



Клиническая офтальмология

Russian Journal of Clinical Ophthalmology

Общероссийская общественная организация
«Российское общество офтальмологов-глаукоматологов»ТЕМА НОМЕРА: **Диагностика и лечение глазных заболеваний**

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

8-летний ретроспективный обзор грибкового кератита в офтальмологических стационарах города Санкт-Петербурга
Э.В. Бойко, Н.В. Щемеров, Н.В. Васильева, Е.В. Скрыбина, Ф.О. Касымов,
Т.С. Богомолова, И.А. Босак, В.Ю. Попов, А.В. Титов, Е.М. Трунин, В.В. Татаркин,
Д.Е. Жумабек, Э. Зейбель, А.С. Сидина, В.С. Томазова 160

Применение пептидных биорегуляторов при переходной форме возрастной макулярной дегенерации (категории 2–3 AREDS)
А.Е. Егоров, К.С. Иванова 169

Мультимодальный подход в изучении предикторов функционального восстановления макулы после хирургического закрытия сквозных макулярных разрывов
Т.А. Докторова, Э.В. Бойко, А.А. Суетов, С.В. Сосновский 176

Оценка безопасности использования инкоботулотоксина А при лечении содружественного косоглазия у детей
В.С. Ча, Е.Е. Сидоренко, Е.И. Сидоренко, Д.В. Мигель, Е.В. Ермолаева,
В.Е. Лоскутова, А.Д. Степашкина 185

ОБЗОРЫ

Особенности офтальмологических проявлений у пациентов с синдромом Крузона (обзор литературы)
О.И. Оренбуркина, М.А. Фролов, А.Э. Бабушкин, А.М. Фролов,
Г.Н. Зиязова 191

Нарушения микроциркуляции в сосудах конъюнктивы и сетчатки у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и хронической болезнью почек и их прогностическое значение
Б. Энхтайван, А.О. Юсупова, О.А. Слепова, Н.Н. Пахтусов, Ю.Н. Беленков,
В.И. Сипливый, Т.Н. Сафонова, Н.П. Кинтюхина, В.И. Сандуляк 195

Острая макулярная нейроретинопатия (обзор литературы)
Р.С. Жазыбаев, Е.Л. Сорокин 203

Современный подход к рациональной терапии бактериального кератита перед сквозной кератопластикой
М.Ю. Шемякин, А.С. Чернаков 208

Адъювантная ноотропная терапия препаратом на основе никотиноил гамма-аминомасляной кислоты при глаукомной оптической нейропатии
И.А. Лоскутов, А.В. Корнеева, Н.И. Курышева, С.И. Пономарева 215

Возможности и перспективы таргетной терапии моноклональными антителами эндокринной офтальмопатии
Д.С. Атарщиков, Е.С. Таскина 222



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****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**, академик НАН РК, профессор, Алматы, Казахстан
Tursungul K. BOTABEKOVA, Academician 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 Алеветина Федоровна**, академик РАН, профессор, Москва, Россия
Alevtina F. BROVKINA, Academician of the Russian Academy Science, Professor, Moscow, Russia**ВЕСЕЛОВСКАЯ Зоя Федоровна**, академик НАМН Украины, профессор, Киев, Украина
Zoya F. VESELOVSKAYA, Academician 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, Россия
Nanuli V. IVANOVA, Professor, Simferopol, Russia**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, Azerbaïdzhân**МОШЕТОВА Лариса Константиновна**, академик РАН, профессор, Москва, Россия
Larisa K. MOSHETOVA, Professor, Academician of the Russian Academy Sciences, Moscow, Russia**СИДОРЕНКО Евгений Иванович**, чл.-корр. РАН, профессор, Москва, Россия
Evgeniy I. SIDORENKO, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Professor, Moscow, Russia**СТРАХОВ Владимир Витальевич**, профессор, Ярославль, Россия
Vladimir V. STRAKHOV, Professor, Yaroslavl, Russia**ТАХЧИДИ Христо Периклович**, академик РАН, профессор, Москва, Россия
Khristo P. TAKHCHIDI, Academician of the Russian Academy of Sciences, professor, Moscow, Russia**ЧЕРНЫХ Валерий Вячеславович**, профессор, Новосибирск, Россия
Valeriy V. CHERNYKH, Professor, Novosibirsk, Russia**ЩУКО Андрей Геннадиевич**, профессор, Иркутск, Россия
Andrey G. SHCHUKO, Professor, Irkutsk, Russia**DADA Tanuj**, Professor of Ophthalmology, New Dehli, India**HARRIS Alon**, Professor of Ophthalmology, Indiana, USA**HOLLÓ Gabor**, Professor of Ophthalmology, Budapest, Hungary**PFEIFFER Norbert**, Professor of Ophthalmology, Mainz, Germany**SHAARAWY Tarek**, Ass. Professor of Ophthalmology, Geneva, Switzerland**SUN Xinghui**, Professor of Ophthalmology, Shanghai, China**THYGESEN John**, Professor of Ophthalmology, Copenhagen, Denmark**TRAVERSO Carlo**, Professor of Ophthalmology, Genova, Italy**Клиническая офтальмология** научно-клиническое рецензируемое издание**Том 25, №3, 2025****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**Научные редакторы:** к.м.н. Ж.Г. Оганезова, М.В. Челюканова**Редактор-корректор:** Т.В. Дека**Дизайн:** Д.Б. Баранов, Ю.М. Тарабрина**Распространение:** М.В. Казаков, Е.В. Федорова**Техническая поддержка и версия в Интернет:** К.В. Богомазов**Отпечатано:** ООО «Вива-Стар» Адрес: 107023, г. Москва, ул. Электрозаводская, д. 20, стр. 3Заказ № 367665. 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 годаЖурнал является научно-клиническим рецензируемым изданием. В связи с чем на него не распро-
страняются требования Федерального закона от 29.12.2010 436-ФЗ «О защите детей от информации,
причиняющей вред их здоровью и развитию»

Иллюстративный материал подготовлен с использованием https://flyvi.io/ru

Журнал входит в базу данных Scopus и Перечень ВАК Импакт-фактор РИНЦ 2023 — 1,200

▲ — на правах рекламы

Дата выхода в свет 29.08.2025

RUSSIAN JOURNAL OF CLINICAL OPHTHALMOLOGY**Vol. 25, №3, 2025****Founder LLC "Russian Medical Journal"****Publisher and Editorial Office LLC "Meditsina-Inform"**

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 editors:** Janna G. Oganезова, Marina V. Chelyukanova**Proof-reader:** Tat'yana V. Deka**Design:** Dmitry B. Baranov, Yuliya M. Tarabrina**Distribution:** Mikhail V. Kazakov, 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. 367665. 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, 2018This 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 illustrative material was prepared using https://flyvi.io/ru

The Journal is indexed in Scopus

Date of issue: 29/08/2025



КЛИНИЧЕСКАЯ ОФТАЛЬМОЛОГИЯ

Russian Journal of Clinical Ophthalmology

Russian Society of Glaucoma Specialists



MAIN TOPIC: **Diagnosis and Treatment for Eye Diseases**

ORIGINAL RESEARCH

8-year retrospective review of fungal keratitis in St. Petersburg ophthalmology hospitals

*E.V. Boyko, N.V. Shchemerov, N.V. Vasilyeva, E.V. Scriabina, F.O. Kasymov,
T.S. Bogomolova, I.A. Bosak, V.Yu. Popov, A.V. Titov, E.M. Trunin, V.V. Tatarkin,
D.E. Zhumabek, E. Zeibel, A.S. Sidina, V.S. Tomazova* 160

Application of peptide bioregulators in patients with transitional form of age-related macular degeneration (AREDS categories 2–3)

A.E. Egorov, K.S. Ivanova 169

Multimodal approach to studying the predictors of functional macular recovery following surgical closure of full-thickness macular holes

T.A. Doktorova, E.V. Boyko, A.A. Suetov, S.V. Sosnovsky 176

Safety assessment of using incobotulinumtoxin A in the treatment of concomitant strabismus in children

*V.S. Cha, E.E. Sidorenko, E.I. Sidorenko, D.V. Miguel, E.V. Ermolaeva,
V.E. Loskutova, A.D. Stepashkina* 185

REVIEW ARTICLES

Features of ophthalmological manifestations in patients with Crouzon syndrome (literature review)

O.I. Orenburkina, M.A. Frolov, A.E. Babushkin, A.M. Frolov, G.N. Ziyazova 191

Microcirculation disorders in conjunctival and retinal vessels in patients with cardiovascular diseases and chronic kidney disease, as well as their prognostic significance

*B. Enkhtaivan, A.O. Yusupova, O.A. Slepova, N.N. Pakhtusov, Yu.N. Belenkov,
V.I. Sipliviy, T.N. Safonova, N.P. Kintyukhina, V.I. Sandulyak* 195

Acute macular neuroretinopathy (literature review)

R.S. Zhazybaev, E.L. Sorokin 203

Contemporary evidence-based antibiotic management of bacterial keratitis prior to penetrating keratoplasty

M.Yu. Shemyakin, A.S. Chernakov 208

Nicotinoyl gamma-aminobutyric acid nootropic therapy in adjuvant therapy of glaucoma optic neuropathy

I.A. Loskutov, A.V. Korneeva, N.I. Kuryшева, S.I. Ponomaryova 215

Possibilities and prospects of targeted therapy with monoclonal antibodies for endocrine ophthalmopathy

D.S. Atarshchikov, E.S. Taskina 222



DOI: 10.32364/2311-7729-2025-25-3-1

8-летний ретроспективный обзор грибкового кератита в офтальмологических стационарах города Санкт-Петербурга

Э.В. Бойко^{1,2}, Н.В. Щемеров¹, Н.В. Васильева³, Е.В. Скрыбина⁴, Ф.О. Касымов^{1,4},
Т.С. Богомолова³, И.А. Босак³, В.Ю. Попов⁵, А.В. Титов², Е.М. Трунин¹, В.В. Татаркин¹,
Д.Е. Жумабек⁶, Э. Зейбель¹, А.С. Сидина¹, В.С. Томазова¹

¹ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

²СПб филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

³НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁴СПб ГБУЗ «ГМПБ № 2», г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁵СПб ГБУЗ «Городская Мариинская больница», Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁶Российский университет дружбы народов, Москва, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Введение: грибковые кератиты являются одним из подтипов инфекционных кератитов и в зависимости от региона выявляются с разной частотой. Своевременная диагностика и быстрое начало противогрибковой терапии могут являться ключевыми направлениями в тактике борьбы с ними. Согласно мировым исследованиям существует зависимость частоты выявления и состава возбудителей грибковых кератитов от климатических особенностей и экономического состояния страны.

Цель исследования: описать клинический и микробиологический спектр кератомикозов, выявленных в течение 8 лет в крупных офтальмологических стационарах г. Санкт-Петербурга.

Материал и методы: представлены данные ретроспективного исследования истории болезни 64 пациентов, получавших лечение по поводу грибкового кератита в крупных офтальмологических центрах Санкт-Петербурга в 2015–2023 гг. Оценивали количество пациентов, их пол и возраст, особенности анамнеза, информативность методов подтверждения диагноза. Были оценены наиболее часто применяемые способы консервативного и оперативного лечения и исходы заболевания.

Результаты исследования: за 8 лет среди госпитализированных 64 пациентов с диагнозом «грибковый кератит» преобладали женщины (59,4%). Наиболее частыми факторами риска были травмы глаза (24,2%), нарушение правил ношения контактных линз (13,6%), а также ранее перенесенные операции. Большинство поступали в стационар через 1 мес. и более после появления симптомов. Наиболее часто при поступлении отмечались низкая острота зрения (до 0,02) и нормальное внутриглазное давление. Основными осложнениями были язва роговицы (54,5%) и гипопион в передней камере (37,9%). Диагноз подтверждали культуральным методом (27,3%), микроскопией (19,7%) и конфокальным сканированием (16,7%). Основными возбудителями были мицелиальные грибы (57,4%) и дрожжевые грибы (42,6%), с частой ассоциацией с акантамебой (25,8%). Лечение чаще проводили хлоргексидином, флуконазолом, вориконазолом, амфотерицином В.

Заключение: грибковый кератит остается тяжелым заболеванием с высоким риском осложнений и неудовлетворительных исходов, что обусловлено поздним обращением, трудностями диагностики, наличием факторов риска и ограниченным доступом к специализированным противогрибковым средствам. Разработка методов ранней диагностики и совершенствование лечебных подходов остаются актуальными задачами.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: кератит, кератомикоз, грибковая инфекция, грибковый кератит, микотический кератит, инфекционный кератит, офтальмомикоз.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Бойко Э.В., Щемеров Н.В., Васильева Н.В., Скрыбина Е.В., Касымов Ф.О., Богомолова Т.С., Босак И.А., Попов В.Ю., Титов А.В., Трунин Е.М., Татаркин В.В., Жумабек Д.Е., Зейбель Э., Сидина А.С., Томазова В.С. 8-летний ретроспективный обзор грибкового кератита в офтальмологических стационарах города Санкт-Петербурга. Клиническая офтальмология. 2025;25(3):160–168. DOI: 10.32364/2311-7729-2025-25-3-1

8-year retrospective review of fungal keratitis in St. Petersburg ophthalmology hospitals

Е.В. Boyko^{1,2}, N.V. Shchemerov¹, N.V. Vasilyeva³, E.V. Scriabina⁴, F.O. Kasymov^{1,4},
T.S. Bogomolova³, I.A. Bosak³, V.Yu. Popov⁵, A.V. Titov², E.M. Trunin¹, V.V. Tatarkin¹,
D.E. Zhumabek⁶, E. Zeibel¹, A.S. Sidina¹, V.S. Tomazova¹

¹I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

²St. Petersburg Branch of S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, St. Petersburg, Russian Federation

³P.N. Kashkin Research Institute of Medical Mycology, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

⁴St. Petersburg City Multidisciplinary Hospital No. 2, St. Petersburg, Russian Federation⁵St. Petersburg City Mariinsky Hospital, St. Petersburg, Russian Federation⁶RUDN University, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Background: fungal keratitis represents a subtype of infectious keratitis and, depending on the region, may be detected with varying incidence. Timely diagnosis and rapid initiation of antifungal therapy are key tactics in the management of this condition. According to global studies, both the incidence and the spectrum of fungal keratitis pathogens are influenced by climatic factors and the economic status of a country.

Aim: to describe the clinical and microbiological spectrum of keratomycoses detected over an 8-year period in major ophthalmology hospitals in St. Petersburg.

Patients and Methods: this retrospective study analyzes the medical records of 64 patients who received treatment for fungal keratitis at major ophthalmology centers in St. Petersburg from 2015 to 2023. The study assessed the number of patients, their sex and age, and relevant history, informative value of diagnostic confirmation methods. The most commonly used methods of conservative and surgical treatment and clinical outcomes were also evaluated.

Results: over the 8-year period, among 64 hospitalized patients diagnosed with fungal keratitis, women predominated (59.4%). The most common risk factors were ocular trauma (24.2%), improper contact lens usage (13.6%), and a history of previous ocular surgeries. The majority of patients were admitted to the hospital one month or more after symptom onset. Upon admission, most patients had low visual acuity (down to 0.02) and normal intraocular pressure. The principal complications observed were corneal ulceration (54.5%) and hypopyon in the anterior chamber (37.9%). Diagnosis was confirmed by culture in 27.3% of cases, by microscopy in 19.7%, and by confocal scanning in 16.7%. The primary causative agents were filamentous fungi (57.4%) and yeast-like fungi (42.6%), with frequent association with *Acanthamoeba* (25.8%). Treatment most commonly included chlorhexidine, fluconazole, voriconazole, and amphotericin B.

Conclusion: fungal keratitis remains a severe disease characterized by a high risk of complications and unsatisfactory outcomes. These are primarily attributable to delayed presentation, diagnostic challenges, the presence of risk factors, and limited access to specialized antifungal agents. The development of early diagnostic methods and improvements in therapeutic approaches remain pressing issues.

KEYWORDS: keratitis, keratomycosis, fungal infection, fungal keratitis, mycotic keratitis, infectious keratitis, ophthalmomycosis.

FOR CITATION: Boyko E.V., Shchemerov N.V., Vasilyeva N.V., Scriabina E.V., Kasymov F.O., Bogomolova T.S., Bosak I.A., Popov V.Yu., Titov A.V., Trunin E.M., Tatarkin V.V., Zhumabek D.E., Zeibel E., Sidina A.S., Tomazova V.S. 8-year retrospective review of fungal keratitis in St. Petersburg ophthalmology hospitals. *Russian Journal of Clinical Ophthalmology*. 2025;25(3):160–168 (in Russ.). DOI: 10.32364/2311-7729-2025-25-3-1

ВВЕДЕНИЕ

Инфекционный кератит считается одной из ведущих причин, приводящих к слепоте, в мире. При этом, несмотря на то, что во многих странах Европы и Северной Америки доля бактериальных кератитов преобладает, в странах Азии и некоторых других регионов доля грибкового кератита достигает паритета с бактериальным [1]. Согласно данным на 2021 г. минимальное число пациентов с грибковым кератитом в мире оценивается в 1 051 787 случаев в год с наибольшими показателями в развивающихся странах Африки и Азии. При этом культуральная диагностика грибковых микроорганизмов представляет собой сложную задачу в связи с необходимостью применения специфических питательных сред, а также длительным сроком роста некоторых видов и родов, в связи с чем существует предположение о том, что все случаи резистентного инфекционного кератита с отрицательными результатами посева могут быть вызваны грибковыми возбудителями. В этом случае заболеваемость может быть оценена как 1 480 916 случаев в год [1, 2].

При этом устойчивая тенденция к увеличению числа случаев грибкового кератита за последние десятилетия подтверждается исследователями по всему миру [3].

Согласно мировым исследованиям существует зависимость частоты выявления и состава возбудителей грибковых кератитов от географического расположения страны [4]. В метаанализе K. Ahmadikia et al. [5] в структуре инфекционных кератитов грибковая этиология чаще выявляется в Парагвае (50,6%), Эфиопии (45,1%), Шри-Ланке (39,39%), высокую долю наблюдали в Бангладеш, Гане, Ираке, Иране. В значительной степени грибковому кератиту подвержены жители Китая, где в исследовании частоту выяв-

ления грибковой этиологии кератита оценивали как 15 на 100 000 населения [5–7].

В то же время в более северных регионах и развитых странах процент встречаемости данной патологии ниже. Исследование из Мельбурна выявило 56 случаев за 8 лет, из Северной Ирландии — 42 случая за 6 лет, в Нью-Йорке — 61 случай за 16 лет [8–10]. Предполагается, что подобная разница может быть обусловлена такими факторами, как климат, средний возраст населения, пол, географические и социально-экономические условия [11].

Цель исследования: описать клинический и микробиологический спектр грибкового кератита за последние 8 лет в трех крупных офтальмологических стационарах г. Санкт-Петербурга.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Было проведено ретроспективное исследование 64 историй болезни пациентов, из них 38 женщин и 26 мужчин (59,4 и 40,6% соответственно), с диагнозом предполагаемого либо подтвержденного культурально или инструментально грибкового кератита. Пациенты проходили лечение в трех крупных офтальмологических центрах Санкт-Петербурга: ГБУЗ «ГМПБ № 2», СПб ГБУЗ «Городская Мариинская больница», филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России в период с 2015 по 2023 г.

Оценивали количество пациентов, их пол и возраст, особенности анамнеза: срок от начала симптомов до госпитализации, наличие факторов риска и фоновых заболеваний. Помимо стандартных методов офтальмологиче-

ского обследования, в том числе измерения максимальной остроты зрения при поступлении и выписке, пальпаторного измерения внутриглазного давления, проводили инструментальную диагностику: оптическую когерентную томографию роговицы, послойное конфокальное сканирование при помощи Гейдельбергского ретинального томографа (Heidelberg retina tomography — HRT II) с использованием модуля Rostock (Heidelberg, Германия). С их помощью оценивали морфологические характеристики, такие как очаг инфильтрированной ткани в наиболее широкой части (мм), зона его расположения и глубина, а также наличие осложнений.

Проводили лабораторную диагностику (микроскопия, культуральное исследование материала соскоба роговицы) с последующей идентификацией возбудителя до рода при возможности. Соскобы из язвы выполняли в асептических условиях при помощи круглого ножа-расслаивателя под контролем зрения через операционный микроскоп. Полученный биологический материал был инокулирован в агаризованную и жидкую питательную среду Сабуро. Микроскопическое и культуральное исследование биологического материала на протяжении многих лет проводится сотрудниками НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России — одного из ведущих научно-практических учреждений России в этой области.

Помимо этого, оценивали применяемые методы консервативного лечения: инстилляций растворов противогрибковых препаратов и антисептиков, и хирургического лечения: биологическое покрытие роговицы, сквозную кератопластику, промывание передней камеры глаза раствором антимикотиков, временную блефарорафию и кросслинкинг роговичного коллагена, а также результаты лечения.

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью стандартного пакета программы Microsoft Office Excel 2016 с использованием методов описательной статистики с указанием данных в абсолютных значениях и в процентных долях.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Всего за 8 лет было госпитализировано и пролечено 64 пациента с предполагаемым либо подтвержденным диагнозом грибкового кератита. Из общего количества пациентов у 10 в последующем наблюдали рецидив. В 2 случаях имел место двусторонний характер поражения. Наибольшее количество за исследуемый период поступило в СПб ГБУЗ «Городская многопрофильная больница № 2» — 43 (67,1%) пациента, в СПб филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России и в СПб ГБУЗ «Городская Мариинская больница» поступили 14 (21,9%) и 7 (11%) пациентов соответственно. Наиболее часто грибковым кератитам была подвержена возрастная группа от 30 до 49 лет (суммарно 32 (50%) пациента) (рис. 1). В целом возраст пациентов находился в диапазоне от 7 до 88 лет. Срок от начала симптомов до поступления в стационар чаще всего составлял 1 мес. и более (20 случаев — 30,3%) (рис. 2).

Среди наиболее частых факторов риска (рис. 3) были такие, как: травма глаза (15 случаев — 24,2%), и нарушение правил ношения мягких контактных линз (9 случаев — 13,6%). Помимо них были отмечены: осложнения после перенесенных операций на глазах, присоеди-

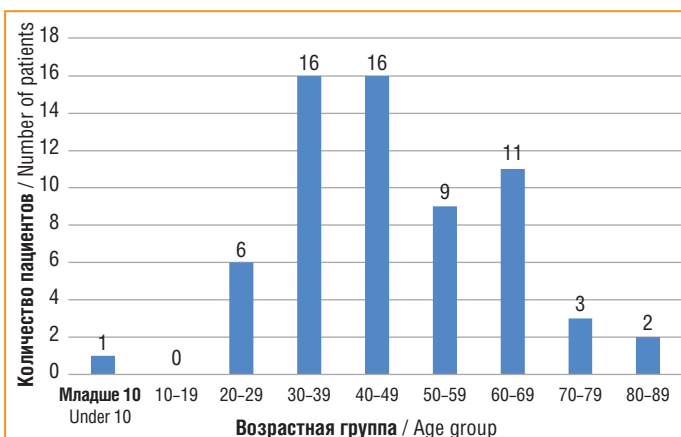


Рис. 1. Распределение пациентов по возрастным группам
Fig. 1. Patient distribution by age groups

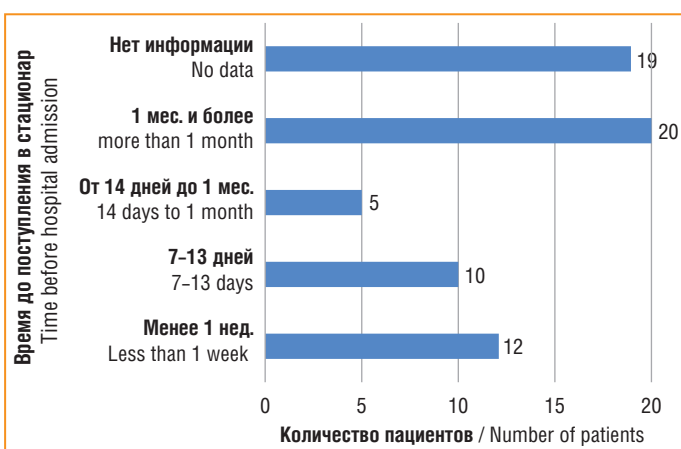


Рис. 2. Распределение пациентов в зависимости от времени, прошедшего с начала симптомов до поступления в стационар
Fig. 2. Patient distribution depending on the time elapsed from the onset of symptoms to the hospital admission

ние грибковой инфекции к уже текущему инфекционному кератиту, нарушение правил использования ортокератологических линз. В ряде случаев у пациентов присутствовали фоновые местные и системные заболевания, такие как: сахарный диабет (СД), глаукома, аутоиммунные заболевания, болезни ЛОР-органов, инфекция вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) и онкологические заболевания.

Наиболее часто встречаемая максимальная острота зрения при поступлении (рис. 4) была на уровне от правильной проекции света до 0,02 (28 случаев — 42,4%). Внутриглазное давление при поступлении измеряли пальпаторно. В большинстве случаев (45 случаев — 68,2%) оно было в пределах нормы, гипертензия и гипотензия наблюдались в 9 (13,6%) и 4 (6%) случаях соответственно.

Наиболее частыми морфологическими характеристиками очага инфильтрации ткани роговицы при поступлении были: расположение в оптической зоне (37,9%), размеры в наиболее широкой части от 3 до 6 мм (37,9%), глубиной до глубоких слоев стромы (30,3%) (рис. 5).

Были выявлены такие осложнения, как язва роговицы (54,5%), перфорация роговицы (6%), эндофтальмит (4,5%). Почти в трети (37,9%) случаев в передней камере наблюдали гипопион.

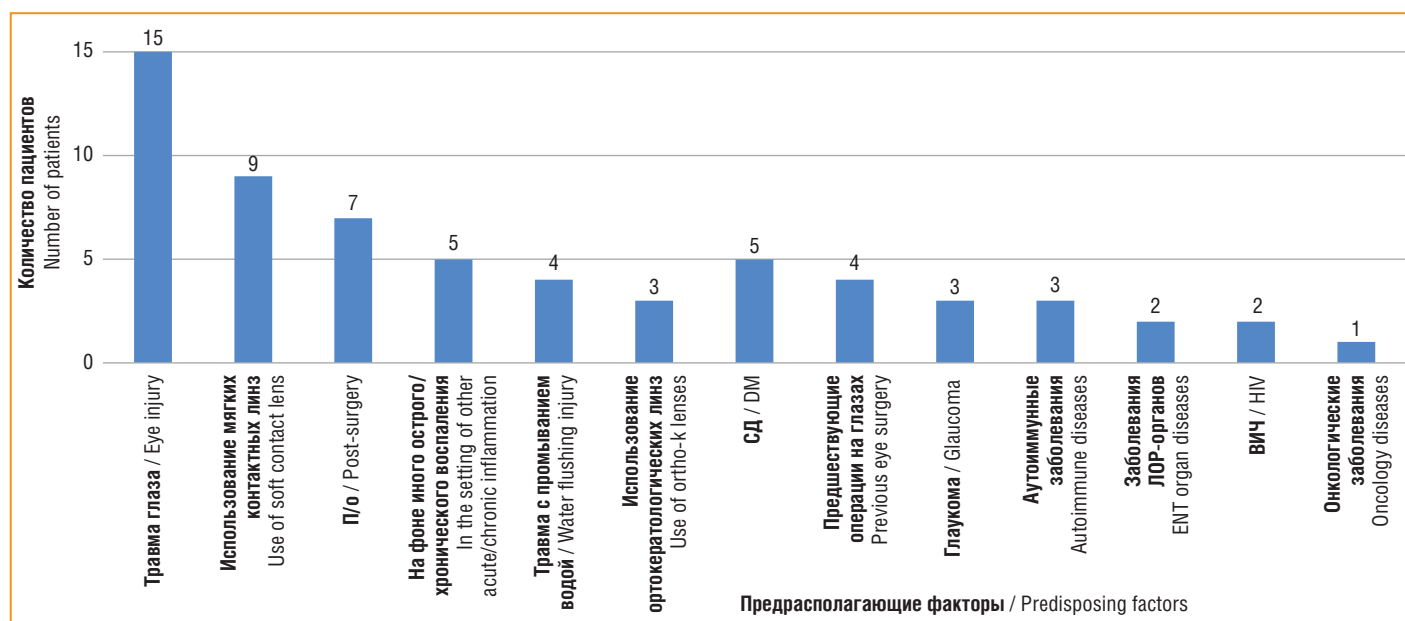


Рис. 3. Количество пациентов, имеющих определенные predisposing факторы и фоновые местные и системные заболевания

Fig. 3. Number of patients with certain predisposing factors and underlying topical and systemic diseases

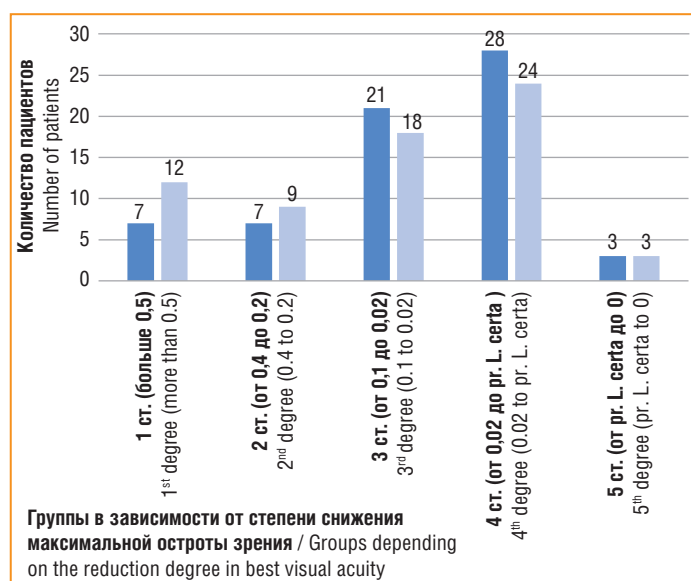


Рис. 4. Распределение пациентов по группам в зависимости от максимальной остроты зрения при поступлении и в день выписки. Острота зрения при поступлении — темные столбцы, острота зрения при выписке — светлые столбцы

Fig. 4. Patient distribution depending on the best visual acuity at admission and on the day of discharge. Visual acuity at admission (dark columns), visual acuity at discharge (light columns)

Методами подтверждения грибкового возбудителя в 27,3% случаев было культуральное исследование, в 19,7% — микроскопия, в 16,7% — конфокальное сканирование роговицы. В ряде случаев обнаружить возбудителя удавалось при помощи одного из исследований, в то время как другие давали ложноотрицательный результат. Наименьшее количество ложноотрицательных результатов дало культуральное исследование (21,7%) и конфокальное сканирование роговицы (21,4%), наибольшее — микроскопия (27,8%).

В случаях, когда удавалось идентифицировать возбудителей, 12 (57,4%) из них относились к мицелиальным грибам, 9 (42,6%) — к дрожжевым. Среди отдельных представителей были встречены: *Candida* spp. (9 случаев), *Fusarium* spp. (5 случаев), *Aspergillus* spp. (2 случая), а также *Penicillium* spp., *Lichtheimia* spp., *Acremonium* spp., *Scedosporium apiospermum*, *Paecilomyces lilacinum* (по 1 случаю). Среди сопутствующей биоты чаще всего встречали ассоциацию с микроорганизмами рода *Acanthamoeba* (25,8%).

В качестве этиотропной терапии чаще всего применяли следующие препараты: хлоргексидина биглюконат (37,9%), флуконазол (22,8%), вориконазол (19,7%), амфотерицин В (10,6%), а также метронидазол и пропамидин (бролен) (по 2%). В качестве хирургического пособия применяли биологическое покрытие роговицы (24,2%), сквозную кератопластику (15,1%), промывание передней камеры глаза раствором антимикотиков (12,1%), временную блефарорафию (12,1%) и кросслинкинг роговичного коллагена (3%).

Максимальная острота зрения при выписке чаще всего была на уровне от 0,02 до правильной проекции света, однако количество пациентов в пределах данного диапазона было меньше, чем при поступлении (24 случая — 36,3%) (рис. 4).

ОБСУЖДЕНИЕ

Количество и характеристика пациентов в Российской Федерации

Отсутствие обширных данных не позволяет точно определить частоту грибкового кератита у населения, однако отчетливо наблюдается тенденция к ее увеличению. В 1965 г. при анализе медицинских отчетов за 35 лет было обнаружено лишь 2 верифицированных грибковых кератита [12], в то время как за 2 года, с августа 2018 г. по январь 2020 г., в офтальмологической больнице Республики Татарстан были приняты на лечение 12 пациентов со стромаль-

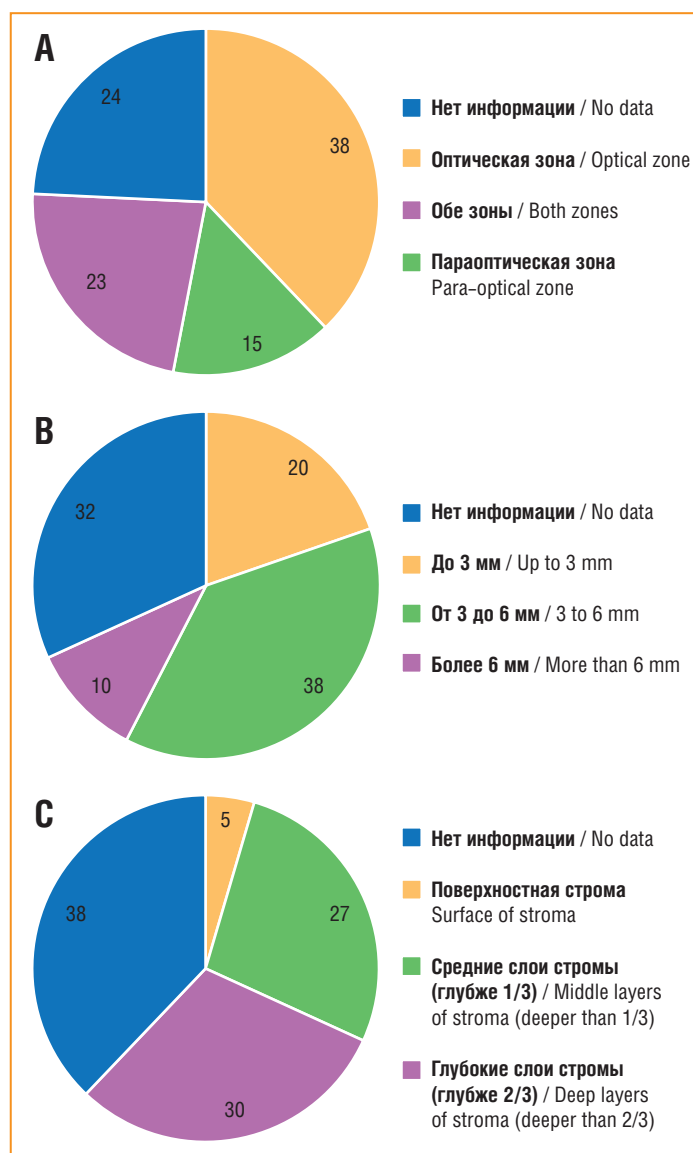


Рис. 5. Распределение пациентов на группы в зависимости от расположения (А), размеров (В) и глубины (С) очага инфильтрации

Fig. 5. Patient distribution depending on the site (A), size (B) and depth (C) of the infiltration focus

ным кератитом грибковой этиологии [13]. В.В. Сомовой и соавт. [14] в ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России был проведен комплексный ретроспективный анализ 228 пациентов с разнообразными воспалительными заболеваниями глаз, результаты которого показали наличие грибковых возбудителей в 56 (24,6%) случаях. В исследовании Е.М. Свистуновой и соавт. [15] при анализе этиологического спектра всех инфекционных кератитов за период с 2013 по 2019 г. грибковые возбудители были найдены в 26% случаев.

Таким образом, с учетом данных, полученных в нашем исследовании, г. Санкт-Петербург соответствует промежуточным значениям, описанным К. Ahmadikia et al. [5] для таких стран, как Египет (24,70%), Пакистан (24,49%) и Ирак (19,70%), что, однако, значительно ниже, чем показатели таких тропических развивающихся стран, как Парагвай (50,06%) и Эфиопия (45,10%), но выше стран с высоким уровнем урбанизации, таким как Англия (2,37%), Швейцария (2,64%) и др. [5]. Преобладание пациентов возраст-

ной группы от 30 до 50 лет согласуется с исследованиями W. Zbiba et al. [11], Basak et al. [16] и Srinivasan et al. [17], Tan et al. [1], однако отличается соотношение пациентов мужского и женского пола, так как в перечисленных исследованиях пациенты в большинстве случаев мужчины.

