневого цвета за счет накопления меланина и наличия меланосом. Трансиллюминация радужки сохраняется в пределах 1–3-й степени [11], острота зрения составляет 0,3–0,5 [4, 12].

Глазо-кожный альбинизм 2 типа (*OCA2*, OMIM#203200) ассоциирован с геном *OCA2* (OMIM#611409), расположенным на участке 15q12-q13. Ген *OCA2* кодирует меланосомальный трансмембранный хлоридный канал, обеспечивающий поддержание pH в меланосомах и меланоцитах. Количество кожной пигментации при этом типе колеблется от минимального до почти нормального. Новорожденные с глазо-кожным альбинизмом 2 типа имеют слегка пигментированные волосы, брови и ресницы, цвет которых варьирует от светло-желтого до светло-коричневого и коричневого и может незначительно потемнеть с возрастом. Острота зрения в среднем составляет 0,3 [4, 10]. Глазо-кожный альбинизм 2 типа — второй по частоте среди всех видов альбинизма, на его долю приходится около 30% всех случаев. Частота в мире составляет 1–9:100000 [3].

Глазо-кожный альбинизм 3 типа (*OCA3*, OMIM#203290), именуемый также рыжим типом альбинизма, связан с мутациями в гене *TYRP1* (OMIM#115501), расположенном на 9-й хромосоме в положении 9p23. *TYRP1* — тирозиназа-зависимый ген 1, кодирующий В-каталазу, которая является стабилизирующим белком тирозиназы наравне с допахромтаутомеразой (*DCT*, *TYRP2*, см. глазо-кожный альбинизм 8 типа) и преимущественно участвует в образовании эумеланина. Фенотипически глазо-кожный альбинизм 3 типа имеет более мягкий фенотип за счет накопления феомеланина: кожа незначительно гипопигментирована и способна к загару, в некоторых случаях могут появляться веснушки, волосы имеют рыжеватый/медный оттенок. Снижение остроты зрения и другие глазные патологии обнаруживаются не во всех случаях, что также связано с накоплением феомеланина. Ключевыми симптомами к диагнозу являются нистагм, красный зрачковый рефлекс и трансиллюминация радужки [13]. Частота заболевания составляет менее 1:1000000 в мире и 1:8500 в южноафриканских популяциях [3].

Глазо-кожный альбинизм 4 типа (*OCA4*, OMIM#606574) ассоциирован с геном *SLC45A2* (OMIM#606202), кодирующим мембранный белок — переносчик сахарозы/H⁺ и расположенным на участке 5p13. Количество кожной пигментации колеблется от минимального до почти нормального. У новорожденных волосы обычно имеют цвет от серебристо-белого до светло-желтого и могут незначительно потемнеть с возрастом. Острота зрения может варьировать от 0,6 до 0,05 в зависимости от количества присутствующего пигмента, но обычно находится в диапазоне 0,2–0,1 и стабилизируется по достижении пациентом возраста 3 лет. Глазо-кожный альбинизм 4 типа наиболее распространен в Японии, но был обнаружен также в популяциях Северной Европы, Индии и Кореи, средняя распространенность в мире составляет 1:100000 [10, 14].

Глазо-кожный альбинизм 5 типа (OCA5, OMIM#615312) впервые был обнаружен в пакистанской близкородственной семье в 2012 г. Молекулярно-цитогенетическая диагностика выявила делецию локуса 4q24. В настоящий момент не найдена точная корреляция с каким-либо из генов-кандидатов. Фенотипически пациенты, страдающие этим типом альбинизма, имеют светлую кожу, золотистые/светло-желтые волосы и типичные проявления альбинизма. В описанной пакистанской семье острота зрения составляет 0,1 [15].

Глазо-кожный альбинизм 6 типа (OCA6, OMIM#113750) ассоциирован с геном *SLC24A5* (OMIM#609802), локализованным на участке 15q21.1 и кодирующим K^+ -зависимый Na^+/Ca^{2+} -обменник, экспрессирующийся преимущественно в структурах кожи и глаз. Гипопигментация обусловлена снижением эумеланина, но за счет остаточного количества феомеланина пациенты имеют светлую кожу со склонностью к легкому загару и появлению пигментных невусов, волосы — от белых до светло-коричневых, цвет глаз — от голубого до коричневого с типичными для альбинизма поражениями. Острота зрения колеблется от 0,3 до 0,05 [16]. Распространенность в мире составляет менее 1:1000000 [3].

Глазо-кожный альбинизм 7 типа (OCA7, OMIM#615179) ассоциирован с геном *LRMDA* (OMIM#614537), расположенным на длинном плече 10-й хромосомы в положении 10q22.2-q22.3 и кодирующим богатый лейцином белок, связанный с дифференцировкой меланоцитов. Такие люди имеют светло-русые или коричневые волосы, светлую кожу, способную к загару, у них могут появляться веснушки. Глаза светлые — голубые или зеленые, с явлениями нистагма, трансиллюминацией радужной оболочки и гипопигментированным глазным дном с гипоплазией фовеа. Острота зрения колеблется от 0,3 до 0,05 [17]. Распространенность в мире составляет менее 1:1000000 [3].

Глазо-кожный альбинизм 8 типа (OCA8) ассоциирован с геном *DCT* (*TYRP2*) и описан Pennamen et al. в 2020 г. в двух неродственных семьях. Ген *DCT* кодирует фермент допахромтаутомеразу, который катализирует превращение допахрома в дигидроксииндол-2-карбоновую кислоту. Фенотипические проявления 8 типа глазо-кожного альбинизма: легкая гипопигментация кожи и волос и умеренные поражения глаз, типичные для альбинизма (нистагм, светобоязнь, трансиллюминация радужки, гипопигментация сетчатки и глазного дна, гипоплазия фовеа 0–1-й степени, снижение остроты зрения до 0,4–0,5) [18, 19].

РЕДКИЕ НАСЛЕДСТВЕННЫЕ СИНДРОМЫ В СОЧЕТАНИИ С АЛЬБИНИЗМОМ

Кроме изолированного глазного и глазо-кожного типов существуют редкие наследственные синдромы альбинизма, связанные с системными поражениями. К ним относятся синдром Германски — Пудлака и синдром Чедиака — Хигаси.