ВРЕМЯ ОТ НАЧАЛА ВОСПАЛЕНИЯ ДО ПОСТУПЛЕНИЯ В СТАЦИОНАР

Многие исследователи отмечают, что причиной несвоевременного начала специфической противогрибковой терапии является позднее обращение пациентов, что может быть результатом неспецифических ранних симптомов грибкового кератита и низкой настороженности специалистов в его отношении [4, 9, 13]. Так, Ю.С. Астахов и соавт. [18] отмечают, что такие ранние симптомы, как подострое начало, светобоязнь, слезотечение, чувство инородного тела, частые для грибкового кератита, могут напоминать бактериальное и вирусное воспаление, которые более распространены. В связи с этим на амбулаторном этапе пациенты могут длительное время получать антибактериальное и противовирусное лечение, не отмечая при этом улучшения. Обратная картина наблюдается в странах, где всегда сохраняется высокая настороженность. Так, в исследовании из Индии, занимающей одно из лидирующих мест по частоте выявления грибковых возбудителей, 91% пациентов поступал в стационар в срок до 1 мес. после начала симптомов [6]. В нашем исследовании было установлено, что около трети (30,3%) пациентов поступали в стационар более чем через 1 мес. после начала симптомов, что могло стать причиной относительно низкой эффективности лечения.

ПРЕДРАСПОЛАГАЮЩИЕ ФАКТОРЫ

Известно, что грибковые клетки не проникают через неповрежденный эпителий. Факторами, которые чаще всего обуславливают проникновение грибковых возбудителей в строму роговицы, являются травма глаза предметами растительного или природного происхождения, в том числе с промыванием глаза водопроводной водой, а также использование контактной коррекции. Первое в большей степени характерно для регионов с развитой сельскохозяйственной деятельностью, а также для сельских местностей и регионов с низким уровнем дохода. Второе — напротив, для развитых стран с высоким уровнем урбанизации [6, 16, 19, 20]. В исследовании из Ирландии S. Farrell et al. [9] приводят следующие данные по факторам риска грибкового кератита: предшествующее заболевание глазной поверхности, в том числе с длительным использованием антибиотиков и топических кортикостероидов — 43%, использование контактных линз — 33%, травма роговицы — 19%.

В нашем исследовании травма глаза (22,8%), в том числе с промыванием водопроводной водой (6%), как причина начала воспаления незначительно превышала по частоте встречаемости такой фактор, как нарушение правил использования контактной коррекции (18,1%), что может быть связано с тем, что стационары Санкт-Петербурга принимают пациентов как из города, так и из малых населенных пунктов и сельской местности Северо-Западного федерального округа.

Это отличает наши результаты от тех, которые были представлены А.Н. Самойловым и соавт. [13] по результатам анализа клинических наблюдений за 2 года в офтальмологической больнице Республики Татарстан. В указан-

ной работе все 12 наблюдений грибкового кератита были выявлены у городских жителей и связаны с нарушением правил использования контактной коррекции.

Безопасность применения жестких ночных (ортокератологических) линз по сравнению с мягкими линзами в отношении развития грибкового кератита остается спорным вопросом. S. Tuli et al. [21] в обзоре, посвященном этиологическому спектру инфекционных кератитов, ассоциированных с ношением мягких контактных линз, отмечают, что частота грибковой этиологии увеличилась с 5% в 1980-х до 52% в 2000-х годах. В то время как систематический обзор от 2017 г. [22], посвященный кератитам, возникшим после использования ортокератологических линз, выявил грибковую этиологию лишь в 1,2% случаев. Указанные данные соотносятся с результатами нашего исследования, где соотношение мягких контактных и ортокератологических линз с этиологией кератита составляло 13,6 и 4,5% соответственно. В ряде исследований указывают на важность хронических фоновых состояний, таких как СД, предшествующие глазные операции, глаукома, онкологические заболевания, заболевания ЛОР-органов, системные заболевания соединительной ткани и другие, которые были выявлены и у наших пациентов [16, 23].

ОБЪЕКТИВНЫЕ ДАННЫЕ ПРИ ПОСТУПЛЕНИИ

Половина наших пациентов при поступлении имели остроту зрения 0,02 н/к и менее. Подобная тенденция к позднему обращению, когда у пациента уже отсутствует предметное зрение, согласуется с исследованием J. Mascarenhas et al. [24], где среднюю максимальную остроту зрения по системе logMAR (Logarithm of the Minimum Angle of Resolution) оценивали в 1,18 (менее 0,08 по таблице Головина — Сивцева). В той же работе отражена и наиболее часто встречаемая величина очага инфильтрации роговицы, составлявшая 4,6 мм, и глубина до глубоких слоев стромы, что также сходно с нашими результатами.

Появление гипопиона считается одним из предикторов плохого исхода кератита. В исследовании J. Mascarenhas et al. [24] гипопион встречался в 42% случаев, в нашей работе — в 37,9% случаев, что, однако, было больше, чем в исследовании L.J. Keay et al. [23] (20 — 20,8%), исследовавшей исключительно случаи, ассоциированные с контактной коррекцией.

Ассоциация низкой остроты зрения при поступлении, глубокого поражения роговицы и высокого уровня осложнений с поздним обращением пациентов в стационар также может быть связана с неспецифическим характером воспаления на ранних этапах лечения, что подтверждает мнение, высказанное Ю.С. Астаховым и соавт. [18].

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ОТДЕЛЬНЫХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Конфокальное сканирование роговицы *in vivo* при помощи аппарата HRT II — относительно новый и высокоточный метод, который по сравнению с методами лабораторной диагностики является более быстрым при схожей эффективности. По данным метаанализа S. Moshtaghion et al. [25], его чувствительность и специфичность для выявления грибковых возбудителей могут составлять 88 и 85% соответственно. Исходя из результатов подсчета ложноотрицательных результатов исследования можно судить о том, что наши данные соответствуют перечисленным.

Важную роль в определении этиологии кератита в нашем исследовании имело лабораторное (культуральное и микроскопическое) исследование соскобов с роговицы. Но несмотря на то, что оно было проведено в большинстве случаев, рост грибковых возбудителей, даже при типичной клинической картине и хорошем ответе на местную и системную противогрибковую терапию, наблюдался в малом количестве случаев. Схожую проблему отмечали и ранее в исследованиях Tan et al. [1], W. Zbiba et al. [11], она может быть связана с такими причинами, как малое количество биологического материала, проведение соскоба после начала противогрибковой терапии, а также недостаточное время, предусмотренное в лаборатории на рост культуры, так как известно, что некоторые виды грибов могут давать отчетливый рост лишь спустя несколько недель после посева на специфические среды.

В работе L.J. Keay et al. [23] число ложноотрицательных результатов для микроскопии соскоба составляет 60,4%, для культурального исследования — 15,6%. Похожее соотношение, но в меньшей степени, мы наблюдали и в нашем исследовании.

Данный факт подтверждает важность комплексной диагностики резистентного кератита неясной этиологии, включающей повторные соскобы с обязательным микроскопическим и культуральным исследованием на специфических средах в течение длительного времени и обязательной ранней оценкой чувствительности к антимикотическим препаратам, а также проведение конфокальной микроскопии на аппарате HRT.

СОСТАВ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ

Доказано, что более 105 видов грибов могут быть идентифицированы как возбудители кератомикоза, и этот список постоянно пополняется [5]. В нашем исследовании было выявлено преобладание нитчатых грибов над дрожжевыми, что больше соотносится с результатами исследований в тропических странах [5, 11, 16], чем в странах Европы и США [23]. Распространенность отдельных видов с преобладанием рода *Candida* среди дрожжевых и *Fusarium*, *Aspergillus* среди нитчатых грибов соответствует общемировым [1, 5, 16] и российским [13] тенденциям.

Интересной особенностью оказалась частая микробная ассоциация с акантамебой. Ранее в работе A. Raghavan et al. [26] было выявлено, что акантамеба может в 40% случаев образовывать коинфекцию с грибами и в 5% образовывать тройной комплекс с грибами и бактериями. Этот аспект имеет особое клиническое значение, так как многие смежные клинические признаки, например кольцевидный глубокий инфильтрат с неровными контурами, неподдающийся лечению, схожие данные анамнеза в отношении травмы или использования контактной коррекции, могут натолкнуть клинициста на мысль об одном определенном возбудителе, в связи с чем будет недооценена возможность полимикробного компонента и отсрочен момент старта эффективной терапии. Также закономерен и обратный тезис о том, что при выявлении акантамебного кератита следует сохранять настороженность в отношении сопутствующей грибковой биоты.

ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ

В отношении наиболее эффективных препаратов первой линии сведения разных авторов противоречивы. В странах, где доступен препарат натамицин в глазной фор-

ме, для местного лечения может быть выбран либо он, либо вориконазол. В исследовании S.Z. Tan et al. [3] оба препарата показали высокую эффективность против большинства возбудителей в условиях *in vitro*.

При отсутствии натамицина в качестве альтернативы для местной терапии часто могут применяться иные препараты широкого спектра действия, такие как амфотерицин В, антисептики из группы бигуанидов (в том числе хлоргексидин) и др. [4, 9].

На российском рынке официальная офтальмологическая форма препарата натамицин недоступна, в связи с чем в нашем исследовании на первое место по применению вышли альтернативные препараты в режиме off-label, в первую очередь хлоргексидин и флуконазол, так как они являются наиболее распространенными и экономически доступными. Преимуществом бигуанидов также является их активность против акантамеб, которые часто встречаются в составе микст-инфекции при грибковом кератите. Реже применяются вориконазол и амфотерицин В, что может быть связано с их меньшей доступностью. Результаты нашего исследования подтверждают актуальность перечисленных препаратов, в особенности водного раствора хлоргексидина биглюконата 0,02%, который был применен в 37,9% случаев, что согласуется с данными А.Н. Самойлова и соавт. [13], у которых упоминается применение хлоргексидина в комплексе с различными противогрибковыми средствами во всех 12 случаях подтвержденного грибкового кератита.

Однако даже при адекватной медикаментозной терапии существует высокий риск неэффективности консервативного лечения. Н.И. Давлетшина и соавт. [4] отмечают следующие причины: плохая биодоступность в связи с низкой проникающей способностью противогрибковых препаратов в глубокие слои роговицы, низкая чувствительность возбудителей и высокая токсичность лекарств (в особенности амфотерицина В и хлоргексидина). В нашем исследовании, несмотря на местную и общую противогрибковую терапию, в ряде случаев для полноценной санации пришлось прибегнуть к сквозной кератопластике с лечебной целью, что согласуется со сторонними исследованиями, в которых доля сквозной кератопластики у пациентов с грибковым кератитом составляла от 15 до 27% [9]. В ряде случаев неэффективность лечения была обусловлена попыткой лечения кератитов, вызванных нитчатыми грибковыми возбудителями, препаратом флуконазол, к которому у них чаще всего присутствует устойчивость, что говорит о важности дифференциального подхода к выбору антимикотической терапии дрожжевых и нитчатых грибов.

Актуальность хирургических методов лечения грибковых кератитов была отмечена многими авторами на Всероссийской научно-практической онлайн-конференции «Грибковые поражения глаз», организованной по инициативе Калужского филиала ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России под эгидой Общества офтальмологов России. Так, Е.В. Скрыбина [27] в своем докладе сделала вывод о целесообразности раннего агрессивного начала терапии при любой экссудации в передней камере в виде введения туда противогрибкового средства и проведения лазерной абляции инфильтрата. А.В. Терещенко и соавт. [28], в свою очередь, обратили внимание на то, что решение о проведении кератопластики при язве роговицы грибко-

вой этиологии должно приниматься при прогрессирующем поражении роговицы более чем на 50% ее толщины.

В результате лечения у части пациентов удалось добиться улучшения максимальной корригированной остроты зрения, однако большинство пациентов все равно имели максимально корригируемую остроту зрения в диапазоне от 0,01 до правильной проекции света. Такие неудовлетворительные результаты коррелируют с данными S. Farrell et al. [9], в исследовании которых средняя острота зрения по LogMAR составила 0,89, несмотря на интенсивное противогрибковое и хирургическое лечение.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Даже в условиях современных высокоспециализированных офтальмологических стационаров у многих пациентов отмечаются тяжелые исходы грибкового кератита, что может быть связано со сложностью диагностики и поздним обращением большинства пациентов, наличием факторов риска и отсутствием широко доступных специфических офтальмологических противогрибковых препаратов. Необходимо продолжать разработки методов ранней диагностики и быстрого эффективного консервативного и хирургического лечения грибковых кератитов.

Литература / References

1. Ung L., Bispo P.J.M., Shanbhag S.S. et al. The persistent dilemma of microbial keratitis: Global burden, diagnosis, and antimicrobial resistance. *Surv Ophthalmol.* 2019;64(3):255–271. DOI: 10.1016/j.survophthal.2018.12.003
2. Brown L., Leck A.K., Gichangi M. et al. The global incidence and diagnosis of fungal keratitis. *Lancet Infect Dis.* 2021;21(3):e49–e57. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30448-5
3. Tan S.Z., Walkden A., Au L. et al. Twelve-year analysis of microbial keratitis trends at a UK tertiary hospital. *Eye (Lond).* 2017;31(8):1229–1236. DOI: 10.1038/eye.2017.55
4. Давлетшина Н.И., Самойлов А.Н. Эпидемиология и методы лечения грибковых кератитов. *Вестник офтальмологии.* 2020;136(4):138–145. DOI: 10.17116/oftalma2020136041138
5. Davletshina N.I., Samoylov A.N. Epidemiology and treatment of fungal keratitis. *Russian Annals of Ophthalmology.* 2020;136(4):138–145 (in Russ.). DOI: 10.17116/oftalma2020136041138
6. Ahmadikia K., Aghaei Gharehbolagh S., Fallah B. et al. Distribution, Prevalence, and Causative Agents of Fungal Keratitis: A Systematic Review and Meta-Analysis (1990 to 2020). *Front Cell Infect Microbiol.* 2021;11:698780. DOI: 10.3389/fcimb.2021.698780
7. Gopinathan U., Sharma S., Garg P., Rao G.N. Review of epidemiological features, microbiological diagnosis and treatment outcome of microbial keratitis: experience of over a decade. *Indian J Ophthalmol.* 2009;57(4):273–279. DOI: 10.4103/0301-4738.53051
8. Cao J., Yang Y., Yang W. et al. Prevalence of infectious keratitis in Central China. *BMC Ophthalmol.* 2014;14:43. DOI: 10.1186/1471-2415-14-43
9. Bongomin F., Gago S., Oladele R.O. et al. Global and Multi-National Prevalence of Fungal Diseases-Estimate Precision. *J Fungi (Basel).* 2017;3(4):57. DOI: 10.3390/jof3040057
10. Farrell S., McElnea E., Moran S. et al. Fungal keratitis in the Republic of Ireland. *Eye (Lond).* 2017;10:1427–1434. DOI: 10.1038/eye.2017.82
11. Bhartiya P., Daniell M., Constantinou M. et al. Fungal keratitis in Melbourne. *Clin Exp Ophthalmol.* 2007;35:124–130. DOI: 10.1111/j.1442-9071.2006.01405
12. Zbiba W., Baba A., Bouayed E. et al. A 5-year retrospective review of fungal keratitis in the region of Cap Bon. *J Fr Ophthalmol.* 2016;39(10):843–848. DOI: 10.1016/j.jfo.2016.09.006
13. Ариевич А.М., Степанисцева З.Г. Кандидозы и другие микозы как осложнение антибиотикотерапии. М.: Медицина; 1965.
14. Ариевич А.М., Степанисцева З.Г. Candidiasis and other mycoses as a complication of antibiotic therapy. М.: Medicine; 1965 (in Russ.).
15. Самойлов А.Н., Давлетшина Н.И. Анализ этиологии и антимикробной чувствительности возбудителей грибковых кератитов в серии клинических случаев. *Офтальмохирургия.* 2020;1:71–76. DOI: 10.25276/0235-4160-2020-1-71-76
16. Samoilov A.N., Davletshina N.I. Analysis of the etiology and antimicrobial sensitivity of pathogens causing fungal keratitis in a series of clinical cases. *Ophthalmosurgery.* 2020;1:71–76 (in Russ.). DOI: 10.25276/0235-4160-2020-1-71-76
17. Сомова В.В., Новицкая И.В. Аспергиллезная инфекция в структуре воспалительных заболеваний глаз. *Современные технологии в офтальмологии.* 2020;4(35):200–201. DOI: 10.25276/2312-4911-2020-4-200-201
18. Somova V.V., Novitskaya I.V. Aspergillus infection in the structure of inflammatory eye diseases. *Modern technologies in ophthalmology.* 2020;4(35):200–201 (in Russ.). DOI: 10.25276/2312-4911-2020-4-200-201

15. Свистунова Е.М., Борзова Ю.В., Богомолова Т.С. и др. Этиология кератитов в Санкт-Петербурге. *Проблемы медицинской микологии*. 2020;22(3):125. Svistunova E.M., Borzova Y.V., Bogomolova T.S. et al. Etiology of keratitis in St. Petersburg. *Problems of Medical Mycology*. 2020;22(3):125 (in Russ.).
16. Basak S.K., Basak S. et al. Epidemiological and microbiological diagnosis of suppurative keratitis in Gangetic West Bengal, Eastern India. *Indian J Ophthalmol*. 2005;53:17–22. DOI: 10.4103/0301-4738.15280
17. Srinivasan M., Gonzales C.A., George C. et al. Epidemiology and aetiological diagnosis of corneal ulceration in Madurai, south India. *Br J Ophthalmol*. 1997;81:965–971. DOI: 10.1136/bjo.81.11.965
18. Астахов Ю.С., Скрыбина Е.В., Коненкова Я.С. и др. Диагностика и лечение грибковых кератитов. *Офтальмологические ведомости*. 2013;6(2):75–80. DOI: 10.17816/OV2013275-80
19. Astakhov Yu.S., Skryabina E.V., Konenkov Ya.S. et al. Mycotic keratitis diagnosis and treatment. *Ophthalmology Reports*. 2013;6(2):75–80 (in Russ.). DOI: 10.17816/OV2013275-80
20. Acharya Y., Acharya B., Karki P. Fungal keratitis: study of increasing trend and common determinants. *Nepal J Epidemiol*. 2017;7(2):685–693. DOI: 10.3126/nje.v7i2.17975
21. Tuli S.S. Fungal keratitis. *Clin Ophthalmol*. 2011;5:275–279. DOI: 10.2147/OPHTN.S10819
22. Tuli S.S., Iyer S.A., Driebe W.T.Jr. Fungal keratitis and contact lenses: an old enemy unrecognized or a new nemesis on the block? *Eye Contact Lens*. 2007;33(6 Pt 2):415–417; discussion 424–425. DOI: 10.1097/ICL.0b013e318157e999
23. Kam K.W., Yung W., Li G.K.H. et al. Infectious keratitis and orthokeratology lens use: a systematic review. *Infection*. 2017;45(6):727–735. DOI: 10.1007/s15010-017-1023-2.
24. Keay L.J., Gower E.W., Iovieno A. et al. Clinical and microbiological characteristics of fungal keratitis in the United States, 2001–2007: a multicenter study. *Ophthalmology*. 2011;118:920–926. DOI: 10.1016/j.ophtha.2010.09.011
25. Mascarenhas J., Lalitha P., Prajna N.V. et al. Acanthamoeba, fungal, and bacterial keratitis: a comparison of risk factors and clinical features. *Am J Ophthalmol*. 2014;157(1):56–62. DOI: 10.1016/j.ajo.2013.08.032
26. Moshtaghion S.M., Abolhosseini M., Yaseri M. et al. Diagnostic accuracy of confocal scan in detecting acanthamoeba keratitis and fungal keratitis: a systematic review and meta-analysis. *Int Ophthalmol*. 2023;43(8):3011–3022. DOI: 10.1007/s10792-023-02689-z
27. Vemuganti G.K., Garg P., Gopinathan U. et al. Evaluation of agent and host factors in progression of mycotic keratitis: a histologic and microbiologic study of 167 corneal buttons. *Ophthalmology*. 2002;109:1538–1546. DOI: 10.1016/s0161-6420(02)01088-6
28. Скрыбина Е.В., Астахов Ю.С., Мальцев Д.С. и др. Микотические инфекции глаза: этиология и особенности лечения. *Современные технологии в офтальмологии*. 2021;4(39):5–8. DOI: 10.25276/2312-4911-2021-4-5-8
29. Skryabina E.V., Astakhov Yu.S., Maltsev D.S. et al. Mycotic eye infections: etiology and treatment features. *Modern technologies in ophthalmology*. 2021;4(39):5–8 (in Russ.). DOI: 10.25276/2312-4911-2021-4-5-8
30. Терещенко А.В., Демьянченко С.К., Ильина Ю.Л. и др. Сквозная кератопластика при язве роговицы грибковой этиологии: успехи и неудачи. *Современные технологии в офтальмологии*. 2021;4(39):31–33. DOI: 10.25276/2312-4911-2021-4-31-33
31. Tereshchenko A.V., Demyanchenko S.K. et al. Penetrating keratoplasty for corneal ulcer of fungal etiology: successes and failures. *Modern technologies in ophthalmology*. 2021;4(39):31–33 (in Russ.). DOI: 10.25276/2312-4911-2021-4-31-33

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Бойко Эрнест Витальевич — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой офтальмологии ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России; 191015, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; директор СПб филиала ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России; 192283, г. Санкт-Петербург, ул. Ярослава Гашека, д. 21; ORCID iD 0000-0002-7413-7478

Щемеров Николай Васильевич — аспирант кафедры офтальмологии ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России; 191015, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; ORCID iD 0000-0002-9874-6665

Васильева Наталья Всеволодовна — д.б.н., профессор, директор НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России; 194291, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Сантьяго-де-Куба, д. 1/28; ORCID iD 0000-0003-3693-5468

Скрыбина Елена Владимировна — врач-офтальмолог высшей категории СПб ГБУЗ «Городская многопрофильная больница № 2»; 194354, Россия, г. Санкт-Петербург, Учебный пер., д. 5; ORCID iD 0009-0003-4912-8777

Касымов Фарход Олимджанович — к.м.н., доцент кафедры офтальмологии ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России; 191015, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; ORCID iD 0009-0004-4368-143X

Богомолова Татьяна Сергеевна — к.б.н., заведующая научно-исследовательской лабораторией микологического мониторинга и биологии НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России; 194291, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Сантьяго-де-Куба, д. 1/28; ORCID iD 0000-0002-2450-687X

Босак Илья Алексеевич — к.м.н., старший научный сотрудник НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России; 194291, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Сантьяго-де-Куба, д. 1/28; ORCID iD 0000-0002-0193-9103

Попов Владимир Юрьевич — к.м.н., заведующий офтальмологическим отделением СПб ГБУЗ «Городская Мариинская больница»; 191014, Россия, г. Санкт-Петербург, Литейный пр., д. 56; ORCID iD 0000-0001-9029-234X

Титов Алексей Валерьевич — заведующий отделением рефракционной лазерной хирургии и патологии роговицы СПб филиала ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России; 192283, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Ярослава Гашека, д. 21.

Трунин Евгений Михайлович — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой оперативной и клинической хирургии с топографической анатомией им. С.А. Симбирцева ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России; 191015, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; ORCID iD 0000-0002-2452-0321

Татаркин Владислав Владимирович — к.м.н., доцент кафедры оперативной и клинической хирургии с топографической анатомией им. С.А. Симбирцева ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России; 191015, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; ORCID iD 0000-0002-9599-3935

Жумабек Даурен Ермекович — клинический ординатор 1-го года кафедры глазных болезней МИ Российского университета дружбы народов; 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; ORCID iD 0000-0001-7298-3999

Зейбель Эмма — клинический ординатор 2-го года кафедры офтальмологии ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России; 191015, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; ORCID iD 0009-0004-7754-7976

Сидина Анастасия Сергеевна — студентка 6-го курса лечебного факультета ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России; 191015, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; ORCID iD 0009-0000-7720-7737

Томазова Вероника Сергеевна — студентка 4-го курса лечебного факультета ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России; 191015, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; ORCID iD 0009-0007-9672-8010

Контактная информация: Щемеров Николай Васильевич, e-mail: shemerovvv@gmail.com

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

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 21.04.2025.

Поступила после рецензирования 15.05.2025.

Принята в печать 09.06.2025.

ABOUT THE AUTHORS:

Ernest V. Boyko — Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Ophthalmology, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University; 41, Kirochnaya str., St. Petersburg, 191015, Russian Federation; Director of the St. Petersburg Branch of S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution; 21, Yaroslav Hashek str., St. Petersburg, 192283, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-7413-7478

Nikolay V. Shchemerov — postgraduate student at the Department of Ophthalmology, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University; 41, Kirochnaya str., St. Petersburg, 191015, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-9874-6665

Natalia V. Vasilyeva — Dr. Sc. (Bio.), Professor, Director of the P.N. Kashkin Research Institute of Medical Mycology, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University; 1/28, Santiago-de-Cuba str., St. Petersburg, 194291, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-3693-5468

Elena V. Scriabina — ophthalmologist of the highest category, St. Petersburg City Multidisciplinary Hospital No. 2; 5, Uchebny Lane, St. Petersburg, 194354, Russian Federation; ORCID iD 0009-0003-4912-8777

Farkhod O. Kasymov — C. Sc. (Med.), Associate Professor of the Department of Ophthalmology, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University; 41, Kirochnaya str., St. Petersburg, 191015, Russian Federation; ORCID iD 0009-0004-4368-143X

Tatiana S. Bogomolova — C. Sc. (Bio.), Head of the Scientific Research Laboratory of Mycological Monitoring and Biology, P.N. Kashkin Research Institute of Medical Mycology, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University; 1/28, Santiago-de-Cuba str., St. Petersburg, 194291, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-2450-687X

Ilya A. Bosak — C. Sc. (Med.), Senior Researcher at the P.N. Kashkin Research Institute of Medical Mycology, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University; 1/28, Santiago-de-Cuba str., St. Petersburg, 194291, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-0193-9103

Vladimir Yu. Popov — C. Sc. (Med.), Head of the Department of Ophthalmology, St. Petersburg City Mariinsky Hospital; 56, Liteyny Ave., St. Petersburg, 191014, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-9029-234X

Alexey V. Titov — Head of the Department of Refractive Laser Surgery and Corneal Pathology, St. Petersburg Branch of S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution; 21, Yaroslav Hashek str., St. Petersburg, 192283, Russian Federation.

Evgeny M. Trunin — Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Operative and Clinical Surgery with Topographic Anatomy named after S.A. Simbirtsev, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University; 41, Kirochnaya str., St. Petersburg, 191015, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-2452-0321

Vladislav V. Tatarkin — C. Sc. (Med.), Associate Professor of the Department of Operative and Clinical Surgery with Topographic Anatomy named after S.A. Simbirtsev, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University; 41, Kirochnaya str., St. Petersburg, 191015, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-9599-3935

Dauren E. Zhumabek — 1st-year Clinical Resident of the Department of Eye Diseases at the Medical Institute of RUDN University; 6, Miklukho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-7298-3999

Emma Zeibel — 2nd-year Clinical Resident of the Department of Ophthalmology, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University; 41, Kirochnaya str., St. Petersburg, 191015, Russian Federation; ORCID iD 0009-0004-7754-7976

Anastasia S. Sidina — 6th-year student at the Faculty of Medicine, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University; 41, Kirochnaya str., St. Petersburg, 191015, Russian Federation; ORCID iD 0009-0000-7720-7737

Veronika S. Tomazova — 4th-year student of the Faculty of Medicine, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University; 41, Kirochnaya str., St. Petersburg, 191015, Russian Federation; ORCID iD 0009-0007-9672-8010

Contact information: Nikolay V. Shchemerov, e-mail: shemerovvv@gmail.com

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

There is no conflict of interest.

Received 21.04.2025.

Revised 15.05.2025.

Accepted 09.06.2025.



КОМПЛЕКСНАЯ ЗАБОТА О ДЕТСКОМ ЗРЕНИИ НА 360°

3+



ДС МГ RU.001.П5333 от 19.07.2024,
RU.77.99.32.003.R.000656.03.24 от 21.03.2024



Лютеин, зеаксантин, антоцианы черники
для поддержания здоровья детских глаз



Таурин для дополнительной поддержки
зрения при высоких нагрузках



6 витаминов группы В
для поддержания нервных структур глаз



15

КОМПОНЕНТОВ
для поддержания здоровья
детских глаз

RUS-OPH-OCU-OCU-08-2024-5211

Реклама. ООО «Бауш Хелс». БАД к пище Окувайт® детский.

Противопоказания: индивидуальная непереносимость
компонентов продукта, нарушение углеводного обмена, сахарный
диабет, избыточная масса тела. Перед применением необходимо
проконсультироваться с врачом-педиатром.

БАД НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

DOI: 10.32364/2311-7729-2025-25-3-2

Применение пептидных биорегуляторов при переходной форме возрастной макулярной дегенерации (категории 2–3 AREDS)

А.Е. Егоров^{1,2}, К.С. Иванова²¹ГБУЗ МО «ПОКБ», ОСП № 4, Подольск, Российская Федерация²ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет), Москва, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить эффективность применения пептидных биорегуляторов на основе анализа функциональных и структурных показателей у пациентов с переходными формами возрастной макулярной дегенерации (ВМД) (категории 2–3 AREDS).

Материал и методы: проведено проспективное одноцентровое исследование с участием 34 пациентов (23 женщины, 11 мужчин) в возрасте 60–80 лет (медиана 68 лет) с «сухой» формой ВМД категории 2–3 AREDS и наличием «влажной» формы ВМД на парном глазу. Всем пациентам проведено 5 курсов лечения препаратом пептидных биорегуляторов (5 мг внутримышечно ежедневно в течение 10 дней) с интервалом 3–4 мес. Период наблюдения составил 19 мес. Оценивали максимально скорректированную остроту зрения (МКОЗ), контрастную чувствительность по шкале Пелли — Робсона, морфометрические параметры друз по данным оптической когерентной томографии.

Результаты исследования: статистически значимое улучшение МКОЗ с $0,61 \pm 0,10$ до $0,67 \pm 0,11$ ($p < 0,001$) наблюдалось у 79,4% пациентов. Контрастная чувствительность улучшилась с $147,6 \pm 17,2$ до $160,3 \pm 16,8$ ($p < 0,001$) у 76,5% пациентов. Значимый эффект проявился после 3–4 курсов терапии с максимальным улучшением к 5-му курсу. Положительная динамика структурных изменений (уменьшение размеров и/или количества друз) отмечена у 67,6% пациентов. Прогрессирования друзообразования не наблюдалось ни в одном случае. За период наблюдения не зафиксировано случаев трансформации «сухой» формы ВМД во «влажную». Побочных эффектов не отмечено.

Заключение: применение препарата пептидных биорегуляторов у пациентов с переходной ВМД способствует стойкому улучшению функциональных параметров и стабилизации/улучшению морфологических показателей. Курсовое лечение (не менее 5 курсов с интервалом 3–4 мес.) рекомендуется как эффективная и безопасная терапевтическая стратегия, которая характеризуется протективным эффектом, высоким профилем безопасности и предотвращает прогрессирование ВМД на ранних стадиях.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: возрастная макулярная дегенерация, цитомедины, пептидные биорегуляторы, классификация AREDS, друзы, оптическая когерентная томография, острота зрения, контрастная чувствительность.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Егоров А.Е., Иванова К.С. Применение пептидных биорегуляторов при переходной форме возрастной макулярной дегенерации (категории 2–3 AREDS). Клиническая офтальмология. 2025;25(3):169–175. DOI: 10.32364/2311-7729-2025-25-3-2

Application of peptide bioregulators in patients with transitional form of age-related macular degeneration (AREDS categories 2–3)

A.E. Egorov^{1,2}, K.S. Ivanova²¹Podolsk Regional Clinical Hospital, Separate Structural Division no. 4, Podolsk, Russian Federation²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Aim: to evaluate efficiency of peptide bioregulators on basis of an analysis of functional and structural parameters in patients with transitional forms of AMD (AREDS categories 2–3).

Patients and Methods: 34 subjects (23 women, 11 men) aged 60–80 years (median — 68 years) with dry AMD (AREDS categories 2–3) associated with wet AMD in a paired eye, were enrolled in a prospective single-center study. All the subjects underwent 5 courses of treatment with peptide bioregulators (5 mg i/m daily for 10 days) 3–4 months apart. A follow-up period was 19 months. The best corrected visual acuity (BCVA), contrast sensitivity (using the Pelli-Robson chart), and morphometric parameters of drusens (using optical coherence tomography) were evaluated.

Results: 79.4% of the subjects demonstrated significantly improved BCVA (from 0.61 ± 0.10 to 0.67 ± 0.11 [$p < 0.001$]). Contrast sensitivity improved from 147.6 ± 17.2 to 160.3 ± 16.8 ($p < 0.001$) in 76.5% of the subjects. A significant effect was detected after 3–4 therapeutic courses with maximum improvement by the 5th course. 67.6% of the subjects demonstrated favourable evolution of structural problems (i.e., a decrease in size and/or number of drusens). Progression of drusen formation was not observed in any case. During the follow-up period, no cases of transformation of dry AMD to wet AMD were reported. No side effects were noted.

Conclusion: application of peptide bioregulators in patients with a transitional form of AMD promotes steady improvement in functional parameters and stabilization/improvement of morphological parameters. Protracted treatment (at least 5 courses 3–4 months apart) is recommended as an efficient safe therapeutic strategy characterized by a protective effect and a high safety profile. Also, it prevents progression of AMD at early stages.

KEYWORDS: age-related macular degeneration, cytomedines, peptide bioregulators, AREDS classification, drusens, optical coherence tomography, visual acuity, contrast sensitivity.

FOR CITATION: Egorov A.E., Ivanova K.S. Application of peptide bioregulators in patients with transitional form of age-related macular degeneration (AREDS categories 2–3). Russian Journal of Clinical Ophthalmology. 2025;25(3):169–175 (in Russ.). DOI: 10.32364/2311-7729-2025-25-3-2

ВВЕДЕНИЕ

Возрастная макулярная дегенерация (ВМД) в экономически развитых странах является одной из причин инвалидности по зрению среди населения старше 65 лет и третьей по распространенности причиной слепоты в мире. В частности, прогнозируется, что заболеваемость ВМД в ближайшие годы резко возрастет, что подчеркивает острую необходимость в эффективных стратегиях лечения [1, 2].

Возрастная макулярная дегенерация — это прогрессирующее заболевание глаз, которое в первую очередь поражает пожилых людей, приводя к значительной потере зрения и ухудшению состояния сетчатки и сосудистой оболочки [3, 4]. Классификация ВМД по Age-Related Eye Disease Study (AREDS) [5] выделяет 4 категории заболеваний в зависимости от выраженности патологических изменений.

Категория 1 (отсутствие ВМД): отсутствие изменений, небольшое количество мелких друз (диаметр <63 мкм).

Категория 2 (ранняя стадия ВМД): множественные мелкие друзы, небольшое число друз среднего размера (диаметр от 63 до 124 мкм) или начальные изменения пигментного эпителия сетчатки.

Категория 3 (промежуточная стадия ВМД): множество друз среднего размера, по крайней мере, одна большая друза (диаметр ≥125 мкм) или очаги географической атрофии, не затрагивающие центральную ямку.

Категория 4 (поздняя стадия ВМД): характеризуется одним или несколькими из следующих признаков (при отсутствии других причин):

- очаги географической атрофии, затрагивающие центральную зону сетчатки;
- макулярная неоваскуляризация с различными проявлениями (отслойкой нейроэпителия и/или пигментного эпителия, отеком нейроэпителия, геморрагиями, твердыми (липидными) экссудатами и др.), образованием рубцово-атрофических изменений.

С возрастом уменьшается количество оксикаротиноидов, которые участвуют в антиоксидантной защите сетчатки. В результате продукты перекисного окисления липидов активно накапливаются в наружных слоях сетчатки [4, 6, 7]. Поэтому ВМД дебютирует с «сухой» формы, которая характеризуется формированием друз, их сливанием и последующими атрофическими изменениями в нейроэпителии и хориокапиллярах, которые приводят к образованию участков географической атрофии. В дальнейшем друзы прогрессируют с формированием новообразованных сосудов в слое хориокапилляров и развивается «влажная» форма ВМД [7–11].