Синдром Германски — Пудлака

Синдром Германски — Пудлака (Hermansky — Pudlak syndrome, HPS) впервые описан в 1959 г. в двух неродственных семьях у пациентов с альбинизмом, геморрагическим диатезом и пигментированными ретикулярными клетками в костном мозге, а также в биоптатах лимфатических узлов и печени.

Синдром Германски — Пудлака относится к орфанным заболеваниям: его частота в мире составляет от 1:50000

до 1:1000000, однако некоторые типы распространены в Пуэрто-Рико (так, частота 1 типа в этой популяции составляет 1:1800, 3 типа — 1:16000) [10].

В настоящее время синдром Германски — Пудлака включает 11 типов, ассоциированных с 11 генами. Главным патогенетическим звеном выступает нарушение адапторного белкового комплекса-3 (AP3) или системы биогенеза комплекса связанных с лизосомами органелл (BLOC 1–3), являющихся важными компонентами мембран цитоплазматических органелл и участниками транспортировки везикул. Дефекты белков, составляющих эти комплексы, приводят к патологическим изменениям в структуре и функции лизосом, меланосом, плотных гранул тромбоцитов.

Основные клинические проявления синдрома Германски — Пудлака: альбинизм, отложение пигмента в клетках ретикуло-эндотелиальной системы и нарушение агрегации тромбоцитов (за счет отсутствия плотных гранул, содержащих серотонин, адениновые нуклеотиды, Ca^{2+} , фибриноген, адреналин, фактор Виллебранда, антигепариновый фактор). Геморрагический диатез может проявляться частыми носовыми, десневыми, интра- и послеоперационными кровотечениями, меноррагией у женщин. В лабораторных показателях отмечается отсутствие плотных гранул тромбоцитов, выявляемое при электронной микроскопии, при нормальном количестве тромбоцитов и нормальном протромбиновом времени. Кроме того, с синдромом Германски — Пудлака связаны гранулематозный колит, легочный фиброз и кардиомиопатия (характерные не для всех типов), возникающие из-за цероидоподобных отложений в тканях [20, 21]. Краткая клиническая характеристика всех известных типов синдрома Германски — Пудлака приведена в таблице 1 [19–37].

Альбинизм и геморрагический диатез проявляются при всех типах синдрома Германски — Пудлака. Основными различиями являются системные проявления: так, фиброз легких развивается при 1, 2, 4 и 8 типах, высокий риск развития гранулематозного колита имеется при 1, 3, 4 и 5 типах. Клеточный иммунодефицит с повышенным риском развития гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза чаще встречается у пациентов с 2, 9, 10 и 11 типами синдрома. При 10 типе также описано поражение ЦНС, включающее задержку моторного развития, мышечную гипотонию и эпилепсию.

Синдром Чедиака — Хигаси

Синдром Чедиака — Хигаси (CHS, OMIM#214500) — редкий аутосомно-рецессивно наследуемый синдром, развитие которого связано с мутациями в гене *LYST* (OMIM#606897), кодирующем адапторный белок, участвующий в регуляции лизосомального транспорта.

Впервые синдром Чедиака — Хигаси описан Beguez — Cesar в 1943 г., впоследствии Чедиак (в 1952 г.) и Хигаси (в 1954 г.) дополнили фенотипическое описание синдрома. В настоящее время в мире описано около 500 случаев этого заболевания, однако точное количество пациентов невозможно установить в связи с существованием аномальных мягких форм, при которых диагноз подтверждается в 30 лет и позже [38], либо из-за повторных описаний пациентов в течение жизни [39].

Фенотипическими проявлениями синдрома Чедиака — Хигаси являются глазо-кожный альбинизм, геморрагический диатез, неврологические нарушения, а также первичный иммунодефицит и повторные инфекционные заболевания.

Таблица 1. Клинико-генетическая характеристика синдрома Германски — Пудлака
Table 1. Clinical and genetic characteristics of Hermansky — Pudlak syndrome

Нозологическая форма Genetic type	Ген Gene	Альб. Alb	ГД HD	ФЛ PF	ГК GC	ПЦНС ANS	ИД ID	ОЗ VA
Синдром Германски — Пудлака 1 типа, OMIM#203300 Hermansky — Pudlak syndrome type 1, OMIM#203300	<i>HPS1</i>	+	+	+	+	-	-	0,1
Синдром Германски — Пудлака 2 типа, OMIM#608233 Hermansky — Pudlak syndrome type 2, OMIM#608233	<i>AP3B1</i>	+	+	+	-	-	+	0,1-0,3
Синдром Германски — Пудлака 3 типа, OMIM#614072 Hermansky — Pudlak syndrome type 3, OMIM#614072	<i>HPS3</i>	+	+	-	+	-	-	0,16
Синдром Германски — Пудлака 4 типа, OMIM#606682 Hermansky — Pudlak syndrome type 4, OMIM#606682	<i>HPS4</i>	+	+	+	+	-	-	0,1-0,3
Синдром Германски — Пудлака 5 типа, OMIM#614074 Hermansky — Pudlak syndrome type 5, OMIM#614074	<i>HPS5</i>	+	+	-	+	-	-	0,2-0,4
Синдром Германски — Пудлака 6 типа, OMIM#614075 Hermansky — Pudlak syndrome type 6, OMIM#614075	<i>HPS6</i>	+	+	-	-	-	-	0,2-0,8
Синдром Германски — Пудлака 7 типа, OMIM#607145 Hermansky — Pudlak syndrome type 7, OMIM#607145	<i>DTNBP1</i>	+	+	-	-	-	-	0,1-0,4
Синдром Германски — Пудлака 8 типа, OMIM#614077 Hermansky — Pudlak syndrome type 8, OMIM#614077	<i>BLOC1S3</i>	+	+	+	-	-	-	0,1-0,16
Синдром Германски — Пудлака 9 типа, OMIM#614171 Hermansky — Pudlak syndrome type 9, OMIM#614171	<i>BLOC1S6</i>	+	+	-	-	-	+	0,1-0,15
Синдром Германски — Пудлака 10 типа, OMIM#617050 Hermansky — Pudlak syndrome type 10, OMIM#617050	<i>AP3D1</i>	+	+	-	-	+	+	0,1-0,2
Синдром Германски — Пудлака 11 типа, OMIM#607289 Hermansky — Pudlak syndrome type 11, OMIM#607289	<i>BLOC1S5</i>	+	+	-	-	-	+	0,1-0,4

Примечание. Альб. — альбинизм, ГД — геморрагический диатез, ФЛ — фиброз легких, ГК — гранулематозный колит, ПЦНС — поражение центральной нервной системы, ИД — иммунодефицит, ОЗ — острота зрения.