«Влажная» форма ВМД (категория 4 AREDS) с успехом лечится анти-VEGF-препаратами, которые, несмотря на свою эффективность, требуют частых инъекций и имеют ограничения, что подчеркивает необходимость поиска инновационных терапевтических возможностей [12–14]. Однако единого подхода в консервативном лечении «сухой» формы ВМД (категории 2–3 AREDS) в современной офтальмологии к настоящему времени не существует [15].

В то же время известно, что необходимым условием нормального функционирования ферментных систем, обеспечивающих обмен веществ в тканях глаза и высокую антиоксидантную защиту, является достаточный уровень цитомединов. Цитомедины — это вещества полипептидной природы, получаемые из различных органов и тканей (головного мозга, сетчатки, кровеносных сосудов, сердца, легких, печени, поджелудочной железы, вилочковой железы, предстательной железы и др.) и используемые для лечения различных заболеваний [16, 17]. Эти вещества выступают в роли биорегуляторов и принимают участие в межклеточном и тканевом взаимодействии, а также в процессах метаболизма тканей и дифференцировки клеточных популяций. Именно поэтому использование цитомединов при ВМД патогенетически оправдано, поскольку их антиоксидантные и ретинопротективные свойства предотвращают дистрофические процессы в пигментном эпителии, хориокапиллярах, мембране Бруха и фоторецепторных клетках центральной области глазного дна, способствуя улучшению зрительных функций [18].

Пептидные биорегуляторы, которые представляют собой короткие цепочки аминокислот, полученных из тканей животных, привлекли внимание своим потенциалом для усиления клеточной регенерации и процессов восстановления в сетчатке [19–23]. Они взаимодействуют с клеточными рецепторами, модулируя физиологические функции, потенциально предлагая новый терапевтический путь для пациентов с переходной ВМД [24–26].

Среди них особое место занимает Ретиналамин® — пептидный биорегулятор, полученный из сетчатки глаз животных и демонстрирующий нейропротективные, антиоксидантные и регенеративные свойства.

Ранние клинические исследования по изучению эффективности и безопасности применения пептидных биорегуляторов при ряде офтальмологических заболеваний, в том числе глаукоме, диабетической ретинопатии, ВМД, показали, что пептидные биорегуляторы могут усиливать клеточный метаболизм и защищать клетки сетчатки от окислительного повреждения, потенциально стабилизируя или улучшая остроту зрения, способствуя здоровью клеток сетчатки и устраняя основные патофизиологические механизмы, такие как воспаление и окислительный стресс, связанные с прогрессированием ВМД [27, 28].

Цель исследования: оценить эффективность применения пептидных биорегуляторов на основе анализа функциональных и структурных показателей у пациентов с переходными формами ВМД (категории 2–3 AREDS). Именно эти стадии представляют наибольший интерес с точки зрения и возможной профилактики прогрессирования до более тяжелых форм заболевания.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проспективное одноцентровое клиническое исследование проводилось на базе кафедры факультетской терапии им. академика А.И. Нестерова ИКМ ФГАОУ ВО

РНМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет) в период с октября 2023 г. по апрель 2025 г. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие.

Критерии включения:

- пациенты обоих полов в возрасте 60–80 лет;
- установленный диагноз на исследуемом глазу «сухой» формы ВМД, промежуточных стадий (категории 2–3 AREDS) и наличие на парном глазу «влажной» формы ВМД в виде активной хориоидальной неоваскуляризации или исхода «влажной» формы ВМД.

Критерии не включения:

- установленный диагноз или впервые выявленная диабетическая ретинопатия;
- перенесенная в анамнезе окклюзия центральной артерии или центральной вены сетчатки;
- значимое нарушение прозрачности оптических сред (препятствующее проведению диагностическим процедурам) на исследуемом глазу;
- любые офтальмохирургические операции, планируемые на момент проведения исследования, и отсутствие оперативного лечения за последние 3 мес.;
- наличие острой или хронической офтальмопатологии.

В исследовании приняли участие 34 пациента (сила выборки равна 0,8) в возрасте от 60 до 80 лет (медиана 68 лет). Большинство составили женщины — 23 (67,65%) человека.

Всем пациентам до начала лечения и в процессе исследования проводили комплекс диагностических исследований:

- ♦ визометрию — определение максимально скорректированной остроты зрения (МКОЗ) с помощью таблицы Сивцева;
- ♦ биомикроскопию передних структур глаза, осмотр глазного дна обоих глаз с использованием щелевой лампы и бесконтактной асферической линзы VOLK 90 D;
- ♦ пневмотонометрию — измерение внутриглазного давления (ВГД);
- ♦ оценку контрастной чувствительности исследуемого глаза по таблице Пелли — Робсона;
- ♦ оптическую когерентную томографию (ОКТ) центральной зоны сетчатки обоих глаз на аппарате Topcon 3D OCT-1 Maestro.

С помощью ОКТ оценивали следующие параметры: количество друз, размер (диаметр и высота) друз (расчет проводили с использованием линейного инструмента), общую площадь друз (расчет выполняли с использованием обводки контура).

Всем пациентам лечение проводилось препаратом Ретиналамин® (5 мг), растворенным в 2 мл 0,9% NaCl, который вводили внутримышечно. Курс лечения — 10 дней ежедневных инъекций. Повторные курсы проводили с интервалом в 3–4 мес., все пациенты получили 5 курсов лечения.

Контрольные обследования проводили до начала лечения и после каждого курса терапии. Общий период наблюдения составил 19 мес.

После каждого курса лечения рассчитывали средние значения МКОЗ и контрастной чувствительности по шкале Пелли — Робсона. Кроме того, проводилась классификация индивидуальных результатов в соответствии с категория-

ми: «улучшение», «стабильно» и «ухудшение». В категорию «улучшение» относили случаи увеличения функциональных показателей (МКОЗ и контрастная чувствительность) на 5% и более от исходного значения; «ухудшение» фиксировалось при снижении этих показателей на 5% и более от исходного значения; изменения показателя в пределах $\pm 5\%$ от исходного значения относились к категории «стабильно».

Статистическую обработку полученных результатов осуществляли в программе Statistica 13.3 (Tibco Software Inc., США). Данные пациентов были внесены в электронную таблицу Excel. Перед проведением сравнительного анализа была выполнена проверка нормальности распределения полученных данных. Для оценки нормальности применяли критерий Шапиро — Уилка, визуальный анализ гистограмм, показатели асимметрии и эксцесса. Распределение в большинстве случаев соответствовало нормальному, в связи с чем для оценки достоверности изменений использовали парный t-критерий Стьюдента. Статистическую значимость изменений оценивали по p-значению с уровнем значимости $\alpha=0,05$. Изменения считали статистически значимыми при $p<0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В результате проведенного исследования были получены данные о динамике функциональных и структурных показателей у пациентов с переходными формами ВМД (категории 2–3 AREDS) на фоне лечения пептидным биорегулятором.

Динамика функциональных показателей. По завершении курса лечения улучшение МКОЗ наблюдалось у 18 (52,9%) пациентов, стабилизация показателей — у 16 (47,1%). Случаев ухудшения зрительных функций не наблюдалось. МКОЗ статистически значимо улучшилась с $0,61 \pm 0,10$ до $0,67 \pm 0,11$ ($p<0,001$, парный t-критерий). Значимый эффект появлялся к 3–4-му курсу (табл. 1).

По завершении курса лечения улучшение контрастной чувствительности наблюдалось у 26 (76,5%) пациентов, стабилизация показателей — у 8 (23,5%). Случаев ухудшения зрительных функций не отмечено. Контрастная чувствительность по шкале Пелли — Робсона статистически значимо улучшилась с $147,6 \pm 17,2$ до $160,3 \pm 16,8$ ($p<0,001$). Значимый эффект также появлялся к 3–4-му курсу (табл. 2).

Динамика структурных показателей. У всех пациентов до лечения были обнаружены как минимум одна крупная друза (диаметр ≥ 125 мкм) или локализованные участки атрофии пигментного эпителия сетчатки вместе с множественными мелкими друзами и друзами среднего размера (диаметр от 63 до 124 мкм) без резкого снижения остроты зрения (средняя острота 0,5–0,7).

По завершении 5-курсового лечения уменьшение количества мелких и средних друз наблюдалось у 6 (17,6%) пациентов, стабилизация морфологических характеристик — у 28 (82,4%). Случаев прогрессирования друзообразования не зафиксировано. Уменьшение высоты и площади крупных друз отмечено у 17 (50,0%) пациентов, стабилизация морфометрических параметров — у 17 (50,0%). Прогрессирования размеров крупных друз не наблюдалось.

Положительная динамика морфологических характеристик друз (уменьшение размеров и/или количества) зафиксирована у 23 (67,6%) пациентов, стабилизация

Таблица 1. Изменения показателей МКОЗ за период лечения**Table 1.** Evolution of BCVA parameters during the treatment period

Этап наблюдения Follow-up period	Количество пациентов / Number of subjects		Значение показателя, M±SD Parameter value, M±SD	p-значение p-value [*]
	улучшение / improvement	стабильно / stable		
До лечения / Baseline	–	–	0,613±0,093	–
После 1-го курса / After the 1 st course	0	34 (100%)	0,613±0,093	H/o / N/d
После 2-го курса / After the 2 nd course	7 (86%)	27 (14%)	0,625±0,088	0,315
После 3-го курса / After the 3 rd course	14 (41%)	20 (58,2%)	0,638±0,088	0,066
После 4-го курса / After the 4 th course	18 (52,94%)	16 (47,06%)	0,649±0,086	0,004
После 5-го курса / After the 5 th course	27 (79,41%)	7 (20,59%)	0,677±0,091	<0,001

Примечание. Здесь и в табл. 2: * — по сравнению с исходными значениями, парный t-критерий. H/o — не определяли.

Note. Here and in the Table 2: * — in comparison with the baseline values, a paired t-test. N/d — not determined.

Таблица 2. Изменения данных контрастной чувствительности по шкале Пелли — Робсона за период лечения**Table 2.** Evolution of contrast sensitivity data on the Pelli-Robson chart during the treatment period

Этап наблюдения Follow-up period	Количество пациентов / Number of subjects		Значение показателя, M±SD Parameter value, M±SD	p-значение p-value
	улучшение / improvement	стабильно / stable		
До лечения / Baseline	–	–	147,6±17,2	–
После 1-го курса / After the 1 st course	0	34 (100%)	147,6±17,2	H/o / N/d
После 2-го курса / After the 2 nd course	4 (11,8%)	30 (88,2%)	149,1±16,8	0,157
После 3-го курса / After the 3 rd course	12 (35,3%)	22 (64,7%)	152,2±16,2	0,045
После 4-го курса / After the 4 th course	18 (52,9%)	16 (47,1%)	156,6±15,9	0,002
После 5-го курса / After the 5 th course	26 (76,5%)	8 (23,5%)	160,3±16,8	0,001

процесса — у 11 (32,4%). Ни в одном случае не отмечено прогрессирования друзообразования или увеличения размеров существующих друз, что свидетельствует о стабилизирующем эффекте проводимой терапии на дегенеративные процессы в сетчатке.

За весь период наблюдения (19 мес.) ни у одного пациента не было выявлено значимых изменений при оценке ВГД и биомикроскопии глаза. Также не наблюдалось развития «влажной» формы ВМД на исследуемом глазу.

Следует отметить хорошую переносимость препарата, системных и местных побочных эффектов не наблюдалось.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты проведенного исследования демонстрируют положительное влияние пептидных биорегуляторов на функциональные и структурные показатели у пациентов с переходными формами ВМД (AREDS 2–3). Полученные данные согласуются с ранее опубликованными работами, показывающими эффективность пептидных биорегуляторов при различных дегенеративных заболеваниях сетчатки [27–41].

Так, в исследовании под руководством Н.Н. Нероева, проведенном в 2016 г., была проведена оценка эффективности применения внутримышечных инъекций Ретиналамина с различными стадиями «сухой» формы ВМД, кратность курсов лечения составила 1 и 2 раза в течение

полугода. В 80% случаев с начальной и промежуточной стадией ВМД после курса Ретиналамина по данным мультифокальной электроретинографии выявлена положительная динамика функционального состояния сетчатки, которая была максимальной через 2 мес. после лечения. Повторный курс препарата (через 3 мес.) сопровождался более выраженным повышением функциональных показателей с наибольшим эффектом на 5-й месяц наблюдения. Более чем в 70% случаев атрофической формы ВМД положительная динамика макулярной функции отмечена только после повторного курса инъекций с максимальным проявлением лечебного эффекта на 5-й месяц наблюдения [39].

Опираясь на эти данные, наше исследование было направлено на углубленное изучение терапевтического эффекта пептидных биорегуляторов с акцентом на переходные стадии ВМД (AREDS 2–3), имеющие ключевое значение для профилактики прогрессирования заболевания. В отличие от работы Н.Н. Нероева и соавт. [39], мы проводили долгосрочное наблюдение (19 мес.) с многоэтапной схемой из 5 курсов, что позволило выявить кумулятивный эффект препарата. Наряду с традиционными функциональными показателями (МКОЗ), в критерии оценки мы впервые включили контрастную чувствительность и количественные морфометрические характеристики друз по данным ОКТ, что обеспечило современный и объективный подход. Нами впервые продемонстрировано не только улучшение

функционального состояния сетчатки, но и положительная динамика ее морфологических изменений, что расширяет представления о терапевтическом и профилактическом потенциале пептидных биорегуляторов при переходных формах ВМД и обосновывает их применение в клинической практике.

Также, согласно результатам метаанализа клинических исследований эффективности ретинопротективной терапии «сухой» формы ВМД, проведенного на основе 11 российских публикаций за период 2006–2017 гг., было установлено, что 3-месячный срок оценки результатов является переломным моментом для определения необходимости в проведении повторного курса терапии, так как он способствует увеличению и пролонгации положительного эффекта при различных стадиях ВМД [42].

Опираясь на данные литературы и собственный опыт, можно рекомендовать следующую схему применения препарата пептидных биорегуляторов (Ретиналамин®) при переходной форме ВМД: курс внутримышечных инъекций (5 мг в течение 10 дней) с повторением через 3–4 мес. Число курсов должно составлять не менее 5 в течение 18–20 мес., что обеспечит выраженный и пролонгированный терапевтический эффект. Регулярное применение препарата в рамках многоэтапной схемы позволяет достичь не только функционального, но и морфологического улучшения у пациентов с ранними и промежуточными стадиями ВМД.

Особый интерес представляют полученные данные о влиянии пептидных биорегуляторов на структурные изменения сетчатки. Уменьшение количества и размера друз, а также общей площади поражения, наблюдавшееся у значительной части пациентов, может свидетельствовать о способности пептидных биорегуляторов влиять на процессы утилизации продуктов перекисного окисления липидов и других метаболитов, накапливающихся в друзах. ОКТ остается ключевым неинвазивным методом визуализации для мониторинга морфологических изменений при ВМД. С появлением спектрально- и поляризационно-чувствительных модификаций ОКТ стало возможно количественно оценивать такие параметры, как объем друз, толщина нейросенсорной сетчатки и характеристики ретинального пигментного эпителия, что повышает точность стратификации риска. Ранее F.G. Schlanitz et al. [43] показали, что динамика объема друз, оцененная с помощью ОКТ, может служить ранним маркером прогрессирования ВМД и предшествовать развитию как неоваскулярной формы, так и географической атрофии. Таким образом, количественный анализ структурных изменений по данным ОКТ приобретает все большее значение в ранней диагностике и индивидуализации наблюдения пациентов с ВМД.

Исследование, проведенное в 2020 г. под руководством T.J. Heesterbeek, также показало, что количественный анализ объема друз с помощью спектральной ОКТ имеет независимую прогностическую значимость: чем больше исходный объем друз, тем выше вероятность перехода в позднюю стадию ВМД в течение двух лет. В комбинации с другими ОКТ-биомаркерами — гиперрефлективными фокусами, ретикулярными псевдодрузами — оценка объема друз обеспечивает целостное представление о морфологии сетчатки и раннее прогнозирование индивидуального риска прогрессирования [44]. Полученные в настоящем исследовании результаты согласуются с вышеизложенными данными литературы о прогностическом значении струк-

турных изменений сетчатки. Положительная динамика, зафиксированная нами по данным ОКТ (уменьшение размеров и количества друз, стабилизация морфометрических параметров), подтверждает выводы F.G. Schlanitz et al. [43] о том, что количественный анализ морфологических изменений может служить ранним маркером прогрессирования ВМД. Таким образом, терапия пептидными биорегуляторами не только положительно влияет на функциональные показатели, но и способствует стабилизации структурных параметров сетчатки, что подтверждает их патогенетическую направленность и перспективность в профилактике прогрессирования заболевания.

Следует отметить, что наше исследование имеет ряд ограничений. Во-первых, относительно небольшой размер выборки (34 пациента) не позволяет с высокой достоверностью экстраполировать полученные результаты на всю популяцию пациентов с ВМД. Во-вторых, отсутствие контрольной группы затрудняет оценку эффективности лечения в сравнении с естественным течением заболевания. В-третьих, период наблюдения (19 мес.), хотя и является достаточно длительным для оценки краткосрочных результатов, не позволяет сделать однозначные выводы о долгосрочной эффективности терапии.

Тем не менее полученные результаты демонстрируют перспективность применения пептидных биорегуляторов в качестве патогенетически обоснованного метода лечения переходных форм ВМД и обосновывают необходимость проведения дальнейших исследований в этой области.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное проспективное клиническое исследование обосновывает патогенетическую направленность терапии пептидными биорегуляторами при ВМД категории 2–3 AREDS. Выявленная способность пептидных биорегуляторов влиять как на функциональные параметры зрения, так и на морфологические характеристики дегенеративных изменений сетчатки подтверждает, что данный класс препаратов воздействует на ключевые механизмы патогенеза заболевания, а не ограничивается симптоматическим эффектом.

Установлен принцип кумулятивности терапевтического воздействия пептидных биорегуляторов. Эффективность препарата реализуется через множественные курсы лечения, что указывает на необходимость пересмотра традиционных подходов к краткосрочной терапии дегенеративных заболеваний сетчатки в пользу долгосрочных терапевтических стратегий.

Доказан профилактический потенциал данного направления терапии. Отсутствие случаев прогрессирования заболевания и перехода в неоваскулярную форму у пациентов высокого риска свидетельствует о возможности использования пептидных биорегуляторов в качестве превентивной меры, направленной на предотвращение развития тяжелых осложнений ВМД.

Различная степень ответа пациентов на лечение указывает на перспективу персонализированного подхода к терапии ВМД и необходимость разработки критериев стратификации больных для оптимизации схем применения пептидных биорегуляторов.

Совокупность полученных данных формирует научную основу для включения пептидных биорегуляторов в стандарты оказания медицинской помощи пациентам

с переходными формами ВМД и определяет направления дальнейших исследований в области ретинопротективной терапии дегенеративных заболеваний сетчатки. ▲

Литература / References

- 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
- Wang Y., Zhong Y., Zhang L. et al. Global Incidence, Progression, and Risk Factors of Age-Related Macular Degeneration and Projection of Disease Statistics in 30 Years: A Modeling Study. *Gerontology*. 2022;68(7):721–735. DOI: 10.1159/000518822
- Miller J.W., D'Anieri L.L., Husain D. et al. Age-Related Macular Degeneration (AMD): A View to the Future. *J Clin Med*. 2021;10(5):1124. DOI: 10.3390/jcm10051124
- Flores R., Carneiro A., Vieira M. et al. Age-Related Macular Degeneration: Pathophysiology, Management, and Future Perspectives. *Ophthalmologica*. 2021;244(6):495–511. DOI: 10.1159/000517520
- Ferris F.L., Wilkinson C.P., Bird A. et al. Initiative for Macular Research Classification Committee. Clinical classification of age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2013;120(4):844–851. DOI: 10.1016/j.ophtha.2012.10.036
- Flores R., Carneiro A., Tenreiro S., Seabra M.C. Retinal progression biomarkers of early and intermediate age-related macular degeneration. *Life*. 2021;12:36. DOI: 10.3390/life12010036
- Kushwah N., Bora K., Maurya M. et al. Oxidative Stress and Antioxidants in Age-Related Macular Degeneration. *Antioxidants (Basel)*. 2023;12(7):1379. DOI: 10.3390/antiox12071379
- Pollreis A., Reiter G.S., Bogunovic H. et al. Topographic distribution and progression of soft drusen volume in age-related macular degeneration implicate neurobiology of fovea. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2021;62:26. DOI: 10.1167/iov.62.2.26
- Heckenlaible N.J., Toomey C.B., Handa J.T. OCT Changes Observed during the Progression of Early Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmol Sci*. 2024;5(1):100615. DOI: 10.1016/j.xops.2024.100615
- Lad E.M., Finger R.P., Guymer R. Biomarkers for the Progression of Intermediate Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmol Ther*. 2023;12(6):2917–2941. DOI: 10.1007/s40123-023-00807-9
- Hirabayashi K., Yu H.J., Wakatsuki Y. OCT Risk Factors for Development of Atrophy in Eyes with Intermediate Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmol Retina*. 2023;7(3):253–260. DOI: 10.1016/j.oret.2022.09.007
- Куликов А.Н., Жалимова В.Р., Мальцев Д.С. Долгосрочные исходы нарушения режима антиангиогенной терапии далекозашедшей неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации. *Офтальмология*. 2022;19(3):658–664. DOI: 10.18008/1816-5095-2022-3-658-664
- Kulikov A.N., Zhalimova V.R., Maltsev D.S. Long-Term Outcomes of Nonadherence to Anti-VEGF Therapy in Advanced Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology in Russia*. 2022;19(3):658–664 (in Russ.). DOI: 10.18008/1816-5095-2022-3-658-664
- Hamid M.A., Abdelfattah N.S., Salamzadeh J. et al. Aflibercept therapy for exudative age-related macular degeneration resistant to bevacizumab and ranibizumab. *Int J Retina Vitreous*. 2021;7(1):26. DOI: 10.1186/s40942-021-00299-4
- Razavi S., Kodjikian L., Giocanti-Aurégan A. et al. Efficacy and safety of intravitreal aflibercept in ranibizumab-refractory patients with neovascular age-related macular degeneration. *BMC Ophthalmol*. 2021;21(1):90. DOI: 10.1186/s12886-021-01841-6
- Wubben T.J., Zacks D.N., Besirli C.G. Retinal neuroprotection: current strategies and future directions. *Curr Opin Ophthalmol*. 2019;30(3):199–205. DOI: 10.1097/ICU.0000000000000558
- Lin J.B., Murakami Y., Miller J.W., Vavvas D.G. Neuroprotection for Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmol Sci*. 2022;2(4):100192. DOI: 10.1016/j.xops.2022.100192
- Кузник Б.И., Морозов В.Г., Хавинсон В.Х. Цитомедины. 25-летний опыт экспериментальных и клинических исследований. СПб.: Наука; 1998.
- Kuznik B.I., Morozov V.G., Khavinson V.Kh. Cytomedins: 25 years of experimental and clinical studies. St. Petersburg: Nauka; 1998 (in Russ.)
- Морозов В.Г., Хавинсон В.Х. Новый класс биологических регуляторов многоклеточных систем — цитомедины. *Успехи современной биологии*. 1983;95(3):339.
- Morozov V.G., Khavinson V.Kh. A new class of biological regulators of multicellular systems — cytomedins. *Uspekhi sovremennoy biologii*. 1983;95(3):339 (in Russ.)
- Трофимова С.В., Максимов И.Б., Нероев В.В. Регуляторное действие пептидов сетчатки. СПб.: ИКФ «Фоллиант»; 2004.
- Trofimova S.V., Maksimov I.B., Neroev V.V. Regulatory action of retinal peptides. St. Petersburg: IKF "Foliant"; 2004 (in Russ.)
- Ретиналамин. Нейропротекция в офтальмологии: сборник научных статей. Под ред. И.Б. Максимова, В.В. Нероева. СПб.: Наука; 2007.
- Retinalamin. Neuroprotection in ophthalmology: collection of scientific articles. I.B. Maksimov, V.V. Neroev, eds. St. Petersburg: Nauka; 2007 (in Russ.)
- Хавинсон В.Х., Трофимова С.В. Пептидные биорегуляторы в офтальмологии. СПб.: ИКФ «Фоллиант»; 2000.
- Khavinson V.Kh., Trofimova S.V. Peptide bioregulators in ophthalmology. St. Petersburg: IKF "Foliant"; 2000 (in Russ.)
- Хавинсон В.Х., Кузник Б.И., Рыжак Г.А. Пептидные биорегуляторы — новый класс геронпротекторов. Сообщение 2. Результаты клинических исследований. *Успехи геронтологии*. 2013;26(1):20–37.
- Khavinson V.Kh., Kuznik B.I., Ryzhak G.A. Peptide bioregulators: the new class of geroprotectors. Message 2. Clinical studies results. *Adv Gerontol*. 2013;26(1):20–37 (in Russ.). PMID: 24003726.
- Хавинсон В.Х., Соловьев А.Ю., Тарновская С.И., Линькова Н.С. Механизм биологической активности коротких пептидов: проникновение в клетку и эпигенетическая регуляция экспрессии генов. *Успехи современной биологии*. 2013;133(3):310–316.
- Khavinson V.Kh., Solovyev A.Yu., Tarnovskaya S.I., Linkova N.S. Mechanism of biological activity of short peptides: cell penetration and epigenetic regulation of gene expression. *Uspekhi sovremennoy biologii*. 2013;133(3):310–316 (in Russ.)
- Bernardo-Colón A., Bighinati A., Parween S. et al. H105A peptide eye drops promote photoreceptor survival in murine and human models of retinal degeneration. *bioRxiv [Preprint]*. 2024;2024.07.10.602890. DOI: 10.1101/2024.07.10.602890. Update in: *Commun Med (Lond)*. 2025;5(1):81. DOI: 10.1038/s43856-025-00789-8
- Pobeda A., Ivanov D., Kuznetsova E. et al. Study to elucidate the pharmacological activity of retinalamin in a rat model of ischemic retinopathy. *Res Results Pharmacol*. 2021;7(2):39–48. DOI: 10.3897/rpparmacology.7.67390
- Суетов А.А., Алекперов С.И., Одинокая М.А., Костина А.А. Исследование ретинопротекторных эффектов ретиналамина в экспериментальной модели фотохимического повреждения сетчатки кролика. *Вестник офтальмологии*. 2021;137(5):57–67. DOI: 10.17116/oftalma202113705157
- Suetov A.A., Alekperov S.I., Odinskaya M.A., Kostina A.A. Retinoprotective effects of Retinalamin studied in an experimental model of photochemical damage to rabbit retinas. *Russian Annals of Ophthalmology*. 2021;137(5):57–67 (in Russ.). DOI: 10.17116/oftalma202113705157
- Нероев В.В., Максимов И.Б. Использование препарата ретиналамин в комплексном лечении больных с тапеторетинальной абiotрофией, диабетической ретинопатией и инволюционной центральной хориоретинальной дистрофией. Медицинская технология. СПб.; 2007.
- Neroev V.V., Maksimov I.B. Use of Retinalamin in complex treatment of patients with tapetoretinal abiotrophy, diabetic retinopathy, and involutional central chorioretinal dystrophy. Medical Technology. St. Petersburg; 2007 (in Russ.)
- Астахов Ю.С., Кирьянова В.В., Максимов А.В. «Ретиналамин» при лечении первичной открытоугольной глаукомы 1–2 стадии методом эндоназального электрофореза. *Офтальмологические ведомости*. 2010;III(4):61–72.
- Astakhov Yu.S., Kiryanova V.V., Maksimov A.V. et al. "Retinalamin" neuroprotective action assessment in treatment of primary open-angle glaucoma stages 1–2 by endonasal electrophoresis. *Ophthalmology Reports*. 2010;III(4):61–72 (in Russ.)
- Егоров Е.А., Егорова Т.Е., Шрамко Ю.Г. Эффективность применения Ретиналамина у пациентов с компенсированной первичной открытоугольной глаукомой. *РМЖ. Клиническая офтальмология*. 2014;4:188.
- Egorov E.A., Egorova T.E., Shramko Yu.G. Effect of Retinalamin usage in patients with compensated primary open-angle glaucoma. *RMJ. Clinical ophthalmology*. 2014;4:188 (in Russ.)
- Еричев В.П., Петров С.Ю., Волжанин А.В. Мета-анализ рандомизированных клинических исследований эффективности и безопасности нейропротекторной терапии глаукомы с использованием комплекса водорастворимых полипептидных фракций. *Национальный журнал глаукома*. 2016;15(4):71–81.
- Erachev V.P., Petrov S.Yu., Volzhanin A.V. Efficiency and safety of neuroprotective glaucoma therapy with water-soluble polypeptide fractions complex: a randomized clinical trials meta-analysis. *National Journal glaucoma*. 2016;15(4):71–81 (in Russ.)
- Лоскутов И.А., Саверская Е.Н., Лоскутова Е.И. Ретинопротекция как терапевтическая стратегия глаукомы: обзор исторических и современных мировых тенденций. *Национальный журнал глаукома*. 2017;16(4):86–97.
- Loskutov I.A., Saverskaya E.N., Loskutova E.I. A Review of the historical context and emerging trends in relation to retinoprotection as a therapeutic strategy for glaucoma. *National Journal glaucoma*. 2017;16(4):86–97 (in Russ.)
- Апрелев А.Е., Муханько И.Ж., Барбос Ю.А. и др. Результаты нейропротекторной терапии при первичной открытоугольной глаукоме. *Вестник Офтальмологии*. 2018;134(6):53–58.
- Aprelev A.E., Mukhanko I.Zh., Barbos Yu.A. et al. Results of neuroprotective therapy in primary open-angle glaucoma. *Russian Annals of Ophthalmology*. 2018;134(6):53–58 (in Russ.). DOI: 10.17116/oftalma201813406153
- Еричев В.П., Антонов А.А., Козлова И.В. Обьективизация критериев оценки эффективности нейроретинопротекторной терапии глаукомы. *Национальный журнал глаукома*. 2018;17(3):50–57. DOI: 10.25700/NJG.2018.03.06
- Erachev V.P., Antonov A.A., Kozlova I.V. Objective criteria of neuroprotective glaucoma treatment efficacy. *National Journal glaucoma*. 2018;17(3):50–57 (in Russ.). DOI: 10.25700/NJG.2018.03.06
- Пнюхтина М.С., Хван Д.А., Филина Н.В. Нейропротекторное лечение глаукомы. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2018;2:5–8. DOI: 10.17238/Pmj609-1175.2018.2.5-8
- Pnyukhtina M.S., Khvan D.A., Filina N.V. Neuroprotective therapy for glaucoma. *Pacific Medical Journal*. 2018;2:5–8 (in Russ.). DOI: 10.17238/Pmj609-1175.2018.2.5-8
- Аветисов С.Э., Еричев В.П., Яременко Т.В. Обоснование нейропротекции при глаукоме. *Национальный журнал глаукома*. 2019;18(1):85–94.
- Avetisov S.E., Erachev V.P., Yaremenko T.V. Rationale for neuroprotection in glaucoma. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma*. 2019;18(1):85–94 (in Russ.)
- Журавлева Л.В. Ретиналамин в лечении сосудистых и дистрофических заболеваний сетчатки глаза. *Вестник Российской Военно-медицинской академии*. 2005;1:34–37.
- Zhuravleva L.V. Retinalamin in treatment of vascular and dystrophic retinal diseases. *Vestnik Rossiyskoy Voenno-meditsinskoy akademii*. 2005;1:31–37 (in Russ.)

37. Максимов И.Б., Савостьянова С.А., Закиева С.А. Комплексная терапия различных стадий инволюционной центральной хориоретинальной дистрофии сетчатки. Ретиналамин. Нейропротекция в офтальмологии. СПб.: Наука; 2007:12–17. Maksimov I.B., Savostyanova S.A., Zakieva S.A. Complex therapy of various stages of involutional central chorioretinal dystrophy. Retinalamin. Neuroprotection in ophthalmology. St. Petersburg: Nauka. 2007:12–17 (in Russ.).
38. Егоров Е.А., Оганезова Ж.Г., Егорова Т.Е. Возможности применения Ретиналамина в терапии дистрофических заболеваний глаза (обзор клинических исследований). Российский медицинский журнал. Клиническая офтальмология. 2009;2:57–59.
- Egorov E.A., Oganeseva Zh.G., Egorova T.E. Possibilities of Retinalamin usage in treatment of dystrophic eye diseases (literary review). RMJ. Clinical ophthalmology. 2009;2:57–59 (in Russ.).
39. Нероев В.В., Зайцева О.В., Охочимская Т.Д. и др. Эффективность Ретиналамина у пациентов с сухой формой возрастной макулярной дегенерации при различной кратности курсов внутримышечных инъекций. Российский офтальмологический журнал. 2016;9(1):39–46. DOI: 10.21516/2072-0076-2016-9-1-39-46
- Neroev V.V., Zaitseva O.V., Okhotsimskaya T.D. et al. The Effectiveness of Retinalamin® Administered by Various Intramuscular Injection Timings in the Treatment of Patients with the Dry Form of Age-Related Macular Degeneration. Russian Ophthalmological Journal. 2016;9(1):39–46 (in Russ.). DOI: 10.21516/2072-0076-2016-9-1-39-46

40. Егоров Е.А. Опыт применения Ретиналамина при различных офтальмологических заболеваниях. РМЖ. Клиническая офтальмология. 2017;1:35–38.
- Egorov E.A. Retinalamin for various ophthalmic disorders: clinical experience. RMJ. Clinical ophthalmology. 2017;1:35–38 (in Russ.).
41. Beatty S., Koh H., Phil M. et al. The role of oxidative stress in the pathogenesis of age-related macular degeneration. Surv Ophthalmol. 2000;45(2):115–134. DOI: 10.1016/S0039-6257(00)00140-5
42. Еричев В.П., Петров С.Ю., Волжанин А.В. Метаанализ рандомизированных клинических исследований эффективности нейропротекторной терапии сухой формы ВМД с использованием комплекса водорастворимых полипептидных фракций. Офтальмология. 2018;15(1):69–79. DOI: 10.18008/1816-5095-2018-1-69-79
- Erichev V.P., Petrov S.Yu., Volzhanin A.V. Efficiency of Retinoprotective Dry AMD Therapy with Neuroprotective Therapy: a Randomized Clinical Trials Meta-analysis. Ophthalmology in Russia. 2018;15(1):69–79 (in Russ.). DOI: 10.18008/1816-5095-2018-1-69-79
43. Schlanitz F.G., Baumann B., Kundi M. et al. Drusen volume development over time and its relevance to the course of age-related macular degeneration. Br J Ophthalmol. 2017;101(2):198–203. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2016-308422
44. Heesterbeek T.J., Lorés-Motta L., Hoyng C.B. et al. Risk factors for progression of age-related macular degeneration. Ophthalmic Physiol Opt. 2020;40(2):140–170. DOI: 10.1111/opo.12675

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Егоров Алексей Евгеньевич — д.м.н., профессор, заведующий офтальмологическим отделением ГБУЗ МО «ПОКБ», ОСП № 4; 142133, Россия, г. Подольск, мкр. Кузнечики, Парковый пр-д, д. 9, к. 1; профессор кафедры офтальмологии им. акад. А.П. Нестерова Института клинической медицины ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет); 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0003-2637-1830

Иванова Ксения Сергеевна — аспирант кафедры офтальмологии им. акад. А.П. Нестерова лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет); 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1.

Контактная информация: Иванова Ксения Сергеевна, e-mail: ksushanja111@gmail.com

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

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 26.06.2025.

Поступила после рецензирования 17.06.2025.

Принята в печать 29.07.2025.

ABOUT THE AUTHORS:

Alexey E. Egorov — Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Ophthalmological Department, Podolsk Regional Clinical Hospital, Separate Structural Division no. 4; building 1, 9, mcr. dstr. Kuznetchiki, Park ave., Podolsk, 142133, Russian Federation; Professor of the Acad. A.P. Nesterov Department of Ophthalmology, Faculty of General Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117437, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-2637-1830

Kseniya S. Ivanova — Postgraduate Student of the Academician A.P. Nesterov Department of Ophthalmology, Faculty of General Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117997, Russian Federation.

Contact information: Kseniya S. Ivanova, e-mail: ksushanja111@gmail.com

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

There is no conflict of interest.

Received 26.06.2025.

Revised 17.07.2025.

Accepted 29.07.2025.