Note. Alb — albinism, HD — hemorrhagic diathesis, PF — pulmonary fibrosis, GC — granulomatous colitis, ANS — abnormalities of the nervous system, ID — immunodeficiency, VA — visual acuity.

Зрительные нарушения включают горизонтальный нистагм, астигматизм, гипопигментацию радужки, гипоплазию макулы и фовеа. Острота зрения варьирует от 0,3 до нормальных показателей [40]. Поражение нервной системы проявляется задержкой моторного и психоречевого развития, периферической нейропатией, атаксией, паркинсонизмом и судорогами; при обследовании выявляется снижение глубоких сухожильных рефлексов, снижение скорости нервной проводимости, на МРТ обнаруживается диффузная атрофия головного и спинного мозга, выявляются также гигантские гранулы в шванновских клетках при биопсии [41, 42]. При лабораторном исследовании крови отмечаются: гигантские включения в полиморфноядерных нейтрофилах и, в меньшей степени, в лимфоцитах; нормальное или пониженное количество естественных клеток-киллеров с аномально сниженной функцией; нейтропения и нарушение функции нейтрофилов, таких как хемотаксис и внутриклеточная бактерицидная активность; отсутствие или пониженное количество и неправильная морфология плотных гранул тромбоцитов [39].

У 65–85% пациентов с синдромом Чедиака — Хигаси в течение первого десятилетия жизни на фоне инфекционного процесса развивается фаза «акселерации» с быстро прогрессирующей массивной лимфопролиферативной реакцией, «цитокиновым штормом» и риском развития гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза [43].

РЕДКИЕ НАСЛЕДСТВЕННЫЕ СИНДРОМЫ С ЧАСТИЧНЫМ АЛЬБИНИЗМОМ

Гено-фенотипические корреляции при разных типах альбинизма до сих пор не установлены: даже пациенты, заболевание у которых обусловлено одинаковыми мутациями, могут обладать различными по степени выраженности клиническими проявлениями, в том числе в пределах одной семьи. Кроме того, существуют наследственные заболевания, связанные с гипопигментацией структур глаз, кожи и волос, но не имеющие ключевых признаков альбинизма, таких как гипоплазия фовеа, гипопигментация глазного дна, неправильный перекрест зрительных нервов и нистагм, — такие синдромы входят в группу частичного, или парциального, альбинизма. К этим состояниям относятся синдром Грисцелли, синдром Ваарденбурга, синдром Титца, болезнь Аландских островов и синдром FHONDA. Кроме того, необходимо дифференцировать глазной альбинизм и группу заболеваний с X-сцепленным врожденным нистагмом.

Синдром Грисцелли — аутосомно-рецессивно наследуемый синдром с частичным альбинизмом: присутствует умеренная гипопигментация кожи и седые/серебристо-серые волосы без поражения глаз. Различают 3 типа заболевания в зависимости от вовлеченного гена и фенотипических особенностей: при 3 типе (ген *MLPH*, OMIM#609227) отмечается только гипопигментация кожи и волос, при

1 типе (ген *MYO5A*, OMIM#214450) присутствует неврологический дефицит со спастичностью, гемипарезом, эпилепсией и умственной отсталостью. При 2 типе (ген *RAB27A*, OMIM#607624) у пациентов также выявляются клеточный иммунодефицит и высокий риск развития гемофагоцитарного синдрома.

Синдром Ваарденбурга обладает генетической и фенотипической гетерогенностью, включая тип наследования — большинство типов наследуются аутосомно-доминантно с неполной пенетрантностью и варибельной экспрессивностью, отдельные типы наследуются и аутосомно-рецессивно. Известны все гены, ассоциированные с синдромом Ваарденбурга: 1 и 3 типа — *PAX3*, 2A типа — *MITF*, 2D типа — *SNAI2*, 2E и 4C типа — *SOX10*, 4A типа (варибельное наследование в зависимости от патогенного варианта — аутосомно-доминантный (AD) либо аутосомно-рецессивный (AR)) — *EDNRB*, 4B типа (также AD- либо AR-наследование) — *EDN3*. Основными признаками этой группы заболеваний являются нейросенсорная тугоухость, лицевые дизморфии (характерны для отдельных типов), нарушение пигментации пряди волос в лобной области (пьебалдизм), полная или частичная гетерохромия радужек, дистопия медиальной слезки век, гипопигментация радужки и глазного дна с нистагмом (описаны не при всех типах).

Синдром альбинизма-глухоты Титца (синдром Титца, TADS, OMIM#103500) является аллельным вариантом синдрома Ваарденбурга 2A типа, а также вызывается гетерозиготной мутацией в гене *MITF*. Основные клинические проявления — голубой цвет радужки, гипопигментация сетчатки, волос и кожи, но без признаков нистагма и трансиллюминации радужки и с сохранной остротой зрения. Отличительная особенность — двусторонняя нейросенсорная тугоухость 3–4-й степени [44].

Болезнь Аландских островов, она же — глазной альбинизм Форсиуса — Эрикссона (AIED, OMIM#300600), связана с мутациями гена *SACNA1F*, локализованного на X-хромосоме, и является эндемичным заболеванием для этой группы островов. Впервые описана в 1964 г. Forsius и Eriksson в пределах одной семьи у мужчин в 6 поколении. К клиническим признакам относятся протановый дальтонизм, гипопигментация глазного дна, фовеальная гипоплазия, снижение остроты зрения, нистагм, миопия, астигматизм. Острота зрения варьирует от 0,1 до 1,2. У женщин-носительниц наблюдались незначительные нарушения цветовосприятия и нистагм без мозаичной гипопигментации глазного дна. Отличительной особенностью этого типа альбинизма является отсутствие макромеланосом в биоптатах кожи и аномального перекреста зрительных нервов в хиазме [45]. Патогенные варианты в гене *SACNA1F* в других популяциях описаны у пациентов с врожденной стационарной ночной слепотой (CSNB2A, OMIM#300071).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Альбинизм — редкое, клинически и генетически гетерогенное состояние с множеством форм, но, несмотря на длительность и большое количество проводимых исследований, не до конца изученное. В настоящее время продолжается поиск генов, мутации в которых ответственны за глазо-кожный альбинизм или редкие синдромальные формы альбинизма: в 2020 г. описаны два новых заболевания — глазо-кожный альбинизм 8 типа и альбинизм 11 типа (синдром Германски — Пудлака).

Пациенты с альбинизмом должны наблюдаться офтальмологами и дерматологами, однако при выявлении синдромальной формы необходимо подключать к наблюдению и врачей других специальностей — пульмонологов, гематологов, неврологов и гастроэнтерологов — для решения вопроса о начале терапии и профилактике осложнений. Кроме того, необходимо выявление корреляции между генотипом, клиническими проявлениями и тяжестью течения заболевания для прогнозирования жизни пациентов, а также определение популяционной частоты заболеваний и носительства гетерозиготных мутаций в генах и выявление других типов наследования — для планирования деторождения.

Литература/References

- Liasis A., Handley S.E., Nischal K.K. Occipital Petaloid and Albinism: A Study of Interhemispheric VEP Asymmetries in Albinism with No Nystagmus. *J Clin Med.* 2019 Jun 5;8(6):802. DOI: 10.3390/jcm8060802.
- Käsmann-Kellner B., Schäfer T., Krick C.M. et al. Anatomische Unterschiede der Nervi optici, des Chiasmata und der Tractus optici bei normal- und hypopigmentierten Personen: eine standardisierte MRI- und fMRI-Untersuchung. *Klinische Monatsblätter Für Augenheilkunde.* 2003;220(5):334–344. DOI: 10.1055/s-2003-39427.
- The portal for rare diseases and orphan drugs. Электронный ресурс: <https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php> (accessed 15.02.2021).
- Winsor C.N., Hollschau A.M., Connett J.E., Summers C.G. A cross-sectional examination of visual acuity by specific type of albinism. *J AAPOS.* 2016 Oct;20(5):419–424. DOI: 10.1016/j.jaapos.2016.06.006.
- Tsang S.H., Sharma T. Atlas of Inherited Retinal Diseases. Springer International Publishing; 2019.
- Nathan V., Johansson P.A., Palmer J.M. et al. Germline variants in oculocutaneous albinism genes and predisposition to familial cutaneous melanoma. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2019 Nov;32(6):854–863. DOI: 10.1111/pcmr.12804.
- Campbell P., Ellingford J.M., Parry N.R.A. et al. Clinical and genetic variability in children with partial albinism. *Sci Rep.* 2019 Nov 12;9(1):16576. DOI: 10.1038/s41598-019-51768-8.
- Grønskov K., Jespersgaard C., Bruun G.H. et al. A pathogenic haplotype, common in Europeans, causes autosomal recessive albinism and uncovers missing heritability in OCA1. *Sci Rep.* 2019;9:645. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-37272-5>.
- Dolinska M.B., Kus N.J., Farney S.K. et al. Oculocutaneous albinism type 1: link between mutations, tyrosinase conformational stability, and enzymatic activity. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2017 Jan;30(1):41–52. DOI: 10.1111/pcmr.12546.
- Grønskov K., Ek J., Brøndum-Nielsen K. Oculocutaneous albinism. *Orphanet J Rare Dis.* 2007 Nov 2;2:43. DOI: 10.1186/1750-1172-2-43.
- Monfermé S., Lasseaux E., Duncombe-Poulet C. et al. Mild form of oculocutaneous albinism type 1: phenotypic analysis of compound heterozygous patients with the R402Q variant of the TYR gene. *Br J Ophthalmol.* 2019 Sep;103(9):1239–1247. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2018-312729.
- King R.A., Hearing V.J., Creel D.J. et al. Albinism. In: Scriver C.R., Beaudet A.L., Sly W.S., Valle D. eds. *The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease.* NY: McGraw-Hill; 2001;5587–5627.
- Kenny E.E., Timpson N.J., Sikora M. et al. Melanesian blond hair is caused by an amino acid change in TYRPI. *Science.* 2012 May 4;336(6081):554. DOI: 10.1126/science.1217849.
- Rundshagen U., Zühlke C., Opitz S. et al. Mutations in the MATP gene in five German patients affected by oculocutaneous albinism type 4. *Hum Mutat.* 2004 Feb;23(2):106–110. DOI: 10.1002/humu.10311.
- Kausar T., Bhatti M.A., Ali M. et al. OCA5, a novel locus for non-syndromic oculocutaneous albinism, maps to chromosome 4q24. *Clin Genet.* 2013 Jul;84(1):91–93. DOI: 10.1111/cge.12019.
- Wei A.H., Zang D.J., Zhang Z. et al. Exome sequencing identifies SLC24A5 as a candidate gene for nonsyndromic oculocutaneous albinism. *J Invest Dermatol.* 2013 Jul;133(7):1834–1840. DOI: 10.1038/jid.2013.49.
- Grønskov K., Dooley C.M., Østergaard E. et al. Mutations in c10orf11, a melanocyte-differentiation gene, cause autosomal-recessive albinism. *Am J Hum Genet.* 2013 Mar 7;92(3):415–421. DOI: 10.1016/j.ajhg.2013.01.006.
- Pennamen P., Tingaud-Sequeira A., Gazova I. et al. Dopachrome tautomerase variants in patients with oculocutaneous albinism. *Genet Med.* 2020 Oct 26. DOI: 10.1038/s41436-020-00997-8.
- Garrido G., Fernández A., Montoliu L. HPS11 and OCA8: Two new types of albinism associated with mutations in BLOC1S5 and DCT genes. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2020 Sep 24. <https://doi.org/10.1111/pcmr.12929>.
- El-Chemaly S., Young L.R. Hermansky-Pudlak Syndrome. *Clin Chest Med.* 2016 Sep;37(3):505–511. DOI: 10.1016/j.ccm.2016.04.012.
- Демина И.А., Зозуля Н.И., Лихачева Е.А. et al. Синдром Германски — Пудлака: особенности дифференциальной диагностики редкой формы наследственной тромбоцитопатии. *Гематология и трансфузиология.* 2015;60(4):41–44. [Demina I.A., Zozulya N.I., Likhacheva E.A. et al. The Germansky — Pudlack syndrome: Differential diagnosis of a rare hereditary thrombocytopathy. *Hematology and transfusiologia (Gematologiya i transfuziologiya).* 2015;60(4):41–44 (in Russ.).]