ПОЛИПЕПТИДНАЯ
СИСТЕМА-
СПАСАЕТ СЕТЧАТКУ
НА МОЛЕКУЛЯРНОМ УРОВНЕ.

РЕТИНАЛАМИН

РЕТИНАЛАМИН

Лиофилизат для приготовления
раствора для внутривенного
и парабульбарного введения

- Имеет уникальный состав - систему тканеспецифичных полипептидных фракций^{1,2}
- Доказанно проникает в ткани глаза³
- Эффективно взаимодействует с рецепторами сетчатки на молекулярном уровне⁴
- Влияет на ключевые механизмы дегенерации и функциональных нарушений при любой патологии сетчатки⁵

SPH ГЕРОФАРМ

geropharm.ru

ОТПУСКАЕТСЯ ПО РЕЦЕПТУ ВРАЧА. ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ

1. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения РЕТИНАЛАМИН®, Рег. уд. ЛС-000684 от 05.02.2016

2. Хавинсон В.Х., Малинин В.В., Трофимова С.В., Земчихина В.Н. Индукционная активность пептидов сетчатки//Бюлл. Эксп. биол. Мед. 2002. Т. 134. №11. - С. 560-563

3. Отчет о научно-исследовательской работе «Экспериментальное доклиническое исследование биораспределения Ретиналамина на лабораторных животных с применением метода радиоактивной метки йодом 125», 2021 г

4. Отчет о научно-исследовательской работе «Лиганд-рецепторное взаимодействие Ретиналамина (In Vitro)», 2021 г

5. Отчет о научно-исследовательской работе «Экспериментальное изучение фармакологической активности препарата Ретиналамин на модели ретинопатии», Anna Pobeda, Anna Kalatanova, НИИ Фармакологии живых систем НИУ «БелГУ», 2021 г

DOI: 10.32364/2311-7729-2025-25-3-3

Мультимодальный подход в изучении предикторов функционального восстановления макулы после хирургического закрытия сквозных макулярных разрывов

Т.А. Докторова¹, Э.В. Бойко^{1,2,3}, А.А. Суетов¹, С.В. Сосновский¹¹СПб филиал ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация²ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация³Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучить взаимосвязь отдаленных результатов хирургического лечения сквозных макулярных разрывов (СМР) с предоперационными структурными и функциональными показателями с помощью мультимодального диагностического подхода. **Материал и методы:** в проспективное исследование включено 104 пациента (104 глаза) в возрасте 53–76 лет с СМР II–IV стадии по Gass. В сроки до, через 1, 3, 6 и 12 мес. после операции анализировали максимальную корригированную остроту зрения (МКОЗ), световую чувствительность (СЧ) в точке фиксации и площадь зоны фиксации, латентность и амплитуду компонента P1 в фовеа, апикальный и базальный диаметр разрыва, площадь кистозных изменений во внутреннем ядерном слое (ВЯС) и наружном плексиформном слое (НПС), площадь фовеальной аваскулярной зоны, плотность сосудов в поверхностном и глубоком капиллярных сплетениях (ПКС и ГКС) в фовеа, толщину комплекса ганглиозных клеток сетчатки (КГКС), площадь дефекта эллипсоидной зоны. Изучали взаимосвязь МКОЗ через 12 мес. после операции с исходными функциональными и структурными показателями и их изменением в послеоперационном периоде.

Результаты исследования: в течение 1 года после закрытия СМР МКОЗ увеличилась с $0,25 \pm 0,13$ до $0,65 \pm 0,24$ ($p < 0,001$), при этом отмечена корреляция с исходными МКОЗ ($r = 0,41$, $p < 0,001$), СЧ в точке фиксации ($r = 0,44$, $p < 0,001$), площадью зоны фиксации ($r = -0,31$, $p = 0,002$), латентностью и амплитудой P1 ($r = -0,27$, $p = 0,007$ и $r = 0,22$, $p = 0,032$), апикальным и базальным диаметром разрыва ($r = -0,57$ и $r = -0,59$, $p < 0,001$), площадью кистозных изменений на уровне ВЯС и НПС ($r = -0,54$ и $r = -0,51$, $p < 0,001$), площадью дефекта эллипсоидной зоны ($r = -0,58$, $p < 0,001$) и плотностью сосудов в ГКС ($r = -0,28$, $p = 0,009$). Также выявлена корреляция с изменением в течение 1 года показателей амплитуды P1 ($r = 0,42$, $p < 0,001$), толщины КГКС ($r = 0,48$, $p < 0,001$), площади дефекта эллипсоидной зоны ($r = -0,37$, $p < 0,001$), плотности сосудов в ПКС и ГКС ($r = 0,28$, $p = 0,003$ и $r = 0,39$, $p < 0,001$). Многофакторный регрессионный анализ показал, что на итоговую МКОЗ значимо влияют исходная МКОЗ ($\beta = 0,2$, $p = 0,045$), СЧ в точке фиксации ($\beta = 0,21$, $p = 0,044$), площадь кистозных изменений в НПС ($\beta = -0,29$, $p = 0,038$), площадь дефекта эллипсоидной зоны ($\beta = -0,19$, $p = 0,044$) и плотность сосудов в ГКС ($\beta = 0,25$, $p = 0,044$).

Заключение: для прогнозирования отдаленных результатов хирургического лечения СМР может быть использован комплекс функциональных и структурных показателей, получаемых с применением инструментов мультимодальной визуализации, при этом наиболее значимыми предикторами являются, помимо исходной МКОЗ, СЧ в точке фиксации, кистозные изменения в НПС, площадь дефекта эллипсоидной зоны и плотность сосудов в ГКС.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сквозной макулярный разрыв, мультимодальная визуализация, оптическая когерентная томография-ангиография, перфузия, фовеа, сетчатка.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Докторова Т.А., Бойко Э.В., Суетов А.А., Сосновский С.В. Мультимодальный подход в изучении предикторов функционального восстановления макулы после хирургического закрытия сквозных макулярных разрывов. Клиническая офтальмология. 2025;25(3):176–184. DOI: 10.32364/2311-7729-2025-25-3-3

Multimodal approach to studying the predictors of functional macular recovery following surgical closure of full-thickness macular holes

T.A. Doktorova¹, E.V. Boyko^{1,2,3}, A.A. Suetov¹, S.V. Sosnovsky¹¹St. Petersburg Branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, St. Petersburg, Russian Federation²I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation³St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russian Federation

ABSTRACT

Aim: to study the association between long-term outcomes of surgical treatment for full-thickness macular holes (FTMH) and preoperative structural and functional parameters using a multimodal diagnostic approach.

Materials and Methods: this prospective study included 104 patients (104 eyes), aged 53–76 years, with stage II–IV FTMH according to D. Gass classification. Best-corrected visual acuity (BCVA), macular light sensitivity (LS) at the fixation point, fixation zone, P1 latency and P1 amplitude in the fovea, apical and basal diameters of the hole, area of cystoid changes in the inner nuclear layer (INL) and outer plexiform layer (OPL), foveal avascular zone (FAZ), vessel density in the foveal superficial and deep capillary plexus (SCP and DCP), foveal ganglion cell complex (GCC) thickness, and ellipsoid zone defect were assessed at baseline and at 1, 3, 6, and 12 months postoperatively. The association between BCVA 12 months after surgery and initial functional and structural parameters, as well as their postoperative changes, were analyzed.

Results: during the one-year follow-up period after FTMH closure, BCVA increased from 0.25 ± 0.13 to 0.65 ± 0.24 ($p < 0.001$). Significant correlations were observed between final BCVA and baseline BCVA ($r = 0.41$, $p < 0.001$), macular LS at fixation point ($r = 0.44$, $p < 0.001$), fixation zone ($r = -0.31$, $p = 0.002$), P1 latency and P1 amplitude ($r = -0.27$, $p = 0.007$ and $r = 0.22$, $p = 0.032$, respectively), apical and basal diameters of the hole ($r = -0.57$ and $r = -0.59$, $p < 0.001$ for both), area of cystoid changes in the INL and OPL ($r = -0.54$ and $r = -0.51$, $p < 0.001$ for both), ellipsoid zone defect ($r = -0.58$, $p < 0.001$), and vessel density in the DCP ($r = -0.28$, $p = 0.009$). Correlations were also found with one-year changes in P1 amplitude ($r = 0.42$, $p < 0.001$), GCC thickness ($r = 0.48$, $p < 0.001$), ellipsoid zone defect ($r = -0.37$, $p < 0.001$), and vessel density in SCP and DCP ($r = 0.28$, $p = 0.003$ and $r = 0.39$, $p < 0.001$, respectively). Multiple regression analysis showed that final BCVA was significantly influenced by baseline BCVA ($\beta = 0.2$, $p = 0.045$), macular LS at fixation point ($\beta = 0.21$, $p = 0.044$), area of cystoid changes in the OPL ($\beta = -0.29$, $p = 0.038$), ellipsoid zone defect ($\beta = -0.19$, $p = 0.044$), and vessel density in the DCP ($\beta = 0.25$, $p = 0.044$).

Conclusion: a combination of functional and structural parameters obtained through multimodal imaging can be used to predict long-term outcomes of FTMH surgery. Among them, in addition to baseline BCVA, macular LS at fixation point, cystoid changes in the OPL, ellipsoid zone defect, and vessel density in the DCP are the most significant predictors.

KEYWORDS: full-thickness macular hole, multimodal imaging, optical coherence tomography angiography, perfusion, fovea, retina.

FOR CITATION: Doktorova T.A., Boyko E.V., Suetov A.A., Sosnovsky S.V. Multimodal approach to studying the predictors of functional macular recovery following surgical closure of full-thickness macular holes. *Russian Journal of Clinical Ophthalmology*. 2025;25(3):176–184 (in Russ.). DOI: 10.32364/2311-7729-2025-25-3-3

ВВЕДЕНИЕ

Сквозной макулярный разрыв (СМР) характеризуется полнослойным дефектом нейроретины в области фовеа и является одним из распространенных вариантов патологии витреомакулярного интерфейса преимущественно у пациентов старшего возраста и чаще у женщин [1]. В основе патогенеза СМР лежит тракционное воздействие стекловидного тела при его задней отслойке на область фовеа [2]. Но, помимо сквозного дефекта, при формировании СМР регистрируются вторичные изменения сетчатки вокруг зоны разрыва — интравитреальный отек с кистозными полостями, отслойка нейроретины по краю разрыва и нарушение структуры наружных слоев сетчатки, которые также влияют на функциональное состояние сетчатки [3–5]. В ряде работ [5–7] также отмечено изменение перфузии сетчатки при СМР.

Стандартом лечения СМР является проведение задней витрэктомии, при этом предложено много различных вариантов закрытия разрывов, учитывающих клинические особенности СМР [8]. Современные хирургические технологии позволяют добиваться анатомического закрытия СМР уже при первичном вмешательстве, особенно при малых и средних разрывах [9–12]. Однако хирургические техники не обеспечивают гарантированного высокого функционального результата, в связи с чем продолжается изучение различных предикторов успешного лечения СМР.

Такие показатели, как апикальный (минимальный) и базальный диаметр разрыва, минимальный дефект нейроретины на уровне эллипсоидной зоны, минимальное повреждение наружной пограничной мембраны и сохранение нормальной, по данным оптической когерентной томографии (ОКТ), морфологии сетчатки в области фовеа после закрытия разрыва являются важными предикторами функционального послеоперационного восстановления сетчатки [13–15]. Кроме того, для прогнозирования анатомического и функционального результата лечения предложены различные индексы на основе морфометрии при ОКТ: индекс макулярного разрыва, фактор формы разрыва, индекс диаметра разрыва, тракционный индекс разрыва [16, 17].

Тем не менее все они дают только ориентировочную прогностическую информацию, а на их расчеты могут оказывать влияние особенности выбора ОКТ-сканов и погрешности разметки и измерения. В то же время расширение возможностей мультимодальной визуализации с топографической интеграцией функциональных методов исследования может позволить не только расширить знания об особенностях патофизиологии СМР и послеоперационных процессах в сетчатке, но и получить прогностические модели, обладающие высокой предсказательной способностью.

Цель исследования: изучить взаимосвязь отдаленных результатов хирургического лечения СМР с предоперационными структурными и функциональными показателями с помощью мультимодального диагностического подхода.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В когортное проспективное одноцентровое открытое исследование, выполненное в СПб филиале ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, включили 104 пациента (104 глаза), средний возраст которых составил $64,5 \pm 6,5$ года, с идиопатическими СМР II–IV стадии по D. Gass [1], которым хирургическое лечение провели впервые. Исследование выполнено в период 2022–2024 гг., соответствовало требованиям Хельсинкской декларации (в редакции 2003 г.), все участники подписывали информированное добровольное согласие на диагностическое обследование и хирургическое вмешательство.

Критерии включения: верифицированный диагноз идиопатический СМР, по поводу которого хирургическое лечение проводилось впервые.

Критерии исключения: помутнения оптических сред, препятствующие визуализации и проведению функционального тестирования, сопутствующая макулярная патология, глаукомная нейрооптикопатия, воспалительные и сосудистые заболевания, аномалии рефракции более

6 дптр, а также силиконовая тампонада как этап хирургического лечения, наличие атрофии пигментного эпителия сетчатки в зоне разрыва перед проведением хирургического лечения.

Хирургическое лечение СМР проводилось по стандартному протоколу задней витрэктомии с удалением внутренней пограничной мембраны, закрытием дефекта обогащенной тромбоцитами плазмой (PRP) или аутологичной кондиционированной плазмой (ACP) и газовоздушной тампонадой.

Обследование пациентов с использованием мультимодального подхода проводили перед хирургическим лечением, через 1, 3, 6 и 12 мес. после лечения.

Визометрия: исследование максимальной корригированной остроты зрения (МКОЗ) проводили в стандартных условиях с использованием проектора знаков Huvitz CCP-3100 (Huvitz, Корея).

Фундус-контролируемая микропериметрия: световую чувствительность (СЧ) в точке фиксации и площадь зоны фиксации исследовали с помощью микропериметра Compass (CenterVue, Италия) по протоколу 10–2 (68 точек и 1 точка фиксации, пороговая стратегия 4–2, ахроматический объект III по Гольдману, время предъявления стимула 200 мс). Результаты тестирования принимали для анализа при частоте ложноположительных и ложноотрицательных результатов менее 20%.

Биоэлектрическую активность сетчатки в фовеа исследовали с помощью мультифокальной электроретинографии (мфЭРГ) на электроретинографе «Нейро-ЭРГ» (Нейрософт, Россия), используя паттерн из 61 гексагона с угловыми размерами 17,9° на сетчатке, при этом учитывали латентность и амплитуду компонента P1 в центральном гексагоне паттерна мфЭРГ, соответствующем фовеа.

ОКТ и ОКТ-ангиография (ОКТ-А): исследование структурных показателей и перфузии макулы осуществляли на приборе Solix (Optovue, США), используя протокол AngioVue Retina (6,4×6,4 мм). Количественный анализ таких структурных показателей, как апикальный и базальный диаметр разрыва, площадь кистозных изменений на уровне внутреннего ядерного (ВЯС) и наружного плексиформного слоя — слоя Генле (НПС+СГ), площадь дефекта эллипсоидной зоны проводили с помощью программы Image J по описанному ранее протоколу [5]. Анализ толщины комплекса ганглиозных клеток сетчатки в фовеа (КГКС), а также анализ показателей перфузии в зоне фовеа (площадь фовеальной аваскулярной зоны (ФАЗ), плотность сосудов в поверхностном и глубоком капиллярных сплетениях (ПКС и ГКС) в зоне фовеа в соответствии со схемой ETDRS)) осуществлялся автоматически в программном обеспечении прибора (AngioVue Analysis SW Ver: 11.0.0.29946). При анализе использовали изображения с качеством не ниже Q8, сегментация слоев сетчатки проводилась прибором автоматически.

Статистический анализ выполнен в DATAtab: Online Statistics Calculator (DATAtab e.U. Graz, Австрия). Количественные результаты представлены в формате $M \pm SD$. Оценку нормальности распределения в анализируемых выборках проводили с помощью теста Колмогорова — Смирнова. Сравнение показателей до и после хирургического лечения проводили с помощью t-критерия Стьюдента для связанных выборок. Для определения связи между значениями функциональных и структурных параметров, показателей перфузии до хирургического лечения, а так-

же их изменения в течение 12 мес. после закрытия разрыва и функциональными показателями через 12 мес. после лечения использовали расчет коэффициента корреляции Пирсона, а также проводили множественный регрессионный анализ. Статистически значимыми считали результаты с уровнем значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Общая характеристика группы представлена в таблице 1. В группе преобладали СМР IV стадии по D. Gass и преимущественно средние разрывы. Длительность симптомов

Таблица 1. Общая характеристика пациентов с СМР, включенных в исследование

Table 1. General characteristics of patients with FTMH included in the study

Показатель Indicator	Значение Value
Возраст, годы, $M \pm SD$ / Age, years, $M \pm SD$	66,82±6,33
Пол, n / Gender, n: Женщины / Female Мужчины / Male	83 21
Средняя рефракция, дптр, $M \pm SD$ Mean refraction, dpt, $M \pm SD$	-0,12±1,79
ПЗО, мм, $M \pm SD$ / A-P axis, mm, $M \pm SD$	23,43±1,11
МКОЗ, $M \pm SD$ / BCVA, $M \pm SD$	0,24±0,13
Артифакция / Факия, n / Pseudophakia / Aphakia, n	18/86
Стадия СМР по D. Gass, n / FTMH stage according to D. Gass, n: II III IV	15 23 66
Длительность симптомов, мес. Duration of symptoms, months	5,2
Апикальный диаметр, мкм, $M \pm SD$ Apical diameter, μm , $M \pm SD$	396,55±122,11
Базальный диаметр, мкм, $M \pm SD$ Basal diameter, μm , $M \pm SD$	851,41±327,71
Толщина КГКС, мкм, $M \pm SD$ Foveal ganglion cell complex thickness, μm , $M \pm SD$	56,2±6,34
Площадь изменений в анфас-режиме ОКТ, мм ² , $M \pm SD$ Area of changes in full-face OCT mode, mm ² , $M \pm SD$: кистозные изменения на уровне ВЯС inner nuclear layer cystic changes кистозные изменения в НПС+СГ cystic changes in the outer plexiform layer and the Henle fiber layer дефект эллипсоидной зоны ellipsoid zone defect ФАЗ / foveal avascular zone	0,71±0,43 1,84±0,98 0,58±0,38 0,32±0,09
Плотность сосудов в капиллярных сплетениях в фовеа, %, $M \pm SD$ / Vascular density in foveal capillary plexus, %, $M \pm SD$: ПКС / superficial capillary plexus ГКС / deep capillary plexus	21,43±6,13 20,96±4,77

составила 0,5–14 мес. Кистозные изменения вокруг разрыва были выявлены во всех случаях, при этом на уровне НПС+СГ полости имели более мелкокистозный характер с большей площадью, а на уровне ВЯС имели звездчатый паттерн. Площадь ФАЗ была увеличена в сравнении с парными глазами ($0,32 \pm 0,09$ и $0,25 \pm 0,08$ мм² соответственно, $p < 0,001$), а плотность сосудов уменьшена как на уровне ПКС ($21,43 \pm 6,13$ и $28,93 \pm 5,61\%$ соответственно, $p < 0,001$), так и на уровне ГКС ($20,96 \pm 4,77$ и $29,94 \pm 5,72\%$ соответственно, $p < 0,001$).

Хирургическое лечение было проведено в соответствии с протоколом, без интра- и послеоперационных осложнений, во всех случаях закрытие разрыва было достигнуто при первичном вмешательстве, рецидивов СМР в течение периода наблюдения не было. После проведения хирургического лечения не было выявлено признаков повреждения слоя пигментного эпителия сетчатки ни в одном из случаев.

По данным визометрии, исходные показатели МКОЗ составили $0,25 \pm 0,13$, через 1 мес. после закрытия разрыва увеличились до $0,42 \pm 0,17$ ($p = 0,001$) (рис. 1) и в дальнейшем в течение 12 мес. достигли уровня $0,65 \pm 0,24$ ($p < 0,001$). При проведении микропериметрии, СЧ в точке фиксации до лечения составляла $14,22 \pm 10,56$ дБ, через 1 мес. значительно увеличилась до $26,06 \pm 4,07$ дБ ($p = 0,001$), а через 12 мес. составила $29,69 \pm 4,33$ дБ ($p < 0,001$). Одновременно значительно уменьшилась площадь зоны фиксации с $14,1 \pm 12,8^{\circ 2}$ до операции до $4,68 \pm 4,04^{\circ 2}$ через 12 мес. после лечения ($p = 0,001$). Показатели биоэлектрической активности в зоне фовеа, по данным мФЭРГ, также значительно изменились в послеоперационном периоде: латентность Р1 снизилась

с $52,88 \pm 5,49$ мс перед операцией до $51,51 \pm 3,43$ мс через 12 мес. после закрытия СМР ($p = 0,005$), амплитуда Р1 в течение того же периода увеличилась с $0,24 \pm 0,14$ мкВ до $0,47 \pm 0,15$ мкВ ($p < 0,001$).

Средняя толщина КГКС в фовеа после хирургического закрытия разрыва значительно увеличилась с $56,2 \pm 6,34$ до $63,57 \pm 7,57$ мкм через 1 мес. ($p < 0,001$) (рис. 2), а в дальнейшем уменьшилась, но через 12 мес. после лечения оставалась более высокой, чем в предоперационном периоде ($58,61 \pm 8,23$ мкм, $p = 0,003$). Площадь дефекта эллипсоидной зоны, составляя до лечения $0,58 \pm 0,38$ мм², в послеоперационном периоде значительно уменьшалась в течение всего периода наблюдения и через 12 мес. составила $0,10 \pm 0,14$ мм² ($p < 0,001$).

При анализе показателей перфузии фовеа выявлено значимое уменьшение площади ФАЗ с $0,32 \pm 0,1$ мм² до закрытия разрыва до $0,22 \pm 0,08$ мм² через 1 мес. ($p < 0,001$) (см. рис. 2). В дальнейшем площадь ФАЗ незначительно увеличилась и составила через 12 мес. $0,25 \pm 0,08$ мм². Плотность сосудов в ПКС и ГКС в проекции фовеа в течение первого месяца после закрытия разрыва значительно увеличилась с $21,43 \pm 6,13\%$ и $20,96 \pm 4,77\%$ до $29,68 \pm 6,43\%$ и $27,19 \pm 4,73\%$ соответственно ($p = 0,001$), при этом в дальнейшем в течение 12 мес. показатели значительно не изменились, составив к концу периода наблюдения $28,72 \pm 5,48\%$ в ПКС и $27,04 \pm 4,94\%$ в ГКС соответственно ($p = 0,532$ и $p = 0,643$).

При анализе взаимосвязи значений МКОЗ через 1 год после операции с предоперационными функциональными и структурными показателями выявлена слабая корреляция с показателями биоэлектрической активности и плотностью сосудов в ГКС в фовеа, умеренная корреляция

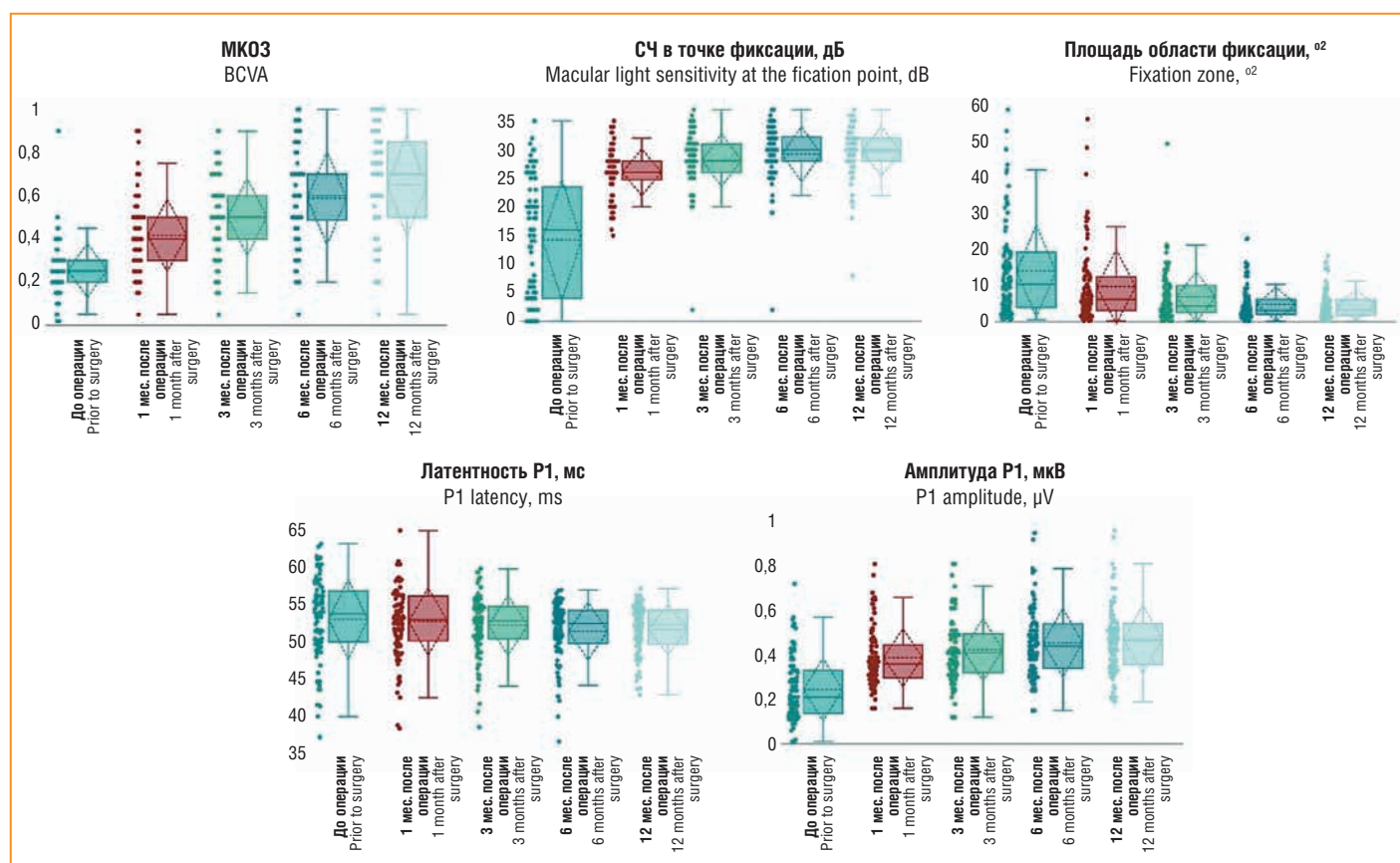


Рис. 1. Функциональные показатели фовеа у пациентов с СМР исходно и после хирургического лечения

Fig. 1. Foveal functional parameters in patients with FTMH at baseline and after surgical treatment

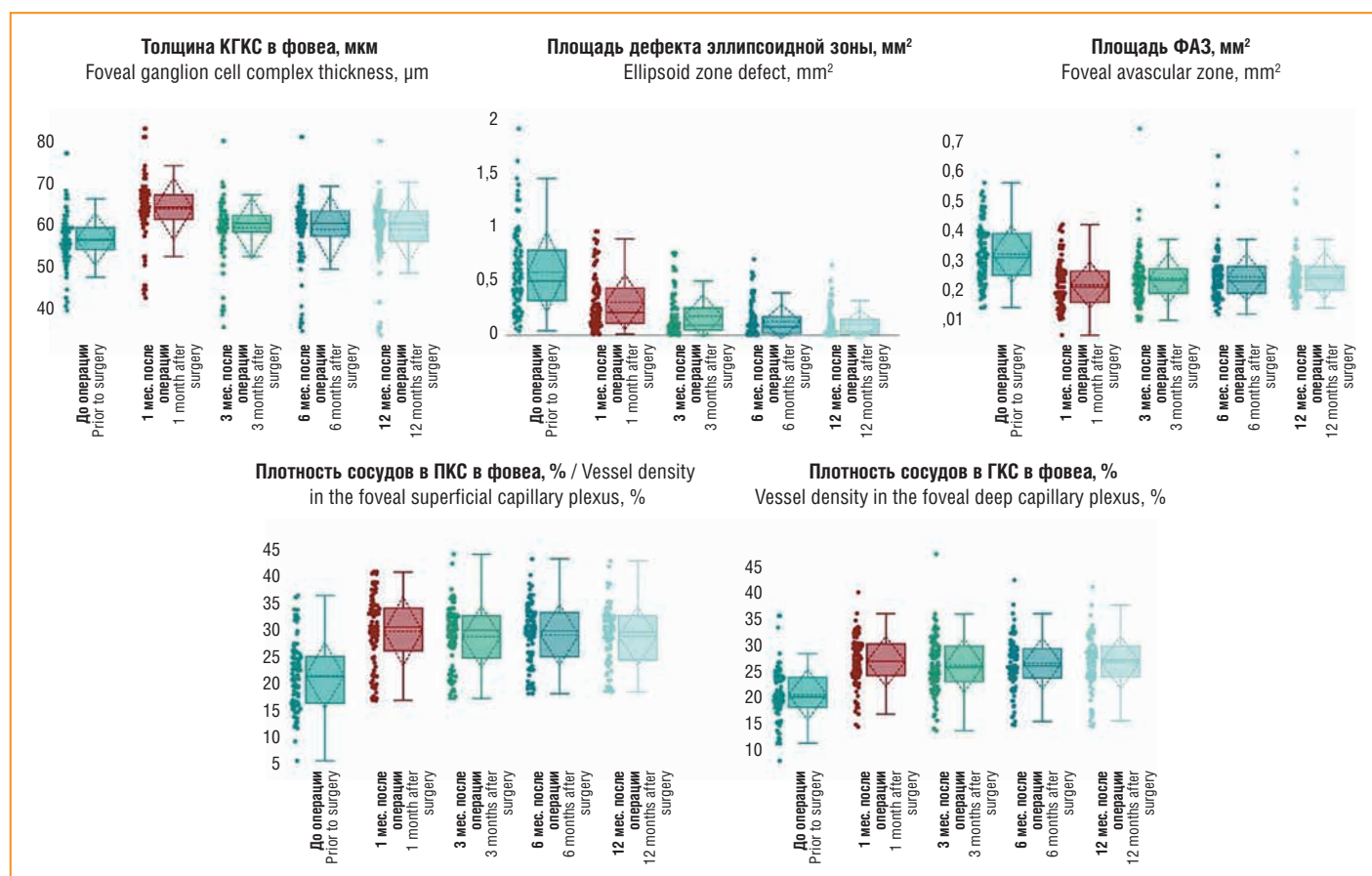


Рис. 2. Динамика структурных изменений и показателей перфузии фовеа у пациентов с СМР после хирургического лечения

Fig. 2. Tendency of structural changes and indicators of foveal perfusion in patients with FTMH after surgical treatment

с уровнем МКОЗ, СЧ в точке фиксации и площадью зоны фиксации, а также высокая корреляция с апикальным и базальным диаметром разрыва, площадью интратетинальных кистозных изменений и площадью дефекта эллипсоидной зоны (табл. 2). Уровень МКОЗ через 1 год значимо коррелировал с изменением в течение года после закрытия СМР таких показателей, как амплитуда Р1, толщина КГКС в фовеа, площадь дефекта эллипсоидной зоны и плотность сосудов в ПКС и ГКС в фовеа.

Влияние исходных (предоперационных) функциональных и структурных параметров на степень улучшения МКОЗ через год после хирургического закрытия СМР было дополнительно изучено с помощью модели множественной регрессии (табл. 3). При проведении анализа получена статистически значимая регрессионная модель ($F=7,62$, $p<0,001$), при этом учитываемые независимые переменные (предоперационные показатели) объясняют 56,0% дисперсии зависимой переменной (значение МКОЗ через 12 мес.) с возможным отклонением прогноза в среднем на 0,17 единицы от фактических значений. Скорректированный коэффициент детерминации R^2 составил 0,49, что также указывает на высокое прогностическое значение модели. Согласно полученной регрессионной модели наибольшее влияние на итоговую МКОЗ оказывают такие параметры, как предоперационные МКОЗ ($\beta=0,2$, $p=0,045$), СЧ в точке фиксации ($\beta=0,21$, $p=0,044$), площадь кистозных изменений в НПС+СГ ($\beta=-0,29$, $p=0,038$), площадь дефекта эллипсоидной зоны ($\beta=-0,19$, $p=0,044$) и плотность сосудов в ГКС ($\beta=0,25$, $p=0,044$).

ОБСУЖДЕНИЕ

В проведенном исследовании мультимодальный подход позволил получить расширенный спектр функциональных и структурных характеристик зоны фовеа при СМР, а также изучить их изменения в послеоперационном периоде.

Показатель МКОЗ, хотя и является субъективно определяемым параметром, зависящим от множества факторов (состояние оптических сред сетчатки и зрительного анализатора в целом) и не характеризующим все особенности функционального состояния сетчатки, тем не менее служит основным клиническим критерием функционального успеха проводимого лечения. В исследовании наиболее значимая связь итоговой МКОЗ отмечена с ее исходными значениями, что соответствует полученным ранее данным [16, 18, 19]. В то же время выявленная корреляция не позволяет рассматривать предоперационный уровень МКОЗ как единственный и достаточный для прогнозирования предиктор.

Определяемая при фундус-контролируемой микропериметрии локальная СЧ более точно характеризует функциональное состояние фовеа, при этом в проведенном исследовании исходная СЧ в точке фиксации, в сравнении с исходной МКОЗ, имела более выраженную корреляцию с итоговым значением МКОЗ, а также оказалась более сильным предиктором, по данным многофакторного регрессионного анализа. Площадь зоны фиксации позволяет судить о степени сохранности центральной фиксации, а ее уменьшение после закрытия разрыва, выявленное в работе, также свидетельствовало о восстановлении функций фовеа в послеоперационном периоде.

Таблица 2. Взаимосвязь показателей МКОЗ через 12 мес. после закрытия СМР с функциональными и структурными показателями до лечения и их изменения в течение 1 года после лечения**Table 2.** Association of BCVA indicators 12 months after FTMH closure with functional and structural indicators before treatment and their changes within a year after treatment

Показатель / Indicator	Исходно / Baseline		Через 12 мес. после операции 12 months after surgery	
	r	p	r	p
Функциональные показатели / Functional indicators:				
МКОЗ / BCVA	0,41	<0,001	-	-
СЧ в точке фиксации / Macular light sensitivity at the fixation point	0,44	<0,001	-0,12	0,221
Площадь зоны фиксации / Fixation zone	-0,31	0,002	0,13	0,199
Латентность Р1 в фовеа / Foveal P1 latency	-0,27	0,007	0,17	0,082
Амплитуда Р1 в фовеа / Foveal P1 amplitude	0,22	0,032	0,42	<0,001
Структурные показатели / Structural indicators:				
Апикальный диаметр разрыва / Hole apical diameter	-0,57	<0,001	-	-
Базальный диаметр разрыва / Hole basal diameter	-0,59	<0,001	-	-
Кистозные изменения на уровне ВЯС / Inner nuclear layer cystic changes	-0,54	<0,001	-	-
Кистозные изменения в НПС+СГ / Cystic changes in the outer plexiform layer and the Henle fiber layer	-0,51	<0,001	-	-
Толщина КГКС в фовеа / Foveal ganglion cell complex thickness	-0,09	0,349	0,48	<0,001
Дефект эллипсоидной зоны / Ellipsoid zone defect	-0,58	<0,001	0,37	<0,001
ФАЗ / Foveal avascular zone	-0,11	0,337	0,03	0,774
Плотность сосудов в ПКС в фовеа / Vessel density in the foveal superficial capillary plexus	0,13	0,212	0,29	0,003
Плотность сосудов в ГКС в фовеа / Vessel density in the foveal deep capillary plexus	0,28	0,009	0,39	<0,001

В качестве объективных функциональных предикторов в работе были изучены показатели локальной биоэлектрической активности сетчатки — амплитуда и латентность Р1, регистрируемые в зоне фовеа. Ранее нами было показано, что при СМР происходит значимое снижение амплитуды и увеличение латентности Р1, более выраженные в зонах сетчатки вокруг разрыва, в которых были вторичные структурные изменения — интратретиальные кистозные изменения, отслойка нейрорепителлия [20]. В то же время результаты данного исследования показали, что при закрытии разрыва биоэлектрическая активность восстанавливается, при этом степень увеличения в течение года амплитуды Р1 коррелирует с итоговой МКОЗ, а также согласуется со структурным восстановлением сетчатки.