22. Doubková M., Trizuljak J., Vrzalová Z. et al. Novel genetic variant of HPS1 gene in Hermansky-Pudlak syndrome with fulminant progression of pulmonary fibrosis: a case report. *BMC Pulm Med.* 2019 Oct 16;19(1):178. DOI: 10.1186/s12890-019-0941-4.
23. Sandrock K., Bartsch I., Rombach N. et al. Compound heterozygous mutations in 2 siblings with Hermansky — Pudlak syndrome type 1 (HPS1). *Klin Padiatr.* 2010 May;222(3):168–174. DOI: 10.1055/s-0030-1249628.
24. Tsilou E.T., Rubin B.I., Reed G.F. et al. Milder ocular findings in Hermansky — Pudlak syndrome type 3 compared with Hermansky — Pudlak syndrome type 1. *Ophthalmology.* 2004 Aug;111(8):1599–1603. DOI: 10.1016/j.ophtha.2003.12.058.
25. Dell'Acqua F., Saettini F., Castelli I. et al. Hermansky-Pudlak syndrome type II and lethal hemophagocytic lymphohistiocytosis: Case description and review of the literature. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019 Sep-Oct;7(7):2476–2478.e5. DOI: 10.1016/j.jaip.2019.04.001.
26. Gradstein L., FitzGibbon E.J., Tsilou E.T. et al. Eye movement abnormalities in hermansky-pudlak syndrome. *J AAPOS.* 2005 Aug;9(4):369–378. DOI: 10.1016/j.jaapos.2005.02.017.
27. Anikster Y., Huizing M., White J. et al. Mutation of a new gene causes a unique form of Hermansky — Pudlak syndrome in a genetic isolate of central Puerto Rico. *Nat Genet.* 2001 Aug;28(4):376–380. DOI: 10.1038/ng576.
28. Wu W., Lin K., Yang Y. et al. A novel mutation causes Hermansky-Pudlak syndrome type 4 with pulmonary fibrosis in 2 siblings from China. *Medicine (Baltimore).* 2019 Aug;98(33):e16899. DOI: 10.1097/MD.00000000000016899.
29. Ringeisen A.L., Schimmenti L.A., White J.G. et al. Hermansky — Pudlak syndrome (HPS5) in a nonagenarian. *Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus.* 2013;17(3):334–336. DOI: 10.1016/j.jaapos.2013.02.002.
30. Han C.G., O'Brien K.J., Coon L.M. et al. Severe bleeding with subclinical oculocutaneous albinism in a patient with a novel HPS6 missense variant. *Am J Med Genet A.* 2018 Dec;176(12):2819–2823. DOI: 10.1002/ajmg.a.40514.
31. Lowe G.C., Sánchez Guiu I., Chapman O. et al. Microsatellite markers as a rapid approach for autozygosity mapping in Hermansky — Pudlak syndrome: identification of the second HPS7 mutation in a patient presenting late in life. *Thromb Haemost.* 2013 Apr;109(4):766–768. DOI: 10.1160/TH12-11-0876.
32. Pennamen P., Tingaud-Sequeira A., Michaud V. et al. Novel variants in the BLOC1S3 gene in patients presenting a mild form of Hermansky — Pudlak Syndrome. *Pigment Cell & Melanoma Research.* 2020. DOI: 10.1111/pcmr.12915.
33. Cullinane A.R., Curry J.A., Golas G. et al. A BLOC-1 mutation screen reveals a novel BLOC1S3 mutation in Hermansky — Pudlak Syndrome type 8. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2012 Sep;25(5):584–591. DOI: 10.1111/j.1755-148X.2012.01029.x.
34. Badolato R., Prandini A., Caracciolo S. et al. Exome sequencing reveals a pallidin mutation in a Hermansky — Pudlak-like primary immunodeficiency syndrome. *Blood.* 2012 Mar 29;119(13):3185–3187. DOI: 10.1182/blood-2012-01-404350.
35. Ammann S., Schulz A., Krägeloh-Mann I. et al. Mutations in AP3D1 associated with immunodeficiency and seizures define a new type of Hermansky — Pudlak syndrome. *Blood.* 2016 Feb 25;127(8):997–1006. DOI: 10.1182/blood-2015-09-671636.
36. Mohammed M., Al-Hashmi N., Al-Rashdi S. et al. Biallelic mutations in AP3D1 cause Hermansky-Pudlak syndrome type 10 associated with immunodeficiency and seizure disorder. *Eur J Med Genet.* 2019 Nov;62(11):103583. DOI: 10.1016/j.ejmg.2018.11.017.
37. Pennamen P., Le L., Tingaud-Sequeira A. et al. BLOC1S5 pathogenic variants cause a new type of Hermansky — Pudlak syndrome. *Genet Med.* 2020 Oct;22(10):1613–1622. DOI: 10.1038/s41436-020-0867-5.
38. Weisfeld-Adams J.D., Mehta L., Rucker J.C. et al. Atypical Chédiak — Higashi syndrome with attenuated phenotype: three adult siblings homozygous for a novel LYST deletion and with neurodegenerative disease. *Orphanet J Rare Dis.* 2013 Mar 22;8:46. DOI: 10.1038/s41436-020-0867-5.
39. Toro C., Nicoli E.R., Malicdan M.C. et al. Chediak — Higashi Syndrome. 2009 Mar 3 [Updated 2018 Jul 5]. In: Adam M.P., Ardinger H.H., Pagon R.A. et al. editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2020. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK5188/> (access date: 12.02.2020).
40. Sayanagi K., Fujikado T., Onodera T., Tano Y. Chediak — Higashi syndrome with progressive visual loss. *Jpn J Ophthalmol.* 2003 May-Jun;47(3):304–306. DOI: 10.1016/s0021-5155(03)00018-2.
41. Tardieu M., Lacroix C., Neven B. et al. Progressive neurologic dysfunctions 20 years after allogeneic bone marrow transplantation for Chediak — Higashi syndrome. *Blood.* 2005 Jul 1;106(1):40–42. DOI: 10.1182/blood-2005-01-0319.
42. De Azambuja A.P., do Nascimento B., Comar S.R. et al. Four cases of Chédiak — Higashi syndrome. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2011;33(4):315–316. DOI: 10.5581/1516-8484.201100084.
43. Родина Ю.А., Матвеев В.Е., Балашов Д.Н. и др. Синдром Чедиака — Хигаси. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2016;15(1):27–33. [Rodina Yu.A., Matveev V.E., Balashov D.N. et al. Chediak — Higashi syndrome (Review of literature and clinical case reports). *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology.* 2016;15(1):27–33 (in Russ.)]. DOI: 10.20953/1726-1708-2016-1-27-33.
44. Izumi K., Kohta T., Kimura Y. et al. Tietz syndrome: unique phenotype specific to mutations of MITF nuclear localization signal. *Clin Genet.* 2008 Jul;74(1):93–95. DOI: 10.1111/j.1399-0004.2008.01010.x.
45. Mahmood U., Mjéjécacé C., Ali S.M.A. et al. A Novel Splice-Site Variant in CACNA1F Causes a Phenotype Synonymous with Åland Island Eye Disease and Incomplete Congenital Stationary Night Blindness. *Genes* 2021;12:171. <https://doi.org/10.3390/genes12020171>.