Такие структурные показатели, как размеры разрыва, определяемые по данным ОКТ, являются известным предиктором анатомического и функционального результата хирургического лечения СМР: на их основе разработаны применяемые в клинической практике индексы [16, 17, 21]. Тем не менее, несмотря на наблюдаемые в данной работе корреляционные связи итоговой МКОЗ с диаметром разрыва, по данным многофакторного регрессионного анализа, в выборке, состоящей преимущественно из разрывов среднего диаметра, эти параметры оказали меньшее влияние на итоговую МКОЗ.

Интратретиальные кистозные изменения в различных слоях сетчатки относятся ко вторичным изменениям при СМР, при этом их наличие и площадь позволяют косвенно судить о длительности существования разрыва [22, 23]. Кроме того, нами ранее было показано, что площадь кистозных изменений коррелирует с такими функциональными показателями, как СЧ и амплитуда Р1 [20]. В данной работе выявлена значимая корреляция площади кист на уровне ВЯС и НПС+СГ с итоговой МКОЗ, а при про-

ведении многофакторного регрессионного анализа площадь кист на уровне НПС+СГ оказала более значимое влияние на МКОЗ через 1 год после закрытия разрыва.

Наличие дефекта эллипсоидной зоны служит важным прогностическим критерием при лечении различной патологии макулы, в том числе ранее было показано значение этого показателя и при СМР [13, 14]. Результаты проведенной работы также согласуются с опубликованными данными, при этом МКОЗ через 1 год после лечения значимо связана не только с исходной площадью дефекта эллипсоидной зоны в фовеа, но и с ее изменением в течение послеоперационного периода.

Толщина комплекса ганглиозных клеток сетчатки рассматривается как еще один предиктор функционального восстановления макулы после проведения хирургического лечения СМР — большая сохранность внутренних слоев сетчатки после хирургии обосновывает технологии хирургического лечения с сохранением внутренней пограничной мембраны [12]. При этом как результаты исследования, так и опубликованные ранее нами данные [24] свидетельствуют о том, что значение имеет не исходная толщина КГКС, а ее изменение в послеоперационном периоде: чем меньше фиксируемая при ОКТ толщина, тем ниже МКОЗ в отдаленные сроки.

Показатели перфузии, регистрируемые при выполнении ОКТ-А, являются новым и малоизученным инструментом в разработке прогностических моделей лечения не только СМР, но и другой патологии макулы. В проведенных ранее работах, в том числе нами, было выявлено, что при СМР регистрируется снижение перфузии в капиллярных сплетениях вокруг разрыва, преимущественно в ГКС, что, вероятно, обусловлено кистообразованием со смещением и механическим сдавливанием капилляров, при этом существует корреляция между значениями плот-

Таблица 3. Многофакторный регрессионный анализ влияния учитываемых предоперационных показателей на значения МКОЗ через 1 год после лечения**Table 3.** Multiple regression analysis of the effect of the considered preoperative parameters on the BCVA values year after treatment

Показатель / Indicator	Коэффициенты и значения / Coefficients and values				
Суммарная модель / Summary model:					
R	0,75				
R²	0,56				
Скорректированный R² / Adjusted R²	0,49				
Стандартная оценка ошибки / Standard error estimation	0,17				
Регрессионная модель / Regression model:					
df	14				
F	7,62				
p	<0,001				
Модель ANOVA / ANOVA model	B	SE	β	t	p
Константа / Constant	0,88	0,32	–	2,74	0,008
МКОЗ / BCVA	0,39	0,19	0,2	2,03	0,045
СЧ в точке фиксации / Macular light sensitivity at the fication point	0	0	0,21	2,04	0,044
Площадь зоны фиксации / Fixation zone	0	0	-0,07	-0,83	0,407
Латентность Р1 в фовеа / Foveal P1 latency	0	0	-0,07	-0,79	0,431
Амплитуда Р1 в фовеа / Foveal P1 amplitude	-0,15	0,15	-0,09	-1	0,319
Апикальный диаметр разрыва / Hole apical diameter	-0,1	0,24	-0,05	-0,41	0,685
Базальный диаметр разрыва / Hole basal diameter	-0,15	0,11	-0,21	-1,33	0,186
Кистозные изменения на уровне ВЯС / Inner nuclear layer cystic changes	0	0,08	-0,01	-0,06	0,949
Кистозные изменения в НПС+СГ / Cystic changes in the outer plexiform layer and the Henle fiber layer	-0,07	0,04	-0,29	-1,92	0,038
Толщина КГСК в фовеа / Foveal ganglion cell complex thickness	0	0	0,05	0,55	0,582
Дефект эллипсоидной зоны / Ellipsoid zone defect	-0,12	0,11	-0,19	-1,15	0,044
ФАЗ / Foveal avascular zone	0,45	0,26	0,18	1,74	0,085
Плотность сосудов в ПКС в фовеа / Vessel density in the foveal superficial capillary plexus	-0,01	0	-0,15	-1,58	0,117
Плотность сосудов в ГКС в фовеа / Vessel density in the foveal deep capillary plexus	0,01	0	0,25	2	0,044

ности сосудов и СЧ и показателями биоэлектрической активности [5, 23]. Результаты настоящей работы согласуются с имеющимися сведениями, а по данным многофакторного регрессионного анализа, из используемых показателей перфузии наибольшее значение для прогнозирования МКОЗ через 1 год после лечения имеет плотность сосудов в ГКС в зоне фовеа.

В целом использование предоперационных показателей позволило построить значимую регрессионную модель с высоким прогностическим потенциалом, при этом увеличение выборки и включение дополнительных параметров в будущем может еще увеличить возможности прогнозирования функциональных результатов хирургии СМР. Кроме того, использованный мультимодальный подход в дальнейшем может быть апробирован и в отношении отдельных хирургических техник или клинических ситуаций.

Исследование имеет ограничения. В частности, в исследование хотя в ходе последовательного набора, но были включены преимущественно первичные разрывы

среднего диаметра, поэтому результаты анализа нельзя в полной мере экстраполировать на большие разрывы, а также случаи вторичных разрывов. Еще одним ограничением является возможное различие в технике закрытия разрыва разными витреоретинальными хирургами, хотя все пациенты прооперированы двумя операторами, а величина выборки является достаточной для корректного статистического анализа. Также не были учтены тип закрытия разрыва и возможные изменения состояния пигментного эпителия сетчатки в послеоперационном периоде, но в рамках прогностических моделей нами был сделан акцент именно на предоперационных параметрах, которые в перспективе могут помочь выбрать оптимальный вариант вмешательства.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для прогнозирования функциональных результатов хирургического лечения СМР может быть использован комплекс функциональных и структурных показателей, полу-

чаемых с применением инструментов мультимодальной визуализации, при этом наиболее значимыми предикторами являются, помимо исходной МКОЗ, СЧ в точке фиксации, кистозные изменения на уровне НПС+СГ, площадь дефекта эллипсоидной зоны и плотность сосудов в ГКС. Мультимодальный подход может позволить в дальнейшем проводить более всесторонний анализ и сравнение применяемых и разрабатываемых хирургических техник закрытия СМР.

Литература / References

- Gass J.D.M. Idiopathic senile macular hole: Its early stages and pathogenesis. *Arch Ophthalmol*. 1988;106:629–639. DOI: 10.1001/archoph.1988.01060130683026
- Файзрахманов Р.Р., Павловский О.А., Карпов Г.О. Патогенетические механизмы макулярных разрывов: обзор текущих исследований. *Российский офтальмологический журнал*. 2023;16(2):183–187. DOI: 10.21516/2072-0076-2023-16-2-183-187
- Fayzrakhmanov R.R., Pavlovsky O.A., Karpov G.O. Pathogenetic mechanisms of macular holes: a review of recent research work. *Russ Ophthalmol J*. 2023;16:183–187 (in Russ.). DOI: 10.21516/2072-0076-2023-16-2-183-187
- Steel D.H.W., Lotery A.J. Idiopathic vitreomacular traction and macular hole: A comprehensive review of pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Eye*. 2013;27:S1–21. DOI: 10.1038/eye.2013.212
- Bacherini D., Savastano M.C., Dragotto F. et al. Morpho-Functional Evaluation of Full-Thickness Macular Holes by the Integration of Optical Coherence Tomography Angiography and Microperimetry. *J Clin Med*. 2020;9:229. DOI: 10.3390/JCM9010229
- Shahlaee A., Rahimy E., Hsu J. et al. Preoperative and postoperative features of macular holes on en face imaging and optical coherence tomography angiography. *Am J Ophthalmol Case Reports*. 2017;5:20–25. DOI: 10.1016/j.ajoc.2016.10.008
- Kim Y.J., Jo J., Lee J.Y. et al. Macular capillary plexuses after macular hole surgery: An optical coherence tomography angiography study. *Br J Ophthalmol*. 2018;102:966–970. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2017-311132
- Rizzo S., Savastano A., Bacherini D., Savastano M.C. Vascular features of full-thickness macular hole by OCT angiography. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retin*. 2017;48:62–68. DOI: 10.3928/23258160-20161219-09
- Liu L., Enkh-Amgalan I., Wang N.K. et al. Results of macular hole surgery: Evaluation based on the international vitreomacular traction study classification. *Retina*. 2018;38:900–906. DOI: 10.1097/IAE.0000000000001647
- Арсюттов Д.Г., Паштаев Н.П. Современные подходы хирургии центральной отслойки сетчатки с макулярным разрывом у пациентов с критически высокой миопией. *Вестник НМХЦ им. Н.И. Пирогова*. 2022;17(4s):31–33. DOI: 10.25881/20728255_2022_17_4_S1_31
- Arsiutov D.G., Pashtaev N.P. Modern technologies of surgery of central retinal detachment with macular hole in patients with critically high myopia. *Bull Pirogov Natl Med Surg Cent*. 2022;17:31–33 (in Russ.). DOI: 10.25881/20728255_2022_17_4_S1_31
- Петрачков Д.В., Лайс А., Матющенко А.Г. и др. Сравнение ранних результатов лечения больших сквозных макулярных разрывов при использовании различных хирургических методик. *Офтальмология*. 2021;18:681–687. DOI: 10.18008/1816-5095-2021-35-681-687
- Petrachkov D.V., Lais A., Matyushchenko A.G. et al. Comparison of early treatment outcomes for large full-thickness macular holes using different surgical techniques. *Ophthalmology in Russia*. 2021;18:681–687 (in Russ.). DOI: 10.18008/1816-5095-2021-35-681-687
- Казайкин В.Н., Демченко Н.С., Клейменов А.Ю. Оптимизация выбора фракции, богатой тромбоцитами плазмы, для хирургического лечения макулярных разрывов. *Офтальмология*. 2023;20(4):664–674. DOI: 10.18008/1816-5095-2023-4-664-674
- Kazaykin V.N., Demchenko N.S., Kleimenov A.Yu. Optimization of Platelet-Rich Plasma Fraction Selection for Surgical Treatment of Macular Holes. *Ophthalmology in Russia*. 2023;20(4):664–674 (in Russ.). DOI: 10.18008/1816-5095-2023-4-664-674
- Лыскин П.В., Володин П.Л., Макаренко И.Р. Функциональные результаты хирургического лечения макулярных отверстий с полным сохранением внутренней пограничной мембраны в сравнении с традиционной методикой. *Российский офтальмологический журнал*. 2023;16:44–49. DOI: 10.21516/2072-0076-2023-16-4-44-49
- Lyskin P.V., Volodin P.L., Makarenko I.R. Functional results of surgical treatment of macular holes with complete preservation of the internal limiting membrane in comparison with the traditional technique. *Russian Ophthalmological Journal*. 2023;16:44–49 (in Russ.). DOI: 10.21516/2072-0076-2023-16-4-44-49
- Baumann C., Iannetta D., Sultan Z. et al. Predictive Association of Pre-Operative Defect Areas in the Outer Retinal Layers With Visual Acuity in Macular Hole Surgery. *Transl Vis Sci Technol*. 2021;10:7–7. DOI: 10.1167/TVST.10.4.7
- Hasebe H., Matsuoka N., Terashima H. et al. Restoration of the Ellipsoid Zone and Visual Prognosis at 1 Year after Surgical Macular Hole Closure. *J Ophthalmol*. 2016;2016:1769794. DOI: 10.1155/2016/1769794
- Joo J.H., Nam W.H., Joo T., Moon S.W. Role of intraretinal cysts in the prediction of postoperative closure and photoreceptor damages of the idiopathic full-thickness macular hole. *BMC Ophthalmol*. 2022;22:1–10. DOI: 10.1186/S12886-021-02204-X/FIGURES/3
- Steel D.H., Donachie P.H.J., Aylward G.W. et al. Factors affecting anatomical and visual outcome after macular hole surgery: findings from a large prospective UK cohort. *Eye*. 2021;35:316–325. DOI: 10.1038/S41433-020-0844-X
- Ruiz-Moreno J.M., Staicu C., Piñero D.P. et al. Optical coherence tomography predictive factors for macular hole surgery outcome. *Br J Ophthalmol*. 2008;92:640–644. DOI: 10.1136/BJO.2007.136176
- Caprani S.M., Donati S., Bartalena L. et al. Macular hole surgery: The healing process of outer retinal layers to visual acuity recovery. *Eur J Ophthalmol*. 2017;27:235–239. DOI: 10.5301/ejo.5000905
- Gupta B., Laidlaw D.A.H., Williamson T.H. et al. Predicting visual success in macular hole surgery. *Br J Ophthalmol*. 2009;93:1488–1491. DOI: 10.1136/bjo.2008.153189
- Докторова Т.А., Суетов А.А., Бойко Э.В., Сосновский С.В. Мультимодальный топографически ориентированный подход к изучению сквозных макулярных разрывов. *Вестник офтальмологии*. 2024;140(2):14–23. DOI: 10.17116/oftalma202414002114
- Doktorova T.A., Suetov A.A., Boiko E.V., Sosnovskii S.V. Multimodal topographically oriented approach to the study of full-thickness macular holes. *Russian Annals of Ophthalmology*. 2024;140(2):14–23 (in Russ.). DOI: 10.17116/oftalma202414002114
- Ittarat M., Somkijrungrong H., Chansangpet S., Pongsachareonnon P. Literature Review of Surgical Treatment in Idiopathic Full-Thickness Macular Hole. *Clin Ophthalmol*. 2020;14:2171–2183. DOI: 10.2147/OPHTH.S262877
- Nair U., Sheth J.U., Indurkar A., Soman M. Intraretinal cysts in macular hole: A structure-function correlation based on en face imaging. *Clin Ophthalmol*. 2021;15:2953–2962. DOI: 10.2147/OPHTH.S321594
- Докторова Т.А., Суетов А.А., Бойко Э.В. Влияние исходных структурных нарушений и послеоперационного изменения перфузии на функциональное восстановление сетчатки после хирургического лечения сквозных макулярных разрывов. *Офтальмохирургия*. 2023;4:76–85. DOI: 10.25276/0235-4160-2023-4-76-85
- Doktorova T.A., Suetov A.A., Boiko E.V. The effect of preoperative structural changes and postoperative perfusion on the functional restoration of the retina in the surgical treatment of full-thickness macular holes. *Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery*. 2023;4:76–85 (in Russ.). DOI: 10.25276/0235-4160-2023-4-76-85
- Бойко Э.В., Докторова Т.А., Суетов А.А. Функциональное восстановление фovea после хирургического лечения сквозных макулярных разрывов: роль отдельных изменений морфологии и перфузии сетчатки в послеоперационном периоде. *Офтальмохирургия*. 2024;2S(140):35–45. DOI: 10.25276/0235-4160-2024-2S-35-45
- Boiko E.V., Doktorova T.A., Suetov A.A. Functional restoration of the fovea after surgery of full-thickness macular hole: data from a multimodal topographically based approach. *Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery*. 2024;140:35–45 (in Russ.). DOI: 10.25276/0235-4160-2024-2S-35-45

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Докторова Таисия Александровна — врач-офтальмолог СПб филиала ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России; 192283, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Ярослава Гашека, д. 21; ORCID iD 0000-0003-2162-4018

Бойко Эрнест Витальевич — д.м.н., профессор, директор СПб филиала ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России; 192283, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Ярослава Гашека, д. 21; заведующий кафедрой офтальмологии ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России; 191015, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; Санкт-Петербургский государственный университет; 199034, Россия, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9; ORCID iD 0000-0002-7413-7478

Суетов Алексей Александрович — к.м.н., врач-офтальмолог СПб филиала ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России; 192283, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Ярослава Гашека, д. 21; ORCID iD 0000-0002-8670-2964

Сосновский Сергей Викторович — к.м.н., доцент, заместитель директора СПб филиала ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России; 192283, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Ярослава Гашека, д. 21; ORCID iD 0000-0001-8969-6240

Контактная информация: Докторова Таисия Александровна, e-mail: ophtalm@mail.ru

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

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 17.06.2025.

Поступила после рецензирования 10.07.2025.

Принята в печать 04.08.2025.

ABOUT THE AUTHORS:

Taisiya A. Doktorova — ophthalmologist, St. Petersburg Branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution; 21, Yaroslav Gashek str., 192283, St. Petersburg, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-2162-4018

Ernest V. Boyko — Dr. Sc., (Med.), Professor, Director of the St. Petersburg Branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution; 21, Yaroslav Gashek str., 192283, St. Petersburg, Russian Federation; Head of the Department of Ophthalmology, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University; 41, Kirochnaya str., St. Petersburg, 191015, Russian Federation; St. Petersburg State University;

7–9, Universitetskaya nab., St. Petersburg, 199034, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-7413-7478

Alexey A. Suetov — C. Sc. (Med.), ophthalmologist, St. Petersburg Branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution; 21, Yaroslav Gashek str., 192283, St. Petersburg, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-8670-2964

Sergey V. Sosnovsky — C. Sc. (Med.), Associate Professor, Deputy Director of the St. Petersburg Branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution; 21, Yaroslav Gashek str., 192283, St. Petersburg, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-8969-6240

Contact information: Taisiya A. Doktorova, e-mail: ophtalm@mail.ru

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

Conflict of interest: no conflict of interest.

Received 17.06.2025.

Revised 10.07.2025.

Accepted 04.08.2025.

DOI: 10.32364/2311-7729-2025-25-3-4

Оценка безопасности использования инкоботулотоксина А при лечении содружественного косоглазия у детей

В.С. Ча¹, Е.Е. Сидоренко^{1,2}, Е.И. Сидоренко¹, Д.В. Мигель^{1,2}, Е.В. Ермолаева², В.Е. Лоскутова², А.Д. Степашкина³

¹ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет), Москва, Российская Федерация

²ГБУЗ «НПЦ спец. мед. помощи детям ДЗМ», Москва, Российская Федерация

³ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, Новосибирск, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Введение: косоглазие — значимая патология, которая является как эстетической, так и функциональной проблемой. Хемоденервация ботулиническим токсином типа А (БТА) — признанный метод лечения косоглазия, который используется с 1980-х годов. Метод имеет высокую актуальность, так как наибольшая эффективность хемоденервации наблюдается в терапии наиболее распространенного у детей сходящегося косоглазия. Результативность сравнима с традиционными операциями, однако хемоденервация значительно менее травматична и не имеет осложнений, свойственных традиционным вмешательствам. Методика хемоденервации постоянно развивается, появляются различные новые техники ее проведения и препараты, основа которых — ботулинический токсин типа А. Особое внимание заслуживает одна из его модификаций, очищенная от иммуногенных комплексообразующих белков, повышающих риск сенсibilизации и снижения эффективности при повторном введении. Она хорошо зарекомендовала себя в различных направлениях медицины. Для удобства в научной литературе данная модификация препарата БТА получила название «инкоботулотоксин А». Однако информации об опыте применения инкоботулотоксина в офтальмологии недостаточно, риски не изучены. Это препятствует применению препарата в данной области медицины.

Цель исследования: оценить эффективность и безопасность атравматичного метода лечения содружественного косоглазия у детей с применением препарата инкоботулотоксин А.

Материал и методы: объектом исследования явились 40 пациентов (80 глаз) в возрасте от 1 до 12 лет с содружественным косоглазием, которым была проведена хемоденервация препаратом инкоботулотоксин А. Перед хемоденервацией оценивались общее соматическое состояние и локальный офтальмологический статус. Для доступа к глазодвигательным мышцам использовался атравматичный пинцет. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет).

Результаты исследования: отрицательных изменений общего состояния и показателей систем организма обнаружено не было. Осложнений, потребовавших дополнительного медицинского вмешательства, не было. Эффективность лечения составила 87,5%. Обнаружены только временные транзиторные состояния: птоз — 36,84%, гиперэфект — 28,07%, гипосфагма — 7,02%. Транзиторные состояния не снизили качество жизни пациентов, не требовали лечения и разрешались в срок до 4 нед.

Заключение: атравматичная хемоденервация посредством инъекции инкоботулотоксина А — эффективный и безопасный метод коррекции содружественного косоглазия у детей. Отсутствие системных реакций и осложнений, короткая длительность процедуры (~5 мин) и транзиторный характер побочных эффектов подтверждают его применимость в детской офтальмологии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: инкоботулотоксин А, ботулотоксин типа А, глазодвигательная патология, содружественное косоглазие, хемоденервация, временный птоз, минимально инвазивное лечение.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Ча В.С., Сидоренко Е.Е., Сидоренко Е.И., Мигель Д.В., Ермолаева Е.В., Лоскутова В.Е., Степашкина А.Д. Оценка безопасности использования инкоботулотоксина А при лечении содружественного косоглазия у детей. Клиническая офтальмология. 2025;25(3):185–190. DOI: 10.32364/2311-7729-2025-25-3-4

Safety assessment of using incobotulinumtoxin A in the treatment of concomitant strabismus in children

V.S. Cha¹, E.E. Sidorenko^{1,2}, E.I. Sidorenko¹, D.V. Miguel^{1,2}, E.V. Ermolaeva², V.E. Loskutova², A.D. Stepashkina³

¹N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

²Research Practical Center for Children's Specialized Medical Care, Moscow, Russian Federation

³Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation

ABSTRACT

Background: strabismus is a significant pathology that presents both aesthetic and functional challenges. Chemodenervation with botulinum toxin type A (BoNT-A) is a well-established treatment for strabismus that has been in use since the 1980s. The technique of chemodenervation continues to evolve, with various new administration methods and formulations, all of which are based on BoNT-A. Of particular interest is a

modification purified of immunogenic complexing proteins, which reduces the risk of sensitization and diminishes the likelihood of decreased efficacy with repeated injections. In the scientific literature, this formulation is commonly referred to as incobotulinumtoxin A. However, there is a paucity of data regarding the use of incobotulinumtoxin A in ophthalmology, and associated risks remain unclear. This study describes the results of an atraumatic chemodenervation technique using a new-generation BoNT-A preparation.

Aim: to assess the efficacy and safety of an atraumatic method for the treatment of concomitant strabismus in children using incobotulinumtoxin A.

Patients and Methods: the study included 40 patients (80 eyes) aged 1 to 12 years with concomitant strabismus who underwent chemodenervation with incobotulinumtoxin A. Prior to chemodenervation, patients underwent an evaluation of their general somatic status and ophthalmological examination. An atraumatic forceps was used to access the extraocular muscles. The study was approved by the local Ethics Committee of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University.

Results: no adverse events in general health status or systemic function were observed. No complications requiring additional medical intervention occurred. The overall efficacy rate was 87.5%. Only transient adverse events were identified, including ptosis (36.84%), hypercorrection (28.07%), and subconjunctival hemorrhage (hypophagma, 7.02%). These transient events did not impair patients' quality of life, did not require treatment, and resolved spontaneously within four weeks.

Conclusion: atraumatic chemodenervation using incobotulinumtoxin A injections is an effective and safe method for the correction of concomitant strabismus in children. The absence of systemic reactions and complications, short procedure duration (~5 minutes), and transient nature of adverse events confirm its suitability for pediatric ophthalmology.

KEYWORDS: incobotulinumtoxin A, botulinum toxin type A, extraocular muscle pathology, concomitant strabismus, chemodenervation, transient ptosis, minimally invasive treatment.

FOR CITATION: Cha V.S., Sidorenko E.E., Sidorenko E.I., Miguel D.V., Ermolaeva E.V., Loskutova V.E., Stepashkina A.D. Safety assessment of using incobotulinumtoxin A in the treatment of concomitant strabismus in children. *Russian Journal of Clinical Ophthalmology*. 2025;25(3):185–190 (in Russ.). DOI: 10.32364/2311-7729-2025-25-3-4

ВВЕДЕНИЕ

Косоглазие — значимая патология, которая является как эстетической, так и функциональной проблемой. Одним из методов лечения косоглазия у детей и взрослых является хемоденервация, предложенная доктором A.B. Scott [1], — использование инъекций ботулинического токсина типа А (БТА). Данный метод применяется с 1980 г. и хорошо зарекомендовал себя в практической медицине [2]. Чаще всего метод используется при лечении наиболее распространенного у детей содружественного сходящегося косоглазия, встречаемость которого составляет от 1,5 до 3,5% [3]. Это обусловлено следующими преимуществами метода: высокой эффективностью [4] при данном типе косоглазия из-за особенности строения хемоденервируемых внутренних глазодвигательных мышц [5], возможность проводить хемоденервацию при возрасте ребенка 1,5 года и менее [6], малой травматизацией по сравнению со стандартными хирургическими операциями [4]. Методика хемоденервации постоянно развивается, появляются различные новые техники ее проведения. Одновременно создаются новые, более совершенные препараты БТА, один из них — инкоботулотоксин А. Данный препарат БТА очищен от комплексообразующих белков (гемагглютининов), не имеющих функциональной роли при использовании в медицине. Это позволяет минимизировать антигенную и белковую нагрузку на организм, что снижает риск образования антител и нечувствительности к повторным инъекциям, уменьшает иммунный ответ и вероятность аллергических реакций, повышает стабильность препарата и удобство его применения, в отличие от других препаратов ботулинического токсина [7–9]. В настоящее время инкоботулотоксин А широко используется в детской и взрослой неврологии, косметологии, показывая высокую эффективность и безопасность. Однако в офтальмологии опыт применения инкоботулотоксина недостаточен, риски не изучены, что препятствует применению препарата в данной области медицины. Для решения данной проблемы нами оценена эффективность и безопасность, описаны зафиксированные побочные эффекты при приме-

нении инкоботулотоксина А, которые необходимо учитывать при выборе данного метода лечения.

Цель исследования: оценить эффективность и безопасность атравматичного метода лечения содружественного косоглазия у детей с применением препарата инкоботулотоксин А.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено наблюдение во время процедуры хемоденервации и в послеоперационном периоде за 40 пациентами. Исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет).

Критерии включения: возраст от 1 года до 12 лет, содружественное сходящееся постоянное косоглазие, угол косоглазия от 10° до 45°, центральная зрительная фиксация, гиперметропическая рефракция до 6,0 дптр, астигматизм до 4,0 дптр. Критерии исключения: паралитическое косоглазие, синдромы «А», «V» и «X», вертикальное косоглазие свыше 10°, нецентральная зрительная фиксация, постоянный нистагм, наличие интраокулярных патологических изменений (катаракта, гемофтальм, заболевания сетчатки), любая иная глазная/системная/психическая патология, которая могла повлиять на результаты лечения.

Всем пациентам была проведена хемоденервация экстраокулярных мышц с использованием препарата инкоботулотоксин А с целью лечения содружественного косоглазия под общим ингаляционным наркозом. Использовались дозы от 2 до 9 ЕД в каждую мышцу, средняя дозировка $4,34 \pm 1,85$ ЕД, всего было проведено 57 хемоденерваций. Средний возраст пациентов составил $4,78 \pm 2,41$ года (от 1 года до 12 лет). Мальчиков было 22 (55%), девочек — 18 (45%). Средняя величина угла косоглазия составила $20,42 \pm 8,15^\circ$ (7–45°). Все пациенты были с гиперметропической или эметропической рефракцией, средняя величина которой в сферозквиваленте составила: правого глаза $+2,65 \pm 1,93$ (0,0–7,75), левого глаза $+2,95 \pm 2,16$ (0,0–7,5).

Оценивалось: влияние хемоденервации на общее соматическое состояние ребенка и показатели отдельных систем организма, наличие операционных, послеоперационных осложнений, транзиторных эффектов и аллергических реакций, их длительность, значимость, факторы их возникновения, динамика показателей: средней частоты дыхательных движений (ЧДД) в 1 мин; средней частоты сердечных сокращений (ЧСС) в 1 мин; средней температуры тела.

Описание медицинского вмешательства: хирургическое вмешательство проводилось в операционной. Использовался ингаляционный наркоз с применением севофлюрана. Хемоденервации при помощи инъекций препарата инкоботулотоксин А проводились в экстраокулярные мышцы трансконъюнктивально с использованием специального пинцета для захвата мышцы, препарат вводили с помощью шприца с тонкой иглой 30G. Длительность процедуры составляла не более 5 мин в сопровождении ингаляционной анестезии. После операции в течение 7 дней назначались инстилляциии капель антибиотика тобрамицина 0,3%. После проведения хемоденервации отслеживалось не только изменение угла косоглазия, но и динамика общего состояния ребенка, наличие и частота возникновения побочных реакций. Все больные находились под наблюдением лечащего врача до и после оперативного лечения. Контролировались следующие показатели общего состояния ребенка: сон, аппетит, температура тела, изменения ЧСС, дыхательная активность и артериальное давление.

Под возможными нежелательными реакциями/осложнениями подразумевались следующие состояния: птоз, гиперэфект, гипосфагма, субконъюнктивальное кровоизлияние и перфорация глазного яблока.

Статистическая обработка результатов исследования выполнена с использованием приложения Microsoft Excel 2010 и статистической программы Statistica 10 (StatSoft, США). Нормальность распределения определяли критерием Шапиро — Уилка. При нормальном распределении был проведен расчет среднего арифметического значения и стандартного отклонения ($M \pm m$). Для оценки достоверности полученных результатов при сравнении средних показателей использовался t-критерий Стьюдента. Различия между выборками считали достоверными при $p < 0,05$, доверительный интервал 95%.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Использование метода хемоденервации инкоботулотоксином А позволило добиться высокой эффективности при лечении косоглазия: у 34 (85%) из 40 пациентов произошло нивелирование угла косоглазия. У 4 (10%) пациентов произошел переход из постоянного в непостоянное косоглазие до 10° , у 2 (5%) пациентов был регресс к изначальному углу косоглазия.

Влияние на общее состояние ребенка

Была изучена реакция организма ребенка на инъекции инкоботулотоксина А. Отсутствовали негативные изменения по следующим показателям: сознание, аппетит, температура тела, ЧСС, ЧДД, показатели лимфатической, дыхательной, сердечно-сосудистой, пищеварительной, мочевыделительной систем, состояние кожных покровов и слизистой оболочки. Возраст на момент первой хемо-

Таблица 1. Показатели общего состояния ребенка после введения инкоботулотоксина А в глазодвигательные мышцы в дозах до 10 ЕД

Table 1. Indicators of the child's general condition after the administration of incobotulotoxin A into the oculomotor muscles in doses up to 10 units

Время измерения Measurement time	Показатель общего состояния General health indicators		
	температура тела, °C / body temperature, °C	ЧСС в 1 мин HR per 1 min	ЧДД в 1 мин RR per 1 min
До хемоденервации Before chemodener- vation	36,51±0,17	102,00±10,27	23,73±2,50
После хемоденервации / After chemodenervation	36,52±0,16	100,07±10,25	23,35±3,10
P (до-после) / P (before-after)	0,59	0,32	0,11

денервации составил $4,58 \pm 2,25$ года. Аллергоанамнез был отягощен у 7 человек. Учитывались данные осмотров при поступлении и выписке, осмотров и опросов пациента и его родителей после проведенной хемоденервации.

После проведения хемоденервации инкоботулотоксином А общее состояние ребенка не изменилось. У всех детей аппетит и сон были хорошими, сознание при поступлении, непосредственно после проведения хемоденервации, при выписке было ясным, показатели систем организма без изменений. Температура тела, ЧСС и ЧДД изменялись незначительно (табл. 1).

Таким образом, хемоденервация препаратом инкоботулотоксин А в экстраокулярные мышцы глаза не оказывала отрицательного влияния на общее состояние организма и самочувствие ребенка, в том числе у детей с отягощенным аллергическим анамнезом, что доказывает безопасность его использования в детской офтальмологии.

ЛОКАЛЬНЫЕ ОТРИЦАТЕЛЬНЫЕ ТРАНЗИТОРНЫЕ ЭФФЕКТЫ ПРИ ХЕМОДЕНЕРВАЦИИ

Локальных и общих осложнений, потребовавших дополнительного лечения, повторного оперативного вмешательства или снижающих качество жизни, после хемоденервации препаратом инкоботулотоксин А выявлено не было.

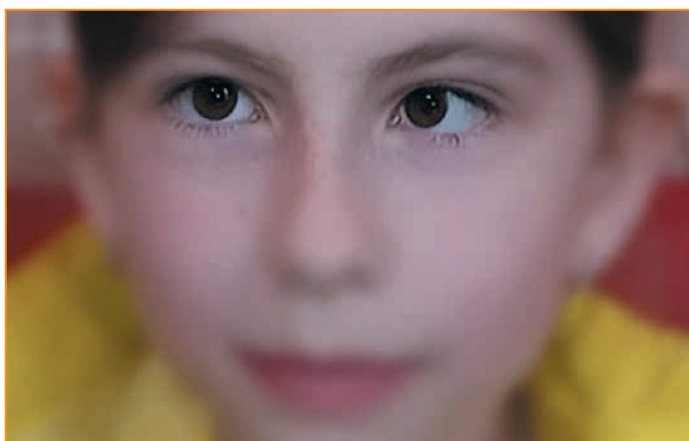
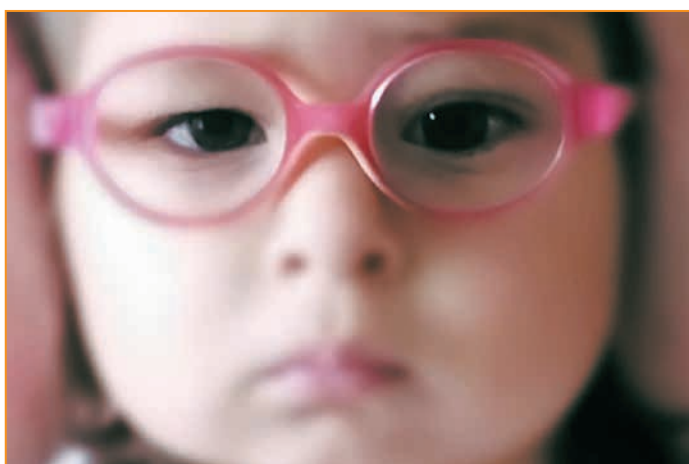
Наблюдались только временные транзиторные состояния, не влияющие на самочувствие пациентов и эффективность хемоденервации (табл. 2), они все разрешились в большинстве случаев самостоятельно в срок до 4 нед. При этом можно выделить 3 вида транзиторного эффекта при лечении косоглазия с помощью предложенной методики с применением препарата инкоботулотоксин А: птоз, гиперэфект, гипосфагма.

Транзиторный птоз — это частичное опущение края верхнего века в послеоперационном периоде. Частота птоза составила 36,84%. Выраженность птоза не превышала 1-й степени. Птоз исчезал без лечения. Длительность птоза не превышала 4 нед. (рис. 1, 2).

Гиперэфект — временное отклонение глаза при лечении косоглазия в противоположную сторону (рис. 3, 4). Гиперэфект констатировали в 28,07% случаев. Данное со-

Таблица 2. Сравнение частоты осложнений и транзиторных эффектов при хемоденервации в исследуемой группе и по данным литературы**Table 2.** Comparison of the morbidity and transient effects during chemodenervation in the studied group and the morbidity according to the literature

Осложнение / транзиторный эффект Complication / transient effect	Частота в исследуемой группе Rate in the study group	Частота согласно данным литературы [6-11] Rate according to literature data [6-11]
Птоз / Ptosis	36,84%	8-50%
Гиперэффект / Excessive effect	28,07%	11-56%
Гипосфагма (субконъюнктивальное кровоизлияние) / Hyposphagma (subconjunctival bleeding)	7,02%	1,42-10%
Перфорация склеры / Scleral perforation	Нет / No	0,09-0,1%
Кровоизлияние в стекловидное тело Vitreous hemorrhage	Нет / No	0,01-0,1%
Боль в области глаза / Pain in the eye area	Нет / No	Нет / No
Сухость глаза / Dry eye	Нет / No	Нет / No

**Рис. 1.** Пациент до хемоденервации
Fig. 1. Patient before chemodenervation**Рис. 2.** Транзиторный птоз слева после хемоденервации
Fig. 2. Transient ptosis on the left after chemodenervation**Рис. 3.** Пациентка до хемоденервации
Fig. 3. Patient before chemodenervation**Рис. 4.** Гиперэффект справа после хемоденервации
Fig. 4. Excessive effect on the right after chemodenervation

стояние было также временным и, по нашим наблюдениям и международным данным, не снижало вероятность достижения правильного положения глаз.