Сведения об авторах:

Кадышев Виталий Викторович — к.м.н., ст. научный сотрудник лаборатории генетической эпидемиологии, заведующий кафедрой офтальмогенетики Института ВДПО, врач-генетик, офтальмолог; ORCID iD 0000-0001-7765-3307.

Рязская Светлана Андреевна — клинический ординатор; ORCID iD 0000-0002-5224-5726.

Халанская Ольга Владимировна — ассистент кафедры офтальмогенетики Института ВДПО; ORCID iD 0000-0003-2708-9220.

Журкова Наталья Вячеславовна — к.м.н., ст. научный сотрудник лаборатории генетической эпидемиологии; ORCID iD 0000-0001-6614-6115.

Зинченко Рена Абульфазовна — д.м.н., профессор, заместитель директора по научно-клинической работе, заведующая лабораторией генетической эпидемиологии; ORCID iD 0000-0003-3586-3458.

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

Контактная информация: *Кадышев Виталий Викторович, e-mail: vvh.kad@gmail.com.*

Источник финансирования: *работа выполнена при финансовой поддержке РФФ, проект № 17-15-01051, и государственного задания Министерства науки и высшего образования РФ.*

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

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 16.02.2021.

About the authors:

Vitaly V. Kadyshv — C. Sc. (Med.), senior researcher of the Laboratory of Genetic Epidemiology, Head of the Department of Ophthalmogenetics of the Institute of Higher and Additional Vocational Education, geneticist, ophthalmologist; ORCID iD 0000-0001-7765-3307.

Svetlana A. Ryazhskaya — clinical resident; ORCID iD 0000-0002-5224-5726.

Olga V. Khalanskaya — Assistant of the Department of Ophthalmogenetics of the Institute of Higher and Additional Vocational Education; ORCID iD 0000-0003-2708-9220.

Nataliya V. Zhurkova — C. Sc. (Med.), senior researcher of the Laboratory of Genetic Epidemiology; ORCID iD 0000-0001-6614-6115.

Rena A. Zinchenko — Dr. Sc. (Med.), Professor, Deputy Director for Scientific Clinical Work, Head of the Laboratory of Genetic Epidemiology; ORCID 0000-0003-3586-3458.

Research Center for Medical Genetics. 1, Moskvorechye str., Moscow, 115522, Russian Federation.

Contact information: *Vitaly V. Kadyshv, e-mail: vvh.kad@gmail.com.*

Financial Disclosure: *the study is supported by the RSF (research project No. 17-15-01051) and State Target of the Ministry of Science and Higher Education of Russian Federation. No authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.*

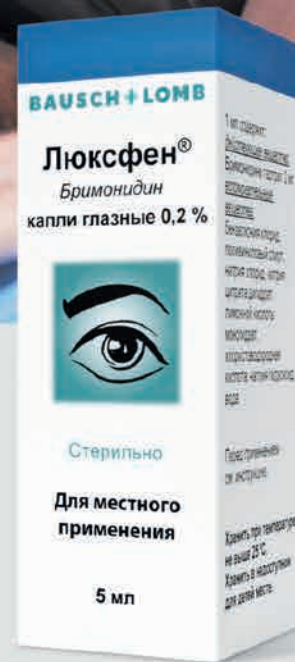
There is no conflict of interests.

Received 16.02.2021.



ТЬМА ОТСТУПАЕТ

двойной механизм снижения
внутриглазного давления
с дополнительным
нейропротекторным действием
для сохранения функции
зрительного нерва при ПОУГ