Субконъюнктивальное кровоизлияние (гипосфагма) — это кровоизлияние под конъюнктиву (рис. 5), вы-

званное повреждением ее сосуда, которое рассасывается в течение недели. Это состояние не влияло на качество зрения пациента и не вызывало дискомфорта, специального лечения не потребовалось. Частота явления составила 7,02%.



Рис. 5. Гипосфагма после проведения хемоденервации
Fig. 5. Hyposphagma after chemodenervation

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное исследование подтверждает, что хемоденервация предложенным способом и препаратом является перспективным методом лечения содружественного косоглазия у детей. Использование трансконъюнктивального доступа с атравматичным пинцетом и тонкой иглой 30G позволило минимизировать инвазивность процедуры, сократить время операции до 5 мин и избежать осложнений, характерных для традиционной хирургии (рубцевание тканей, ишемия переднего отрезка глаза).

Отдельно стоит отметить современный препарат, используемый нами в процессе лечения, — инкоботулотоксин А. Он является первым препаратом БТА, содержащим чистый, активный нейротоксин, очищенный от комплексообразующих белков [10, 11]. Несколько исследований показали, что присутствие комплексообразующих белков и других бактериальных компонентов, таких как флагеллин (содержится в препарате аботулотоксин А [12]) или клостридиальная ДНК (содержится в препарате онаботулотоксин А [13]), коррелируют с более высоким риском возникновения сенсибилизации и формирования антител к препарату ботулотоксина [14], так как данные вещества могут стимулировать работу иммунной системы и повышать иммуногенность препарата БТА [15, 16].

Сравнение с существующими исследованиями по теме хемоденервации при косоглазии выявляет как сходства, так и различия. Например, частота транзиторного птоза (36,84%) и гиперэффекта (28,07%) в нашем исследовании соответствует диапазону, описанному в работах с использованием онаботулотоксина А (от 8 до 50% для птоза, 11–56% для гиперэффекта) [17–20]. Также при использовании нашей методики нивелирован риск таких осложнений, как перфорация склеры и последующее кровоизлияние в стекловидное тело, частота которых, согласно открытым источникам, составляет от 0,01 до 0,1%¹. Это можно объяснить преимуществами используемой нами трансконъюнктивальной техники, исключающей использование длинных игл и их введение в полость глазницы без непосредственного зрительного контакта. Кроме того, так же,

как и в исследованиях по неврологии [9, 20], в нашей работе не зафиксировано случаев развития нечувствительности или системной реакции организма даже у пациентов с отягощенным аллергоанамнезом, что подтверждает низкую иммуногенность препарата и значимость очистки от иммуностимулирующих компонентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вышеописанные результаты свидетельствуют о высокой степени эффективности и безопасности предложенного метода лечения косоглазия у детей. Пациенты хорошо переносят хемоденервацию — общих или локальных осложнений, потребовавших дополнительного лечения или снижающих качество жизни, выявлено не было. Встречались только временные транзиторные состояния, разрешившиеся в срок до 4 нед. Отсутствие негативных изменений общего соматического статуса у пациентов, в том числе и с отягощенным аллергоанамнезом, подтверждает низкую иммуногенность и малую антигенную нагрузку препарата инкоботулотоксин А.

Таким образом, хемоденервация инкоботулотоксином А с использованием описанной методики соответствует заявленным критериям эффективности и безопасности, а ее внедрение может сократить реабилитационный период и улучшить качество лечения косоглазия у пациентов детского возраста.

Литература / References

1. Scott A.B. Botulinum toxin injection into extraocular muscles as an alternative to strabismus surgery. *Ophthalmology*. 1980;87(10):1044–1049. DOI: 10.1016/s0161-6420(80)35127-0
2. Ефимова Е.Л. Применение ботулинического токсина типа А в лечении пациентов с различными видами косоглазия. *Российская педиатрическая офтальмология*. 2017;12(3):128–133. DOI: 10.18821/1993-1859-2017-12-3-153-162
3. Efimova E.L. The use of botulinum toxin type A in the treatment of patients with various types of strabismus. *Russian Pediatric Ophthalmology*. 2017;12(3):128–133 (in Russ.). DOI: 10.18821/1993-1859-2017-12-3-153-162
3. Аветисов С.Э. Офтальмология: национальное руководство. Под ред. С.Э. Аветисова, Е.А. Егорова, Л.К. Мошетовой и др. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013. *Ophthalmology: national guide*. Avetisov S.E., Egorova E.A., Moshetova L.K. et al., eds. M.: GEOTAR-Media; 2013 (in Russ.).
4. Wan M.J., Mantagos I.S., Shah A.S. et al. Comparison of Botulinum Toxin with Surgery for the Treatment of Acute-Onset Comitant Esotropia in Children. *Am J Ophthalmol*. 2017;176:33–39. DOI: 10.1016/j.ajo.2016.12.024
5. Spencer R.F., McNeer K.W. Botulinum toxin paralysis of adult monkey extraocular muscle. Structural alterations in orbital, singly innervated muscle fibers. *Arch Ophthalmol*. 1987;105(12):1703–1711. DOI: 10.1001/archoph.1987.01060120101035
6. Wagner R.S. Strabismus Surgery Following Botulinum Injection for Infantile Esotropia. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2024;61(4):228. DOI: 10.3928/01913913-20240626-01
7. Rzany B., Flynn T.C., Schlöbe A. et al. Long-term results for incobotulinumtoxin A in the treatment of glabellar frown lines. *Dermatol Surg*. 2013;39(1):95–103. DOI: 10.1111/dsu.12008
8. Carruthers A., Carruthers J., Coleman W.P. et al. Multicenter, randomized, phase III study of a single dose of incobotulinumtoxin A in the treatment of glabellar frown lines. *Dermatol Surg*. 2013;39(4):551–558. DOI: 10.1111/dsu.12100
9. Ramos V.F., Karp B.I., Lungu C. et al. Clinical Response to Incobotulinumtoxin A after Loss of Response to Onabotulinumtoxin A. *Mov Disord Clin Pract*. 2014;1(4):383–385. DOI: 10.1002/mdc3.12094
10. Frevert J. Content of botulinum neurotoxin in Botox®/Vistabel®, Dysport®/Azzalure®, and Xeomin®/Bocouture®. *Drugs R D*. 2010;10:67–73. DOI: 10.2165/11584780-000000000-00000
11. Kerscher M., Wanitphakdeedecha R., Trindade De Almeida A. et al. Incobotulinumtoxin A: a highly purified botulinum neurotoxin type A. *J Drugs Dermatol*. 2019;18(1):72–78. PMID: 30681794
12. Panjwani N., O'Keeffe R., Pickett A. Biochemical, functional and potency characteristics of type A botulinum toxin in clinical use. *Botulinum J*. 2008;1:153–166. DOI: 10.1504/TBJ.2008.018956
13. Frevert J. Xeomin is free from complexing proteins. *Toxicon*. 2009;54:697–701. DOI: 10.1016/j.toxicon.2009.03.010

¹ Ботокс® (Botox) инструкция по применению. Видаль. (Электронный ресурс.) URL: https://www.vidal.ru/drugs/botox__1334 (дата обращения: 05.05.2025).

14. Hefter H., Rosenthal D., Jansen A. et al. Significantly lower antigenicity of incobotulinumtoxin than abo- or onabotulinumtoxin. *J Neurol.* 2023;270(2):788–796. DOI: 10.1007/s00415-022-11395-2
15. Wissel J., Bensmail D., Ferreira J.J. et al. TOWER study investigators. Safety and efficacy of incobotulinumtoxin A doses up to 800 U in limb spasticity: The TOWER study. *Neurology.* 2017;88(14):1321–1328. DOI: 10.1212/WNL.0000000000003789
16. Albrecht P., Jansen A., Lee J.I. et al. High prevalence of neutralizing antibodies after long-term botulinum neurotoxin therapy. *Neurology.* 2019;1;92(1):e48–e54. DOI: 10.1212/WNL.0000000000006688
17. Lennerstrand G., Nordbø O.A., Tian S. et al. Treatment of strabismus and nystagmus with botulinum toxin type A. *Acta Ophthalmol Scand.* 1998;76(1):27–37. DOI: 10.1034/j.1600-0420.1998.760106.x
18. Magoon E.H., Scott A.B. Botulinum toxin chemo-denervation in infants and children. *J Pediatr.* 1987;110(5):719–722. DOI: 10.1016/s0022-3476(87)80009-4
19. Liu M., Lee H.C., Hertle R.W. et al. Retinal detachment from inadvertent intraocular injection of botulinum toxin A. *Am J Ophthalmol.* 2004;137(1):201–202. DOI: 10.1016/s0002-9394(03)00837-7
20. Heinen F., Kanovsky P., Schroeder A.S. et al. Incobotulinumtoxin A for lower-limb spasticity in children and adolescents with cerebral palsy. *J Pediatr Rehabil Med.* 2021;14(2):183–197. DOI: 10.3233/PRM-210040

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Ча Василий Сергеевич — аспирант кафедры офтальмологии Института материнства и детства ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет); 117513, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0001-9224-3074

Сидоренко Евгений Евгеньевич — д.м.н., профессор кафедры офтальмологии Института материнства и детства ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет); 117513, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0002-2177-5134

Сидоренко Евгений Иванович — член-корр. РАН, д.м.н., профессор, профессор кафедры офтальмологии Института материнства и детства ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет); 117513, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0002-9648-5625

Мигель Дмитрий Владимирович — лаборант Института материнства и детства ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет); 117513, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; врач-офтальмолог ГБУЗ «НПЦ спец. мед. помощи детям ДЗМ»; 119620, Россия, г. Москва, ул. Авиаторов, д. 38; ORCID iD 0000-0001-9055-3861

Ермолаева Елена Валерьевна — младший научный сотрудник ГБУЗ «НПЦ спец. мед. помощи детям ДЗМ»; 119620, Россия, г. Москва, ул. Авиаторов, д. 38; ORCID iD 0000-0002-0124-9786

Лоскутова Виктория Евгеньевна — младший научный сотрудник ГБУЗ «НПЦ спец. мед. помощи детям ДЗМ»; 119620, Россия, г. Москва, ул. Авиаторов, д. 38; ORCID iD 0000-0001-5709-9871

Степашкина Анастасия Дмитриевна — студентка педиатрического факультета ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России; 630091, Россия, г. Новосибирск, Красный пр-т, д. 52; ORCID iD 0009-0007-0442-3851

Контактная информация: Ча Василий Сергеевич, e-mail: Chavas6526@ya.ru

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

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 08.06.2025.

Поступила после рецензирования 30.06.2025.

Принята в печать 23.07.2025.

ABOUT THE AUTHORS:

Vasily S. Cha — postgraduate student at the Department of Ophthalmology of the Institute of Motherhood and Childhood, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117997, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-9224-3074

Evgeniy E. Sidorenko — Dr. Sc. (Med.), Professor of the Department of Ophthalmology at the Institute of Motherhood and Childhood, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117997, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-2177-5134

Evgeniy I. Sidorenko — corresponding member of the RAS, Dr. Sc. (Med.), Professor of the Department of Ophthalmology at the Institute of Motherhood and Childhood, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117997, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-9648-5625

Dmitry V. Miguel — Laboratory Assistant at the Institute of Motherhood and Childhood, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117997, Russian Federation; ophthalmologist of the Research Practical Center for Children's Specialized Medical Care; 38, Aviatorov str., Moscow, 119620, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-9055-3861

Elena V. Ermolaeva — Junior Researcher, Research Practical Center for Children's Specialized Medical Care; 38, Aviatorov str., Moscow, 119620, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-0124-9786

Viktoriya E. Loskutova — Junior Researcher, Research Practical Center for Children's Specialized Medical Care; 38, Aviatorov str., Moscow, 119620, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-5709-9871

Anastasia D. Stepashkina — student at the Pediatric Faculty, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk State Medical University; 52, Krasny Ave., Novosibirsk, 630091, Russian Federation; ORCID iD 0009-0007-0442-3851

Contact information: Vasily S. Cha, e-mail: Chavas6526@ya.ru

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

There is no conflict of interest.

Received 08.06.2025.

Revised 30.06.2025.

Accepted 23.07.2025.

DOI: 10.32364/2311-7729-2025-25-3-5

Особенности офтальмологических проявлений у пациентов с синдромом Крузона (обзор литературы)

О.И. Оренбуркина^{1,2}, М.А. Фролов², А.Э. Бабушкин^{1,3}, А.М. Фролов², Г.Н. Зиязова¹¹Всероссийский центр глазной и пластической хирургии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, Уфа, Российская Федерация²Российский университет дружбы народов, Москва, Российская Федерация³Уфимский НИИ глазных болезней ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, Уфа, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Синдром Крузона представляет собой наследственное заболевание (мутация в гене *FGFR2*) — краниостеноз, обусловленный сочетанием недоразвития костей черепа и преждевременным зарастанием его швов. В данной обзорной статье помимо офтальмологических проявлений подробно представлено также большое число изменений в разных органах, которые являются диагностическими признаками этого заболевания. Ведущим фактором этиопатогенеза данного синдрома является нарушение структуры соединительной, костной и хрящевой ткани. Нарушение формы черепа и костей лица сочетается с неправильным смыканием челюстей и зубов, умственной отсталостью, снижением интеллекта, аномалиями суставов, пороками сердца, нарушением слуха и др. Диагностика синдрома основывается на визуальном осмотре с тщательным семейным анамнезом, проведении лучевых методов диагностики, в первую очередь черепа, и молекулярно-генетических исследований. Частота глазных аномалий при синдроме Крузона достаточно высока. Развитие деформаций черепа и орбит при данном синдроме приводит к ухудшению зрения вследствие амблиопии, вызванной частичной атрофией зрительного нерва, расходящимся косоглазием, астигматизмом и анизометропией, а также к появлению экзофтальма, роговично-конъюнктивального ксероза и многих других. Реабилитация для поддержания жизни таких пациентов предполагает хирургическое лечение (причем первичное — уже на первом году жизни) для снижения повышенного внутричерепного давления, исправление костно-мышечных деформаций и предотвращение прогрессирования психоневрологической патологии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: наследственное заболевание, синдром Крузона, краниостеноз, ухудшение зрения, атрофия зрительного нерва, экзофтальм, роговично-конъюнктивальный ксероз, спонтанный вывих глазных яблок.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Оренбуркина О.И., Фролов М.А., Бабушкин А.Э., Фролов А.М., Зиязова Г.Н. Особенности офтальмологических проявлений у пациентов с синдромом Крузона (обзор литературы). Клиническая офтальмология. 2025;25(3):191–194. DOI: 10.32364/2311-7729-2025-25-3-5

Features of ophthalmological manifestations in patients with Crouzon syndrome (literature review)

O.I. Orenburkina^{1,2}, M.A. Frolov², A.E. Babushkin^{1,3}, A.M. Frolov², G.N. Ziyazova¹¹All-Russian Center for Ocular and Plastic Surgery, Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation²RUDN University, Moscow, Russian Federation³Ufa Research Institute of Eye Diseases, Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

ABSTRACT

Crouzon syndrome is a hereditary disease (*FGFR2* mutation) representing craniosynostosis, caused by a combination of cranial bone underdevelopment and premature fusion of cranial sutures. In addition to ophthalmological manifestations, the review highlights a large number of abnormalities in various organs that are diagnostic signs of this disease in detail. Abnormal structure of connective bone and cartilage tissue is a leading factor of the syndrome etiopathogenesis. Moreover, abnormal shape of the skull and facial bones is associated with improper closure of the jaws and teeth, mental retardation, decreased intelligence, joint abnormalities, heart defects, hearing loss, etc. The syndrome diagnosis is based on a visual examination with a thorough family history, radiological diagnostic methods (primarily, cranial ones), and molecular genetic testings. Crouzon syndrome is associated with a quite high incidence of eye abnormalities. The malformations of the skull and orbits lead to visual impairment induced by amblyopia that, in turn, is caused by partial atrophy of the optic nerve, divergent strabismus, astigmatism and anisometropia. Also, the syndrome can cause exophthalmos, corneal conjunctival xerosis and many other conditions. To maintain life in such patients, rehabilitation involves surgical treatment (in particular, primary one should be performed within the first year of life) to reduce increased intracranial pressure, to manage musculoskeletal deformities and to prevent a progressive psychoneurological abnormality.

KEYWORDS: hereditary disease, Crouzon syndrome, craniosynostosis, visual impairment, optic nerve atrophy, exophthalmos, corneal conjunctival xerosis, spontaneous dislocation of the eyeballs.

FOR CITATION: Orenburkina O.I., Frolov M.A., Babushkin A.E., Frolov A.M., Ziyazova G.N. Features of ophthalmological manifestations in patients with Crouzon syndrome (literature review). Russian Journal of Clinical Ophthalmology. 2025;25(3):191–194 (in Russ.). DOI: 10.32364/2311-7729-2025-25-3-5

дисциплинарного с обязательным включением осмотра педиатром, офтальмологом, оториноларингологом, невропатологом, челюстно-лицевым и нейрохирургом, психотерапевтом (психиатром) или психологом, генетиком и др. [25–29]. В частности, лечение для поддержания жизни пациентов с синдромом Крузона предполагает функциональную и косметическую коррекцию, которая достигается только хирургическим методом.

Главной задачей является предотвращение прогрессирования психоневрологических нарушений с помощью корригирующей хирургии. Для этого проводятся операции, позволяющие в известной степени восстановить форму черепа и лица посредством устранения синустозов для уменьшения внутричерепного давления и костно-мышечных деформаций. При этом первоначальная реконструктивная операция проводится в очень раннем возрасте, уже на первом году жизни, начиная с рождения. Важно, чтобы она была выполнена до остановки роста черепной коробки. При этом довольно большое число вторичных деформаций, а также большое число осложнений после операций превращают проблему лечения таких пациентов в очень актуальную [30–34].

При несвоевременном проведении первоначальной реконструктивной операции (например, в 3 с лишним года в связи с социально-соматическими особенностями) это может привести к проптозу глазных яблок, сухости роговицы и конъюнктивы, а также экспозиционной кератопатии [1]. В то же время своевременно выполненная временная блефарорафия позволяет избежать повторного проптоза глаза и предотвратить тем самым серьезные кератические корнеальные осложнения. И что немаловажно — успешно провести жизненно необходимые хирургические вмешательства [1, 16, 35].

Дифференциальный диагноз проводят с другими формами краниостеноза, микроцефалией, опухолями головного мозга, синдромами, в первую очередь Аперта (черепно-лицевой фенотип: туррибрахицефалия — характерная форма черепа с возвышением лобной области в виде башни и нависанием ее над лицевым скелетом); большой передний родничок с уплощением затылочной кости; неглубокие орбиты с проптозом глаз и горизонтальными бороздами над надглазничными дугами; легкий гипертелоризм и скошенные вниз глазные щели; деформация носа в виде клюва попугая) и Пфайффера (туррибрахицефалия; гипоплазия средней части лица; экзофтальм; гипертелоризм; косоглазие; скошенные вниз глазные щели; деформация носа в виде крючка) [3, 11, 28, 36].

ПРОГНОЗ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Что касается прогноза, то он при синдроме Крузона в целом неблагоприятный. Однако многое зависит от выраженности деформации черепа и ее влияния на состояние головного мозга. По мере роста пациента первичные хирургические вмешательства, как правило, дополняются новыми (включая таковые на мягких тканях лица). К сожалению, даже при адекватном уходе и лечении у таких пациентов не удается избежать инвалидности, т. к. со временем дефекты костей становятся все более выраженными, у них прогрессируют неврологические нарушения и изменения в виде ухудшения зрения, гипоплазии лица, глухоты, косоглазия и умственной отсталости. Для оптимального лечения пациентов с синдромом Крузона требуется многопрофильная команда

специалистов [1]. Важно помнить о важности обследования на этапе планирования беременности, что с большой долей вероятности позволяет родить здорового ребенка [6, 36].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, синдром Крузона — это сложное краниофациальное заболевание, которое проявляется множеством мультисистемных, в частности костных, аномалий. Офтальмологи должны знать о многочисленных офтальмологических ассоциациях при синдроме Крузона и быть бдительными в отношении состояний, которые могут потребовать раннего, в т. ч. хирургического, вмешательства. Для оптимального лечения пациентов с синдромом Крузона необходимо участие в этом процессе разнопрофильного коллектива врачей, обычно включающего педиатра, желательно с подготовкой в области исследования врожденных пороков развития, краниофациального, челюстно-лицевого, пластического и нейрохирурга, окулиста и других врачей с целью достижения у пациентов максимального функционального и эстетического результата.

Литература / References

1. Bhattacharjee K., Rehman O., Venkatraman V. et al. Crouzon syndrome and the eye: An overview. *Indian J Ophthalmol.* 2022;70(7):2346–2354. DOI: 10.4103/ijo.IJO_3207_21
2. Kaushik A., Bhatia H., Sharma N. Crouzon's syndrome: a rare genetic disorder. *Int J Clin Pediatr Dent.* 2016;9(4):384–387. DOI: 10.5005/jp-journals-10005-1395
3. Соколова М.А., Саркисян Е.А., Шумилов П.В. и др. Синдром Крузона: особенности клинических проявлений, ведения, диагностики и исходов у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2024;69(1):78–85. DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-1-78-85
4. Sokolova M.A., Sarkisyan E.A., Shumilov P.V. et al. Crouzon syndrome: features of clinical manifestations, management, diagnosis and outcomes in children. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics.* 2024;69(1):78–85 (in Russ.). DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-1-78-85
5. Huang S., Zhang D., Li B. Ocular manifestations and treatment progress of Crouzon syndrome. *Int Ophthalmol.* 2024;44(1):367. DOI: 10.1007/s10792-024-03293-5
6. Glaser R.L., Jiang W., Boyadjiev S.A. et al. Paternal origin of FGFR2 mutations in sporadic cases of Crouzon syndrome and Pfeiffer syndrome. *Am J Hum Genet.* 2000;66(3):768–777. DOI: 10.1086/302831
7. Goriely A.L., Lord H., Lim J. et al. Germline and somatic mosaicism for FGFR2 mutation in the mother of a child with Crouzon syndrome: implications for genetic testing in 'paternal age-effect' syndromes. *Am J Med Genet.* 2010;152(8):2067–2073. DOI: 10.1002/ajmg.a.33513
8. Колтунов Д.Е., Бельченко В.А. Характеристика скелетных деформаций у пациентов с синдромами Аперта, Крузона, Пфайффера. *Вопросы современной педиатрии.* 2012;7(6):57–62.
9. Koltunov D.E., Belchenko V.A. Characteristics of skeletal deformities in patients with Apert, Crouzon, Pfeiffer syndrome. *Issues of modern pediatrics.* 2012;7(6):57–62 (in Russ.).
10. Wilkie A.O. Bad bones, absent smell, selfish testes: the pleiotropic consequences of human FGF receptor mutations. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2005;16(2):187–203. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2005.03.001
11. Rollnick B.R. Germinal mosaicism in Crouzon syndrome. *Clin Genet.* 2008;33(3):145–150. DOI: 10.1111/j.1399-0004.1988.tb03429.x
12. Kumar G.R., Jyothsna M., Ahmed S.B., Lakshmi K.S. Crouzon's syndrome: a case report. *Int J Clin Pediatr Dent.* 2013;6(1):33–37. DOI: 10.5005/jp-journals-10005-1183
13. Колтунов Д.Е. Синдром Крузона: этиология и клинические проявления. *Вопросы практической педиатрии.* 2011;6(5):49–52.
14. Koltunov D.E. Crouzon syndrome: etiology and clinical manifestations. *Issues of practical pediatrics.* 2011;6(5):49–52 (in Russ.).
15. Лисовский С.С., Гизитдинова Л.В. Синдром Крузона (случай из практики). *Вестник АГИУВ.* 2013;3:129–130.
16. Lisotsky S.S., Gizitdinova L.V. Crouzon syndrome (case report). *Bulletin of the Almaty State Institute for Advanced Medical Studies.* 2013;3:129–130 (in Russ.).
17. Cruz A.A., Garcia D.M., Akaishi P.M. et al. Globe protrusion and interorbital divergence in syndromic faciocraniosynostoses. *J Craniofac Surg.* 2015;26:1163–1164. DOI: 10.1097/SCS.0000000000001553
18. Conrad C.D., Patel B.C. Crouzon Syndrome. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2018.
19. Coll G., Arnaud E., Selek L. et al. The growth of the foramen magnum in Crouzon syndrome. *Childs Nerv Syst.* 2012;28(9):1525–1535. DOI: 10.1007/s00381-012-1805-x
20. Asaad V., Goyal S., Klement K.A., Denny A.D. Improvement of color vision following posterior cranial vault distraction for Crouzon syndrome. *J Craniofac Surg.* 2018;29(4):868–870. DOI: 10.1097/SCS.0000000000004353

17. Hinds A.M., Thompson D.A., Rufai S.R. et al. Visual outcomes in children with syndromic craniosynostosis: A review of 165 cases. *Eye (Lond)*. 2022;36(5):1005–1011. DOI: 10.1038/s41433-021-01458-5
18. Tay T., Martin F., Rowe N. et al. Prevalence and causes of visual impairment in craniosynostotic syndromes. *Clin Exp Ophthalmol*. 2006;34:434–440. DOI: 10.1111/j.1442-9071.2006.01242.x
19. Rosenberg J.B., Tepper O.M., Medow N.B. Strabismus in craniosynostosis. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2013;50:140–148. DOI: 10.3928/01913913-20121113-02
20. Калинин Т.М., Ариткулова И.В. Глазные проявления у ребенка с синдромом Крузона (случай из практики). *Точка зрения. Восток — Запад*. 2016;1:193–195. Kalinina T.M., Aritkulova I.V. Ocular manifestations in a child with Crouzon syndrome (case report). *Point of view. East-West*. 2016;1:193–195 (in Russ.).
21. Alshamrani A.A., Al-Shahwan S. Glaucoma with Crouzon syndrome. *J Glaucoma*. 2018;27:e110–2. DOI: 10.1097/IJG.0000000000000946
22. Rostamzad P., Arslan Z.F., Mathijssen I.M.J. et al. Prevalence of Ocular Anomalies in Craniosynostosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2022;11(4):1060. DOI: 10.3390/jcm11041060
23. Болотникова И.В., Шаповалов А.С., Базархандаева Т.Б. и др. Стеноз зрительных каналов при синдроме Крузона: клинический случай и обзор литературы. *Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко*. 2024;88(4):100–106. DOI: 10.17116/neiro202488041100
24. Bolotnikova I.V., Shapovalov A.S., Bazarkhandaeva T.B. et al. Optic canal stenosis in Crouzon syndrome: a case report and literature review. *Burdenko's Journal of Neurosurgery*. 2024;88(4):100–106 (in Russ.). DOI: 10.17116/neiro202488041100
25. Kreiborg S., Cohen M.M.Jr. Ocular manifestations of Apert and Crouzon syndromes: Qualitative and quantitative findings. *J Craniofac Surg*. 2010;21:1354–1357. DOI: 10.1097/SCS.0b013e3181ef2b53
26. Khong J.J., Anderson P., Gray T.L. et al. Ophthalmic findings in Apert syndrome prior to craniofacial surgery. *Am J Ophthalmol*. 2006;142(2):328–330. DOI: 10.1016/j.ajo.2006.02.046
27. Laure B., Moret A., Joly A. et al. Orbitofrontal monobloc advancement for Crouzon syndrome. *J Craniomaxillofac Surg*. 2014;42(6):e335–338. DOI: 10.1016/j.jcms.2014.01.030
28. Hariri F., Cheung L.K., Rahman Z.A. et al. Monobloc le fort III distraction osteogenesis for correction of severe fronto-orbital and midface hypoplasia in pediatric Crouzon syndrome. *Cleft Palate Craniofac J*. 2016;53(1):118–125. DOI: 10.1597/14-210
29. Колтунов Д.Е., Бельченко В.А. Особенности реабилитации пациентов с синдромальными краниосиностозами. *Московская медицина*. 2017;2:68. Koltunov D.E., Belchenko V.A. Features of rehabilitation of patients with syndromic craniosynostosis. *Moscow Medicine*. 2017;2:68 (in Russ.).
30. Fernandes M., Eufrazio A., Bonifacio J., Marcelino J. Airway management in a patient with Crouzon syndrome proposed to orthognathic surgery. *BMJ Case Rep*. 2018;2018; pii:bcr-2017-219371. DOI: 10.1136/bcr-2017-219371
31. Лопатин А.В., Ясонов С.А., Васильев И.Г. и др. Хирургическое лечение изолированных форм краниосиностозов у детей: восьмилетний опыт лечения. *Нейрохирургия и неврология детского возраста*. 2004;2:48–55. Lopatin A.V., Yasonov S.A., Vasiliev I.G. et al. Surgical treatment of isolated forms of craniosynostosis in children: eight-year treatment experience. *Neurosurgery and Neurology of Childhood*. 2004;2:48–55 (in Russ.).
32. Ясонов С.А., Лопатин А.В., Васильев И.Г. Устранение синототических деформаций свода черепа у детей методом дистракционного остеогенеза. *Детская хирургия*. 2010;4:7–13. Yasonov S.A., Lopatin A.V., Vasiliev I.G. Elimination of synostotic deformations of the cranial vault in children by distraction osteogenesis. *Pediatric surgery*. 2010;4:7–13 (in Russ.).
33. Taylor J.A., Bartlett S.P. What's new in syndromic craniosynostosis surgery? *Plast Reconstr Surg*. 2017;140(1):82–93. DOI: 10.1097/PRS.00000000000003524
34. Chen Q.R., Dai Q.Q., Zou J., Zheng H. [Crouzon syndrome coupled with OSAHS and congenital heart disease a case report (Article in Chinese)]. *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*. 2018;32(10):787–788. DOI: 10.13201/j.issn.1001-1781.2018.10.015
35. Sicard L., Hounkpevi M., Tomat C. et al. Dental consequences of pterygomaxillary dysjunction during fronto-facial monobloc advancement with internal distraction for Crouzon syndrome. *J Craniomaxillofac Surg*. 2018;46(9):1476–1479. DOI: 10.1016/j.jcms.2018.06.003
36. Зрячкин Н.И., Бучкова Т.Н., Чеботарева Г.И., Кулешова Т.И. Синдром Крузона: клинический случай. *Педиатрическая фармакология*. 2019;16(1):36–43. DOI: 10.15690/pf.v16i1.2002
37. Zryachkin N.I., Buchkova T.N., Chebotareva G.I., Kuleshova T.I. Crouzon syndrome: a clinical case. *Pediatric pharmacology*. 2019;16(1):36–43 (in Russ.). DOI: 10.15690/pf.v16i1.2002
38. Ефименко О.В., Княжева Е.Д. Синдром Крузона. NOVAINFO.RU. 2018;1(90):253–260. Efimenko O.V., Knyazheva E.D. Crouzon syndrome. NOVAINFO.RU. 2018;1(90):253–260 (in Russ.).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Оренбуркина Ольга Ивановна — д.м.н., директор Всероссийского центра глазной и пластической хирургии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России; 450075, Россия, г. Уфа,

ул. Зорге, д. 67/1; доцент кафедры глазных болезней Российского университета дружбы народов; 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; ORCID iD 0000-0001-6815-8208

Фролов Михаил Александрович — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой глазных болезней Российского университета дружбы народов; 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; ORCID iD 0000-0002-9833-6236

Бабушкин Александр Эдуардович — д.м.н., заведующий отделом организации научных исследований и разработок Уфимского НИИ глазных болезней ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России; 450008, Россия, г. Уфа, ул. Пушкина, д. 90 / ул. Авроры, д. 14; ORCID iD 0000-0001-6700-0812

Фролов Александр Михайлович — к.м.н., доцент кафедры глазных болезней Российского университета дружбы народов; 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; ORCID iD 0000-0003-0988-1361

Зиязова Гульназ Назировна — к.м.н., врач-офтальмолог Всероссийского центра глазной и пластической хирургии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России; 450075, Россия, г. Уфа, ул. Зорге, д. 67/1; ORCID iD 0009-0004-5052-0589

Контактная информация: Оренбуркина Ольга Ивановна, e-mail: linza7@yandex.ru

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

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 23.04.2025.

Поступила после рецензирования 22.05.2025.

Принята в печать 18.06.2025.

ABOUT THE AUTHORS:

Olga I. Orenburkina — Dr. Sc. (Med.), Director of the All-Russian Center for Ocular and Plastic Surgery, Bashkir State Medical University; 67/1, Sorge str., Ufa, 450075, Russian Federation; Assistant Professor of the Department of Eye Diseases, RUDN University; 6, Miklukho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-6815-8208

Mikhail A. Frolov — Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Eye Diseases, RUDN University; 6, Miklukho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-9833-6236

Alexander E. Babushkin — Dr. Sc. (Med.), Head of the Department of Scientific Research and Development Arrangement, Ufa Research Institute of Eye Diseases, Bashkir State Medical University; 90, Pushkin str. / 14, Avrova str., Ufa, 450008, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-6700-0812

Alexander M. Frolov — C. Sc. (Med.), Assistant Professor of the Department of Eye Diseases, RUDN University; 6, Miklukho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-0988-1361

Gulnaz N. Ziyazova — C. Sc. (Med.), Associate Professor, ophthalmologist of the All-Russian Center for Ocular and Plastic Surgery, Bashkir State Medical University; 67/1, Sorge str., Ufa, 450075, Russian Federation; ORCID iD 0009-0009-2090-4174

Contact information: Olga I. Orenburkina, e-mail: linza7@yandex.ru

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

There is no conflict of interest.

Received 23.04.2025.

Revised 22.05.2025.

Accepted 18.06.2025.

DOI: 10.32364/2311-7729-2025-25-3-6

Нарушения микроциркуляции в сосудах конъюнктивы и сетчатки у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и хронической болезнью почек и их прогностическое значение

Б. Энхтайван¹, А.О. Юсупова¹, О.А. Слепова¹, Н.Н. Пахтусов¹, Ю.Н. Беленков¹,
В.И. Сипливый², Т.Н. Сафонова², Н.П. Кинтюхина², В.И. Сандуляк¹

¹ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

²ФГБНУ «НИИГБ им. М.М. Краснова», Москва, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) и хроническая болезнь почек (ХБП) сопровождаются нарушениями микроциркуляции, которые можно диагностировать при исследовании сосудов глаза. Обзор посвящен возможностям офтальмологических методов — лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) и оптической когерентной томографии-ангиографии (ОКТА) — в выявлении микрососудистых изменений при ишемической болезни сердца, включая ишемию миокарда / стенокардию при необструктивном поражении коронарных артерий (КА) (INOCA/ANOCA) и инфаркт миокарда при необструктивном поражении КА (MINOCA), артериальной гипертензии и ХБП. Эти технологии позволяют оценивать плотность сосудов, скорость кровотока и другие параметры на доклиническом этапе. У пациентов с ССЗ и ХБП обнаруживаются типичные офтальмологические признаки, коррелирующие с системной сосудистой патологией. Анализ показывает, что исследование микроциркуляции глаза может стать важным дополнением к традиционным методам диагностики и мониторинга сердечно-сосудистого риска. Интеграция офтальмологических подходов в кардиологическую и нефрологическую практику открывает новые возможности для персонализированной медицины. Требуются дальнейшие исследования для стандартизации этих методов и подтверждения их клинической значимости.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: конъюнктива, сетчатка, микроциркуляция, эндотелиальная дисфункция, ишемическая болезнь сердца, хроническая болезнь почек.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Энхтайван Б., Юсупова А.О., Слепова О.А., Пахтусов Н.Н., Беленков Ю.Н., Сипливый В.И., Сафонова Т.Н., Кинтюхина Н.П., Сандуляк В.И. Нарушения микроциркуляции в сосудах конъюнктивы и сетчатки у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и хронической болезнью почек и их прогностическое значение. Клиническая офтальмология. 2025;25(3):195–202. DOI: 10.32364/2311-7729-2025-25-3-6

Microcirculation disorders in conjunctival and retinal vessels in patients with cardiovascular diseases and chronic kidney disease, as well as their prognostic significance

B. Enkhtaivan¹, A.O. Yusupova¹, O.A. Slepova¹, N.N. Pakhtusov¹, Yu.N. Belenkov¹, V.I. Sipliviy²,
T.N. Safonova², N.P. Kintyukhina², V.I. Sandulyak¹

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

²M.M. Krasnov Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Cardiovascular diseases (CVD) and chronic kidney disease (CKD) are associated with microcirculation disorders that can be diagnosed by examination of eye vessels. The review deals with capabilities of ophthalmological methods (i.e., laser Doppler flowmetry [LDF] and optical coherence tomography angiography [OCTA]) to detect microvascular abnormalities associated with ischemic heart disease (including myocardial ischemia/angina with non-obstructive coronary artery disease [INOCA/ANOCA] and myocardial infarction with non-obstructive coronary artery disease [MINOCA]), arterial hypertension and CKD). These techniques provide evaluation of vascular density, blood flow velocity, and other parameters at a preclinical stage. Patients with CVD and CKD show typical ophthalmological signs correlating with systemic vascular pathology. The analysis demonstrates that eye microcirculation monitoring can be an important addition to conventional methods of diagnosis and monitoring of a cardiovascular risk. Integration of ophthalmological approaches into cardiological and nephrological practice opens up fresh opportunities for personalized medicine. Further studies should be conducted to standardize these methods and to confirm their clinical relevance.