Лекарственное средство
РУ: ЛП-001434 от 16.01.2012



снижение офтальмотонуса до 10-12 мм рт. ст.,
контроль 12 часов¹



нейропротекторные свойства даже в условиях
повышенного офтальмотонуса²⁻⁴



производится в Европейском союзе в соответствии
со стандартами GMP^{1,5}

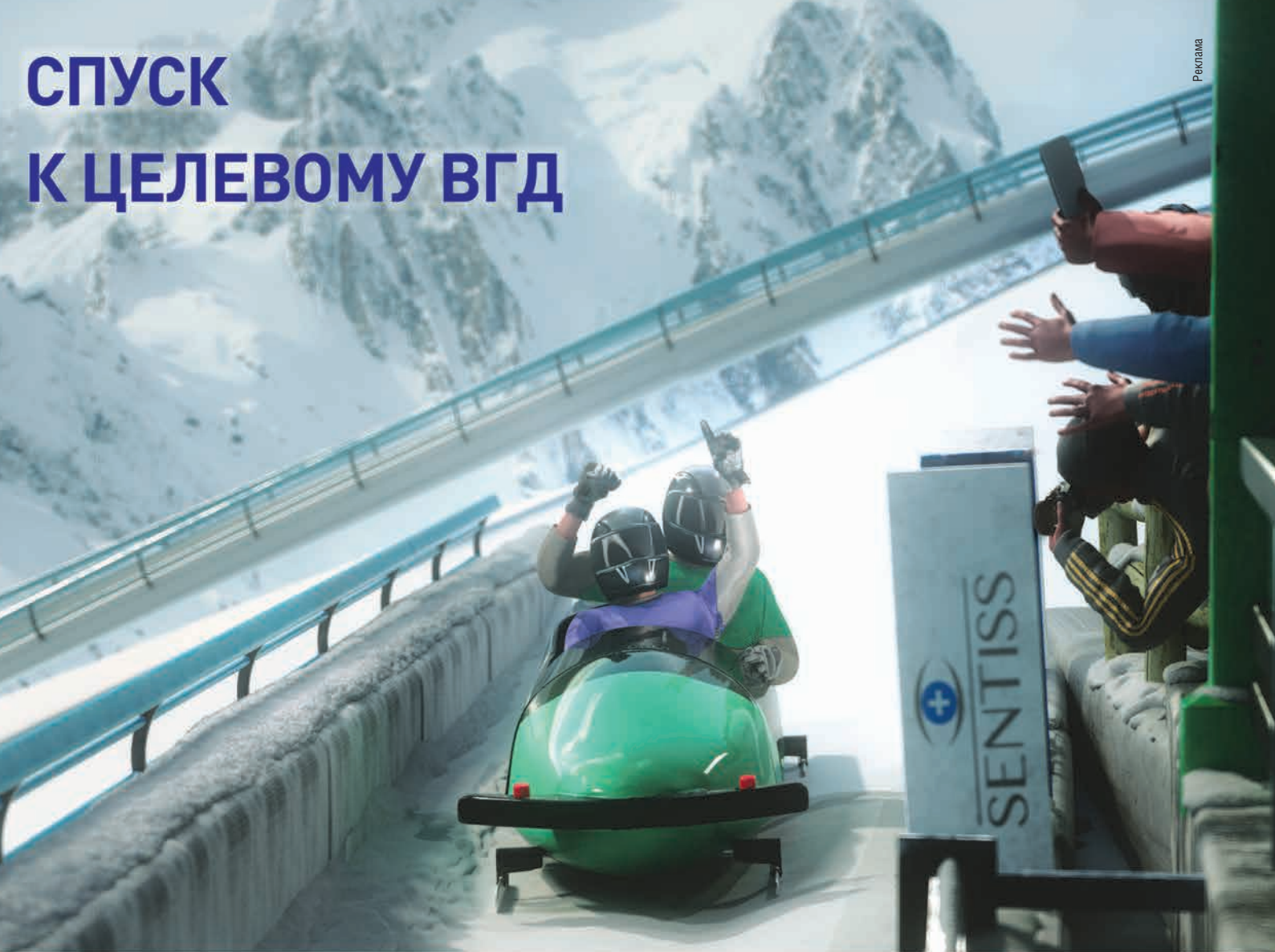
РЕКЛАМА.
RUS-OPH-LUX-LUX-01-2021-2349-updated

1. Инструкция по применению лекарственного препарата Люксфен®. 2. Lambert W.S., Ruiz L., Crish S.D., Wheeler L.A., Calkins D.J. Brimonidine prevents axonal and somatic degeneration of retinal ganglion cell neurons. *Mol Neurodegener.* 2011; 6: 4. 3. Lopez-Herrera M.P.L., Mayor-Torroglosa S., de Imperial J.M., Villegas-Perez M.P., Vidal-Sanz M. Transient ischemia of the retina results in altered retrograde axoplasmic transport: neuroprotection with brimonidine. *Exp Neurol.* 2002; 178: 243-258. 4. Dong C.-J., Hare W.A. and Wheeler L. Neural Mechanisms Underlying Brimonidine's Protection of Retinal Ganglion Cells in Experimental Glaucoma, *Glaucoma – Basic and Clinical Concepts.* Ed. by S. Rumelt, Published: November 11, 2011. 5. Стандарт GMP (Good Manufacturing Practice – надлежащая производственная практика) — система нормативных правил и указаний в отношении производства: лекарственных средств, медицинских устройств, изделий диагностического назначения, продуктов питания, пищевых добавок, активных ингредиентов, контролирующая производство в Европейском союзе и других странах.

Информация предназначена для специалистов

Полную информацию Вы можете получить в ООО «Бауш Хелс»: Россия, 115162, Москва, ул. Шаболовка, д. 31, стр. 5. Тел.: +7 495 510 2879; bauschhealth.ru


СПУСК К ЦЕЛЕВОМУ ВГД




ТИЗОПТАН®

биматопрост 0,3 мг/мл + тимолол 5 мг/мл

 Обладает тройным механизмом снижения ВГД¹

 Одна из наиболее эффективных комбинаций для контроля ВГД²

 Комфорт применения: pH=7.3, как у слезной жидкости¹



ЛП-005640 ОТПУСК ПО РЕЦЕПТУ



115432 МОСКВА, ПРОЕКТИРУЕМЫЙ 4062-Й ПРОЕЗД, Д. 6, СТР. 16, ЭТАЖ 4, КОМ. 12
WWW.SENTISS.RU ТЕЛ.: +7 (495) 229-7663 E-MAIL: SENTISS@SENTISS.RU

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

КОГДА ГЛАЗАМ НУЖНА ПОДДЕРЖКА

СПОСОБСТВУЕТ ЗАЩИТЕ
СЕТЧАТКИ ОТ АГРЕССИВНОГО
СИНЕГО СПЕКТРА СВЕТА



ДС №МГ. RU.001.П4307 ОТ 18.12.2020
СРР № RU.77.99.88.003.R.003728.11.20 ОТ 10.11.2020 Г.