KEYWORDS: conjunctiva, retina, microcirculation, endothelial dysfunction, ischemic heart disease, chronic kidney disease.

FOR CITATION: Enkhtaivan B., Yusupova A.O., Slepova O.A., Pakhtusov N.N., Belenkov Yu.N., Sipliviy V.I., Safonova T.N., Kintyukhina N.P., Sandulyak V.I. Microcirculation disorders in conjunctival and retinal vessels in patients with cardiovascular diseases and chronic kidney disease, as well as their prognostic significance. Russian Journal of Clinical Ophthalmology. 2025;25(3):195–202 (in Russ.). DOI: 10.32364/2311-7729-2025-25-3-6

ВВЕДЕНИЕ

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) — ведущая причина заболеваемости и смертности во всем мире как в экономически развитых, так и в развивающихся странах. Бремя ИБС особенно велико в странах с низким и средним уровнем дохода, где быстрый социально-экономический рост привел к увеличению подверженности таким факторам риска, как ожирение, сахарный диабет (СД), артериальная гипертензия (АГ) и курение [1]. ИБС ежегодно становится причиной почти 7 млн смертей и 129 млн лет потери ожидаемой продолжительности жизни с поправкой на нетрудоспособность (англ. disability-adjusted life year, DALY) во всем мире [2].

Современная кардиология пересматривает традиционные представления об ИБС, выделяя новую категорию коронарных синдромов, не связанных с эпикардиальной обструкцией коронарных артерий (КА). К последним относятся: ишемию миокарда / стенокардию при неструктурном поражении КА (Ischemia / Angina with Non-Obstructive Coronary Arteries, INOCA/ANOCA) и инфаркт миокарда при неструктурном поражении КА (Myocardial Infarction with Non-Obstructive Coronary Arteries, MINOCA). Эти состояния объединяет парадоксальное сочетание типичных клинических и инструментальных признаков ишемии миокарда при отсутствии гемодинамически значимых стенозов КА (>50%) по данным коронароангиографии (КАГ). Несмотря на доказанную клиническую значимость, INOCA и MINOCA остаются достаточно сложной диагностической проблемой в повседневной практике [3].

Патогенез неструктурных поражений КА связан преимущественно с тремя ключевыми механизмами: микрососудистой дисфункцией (нарушением эндотелийзависимой вазодилатации и ауторегуляции), коронарным вазоспазмом (преходящими эпизодами вазоконстрикции), расстройствами системной регуляции коронарного кровотока. Для обнаружения этих патогенетических механизмов требуется комплексный диагностический подход, включающий провокационные тесты, оценку резерва коронарного кровотока, современные методы визуализации.

Несмотря на отсутствие гемодинамически значимых стенозов КА по данным ангиографии, у таких пациентов имеются типичные симптомы ишемии миокарда или объективные признаки гипоперфузии. Сложный патогенез и частые диагностические ошибки в подобных случаях требуют особого внимания к этой патологии в клинической практике.

Ключевые сердечно-сосудистые факторы риска — АГ, гиперлипидемия, ожирение, СД — провоцируют развитие хронического воспаления и оксидативного стресса. Эти процессы непосредственно влияют на состояние эндотелия и лежат в основе развития коронарной микрососудистой дисфункции (КМД). Суть КМД заключается в нарушении способности микрососудов адекватно увеличивать кровоток в ответ на потребность миокарда в кислороде, что проявляется снижением резерва коронарного кровотока в ответ на воздействие вазодилатирующих веществ. Механизмы развития КМД включают в себя дисфункцию эндотелия (как зависимую, так и независимую от его состояния), воспалительные изменения сосудистой стенки, нарушение автономной регуляции тонуса сосудов, локальные метаболические расстройства (например, при гипергликемии), капиллярную обструкцию / облитерацию. Длительное существование этих на-

рушений приводит к периваскулярному воспалению, ремоделированию артериол, образованию микротромбов, прогрессирующему снижению плотности капиллярной сети. Все эти изменения формируют порочный круг, усугубляющий КМД [4].

У пациентов с INOCA частые приступы стенокардии приводят к повторным госпитализациям и значительному снижению качества жизни [5]. Эти данные подтверждаются результатами крупного исследования WISE (Women's Ischemia Syndrome Evaluation) [5], в котором наблюдали за состоянием 883 женщин в течение 5 лет. В группе пациентов с обструктивной ИБС при сравнении со здоровыми добровольцами чаще встречались инфаркт миокарда и сердечно-сосудистая смертность. В то же время в течение первого года наблюдения в группе пациентов с неструктурной ИБС зафиксировали двукратное увеличение частоты госпитализаций по поводу рецидивирующей стенокардии и повышенную потребность в повторных КАГ [5].

Последние патоморфологические исследования установили, что MINOCA представляет собой значимую причину внезапной сердечной смерти, особенно среди молодой популяции. Согласно данным аутопсий в 43% случаев летального исхода у пациентов с MINOCA отмечалось злоупотребление психостимуляторами или наркотическими веществами. Эти эпидемиологические данные подчеркивают важность социально-профилактических мероприятий, раннего выявления групп риска, разработки специфических подходов к диагностике и лечению данной категории пациентов [6]. При этом ключевую роль в прогрессировании MINOCA играют коморбидные состояния, в частности АГ.

Значительный вклад в глобальную заболеваемость и смертность вносят ИБС и АГ — тесно связанные друг с другом сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ). Понимание их взаимосвязи имеет решающее значение для разработки эффективных стратегий профилактики и лечения. Исследования показали, что АГ является существенным фактором риска развития ИБС. Кроме того, известно, что у пациентов с АГ чаще встречаются связанные с ИБС осложнения, такие как инфаркт миокарда и инсульт.

Хроническая болезнь почек (ХБП) и АГ тесно взаимосвязаны. Каждое из этих состояний усугубляет другое. Эта связь существенно влияет на результаты лечения пациентов. Среди пациентов с АГ частота ХБП достигает 82% [7]. Такая распространенность увеличивает сердечно-сосудистый риск и усложняет лечение обоих состояний.

Особую роль в этом патологическом взаимодействии играют нарушения микроциркуляции в терминальной сосудистой сети большого круга кровообращения, состоящей из микрососудов диаметром <20 мкм. Именно на этом уровне реализуются многие патофизиологические механизмы взаимного отягощения ИБС, АГ и ХБП. Микроциркуляторное русло, включающее артериолы, капилляры и их субклеточные компоненты, посткапиллярные венулы, представляет собой конечное звено сердечно-сосудистой системы, непосредственно обеспечивающее трофику тканей. Микроциркуляция обеспечивает регулирование обмена растворенных веществ между внутрисосудистым и тканевым пространством, транспортировку всех переносимых кровью гормонов и питательных веществ к тканям, а также обеспечение функции иммунной системы и гемостаза. Вероятно, это наиболее важный отдел системы кровообращения, поскольку он находится в тесном

контакте с паренхиматозными органами и обеспечивает поддержание их жизнеспособности.

Артериолы, являющиеся ключевым компонентом микроциркуляторного русла, содержат в своих стенках гладкомышечные клетки, обеспечивающие регуляцию регионального кровотока и системного артериального давления (АД). Их структурные особенности позволяют контролировать перфузию тканей и модулировать сосудистое сопротивление. Регуляция тонуса артериол осуществляется через три взаимосвязанных механизма: нейрогенный (опосредованный симпатической иннервацией с высвобождением норадреналина, вызывающего вазоконстрикцию), миогенный (обусловленный базальным тонусом гладкомышечных клеток) и метаболический (зависящий от локальных факторов тканевой перфузии). Важную роль играет скоординированная реакция артериол, обеспечиваемая щелевыми контактами между эндотелиальными клетками. Согласно закону Хагена — Пуазейля, даже незначительные изменения радиуса артериол, возведенные в 4-ю степень, существенно влияют на объемный кровоток и периферическое сопротивление. Этим объясняется их ключевая роль в распределении системного АД — на артериальное звено приходится около 80% общего перепада давления в сосудистой системе.

Капилляры необходимы для транспортировки клеточного питания в интерстициальную ткань и газообмена. Поскольку у них отсутствуют гладкие мышцы, они не способны сокращаться или расширяться. Площадь поверхности капилляров у человека составляет около 70 м². Эндотелиальный гликокаликс расположен на люминальной стороне стенки капилляра. Гликокаликс состоит из протеогликанов, гликопротеинов и гликозаминогликанов и играет роль в поддержании гомеостаза, транспорте растворенных веществ, иммунологических процессах и гемостазе. Венулы диаметром менее 50 мкм не содержат гладкомышечную ткань. Вместе с тем у них есть рецепторы, которые связывают лиганды, влияющие на реологию клеточных линий.

ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ

Роль эндотелия в здоровом организме включает динамическое управление сосудистым тонусом, ангиогенез, гемостаз и обеспечение антиоксидантного, противовоспалительного и антитромботического барьера. Дисфункция эндотелия сосудов характеризуется снижением эндотелийзависимой вазодилатации, усилением окислительного стресса, хроническим воспалением, адгезией и гиперпроницаемостью лейкоцитов, а также старением эндотелиальных клеток [8].

Нарушение микрососудистой функции часто предшествует развитию атеросклероза артерий и связанных с ним факторов риска.

МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОЕ РУСЛО КОНЬЮНКТИВЫ

Конъюнктивa граничит с внутренней поверхностью века и защищает склеру. Она состоит из стромального слоя с фибробластами, кровеносными сосудами и иммунными клетками, слой покрыт неороговевающим многослойным эпителием. Были идентифицированы два различных типа эпителиальных клеток: бокаловидные клетки, продуцирующие слизь, и клетки с открытыми муцинами на апикаль-

ной поверхности, секретирующие воду (железы Краузе и Вольфринга).

Бульбарная конъюнктивальная микроциркуляторная сеть расположена рядом с лимбом роговицы и снабжается в основном передними цилиарными артериями и тарзальными аркадами, берущими начало из поверхностных артерий лица. Передняя цилиарная артерия дает небольшую ветвь над склерой на 3–5 мм за лимбом роговицы, образуя сосудистую сеть и распределяясь в бульбарной конъюнктиве. Тарзальная аркада проходит через тарзальную пластинку и распределяется в пальпебральной конъюнктиве, своде конъюнктивы и бульбарной конъюнктиве на расстоянии ≥ 4 мм от лимба роговицы. Бульбарная конъюнктивальная микроциркуляторная сеть включает артериолы и вены в соотношении приблизительно 1:2, образует множество ветвей и анастомозов, состоит из микрососудов диаметром 5–70 мкм со скоростью кровотока 0,52–3,26 мм/с [9].

Кроме того, конъюнктивальное кровообращение анатомически схоже с таковым в областях мозга, снабжаемых ветвями внутренней сонной артерии, из-за аналогичного размера кровеносных сосудов в процессе ветвления и одинакового расстояния от питающих сосудов в дереве ветвления [10]. Конъюнктивальное микрососудистое русло заключено в полупрозрачную мембрану над белой склерой, что позволяет в режиме реального времени, *in vivo*, неинвазивно измерять конъюнктивальный застой, тем самым помогая в диагностике КМД и сосудистых заболеваний, затрагивающих кору головного мозга и почки.

МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОЕ РУСЛО СЕТЧАТКИ

Центральная артерия сетчатки (ЦАС), первая внутриглазная ветвь глазной артерии, проникает в зрительный нерв, где разделяется на две основные ветви, а те, в свою очередь, — на артериолы, питающие периферические области сетчатки. Каждая артериола обеспечивает васкуляризацию внутреннего нервного слоя одного квадранта сетчатки.

Поскольку ЦАС представляет собой терминальный сосуд, ее окклюзия вызывает моментальную слепоту. Более крупные сосуды расположены во внутренней области сетчатки около внутренней пограничной мембраны. Артериолы образуют два слоя капилляров: поверхностное сосудистое сплетение (ПСС), которое расположено в слое нервных волокон и ганглиозных клеток, и глубокое сосудистое (капиллярное) сплетение (ГСС), которое находится глубже во внутреннем ядерном слое [11].

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ СОСУДОВ КОНЬЮНКТИВЫ

Современные методы исследования сосудов можно разделить на инвазивные и неинвазивные. Инвазивные методы включают ангиографию с внутривенным введением красителей: флюоресцеина (флюоресцентная ангиография) и индоцианина зеленого (индоцианиновая ангиография). К неинвазивным методам относят ультразвуковое исследование (УЗИ) в В-режиме с цветовым доплеровским картированием и импульсной доплерографией, оптическую когерентную томографию с функцией ангиографии (ОКТА), лазерную спекл-флоуграфию и лазерную доплеровскую флоуметрию (ЛДФ).

ЛАЗЕРНАЯ ДОППЛЕРОВСКАЯ ФЛОУМЕТРИЯ

Впервые ЛДФ была использована для оценки микроциркуляции в 1972 г. итальянскими исследователями С. Riva et al. [12], которые измерили перфузию сетчатки у кроликов. Впоследствии этот метод нашел широкое применение в клинической практике для оценки микроциркуляции кожи [13], перфузии костного мозга [14] и других тканей. Основное преимущество ЛДФ — неинвазивность [15].

Принцип работы ЛДФ основан на зондировании ткани лазерным излучением, регистрации отраженного сигнала и анализе доплеровского сдвига частоты излучения, возникающего при взаимодействии с движущимися эритроцитами. Глубина анализа ткани составляет в среднем около 1 мм (в зависимости от длины волны лазера — от 0,5 до 2 мм). В этом слое могут находиться различные сосуды микроциркуляторного русла: артериолы, терминальные артериолы, капилляры, посткапиллярные вены, вены и артериоло-венозные анастомозы. Метод позволяет неинвазивно оценивать микроциркуляцию в различных тканях, таких как кожа и слизистые оболочки.

Конечный параметр, который анализируется с помощью ЛДФ, — перфузия. Она измеряется в относительных перфузионных единицах (PU) и прямо пропорциональна количеству эритроцитов и их средней скорости. Наиболее простой способ исследования кровотока с помощью ЛДФ — регистрация базовой перфузии [16]. Уровень перфузии регистрируется прибором в режиме реального времени, после чего строится график временной зависимости перфузии — ЛДФ-грамма. Рутинный анализ ЛДФ-граммы включает расчет среднего значения, среднеквадратического отклонения и коэффициента вариации перфузии за определенный период времени.

Измерения ЛДФ могут выражаться как в PU, так и в виде сосудистой проводимости, которая представляет собой отношение потока к предполагаемому АД. Такой подход является более физиологичным, поскольку учитывает изменения АД [17].

ОПТИЧЕСКАЯ КОГЕРЕНТНАЯ ТОМОГРАФИЯ С ФУНКЦИЕЙ АНГИОГРАФИИ

Методика ОКТА использует когерентный свет (обычно в ближней инфракрасной области) для получения изображения тканей глаза. Метод обеспечивает высокое разрешение и позволяет получать снимки на уровне микрон [18].

ОСНОВНЫЕ МЕТОДЫ ОЦЕНКИ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ СЕТЧАТКИ

ОПТИЧЕСКАЯ КОГЕРЕНТНАЯ ТОМОГРАФИЯ С ФУНКЦИЕЙ АНГИОГРАФИИ

Бесконтактный метод визуализации ОКТА позволяет количественно оценить плотность микрососудистой сети в различных слоях сетчатки. Находит широкое применение в диагностике изменений при миопии высокой степени, глаукоме, СД и ИБС [19–22]. Метод обеспечивает детальную визуализацию ПСС и ГСС, что позволяет отслеживать динамику заболевания.

Кроме того, данные ОКТА использовали для количественной оценки перфузии сетчатки [23]. Результаты исследований продемонстрировали снижение перфузии сетчатки у пациентов с СД и субклинической диабетической ретинопатией по сравнению с таковым у здоровых людей. Использование последовательных сканирований

ОКТА позволяет проводить долгосрочную оценку сосудистых нарушений в динамике, что особенно важно при длительном наблюдении пациентов.

СКАНИРУЮЩАЯ ЛДФ

Метод позволяет измерять скорость кровотока и анализировать структуру сосудов, что особенно востребовано в изучении АГ и популяционных исследованиях [20, 24]. С его помощью можно получать референсные значения параметров микроциркуляции и оценивать процессы сосудистого ремоделирования.

ЛАЗЕРНАЯ СПЕКЛ-КОНТРАСТНАЯ ВИЗУАЛИЗАЦИЯ

Бесконтактная двухмерная методика измерения скорости кровотока и сосудистого сопротивления в ретинальных сосудах и капиллярах особенно полезна для изучения взаимосвязей между ретинальным и системным сосудистым сопротивлением у пациентов с СД [25, 26].

RETINAL FUNCTION IMAGER

Метод обеспечивает количественную оценку скорости кровотока в микрососудах сетчатки, часто применяется в комбинации с ОКТА для комплексной оценки [27].

ФЛЮОРЕСЦЕНТНАЯ И СКАНИРУЮЩАЯ ЛАЗЕРНАЯ ОФТАЛЬМОСКОПИЯ

Методики с использованием флуоресцентных красителей (например, акридин оранжевый) для визуализации микроциркуляторного русла и изучения движения лейкоцитов применяются преимущественно в экспериментальных исследованиях на животных [28].

НАРУШЕНИЕ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ ГЛАЗА У ПАЦИЕНТОВ С АГ

Связь между изменениями конъюнктивы и АГ продемонстрирована в различных исследованиях, в которых оценивали влияние этого заболевания на микроциркуляцию и структурные характеристики конъюнктивы [29–32].

У пациентов с АГ выше скорость кровотока и больше диаметр эритроцитов в капиллярах конъюнктивы по сравнению со здоровыми людьми. Кроме того, у таких пациентов нарушена нормализация скорости кровотока и диаметра эритроцитов после эпизодов гипоксии. Увеличение скорости кровотока и диаметра эритроцитов в капиллярах может служить индикатором повышенного АД и увеличенной вязкости крови, что потенциально приводит к ухудшению микроциркуляции.

Хроническая АГ вызывает структурную перестройку микрососудистого русла компенсаторно-приспособительного характера. Наиболее характерными изменениями являются: увеличение диаметра артериол, что представляет собой компенсаторный механизм для поддержания перфузии органов в условиях повышенного АД, и снижение капиллярной плотности, отражающее редукцию функционирующей микрососудистой сети. Эти изменения, подтвержденные исследованиями, особенно выражены у молодых пациентов с АГ [30]. Увеличение диаметра артериол закономерно приводит к росту сердечного выброса, тогда как уменьшение капиллярной плотности ухудшает доставку кислорода и нутриентов к тканям. Подобная перестройка микрососудистого русла, будучи изначально адаптивной, со вре-

менем способствует развитию тканевой гипоксии и усилению окислительного стресса.

Изменения перфузии и давления способствуют сосудистым изменениям, таким как утолщение интимы, гиперплазия медиальной стенки и дегенерация гиалина. При исследовании глазного дна эти изменения выявляются как сужение артериол, появление симптома Салюса — Гунна, изменение прозрачности стенки, напоминающее серебряную или медную проводку [33].

Многочисленные исследования подтверждают значимую связь между ретинальными сосудистыми изменениями и АГ. В работах J.J. Wang et al. [34] и Y.W. Tien et al. [35] продемонстрирована четкая зависимость между сужением артериол сетчатки и развитием/прогрессированием АГ. Согласно их данным, повышение среднего АД на каждые 10 мм рт. ст. сопровождается уменьшением диаметра ретинальных артериол в среднем на 3 мкм. Эти изменения рассматриваются как маркер системной микрососудистой дисфункции, независимый от других кардиоваскулярных факторов риска, и могут предшествовать клинической манифестации АГ.

Особый интерес представляют результаты исследования R. Cifková et al. [36], в котором были обследованы 398 случайно отобранных лиц в возрасте 25–65 лет. Авторы использовали сканирующую ЛДФ для оценки ретинальной микроциркуляции и продемонстрировали некоторые закономерности. Так, у пациентов с неконтролируемой АГ, несмотря на проводимую терапию, наблюдалось достоверное увеличение соотношения «стенка/просвет» сосудов по сравнению с таковым у нормотензивных лиц. Аналогичные изменения отмечены у пациентов с впервые выявленной нелеченой АГ. В группе пациентов с контролируемым АД показатели микроциркуляции не отличались от таковых у нормотензивных лиц. Эти данные свидетельствуют о том, что адекватная антигипертензивная терапия способна предотвращать ремоделирование сосудов сетчатки, что подтверждает важность раннего начала лечения АГ. Полученные результаты подчеркивают диагностическую ценность оценки состояния ретинальных сосудов для мониторинга эффективности антигипертензивной терапии и оценки степени поражения органов-мишеней при АГ. Интервенционные исследования предположили наличие минимальных изменений в ретинальной микроциркуляции после антигипертензивной терапии, характеризующихся наличием расширенных ретинальных артериол и повышенного соотношения артериол к венам [37].

Нарушение микроциркуляции глаза у пациентов с ИБС

Следует отметить, что общим пусковым фактором развития патологических механизмов, связанных с ИБС, является нарушение функции эндотелия. Этот тезис подтверждает исследование A. Machalińska et al. [38], в котором было продемонстрировано, что эндотелиальная дисфункция является ключевым пусковым фактором развития как системного атеросклероза, так и возрастной макулярной дегенерации. Это открытие предполагает наличие прямой связи между состоянием сосудов сетчатки и системным атеросклерозом, включая и КА.

Микро- и макрососудистые патофизиологические механизмы, характерные для сосудов сетчатки и КА, во многом схожи. Понимание этой взаимосвязи открывает

возможности для разработки неинвазивных методов диагностики и выявления потенциальных прогностических маркеров ССЗ.

Ряд популяционных когортных исследований показал, что изменение калибра сосудов сетчатки — сужение артериол и расширение венул — может служить предиктором повышенного риска развития ИБС, хотя результаты зависят от возраста и пола пациентов [39].

В работе J. Wang et al. [40] показано, что у пациентов с ИБС отмечается статистически значимое увеличение плотности сосудов ПСС сетчатки. Полученные данные свидетельствуют о корреляции между изменениями микроциркуляторного русла глазного дна и степенью поражения КА при ИБС. Применение ОКТА позволило пациентам с начальными стадиями ИБС включить в группу высокого риска на основании следующих параметров: сниженной плотности ретинальных сосудов, уменьшенной плотности хориоидальных сосудов, уменьшенной площади перфузии.

В исследовании EYE-MI была установлена достоверная корреляция между снижением плотности сосудов ПСС сетчатки и нарушением фракции выброса левого желудочка у пациентов с острым коронарным синдромом, что свидетельствует о ценности офтальмологических исследований для оценки кардиального риска [41].

Особый интерес представляют данные P. Zhong et al. [42], выявивших обратную зависимость между плотностью сосудов сетчатки и баллом SYNTAX — интегральным показателем тяжести коронарного атеросклероза. Эти находки позволяют рассматривать микроциркуляторные изменения глазного дна как потенциальный неинвазивный маркер степени поражения КА.

Важные результаты получены в крупном популяционном исследовании Y. Fu et al. [43], где у 57 947 участников без исходной ИБС было показано, что снижение фрактальной размерности и плотности сосудистого русла сетчатки достоверно ассоциировалось с последующим развитием коронарной патологии. Эти данные указывают на возможность использования офтальмологических параметров для доклинической диагностики сердечно-сосудистого риска.

Интересны изменения микроциркуляции глаза при хронической сердечной недостаточности. Как показали данные исследования H. Altinkaynak et al. [44], у таких пациентов наблюдается значимое истончение субфовеолярной хориоидеи, вероятно, связанное с системной гипоперфузией.

Отдельного внимания заслуживает необструктивная ИБС, при которой поражение коронарных сосудов обусловлено микроангиопатией без значимых стенозов. Исследований, посвященных оценке микроциркуляции сетчатки у таких пациентов, крайне мало. В единичных работах с применением ОКТА показано снижение плотности сосудов в ПСС и ГСС [21], расширение фовеальной бессосудистой зоны, а также корреляция этих изменений с функциональными тестами коронарного кровотока [45].

С учетом ограниченности и неоднородности имеющихся данных дальнейшее изучение микроциркуляции сетчатки при необструктивной ИБС представляется крайне актуальным. Накопленные на сегодняшний день сведения подтверждают, что сетчатка может служить уникальным индикатором системных микроциркуляторных нарушений при ССЗ. Такой подход открывает перспективы для разра-

ботки комплексных диагностических алгоритмов, объединяющих офтальмологические и кардиологические методы, что особенно важно для раннего выявления и стратификации риска, включая пациентов с микроангиопатической формой ИБС.

Нарушение микроциркуляции глаза у пациентов с ХБП

Фильтрационная функция почек осуществляется в почечном клубочке — сложной структуре, которая задерживает основные компоненты крови, способствуя экскреции продуктов жизнедеятельности. Барьер клубочковой фильтрации, состоящий из эндотелиальных клеток, подоцитов и внеклеточного матрикса, выполняет роль селективного фильтра, работающего на основе размера и заряда молекул. Связь между заболеваниями глаз и почек все чаще признается из-за общности эмбриогенеза, физиологических процессов и факторов риска. Оба органа имеют схожие сосудистые структуры и находятся под влиянием ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, которая играет решающую роль в их патофизиологии. Эта взаимосвязь предполагает, что исследования, применяющиеся в офтальмологии, могут быть диагностически ценными при заболеваниях почек и наоборот.

Как было отмечено выше, клубочек почки и сосудистая оболочка глаза обладают схожими сосудистыми структурами, что обуславливает сходные микрососудистые изменения при ХБП и заболеваниях глаз. Согласно исследованию [46] среди 105 пациентов с ХБП преобладали мужчины (70,5%), средний возраст участников составил 58 лет. Офтальмологические нарушения были выявлены у 60% пациентов, включая гипертоническую (44,76%) и диабетическую (36,19%) ретинопатию. Авторы обнаружили связь между тяжестью ретинопатии и снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ), что подчеркивает необходимость регулярного офтальмологического скрининга у пациентов с ХБП. Была выявлена значимая корреляция между степенью тяжести ретинопатии и расчетной СКФ. Среднее значение расчетной СКФ составило $23,1 \pm 23,75$ мл/мин/1,73 м², что свидетельствует о прогрессировании заболеваний глаз по мере снижения функции почек [46].

Другое исследование показало, что у 9,8% участников с ХБП наблюдалось прогрессирование ретинопатии на две или более ступени по шкале ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study), что было связано со значительным повышением риска ССЗ (отношение шансов 2,56, 95% ДИ 1,25–5,22). Эти данные свидетельствуют о том, что ретиноально-сосудистая патология может служить маркером макрососудистых заболеваний, подчеркивая важность оценки морфологии сетчатки при определении риска ССЗ у пациентов с ХБП, даже после учета других факторов риска [47].

У пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности (ТСПН), находящихся на гемодиализе, в глазном кровотоке наблюдаются значительные изменения. Исследования с использованием ОКТА показали, что плотность потока в ПСС и хориокапилляре заметно снижена у пациентов с ТСПН по сравнению со здоровыми лицами. Кроме того, толщина и объем сетчатки значительно меньше у пациентов с ТСПН, что указывает на нарушение микроциркуляции в ней, однако ГСС кажется более устойчивым к гемодинамическим изменениям [48].

Регуляция АД имеет решающее значение для здоровья микрососудов сетчатки у пациентов с ХБП. Более высокое систолическое АД и большая его изменчивость в течение года отрицательно коррелируют с плотностью сосудов в ПСС и положительно коррелируют с площадью пустоты потока ПСС. Это показывает, что для предотвращения микрососудистых повреждений сетчатки у пациентов с ХБП требуется долгосрочное лечение, направленное на достижение оптимального АД [49].

Заключение

Диагностика ИБС, особенно ее микрососудистых форм (ANOCA/INOCA/MINOCA), требует новых подходов. Исследования подтверждают связь между изменениями микроциркуляции конъюнктивы и сетчатки (по данным ЛДФ и ОКТА) и системными сердечно-сосудистыми нарушениями. У пациентов с ИБС, АГ и ХБП выявляют характерные изменения: снижение капиллярной плотности, нарушение перфузии, ремоделирование артериол.

Неинвазивные методы исследования перспективны для ранней диагностики и мониторинга сердечно-сосудистого риска, однако необходима стандартизация подходов и дополнительные исследования для их внедрения в клиническую практику.

Литература / References

- Okraїne K., Banerjee D.K., Eisenberg M.J. Coronary artery disease in the developing world. *Am Heart J*. 2004;148(1):7–15. DOI: 10.1016/j.ahj.2003.11.027
- Ralapanawa U., Sivakanesan R. Epidemiology and the Magnitude of Coronary Artery Disease and Acute Coronary Syndrome: A Narrative Review. *J Epidemiol Glob Health*. 2021;11(2):169–177. DOI: 10.2991/jegh.k.201217.001
- Pepine C.J. ANOCA/INOCA/MINOCA: Open artery ischemia. *Am Heart J Plus*. 2023;26:100260. DOI: 10.1016/j.ahjo.2023.100260
- Mehta P.K., Huang J., Levit R.D. et al. Ischemia and no obstructive coronary arteries (INOCA): A narrative review. *Atherosclerosis*. 2022;363:8–21. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2022.11.009
- Johnson B.D., Shaw L.J., Buchthal S.D. et al. Prognosis in women with myocardial ischemia in the absence of obstructive coronary disease: results from the National Institutes of Health-National Heart, Lung, and Blood Institute-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). *Circulation*. 2004;109(24):2993–2999. DOI: 10.1161/01.CIR.0000130642.79868.B2
- Ciliberti G., Westaby J., Papadakis M. et al. Coronary Artery Dissection and Myocardial Infarction With Nonobstructed Coronary Arteries: Insights From a UK Nationwide Autopsy-Based Registry-Brief Report. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2023;43(5):787–792. DOI: 10.1161/ATVBAHA.122.318401
- Duysewbaeva A., Srojidinova N., Saidakbarova F. The prevalence of chronic kidney disease in patients with arterial hypertension. *Journal of Hypertension*. 2023;41(3):e263. DOI: 10.1097/01.hjh.0000941704.76632.89
- Xu S., Ilyas I., Little P.J. et al. Endothelial Dysfunction in Atherosclerotic Cardiovascular Diseases and Beyond: From Mechanism to Pharmacotherapies. *Pharmacol Rev*. 2021;73(3):924–967. DOI: 10.1124/pharmrev.120.000096. PMID: 34088867
- Koutsias A.G., Tachmitzi S.V., Batis N. et al. Volume flow and wall shear stress quantification in the human conjunctival capillaries and post-capillary venules in vivo. *Biorheology*. 2007;44(5–6):375–386. PMID: 18401076
- Jo H.C., Jeong H., Lee J. et al. Quantification of Blood Flow Velocity in the Human Conjunctival Microvessels Using Deep Learning-Based Stabilization Algorithm. *Sensors (Basel)*. 2021;21(9):3224. DOI: 10.3390/s21093224
- Funk R.H. Blood supply of the retina. *Ophthalmic Res*. 1997;29(5):320–325. DOI: 10.1159/000268030
- Riva C., Ross B., Benedek G.B. Laser Doppler measurements of blood flow in capillary tubes and retinal arteries. *Invest Ophthalmol*. 1972;11(11):936–944. PMID: 4634958
- Nilsson G.E., Tenland T., Oberg P.A. Evaluation of a laser Doppler flowmeter for measurement of tissue blood flow. *IEEE Trans Biomed Eng*. 1980;27(10):597–604. DOI: 10.1109/TBME.1980.326582
- Swiontkowski M., Tepic S., Ganz R., Perren SM. Laser Doppler flowmetry for measurement of femoral head blood flow. Experimental investigation and clinical application. *Helv Chir Acta*. 1986;53(1–2):55–59. PMID: 2943698
- Wright C.I., Kroner C.I., Draijer R. Non-invasive methods and stimuli for evaluating the skin's microcirculation. *J Pharmacol Toxicol Methods*. 2006;54(1):1–25. DOI: 10.1016/j.vascn.2005.09.004
- Zhong J., Nilsson G.E., Salerud G.E., Seifalian A.M. A note on the compartmental analysis and related issues in laser Doppler flowmetry. *IEEE Trans Biomed Eng*. 1998;45(4):534–537. DOI: 10.1109/10.664210