**ДЛЯ УКРЕПЛЕНИЯ СЕТЧАТКИ
ПРИ ПОВЫШЕННОЙ
ЗРИТЕЛЬНОЙ НАГРУЗКЕ¹**



**ПРИНИМАЕТСЯ
1 РАЗ В ДЕНЬ¹**



**УДОБНАЯ ФОРМА В ВИДЕ
САШЕ. НЕ ТРЕБУЕТ
ЗАПИВАНИЯ¹**

¹Листок-вкладыш (инструкция) БАД к пище Окувайт Макс
Полную информацию Вы можете получить в ООО «Бауш Хелс»: Россия, 115162, Москва, ул. Шаболовка, д. 31, стр. 5. Тел.: +7 495 510 2879; bauschhealth.ru
Противопоказания: индивидуальная непереносимость компонентов продукта, беременность, кормление грудью.

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

30 СЕНТЯБРЯ – 2 ОКТЯБРЯ 2021

МОСКВА, ЦЕНТР МЕЖДУНАРОДНОЙ ТОРГОВЛИ



ФГАУ «НМИЦ «МНТК
«МИКРОХИРУРГИЯ ГЛАЗА»
ИМ. АКАД. С.Н. ФЕДОРОВА»
МИНЗДРАВА РОССИИ



ОБЩЕРОССИЙСКАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ
ОРГАНИЗАЦИЯ «ОБЩЕСТВО
ОФТАЛЬМОЛОГОВ РОССИИ»



21-й

ВСЕРОССИЙСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
КОНГРЕСС С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ
**«СОВРЕМЕННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ
КАТАРАКТАЛЬНОЙ, РЕФРАКЦИОННОЙ
И РОГОВИЧНОЙ ХИРУРГИИ»**

КЛЮЧЕВЫЕ ТЕМАТИКИ:

- Вопросы организации офтальмологической помощи пациентам с возрастной и осложненной катарактой;
- Фармакологическое сопровождение катарактальной и кераторефракционной хирургии;
- Мультифокальные и торические интраокулярные линзы;
- Особенности хирургии катаракты и интраокулярной коррекции афакии в осложненных ситуациях;
- Интерактивный разбор сложных клинических случаев;
- Фемтосекундная хирургия катаракты;
- Особенности коррекции аметропий в детском возрасте;
- Коррекция индуцированных аметропий;
- Разбор сложных клинических случаев из практики катарактального, роговичного и рефракционного хирургов;
- Рефракционные эксимерлазерные вмешательства: индивидуализированная абляция, Фемтосекундные лазеры для коррекции аномалий рефракции;
- Экспертные советы по разработке клинических рекомендаций;
- Клиническая aberрометрия в диагностике и рефракционной хирургии;
- Новое оборудование для катарактальной и рефракционной хирургии;
- «Живая» хирургия;
- Клинические случаи.

**ПО ВОПРОСАМ УЧАСТИЯ
ВЫ МОЖЕТЕ ОБРАЩАТЬСЯ:**

Тел.: +7 (925) 149-10-97

E-mail: info@oor.ru

**ПОДРОБНАЯ ИНФОРМАЦИЯ
И РЕГИСТРАЦИЯ:**

cataract-congress.ru

XV МЕЖДУНАРОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ ПО КОНТАКТНОЙ КОРРЕКЦИИ ЗРЕНИЯ ACUVUE® EYE HEALTH ADVISOR®*

10–11 СЕНТЯБРЯ 2021



Уважаемые коллеги!

Компания Johnson & Johnson Vision** приглашает вас принять участие в XV Международной конференции по контактной коррекции зрения ACUVUE® Eye Health Advisor®*.

Программа мероприятия включает в себя наиболее актуальные темы по контактной коррекции зрения, которые будут представлены ведущими зарубежными и российскими специалистами.

Программа конференции

10 сентября, пятница
9:30–14:30

- Подбирать контактные линзы или нет...
Мой 30-летний опыт работы
К. Группчева, профессор, Болгария
- Астигматизм глазами врача и пациента.
Клинические случаи
Е.К. Мураховская, врач-офтальмолог высшей категории
- Оптимизированный дизайн оптической зоны – инновационное решение для мультифокальных контактных линз
И. Пайзер, ведущий специалист по профессиональному обучению и развитию «Джонсон & Джонсон», Великобритания, Ирландия
- Результаты исследования удовлетворённости пациентов фотохромными контактными линзами
И.А. Лещенко, к.м.н., доцент
- Контактные линзы как способ коррекции и реабилитации детей с нарушениями рефракции
И.А. Лобанова, к.м.н., доцент
- Будущее контактной коррекции зрения
Л. Джонс, профессор, Канада

11 сентября, суббота
9:00–13:50

- Влияние материала и дизайна контактных линз на анатомию и физиологию глаза
Ф. Морган, профессор, Великобритания
- Синдром «сухого глаза» у носителей контактных линз. Этапы диагностики
Н.А. Козловская, врач-офтальмолог
- Адаптация к полной коррекции зрения
М.А. Черепихина, к.м.н., врач-офтальмолог
- Значение диспансерного наблюдения при ношении контактных линз
И.А. Лещенко, к.м.н., доцент
- Защитные маски с очками и контактными линзами – проблема 20-х годов
К. Группчева, профессор, Болгария
- Круглый стол: Телемедицина в практике контактной коррекции зрения
Ю.С. Левченко, к.м.н., врач-офтальмолог
С.С. Селин, врач-офтальмолог
Е.В. Нам, врач-офтальмолог

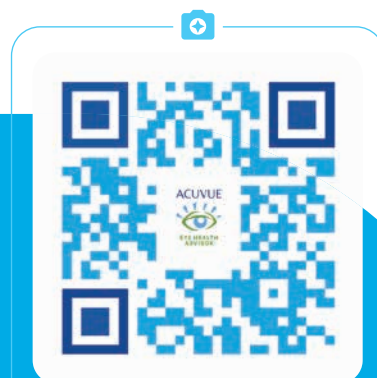
Регистрация на онлайн-конференцию
открывается 24 августа 2021

Более подробная информация на сайте

aeha2021.ru

* Эксперт здоровья глаз. ** Джонсон и Джонсон Вижн.

© 2021, ООО «Джонсон & Джонсон». Информация для медицинских специалистов
PP2021MLT6001



Реклама

Наведите камеру телефона
на код, чтобы перейти
на сайт конференции

60:40

ЛЕЧИТЬ ДАЛЬНОВИДНО



Реклама

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. **Часто:** 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, Лейверкузен, Германия. **Производитель (Выпускающий контроль качества):** Байер АГ, Берлин, Германия.

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