17. Hellmann M., Roustit M., Cracowski J.L. Skin microvascular endothelial function as a biomarker in cardiovascular diseases? *Pharmacol Rep.* 2015;67(4):803–810. DOI: 10.1016/j.pharep.2015.05.008
18. Akagi T., Uji A., Huang A.S. et al. Conjunctival and Intracranial Vasculatures Assessed Using Anterior Segment Optical Coherence Tomography Angiography in Normal Eyes. *Am J Ophthalmol.* 2018;196:1–9. DOI: 10.1016/j.ajo.2018.08.009
19. Shi C., Jiang H., Gameiro G.R., Wang J. Microcirculation in the conjunctiva and retina in healthy subjects. *Eye Vis (Lond).* 2019;6:11. DOI: 10.1186/s40662-019-0136-3
20. Szulc U., Dąbrowska E., Pieczyński J. et al. How to measure retinal microperfusion in patients with arterial hypertension. *Blood Press.* 2021;30(1):4–19. DOI: 10.1080/08037051.2020.1823816
21. Ren Y., Hu Y., Li C. et al. Impaired retinal microcirculation in patients with non-obstructive coronary artery disease. *Microvasc Res.* 2023;148:104533. DOI: 10.1016/j.mvr.2023.104533
22. Cankurtaran V., Inanc M., Tekin K., Turgut F. Retinal Microcirculation in Predicting Diabetic Nephropathy in Type 2 Diabetic Patients without Retinopathy. *Ophthalmologica.* 2020;243(4):271–279. DOI: 10.1159/000504943
23. Borrelli E., Sacconi R., Querques G., Bandello F. Optical coherence tomography angiography in the management of diabetic retinopathy. *Indian J Ophthalmol.* 2021;69(11):3009–3014. DOI: 10.4103/ijo.IJO_1367_21
24. Cífková R., Harazny J.M., Bruthans J. et al. Reference values of retinal microcirculation parameters derived from a population random sample. *Microvasc Res.* 2021;134:104117. DOI: 10.1016/j.mvr.2020.104117
25. Tamaki Y., Araie M., Kawamoto E. et al. Noncontact, two-dimensional measurement of retinal microcirculation using laser speckle phenomenon. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1994;35(11):3825–3834. PMID: 7928179
26. Sawada S., Tsuchiya S., Kodama S. et al. Vascular resistance of carotid and vertebral arteries is associated with retinal microcirculation measured by laser speckle flowgraphy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;165:108240. DOI: 10.1016/j.diabres.2020.108240
27. Li M., Yang Y., Jiang H. et al. Retinal Microvascular Network and Microcirculation Assessments in High Myopia. *Am J Ophthalmol.* 2017;174:56–67. DOI: 10.1016/j.ajo.2016.10.018
28. Balaratnasingam C., An D., Hein M. et al. Studies of the retinal microcirculation using human donor eyes and high-resolution clinical imaging: Insights gained to guide future research in diabetic retinopathy. *Prog Retin Eye Res.* 2023;94:101134. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2022.101134
29. Körber N., Jung F., Kiesewetter H. et al. Microcirculation in the conjunctival capillaries of healthy and hypertensive patients. *Klin Wochenschr.* 1986;64(19):953–955. PMID: 3784446
30. Sullivan J.M., Prewitt R.L., Josephs J.A. Attenuation of the microcirculation in young patients with high-output borderline hypertension. *Hypertension.* 1983;5(6):844–851. DOI: 10.1161/01.hyp.5.6.844
31. Asiedu K., Krishnan A.V., Kwai N. et al. Conjunctival microcirculation in ocular and systemic microvascular disease. *Clin Exp Optom.* 2023;106(7):694–702. DOI: 10.1080/08164622.2022.2151872
32. Pavlou A.T., Wolff H.G. The bulbar conjunctival vessels in occlusion of the internal carotid artery. *AMA Arch Intern Med.* 1959;104(1):53–60. DOI: 10.1001/archinte.1959.00270070055007
33. Dziedzic J., Zaleska-Żmijewska A., Szaflik J.P., Cudnoch-Jędrzejewska A. Impact of Arterial Hypertension on the Eye: A Review of the Pathogenesis, Diagnostic Methods, and Treatment of Hypertensive Retinopathy. *Med Sci Monit.* 2022;28:e935135. DOI: 10.12659/MSM.935135
34. Wang J.J., Liew G., Klein R. et al. Retinal vessel diameter and cardiovascular mortality: pooled data analysis from two older populations. *Eur Heart J.* 2007;28(16):1984–1992. DOI: 10.1093/eurheartj/ehm221
35. Wong T.Y., McIntosh R. Hypertensive retinopathy signs as risk indicators of cardiovascular morbidity and mortality. *Br Med Bull.* 2005;73–74:57–70. DOI: 10.1093/bmb/ldh050
36. Cífková R., Harazny J.M., Bruthans J. et al. Early vascular damage in retinal microcirculation in arterial hypertension: the Czech post-MONICA study. *J Hypertens.* 2024;42(3):557–563. DOI: 10.1097/HJH.0000000000003637
37. Hanssen H., Streese L., Vilser W. Retinal vessel diameters and function in cardiovascular risk and disease. *Prog Retin Eye Res.* 2022;91:101095. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2022.101095
38. Machalińska A., Kawa M.P., Marlicz W., Machaliński B. Complement system activation and endothelial dysfunction in patients with age-related macular degeneration (AMD): possible relationship between AMD and atherosclerosis. *Acta Ophthalmol.* 2012;90(8):695–703. DOI: 10.1111/j.1755-3768.2011.02295.x
39. McGeechan K., Liew G., Macaskill P. et al. Meta-analysis: retinal vessel caliber and risk for coronary heart disease. *Ann Intern Med.* 2009;151(6):404–413. DOI: 10.7326/0003-4819-151-6-200909150-00005
40. Wang J., Jiang J., Zhang Y. et al. Retinal and choroidal vascular changes in coronary heart disease: an optical coherence tomography angiography study. *Biomed Opt Express.* 2019;10(4):1532–1544. DOI: 10.1364/BOE.10.001532
41. Arnould L., Guenancia C., Azemar A. et al. The EYE-MI Pilot Study: A Prospective Acute Coronary Syndrome Cohort Evaluated With Retinal Optical Coherence Tomography Angiography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2018;59(10):4299–4306. DOI: 10.1167/iov.18-24090
42. Zhong P., Qin J., Li Z. et al. Development and Validation of Retinal Vasculature Nomogram in Suspected Angina Due to Coronary Artery Disease. *J Atheroscler Thromb.* 2022;29(5):579–596. DOI: 10.5551/jat.62059
43. Fu Y., Yusufu M., Wang Y. et al. Association of retinal microvascular density and complexity with incident coronary heart disease. *Atherosclerosis.* 2023;380:117196. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2023.117196
44. Altinkaynak H., Kara N., Sayin N. et al. Subfoveal choroidal thickness in patients with chronic heart failure analyzed by spectral-domain optical coherence tomography. *Curr Eye Res.* 2014;39(11):1123–1128. DOI: 10.3109/02713683.2014.898310
45. Agca F.V., Sensoy B., Aslanci M.E. et al. Retinal microvascular changes in patients with coronary artery disease and apnea. *Microvasc Res.* 2023;148:104514. DOI: 10.1016/j.mvr.2023.104514
46. Yamini K., Sangeetha T., Kumar H.M. et al. A cross-sectional study to evaluate ocular manifestations in chronic kidney disease patients in a tertiary care centre. *Indian J Clin Exp Ophthalmol.* 2023;9(4):628–633. DOI: 10.18231/j.ijceo.2023.118
47. Grunwald J.E., Pistilli M., Ying G.S. et al. Progression of retinopathy and incidence of cardiovascular disease: findings from the Chronic Renal Insufficiency Cohort Study. *Br J Ophthalmol.* 2021;105(2):246–252. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2019-315333
48. Lahme L., Storp J.J., Marchiori E. et al. Evaluation of Ocular Perfusion in Patients with End-Stage Renal Disease Receiving Hemodialysis Using Optical Coherence Tomography Angiography. *J Clin Med.* 2023;12(11):3836. DOI: 10.3390/jcm12113836
49. Peng S.Y., Lee Y.C., Wu I.E.N. et al. Impact of blood pressure control on retinal microvasculature in patients with chronic kidney disease. *Sci Rep.* 2020;10(1):14275. DOI: 10.1038/s41598-020-71251-z

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Энхтайван Байгаль — аспирант кафедры госпитальной терапии № 1 ИКМ им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); 119048, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ORCID iD 0009-0004-9530-3094

Юсупова Альфия Оскаровна — к.м.н., профессор, заведующая учебной частью кафедры госпитальной терапии № 1 ИКМ им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); 119048, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ORCID iD 0000-0002-9744-9183

Слепова Ольга Александровна — к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии № 1 ИКМ им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); 119048, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ORCID iD 0000-0002-1172-1116

Пахтусов Николай Николаевич — к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии № 1 ИКМ им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); 119048, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ORCID iD 0000-0003-0113-8768

Беленков Юрий Никитич — д.м.н., член-корреспондент РАН, академик РАН, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии № 1 ИКМ им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); 119048, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ORCID iD 0000-0002-3014-6129

Сипливый Владимир Иванович — к.м.н., доцент кафедры глазных болезней ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); 119048, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ORCID iD 0000-0001-8438-1872

Сафонова Татьяна Николаевна — к.м.н., ведущий научный сотрудник отделения патологии слезного аппарата ФГБНУ «НИИГБ им. М.М. Краснова»; 119021, Россия, г. Москва, ул. Россолимо, д. 11 А, Б; ORCID iD 0000-0002-4601-0904

Кинтюхина Наталия Павловна — к.м.н., научный сотрудник отделения патологии слезного аппарата ФГБНУ «НИИГБ им. М.М. Краснова»; 119021, Россия, г. Москва, ул. Россолимо, д. 11 А, Б; ORCID iD 0000-0002-2740-2793

Сандуляк Валерия Игоревна — студентка ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); 119048, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ORCID iD 0009-0003-7991-9246

Контактная информация: Энхтайван Байгаль, e-mail: baigal_1026@yahoo.com

Прозрачность финансовой деятельности: исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда (РНФ) в рамках гранта «Роль активации сигнального каскада WNT, процессов его эпигенетической регуляции и иммуноопосредованного воспаления в прогрессировании атеросклероза и возможности влияния на него методом терапевтического неоваскулогенеза у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца» № 22-15-00424.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 05.06.2025.

Поступила после рецензирования 30.06.2025.

Принята в печать 23.07.2025.

ABOUT THE AUTHORS:

Baigal' Enkhtaivan — Postgraduate Student at the Department of Hospital Therapy No. 1, N.V. Sklifosovskiy Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8 Build. 2, Trubetskaya str., Moscow, 119048, Russian Federation; ORCID iD 0009-0004-9530-3094

Al'fiya O. Yusupova — C. Sc. (Med.), Professor, Head of the Educational Unit of the Department of Hospital Therapy No. 1, N.V. Sklifosovskiy Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8 Build. 2, Trubetskaya str., Moscow, 119048, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-9744-9183

Olga A. Slepova — C. Sc. (Med.), Teaching Assistant of the Department of Hospital Therapy No. 1, N.V. Sklifosovskiy Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8 Build. 2, Trubetskaya str., Moscow, 119048, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-1172-1116

Nikolai N. Pakhtusov — C. Sc. (Med.), Teaching Assistant of the Department of Hospital Therapy No. 1, N.V. Sklifosovskiy Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow

State Medical University (Sechenov University); 8 Build. 2, Trubetskaya str., Moscow, 119048, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-0113-8768

Yuryi N. Belenkov — Dr. Sc. (Med.), Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor, Head of the Department of Hospital Therapy No. 1, N.V. Sklifosovskiy Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8 Build. 2, Trubetskaya str., Moscow, 119048, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-3014-6129

Vladimir I. Siplivyi — C. Sc. (Med.), Assistant Professor of the Department of Eye Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8 Build. 2, Trubetskaya str., Moscow, 119048, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-8438-1872

Tatiana N. Safonova — C. Sc. (Med.), Leading Scientific Officer at the Department of Pathology of Lacrimal Apparatus, M.M. Krasnov Research Institute of Eye Diseases; 11A, B, Rossolimo str., Moscow, 119021, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-4601-0904

Natalia P. Kintyukhina — C. Sc. (Med.), Scientific Officer at the Department of Pathology of Lacrimal Apparatus, M.M. Krasnov Research Institute of Eye Diseases; 11A, B, Rossolimo str., Moscow, 119021, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-2740-2793

Valeriya I. Sandulyak — Student, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8 Build. 2, Trubetskaya str., Moscow, 119048, Russian Federation; ORCID iD 0009-0003-7991-9246

Contact information: Baigal' Enkhtaivan, e-mail: baigal_1026@yahoo.com

Financial Disclosure: The study was financially supported by the Russian Science Foundation (RSF) under the grant No. 22-15-00424 "Role of activation of a WNT signaling cascade, its epigenetic regulation and immune-mediated inflammation in progression of atherosclerosis and a possibility of influencing it by therapeutic neoangiogenesis in patients with stable ischemic heart disease".

There is no conflict of interest.

Received 05.06.2025.

Revised 30.06.2025.

Accepted 23.07.2025.

DOI: 10.32364/2311-7729-2025-25-3-7

Острая макулярная нейроретинопатия (обзор литературы)

Р.С. Жазыбаев¹, Е.Л. Сорокин^{1,2}

¹Хабаровский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, Хабаровск, Российская Федерация
²ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России, Хабаровск, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Обзор посвящен редкому заболеванию центральной зоны сетчатки — острой макулярной нейроретинопатии (ОМН). Впервые ОМН была описана в 1975 г. P.J. Bos и A.F. Deutman. В 2011 г. S. Yeh et al. был предложен термин «острая наружная макулярная ретинопатия». В 2013 г. D. Sarraf et al. благодаря оптической когерентной томографии сетчатки предложили классификацию ОМН, в основе которой лежит уровень поражения сетчатки. Согласно предложенной классификации ОМН было выделено два типа заболевания: 1-й тип — парацентральная острая срединная макулопатия, при которой поражается поверхностное капиллярное сплетение сетчатки; 2-й тип — собственно ОМН, при которой изменения локализуются в глубоком капиллярном сплетении сетчатки. ОМН чаще встречается у лиц женского пола и в половине случаев носит двусторонний характер. Этиология и патогенез ОМН до сих пор остаются не до конца изученными, хотя большинство авторов сходятся во мнении, что ведущую роль играет нарушение кровотока в капиллярных сплетениях сетчатки, которое может возникать по ряду причин. Жалобы пациента с ОМН носят неспецифический характер: снижение зрения, дефекты в центральном поле зрения, искажения предметов. В ряде случаев заболевание протекает бессимптомно. При офтальмоскопии визуализируются изолированные или множественные красноватые очаги каплевидной или клиновидной форм, локализующиеся преимущественно в парафовеальной зоне, лучше выявляемые с использованием бескрасного фильтра. Для диагностики ОМН, помимо базовых методов, используются специальные, а именно периметрия, оптическая когерентная томография сетчатки и др. Дифференциальная диагностика ОМН проводится с такими заболеваниями, как синдром множественных «летучих» белых пятен, острая зональная оккультная наружная ретинопатия, синдром острого идиопатического расширения слепого пятна, острая задняя мультифокальная плакоидная пигментная эпителиопатия, острый пигментный эпителиит сетчатки, центральная серозная хориоретинопатия. ОМН не требует специального лечения, так как является самокупирующимся состоянием, не вызывающим выраженного и стойкого снижения зрения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: макула, острая макулярная нейроретинопатия, оптическая когерентная томография.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Жазыбаев Р.С., Сорокин Е.Л. Острая макулярная нейроретинопатия (обзор литературы). Клиническая офтальмология. 2025;25(3):203–207. DOI: 10.32364/2311-7729-2025-25-3-7

Acute macular neuroretinopathy (literature review)

R.S. Zhazybaev¹, E.L. Sorokin^{1,2}

¹Khabarovsk Branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Khabarovsk, Russian Federation

²Far Eastern State Medical University, Khabarovsk, Russian Federation

ABSTRACT

The review is focused on an orphan disease of the central retina — acute macular neuroretinopathy (AMN). For the first time, AMN was described by P.J. Bos and A.F. Deutman in 1975. In 2011, S. Yeh et al. proposed a term "acute macular outer retinopathy". In 2013, owing to optical coherence tomography of the retina, D. Sarraf et al. offered an AMN classification based on a degree of retinal damage. According to it, two types of the disease were distinguished: (1) paracentral acute median maculopathy affecting superficial capillary plexus; (2) basically, acute macular neuroretinopathy when alterations are localized in the deep capillary plexus. AMN is more common in females, and the disease is bilateral in 50% of cases. Etiology and pathogenesis of AMN are still underinvestigated, although most authors agree that malperfusion of retinal capillary plexuses that may be caused by a number of reasons, plays a leading role. A patient with AMN provides nonspecific complaints (decreased visual acuity, central visual field defects, distortion of objects). In some cases, the disease is asymptomatic. Ophthalmoscopy visualizes isolated or multiple drop- or wedge-shaped reddish foci localized mainly in the parafoveal zone. Redless light ophthalmoscopy is better to detect them. In addition to basic methods, special ones (perimetry, optical coherence tomography of the retina etc.) are used to diagnose AMN. AMN is differentially diagnosed with multiple "flying" white spot syndrome, acute zonal occult outer retinopathy, acute idiopathic blind spot enlargement syndrome, acute posterior multifocal placoid pigment epitheliopathy, acute retinal pigment epitheliitis, and central serous chorioretinopathy. As AMN is a self-limiting condition that does not cause a pronounced persistent decrease in visual acuity, it does not require special treatment.

KEYWORDS: macula, acute macular neuroretinopathy, optical coherence tomography.

FOR CITATION: Zhazybaev R.S., Sorokin E.L. Acute macular neuroretinopathy (literature review). Russian Journal of Clinical Ophthalmology. 2025;25(3):203–207 (in Russ.). DOI: 10.32364/2311-7729-2025-25-3-7

ВВЕДЕНИЕ

Острая макулярная нейроретинопатия (ОМН) является весьма редкой патологией сетчатки. Впервые ее описали в 1975 г. P.J. Bos и A.F. Deutman [1], выявив это нарушение у 4 пациентов с внезапным снижением остроты зрения и парацентральных скотомами. Офтальмоскопически у них выявлялось наличие темно-красных клиновидных очагов в поверхностных слоях макулярной зоны.

Учитывая функциональные и структурные изменения сетчатки при данной патологии и основываясь на собственном исследовании, S. Yeh et al. [2] предложили термин «острая наружная макулярная ретинопатия», считая его более подходящим.

В 2016 г. K.V. Bhavsar et al. [3] опубликовали обзорную статью, в которой был представлен большой клинический материал — 156 глаз (101 пациент) с ОМН, диагностированной в 13 различных странах за период с 1975 по 2014 г. Исследователями были выявлены следующие ее особенности: средний возраст пациентов — 29,5 года (от 12 до 65 лет), преобладание женского пола (84,2%), двусторонний характер в 54,4% случаев. Наиболее часто ОМН ассоциировалась с ранее перенесенным неспецифическим гриппоподобным заболеванием или лихорадкой (47,5%), применением оральных контрацептивов (35,6%), воздействием адреналина или эфедрина (7,9%), предшествующей травмой (5,9%), системным шоком (5,0%). Группой исследователей были также выявлены ассоциации ее развития с внутривенным введением контрастных веществ, презкламписией, послеродовой системной гипотензией, избыточным потреблением кофеина (по 2%).

Рядом авторов была отмечена взаимосвязь между ОМН и различной соматической патологией: лихорадкой Денге, язвенным колитом, тромбоцитопенией, системной красной волчанкой, лейкоемией [4–6]. Существуют отдельные сообщения о развитии ОМН на фоне мигрени, идиопатической внутричерепной гипертензии, синдрома Сусака, сифилиса [7–9]. ОМН может возникнуть после глазных операций, таких как интравитреальное введение ингибиторов васкулогенеза, эндовитреальное вмешательство по поводу эпиретинальной мембраны [10, 11].

Цель обзора — предоставить основные сведения об ОМН.

Этиология и патогенез ОМН

Механизм развития ОМН остается не до конца изученным. Существует несколько гипотез ее патогенеза. Так, J.D. Gass et al. [12], учитывая выявленную ими связь между приемом оральных контрацептивов и развитием ОМН, предположили наличие возможной корреляции между этим заболеванием и гормональным статусом. E. Rahimy et al. [13], G. Casalino et al. [14] главную роль в механизме формирования ОМН отводят сосудистой недостаточности глубокого капиллярного сплетения сетчатки. Известно, что непосредственно к глубокому капиллярному сплетению прилегает наружный плексиформный слой и аксоны фоторецепторов. Эти зоны характеризуются сниженной перфузией крови, что обуславливает их повышенную восприимчивость к ретинальной ишемии. Поэтому ретинальная ишемия вследствие нарушения перфузии в глубоком капиллярном сплетении негативно влияет на наружный плексиформный слой и аксоны фот-

торецепторов. Это приводит к их апоптозу и разрушению, что выражается в развитии ОМН в виде нарушения зоны сочленения внутренних и наружных сегментов фоторецепторов, по данным спектральной оптической когерентной томографии (ОКТ) [15].

М. Abu El-Asrar et al. [16] считают, что окклюзию мелких сосудов, приводящую к ишемической ретинопатии, вызывает системное воспаление ретинальных сосудов при аутоиммунных заболеваниях, сопровождающееся микротромбозами. Выдвинутая ими гипотеза подтверждалась несколькими случаями возникновения ОМН после вакцинации или на фоне новой коронавирусной инфекции COVID-19 [17, 18].

Приверженцами сосудистой гипотезы патогенеза ОМН также являются C. von der Burchard et al. [19]. Однако, по их мнению, главенствующую роль в развитии заболевания играет нарушение перфузии не в глубоком капиллярном сплетении сетчатки, а в сосудах хориоидеи, в том числе в хориокапиллярном слое.

Но, несмотря на наличие сосудистой гипотезы патогенеза ОМН, S.D. Turbeville et al. [20] не смогли выявить нарушение перфузии сетчатки при проведении флюоресцентной ангиографии.

Классификация ОМН

D. Sarraf et al. [15], используя метод спектральной ОКТ, предложили классификацию ОМН в зависимости от уровня поражения сетчатки. В частности, ими были выделены 2 типа ОМН: 1-й тип — парацентральная острая срединная макулопатия, при которой поражение локализуется над наружным плексиформным слоем (проекция поверхностного капиллярного сплетения сетчатки); 2-й тип — собственно ОМН, при которой патологические изменения локализуются ниже наружного плексиформного слоя (проекция глубокого капиллярного сплетения сетчатки).

Клиническая картина ОМН

Жалобы пациента при данной патологии представлены незначительным снижением зрения, появлением дефектов в центральном поле зрения, плавающими помутнениями, искажением предметов. Но в ряде случаев ОМН может протекать бессимптомно [20].

Согласно мнению многочисленных авторов при сборе анамнеза следует уделить внимание выяснению наличия предшествующей гриппоподобной симптоматики, избыточному потреблению кофеина, использованию оральных контрацептивов, внутривенному введению адреналина или контрастных веществ, наличию системной артериальной гипотензии, мигрени или перенесенной черепно-мозговой травмы без прямого поражения глаз [21–23]. Имеются задокументированные случаи развития ОМН после интравитреального введения афлиберцепта [10].

При офтальмоскопии в подобных случаях визуализируется наличие изолированных либо множественных красноватых очагов каплевидной или клиновидной формы, локализующихся преимущественно в парафовеальной зоне. Более четко их наличие выявляется с использованием бескрасного фильтра [20, 24]. Стоит отметить, что данные изменения визуализируются не сразу, а от 3 дней до 2 мес. после появления зрительной симптоматики.

Диагностика ОМН

Помимо рутинных методов офтальмологического обследования, при подозрении на ОМН используются следующие методы диагностики. Прежде всего, это фоторегистрация глазного дна в инфракрасном свете, позволяющая визуализировать патологические очаги темно-серого цвета в перифовеальной зоне, с четкими контурами, лепестковидной формы, с вершиной, направленной к центральной ямке. Анатомически они соответствуют скотомам на сетке Амслера [3].

Изменения полей зрения при компьютерной пороговой периметрии характеризуются появлением парацентральных скотом различной формы (U-образные, кольцевидные, круглые, полулунные, овальные, в виде сапога), расширением слепого пятна. P.A. Sieving et al. [25] сообщили об изменениях полей зрения у пациента, сохраняющихся на протяжении 9 лет после начала заболевания.

При проведении флуоресцентной ангиографии, как правило, не выявляются какие-либо изменения, но в отдельных случаях может выявляться легкая гипофлуоресценция в раннюю и позднюю стадии, расширение перимакулярных капилляров [1, 20].

Проведение индоцианин-зеленой ангиографии в подавляющем большинстве случаев также не позволяет обнаружить никаких ретинальных нарушений. Однако Y. Hashimoto et al. [26], используя данный метод, обнаружили раннюю двустороннюю ретинальную гипофлуоресценцию у пациента с ОМН.

Аутофлуоресценция глазного дна, по мнению S. Grover et al. [27], не демонстрирует аномальный паттерн аутофлуоресценции, что свидетельствует в пользу интактности пигментного эпителия сетчатки. Однако с помощью данного метода S. Yeh et al. [2] описали зоны легкой гипоаутофлуоресценции, выявляемые в области поражения сетчатки. R. Gelman et al. [28] отмечают наличие фокальной гипераутофлуоресценции глазного дна, коррелирующей с зонами пораженной эллипсоидной зоны, наблюдаемой при спектральной ОКТ. При проведении исследования, посвященного мультимодальной диагностике ОМН, A.A. Fawzi et al. [29] предположили, что обнаруженная ими гипераутофлуоресценция обусловлена изменениями меланина в пигментном эпителии сетчатки.

В ряде случаев мультифокальная электроретинограмма (ЭРГ) может демонстрировать локальное ослабление амплитуды, связанное с острым поражением наружной части сетчатки в макулярной зоне. Изменения, регистрируемые при мультифокальной ЭРГ, могут быть следствием общей дисфункции фоторецепторов и сохраняться в течение нескольких месяцев или даже лет после дебюта заболевания [30].

S.O. Hansen et al. [31] с помощью сканирующей лазерной офтальмоскопии с адаптивной оптикой установили селективную потерю колбочковых фоторецепторов у пациентов с ОМН. D. Sarraf [32] et al. также обнаружили поражение на уровне колбочковых фоторецепторов, причем оно было более распространенным, чем по данным спектральной ОКТ.

Но основная роль в диагностике ОМН отводится ОКТ сетчатки. I.M. Neuhann et al. [33], используя спектральную ОКТ, выявили поражение на уровне линии сочленения внутренних и наружных сегментов фоторецепторов.

A. Garg et al. [34] в остром периоде ОМН выявили избыточную гиперрефлективность комплекса «наружный ядерный слой — наружный плексиформный слой».

G. Azar et al. [35] описали ОКТ-признаки ОМН: избыточную гиперрефлективность на уровне наружного плексиформного слоя, распространяющуюся на наружный ядерный слой; нарушение наружной пограничной мембраны, внутреннего контура пигментного эпителия сетчатки, истончение линии сочленения внутренних и наружных сегментов фоторецепторов.

Классические признаки поражения макулы при формировании ОМН появляются в течение нескольких недель после снижения зрения. Они выражаются макулярными патологическими изменениями на уровне зоны сочленения внутренних и наружных сегментов фоторецепторов. По мере регрессии ОМН может произойти их нормализация, сопровождающаяся улучшением зрения [36]. Однако, по мнению D. Goldenberg et al. [37], в большинстве случаев исходом ОМН является формирование стойкого истончения наружного ядерного слоя сетчатки, чем можно объяснить долговременное расстройство зрения у некоторых пациентов.

В отличие от большинства исследователей, A.A. Fawzi et al. [29] описали изменения, присущие ОМН, представленные в виде нарушений соединения наружных сегментов фоторецепторов с пигментным эпителием сетчатки, а не эллипсоидной зоны.

Отечественными исследователями также проводилось изучение состояния сетчатки у пациентов с ОМН и парацентральной острой срединной макулопатией (ПОСМ) с использованием мультимодального подхода. Так, Д.С. Мальцев и соавт. [38], используя при оценке микроциркуляторного русла сетчатки метод ОКТ-ангиографии, выявили, что в глазах с ПОСМ и ОМН имеет место «не только изолированное поражение глубокого капиллярного сплетения сетчатки, но и общие неспецифические изменения микроциркуляторного русла сетчатки, включая снижение сосудистой плотности поверхностного капиллярного сплетения и изменения фовеальной аваскулярной зоны».

КРИТЕРИИ ПОСТАНОВКИ ДИАГНОЗА ОМН

Диагноз ОМН выставляется на основании совокупности жалоб на резкое снижение зрения, характерной офтальмоскопической картины, а также вышеописанных изменений макулярной зоны сетчатки по данным спектральной ОКТ. Но в случае отсутствия офтальмоскопических изменений необходимо выполнить фоторегистрацию макулярной зоны в инфракрасном свете. Вспомогательными методами являются: исследование поля зрения с помощью теста Амслера, компьютерная пороговая периметрия. Лабораторное тестирование не требуется.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Дифференциальная диагностика осуществляется с рядом других ретинальных поражений, таких как синдром множественных «летучих» белых пятен, острая зональная оккультная наружная ретинопатия, синдром острого идиопатического расширения слепого пятна. Перечисленные виды ретинального поражения характерны для молодых женщин и также проявляются появлением скотом в центральном поле зрения, возникших после предшествующих гриппоподобных симптомов. Их отличием от ОМН является преимущественное поражение наружных отделов сетчатки, выявляемое по данным спектральной

ОКТ [19, 39]. Кроме того, ОМН должна также дифференцироваться с острой задней мультифокальной плакоидной пигментной эпителиопатией, острым пигментным эпителиитом сетчатки, центральной серозной хориоретинопатией, выявляемыми у молодых пациентов по данным спектральной ОКТ [20].

ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ОМН

Поскольку ОМН является самокупирующимся состоянием, не вызывающим выраженного и стойкого снижения зрения, соответственно, это обуславливает ее благоприятный прогноз. Поэтому не требуется ее медикаментозного, лазерного или хирургического лечения [40]. Хотя ряд авторов указывает, что полного восстановления зрения с разрешением скотом не происходит. Несмотря на связь ОМН с приемом оральных контрацептивов, в литературе отсутствуют рекомендации к пересмотру режима их приема либо отмены [31].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, анализ современной литературы позволяет утверждать, что ОМН является редким заболеванием центральной зоны сетчатки, этиология и патогенез которого до сих пор остаются не до конца изученными. В основе диагностики данной патологии лежит мультимодальный подход, который подразумевает использование дополнительных диагностических методов, в первую очередь, фторегистрации глазного дна в инфракрасном свете и ОКТ сетчатки. Дифференциальная диагностика проводится с целым рядом ретинальных заболеваний, сопровождающихся появлением скотом в центральном поле зрения. Учитывая тот факт, что ОМН в большинстве случаев не вызывает стойкого снижения зрительных функций и является самокупирующимся состоянием, она не требует какого-либо лечения.

Литература / References

1. Bos P.J., Deutman A.F. Acute macular neuroretinopathy. *Am J Ophthalmol.* 1975;80(4):573–584. DOI: 10.1016/0002-9394(75)90387-6
2. Yeh S., Hwang T.S., Weleber R.G. et al. Acute Macular Outer Retinopathy (AMOR): A Reappraisal of Acute Macular Neuroretinopathy Using Multimodality Diagnostic Testing. *Arch Ophthalmol.* 2011;129(3):360–371. DOI: 10.1001/archophthol.2011.22
3. Bhavsar K.V., Lin S., Rahimy E. et al. Acute macular neuroretinopathy: A comprehensive review of the literature. *Surv Ophthalmol.* 2016;61(5):538–565. DOI: 10.1016/j.survophthal.2016.03.003
4. Introini U., Casalino G., Querques G. et al. Acute macular neuroretinopathy following intranasal use of cocaine. *Acta Ophthalmol.* 2015;93(3):e239–240. DOI: 10.1111/aos.12585
5. Li M., Zhang X., Ji Y. et al. Acute Macular Neuroretinopathy in Dengue Fever: Short-term Prospectively Followed Up Case Series. *JAMA Ophthalmol.* 2015;133(11):1329–1333. DOI: 10.1001/jamaophthol.2015.2687
6. Munk M.R., Jampol L.M., Cunha Souza E. et al. New associations of classic acute macular neuroretinopathy. *Br J Ophthalmol.* 2016;100(3):389–394. DOI: 10.1136/bjophthalmol.2015-306845
7. Domènech-López N., Llorenç V., Moll-Udina A. et al. Acute macular neuroretinopathy associated with migraine. *Arch Soc Esp Oftalmol (Engl Ed).* 2025;100(1):51–54. DOI: 10.1016/j.oftale.2024.10.010
8. Mairrot K., Gascon P., Levy N. et al. Acute Macular Neuroretinopathy Associated With Idiopathic Intracranial Hypertension. *J Neuroophthalmol.* 2024;44(1):e12–e13. DOI: 10.1097/WNO.0000000000001728
9. Brossard-Barbosa N., Quin J., Margolin E. Acute Macular Neuroretinopathy Associated With Acute Syphilitic Infection Mimicking Optic Neuritis. *J Neuroophthalmol.* 2024;44(1):e10–e11. DOI: 10.1097/WNO.0000000000001691
10. Radwan L.M., Bou Ghanem G.O., Daye G.N. et al. Acute macular neuroretinopathy associated with intravitreal anti-VEGF injection: A case report. *Am J Ophthalmol Case Rep.* 2022;28:101687. DOI: 10.1016/j.ajoc.2022.101687
11. Iovino C., Damiano L., Simonelli F. et al. Acute macular neuroretinopathy following uncomplicated epiretinal membrane removal. *Can J Ophthalmol.* 2024;59(4):e395–e397. DOI: 10.1016/j.cjco.2024.01.010

12. Gass J.D., Hamed L.M. Acute macular neuroretinopathy and multiple evanescent white dot syndrome occurring in the same patients. *Arch Ophthalmol.* 1989;107(2):189–193. DOI: 10.1001/archophth.1989.01070010195021
13. Rahimy E., Sarraf D. Paracentral acute middle maculopathy spectral-domain optical coherence tomography feature of deep capillary ischemia. *Curr Opin Ophthalmol.* 2014;25(3):207–212. DOI: 10.1097/ICU.0000000000000045
14. Casalino G., Arrigo A., Romano F. et al. Acute macular neuroretinopathy: pathogenetic insights from optical coherence tomography angiography. *Br J Ophthalmol.* 2019;103(3):410–414. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2018-312197
15. Sarraf D., Rahimy E., Fawzi A.A. et al. Paracentral acute middle maculopathy: a new variant of acute macular neuroretinopathy associated with retinal capillary ischemia. *JAMA Ophthalmol.* 2013;131(10):1275–1287. DOI: 10.1001/jamaophthol.2013.4056
16. Abu El-Asrar A.M., Herbort C.P., Tabbara K.F. Differential diagnosis of retinal vasculitis. *Middle East Afr J Ophthalmol.* 2009;16(4):202–218. DOI: 10.4103/0974-9233.58423
17. Masjedi M., Pourazizi M., Hosseini N.S. Acute macular neuroretinopathy as a manifestation of coronavirus disease 2019: A case report. *Clin Case Rep.* 2021;9(10):e04976. DOI: 10.1002/ccr3.4976
18. Ng X.L., Betzler B.K., Testi I. et al. Ocular Adverse Events After COVID-19 Vaccination. *Ocul Immunol Inflamm.* 2021;29(6):1216–1224. DOI: 10.1080/09273948.2021.1976221
19. Von der Burchard C., Gruben A., Roeder J. Optical coherence tomography angiography suggests choriocapillaris perfusion deficit as etiology of acute macular neuroretinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2024;62(8):2471–2479. DOI: 10.1007/s00417-024-06436-7
20. Turbeville S.D., Cowan L.D., Gass J.D. Acute macular neuroretinopathy: a review of the literature. *Surv Ophthalmol.* 2003;48(1):1–11. DOI: 10.1016/s0039-6257(02)00398-3
21. Gillies M., Sarks J., Dunlop C. et al. Traumatic retinopathy resembling acute macular neuroretinopathy. *Aust N Z J Ophthalmol.* 1997;25(3):207–210. DOI: 10.1111/j.1442-9071.1997.tb01393.x
22. Desai U.R., Sudhamathi K., Natarajan S. Intravenous epinephrine and acute macular neuroretinopathy. *Arch Ophthalmol.* 1993;111(8):1026–1027. DOI: 10.1001/archophth.1993.01090080022009
23. Kerrison J.B., Pollock S.C., Biousse V. et al. Coffee and doughnut maculopathy: a cause of acute central ring scotomas. *Br J Ophthalmol.* 2000;84(2):158–164. DOI: 10.1136/bjo.84.2.158
24. Miller M.H., Spalton D.J., Fitzke F.W. et al. Acute macular neuroretinopathy. *Ophthalmology.* 1989;96(2):265–269. DOI: 10.1016/s0161-6420(89)32906-x
25. Sieving P.A., Fishman G.A., Salzano T. et al. Acute macular neuroretinopathy: early receptor potential change suggests photoreceptor pathology. *Br J Ophthalmol.* 1984;68(4):229–234. DOI: 10.1136/bjo.68.4.229
26. Hashimoto Y., Saito W., Mori S. et al. Increased macular choroidal blood flow velocity during systemic corticosteroid therapy in a patient with acute macular neuroretinopathy. *Clin Ophthalmol.* 2012;6:1645–1649. DOI: 10.2147/OPTH.S35854
27. Grover S., Brar V.S., Murthy R.K. et al. Infrared imaging and spectral-domain optical coherence tomography findings correlate with microperimetry in acute macular neuroretinopathy: a case report. *J Med Case Rep.* 2011;5:536. DOI: 10.1186/1752-1947-5-536
28. Gelman R., Chen R., Blonska A. et al. Fundus autofluorescence imaging in a patient with rapidly developing scotoma. *Retin Cases Brief Rep.* 2012;6(4):345–348. DOI: 10.1097/ICB.0b013e318260af5d
29. Fawzi A.A., Pappuru R.R., Sarraf D. et al. Acute macular neuroretinopathy: long-term insights revealed by multimodal imaging. *Retina.* 2012;32(8):1500–1513. DOI: 10.1097/IAE.0b013e318263d0c3
30. Sieving P.A., Fishman G.A., Salzano T. et al. Acute macular neuroretinopathy: early receptor potential change suggests photoreceptor pathology. *Br J Ophthalmol.* 1984;68(4):229–234. DOI: 10.1136/bjo.68.4.229
31. Hansen S.O., Cooper R.F., Dubra A. et al. Selective cone photoreceptor injury in acute macular neuroretinopathy. *Retina.* 2013;33(8):1650–1658. DOI: 10.1097/IAE.0b013e31828cd03a
32. Mrejen S., Pang C.E., Sarraf D. et al. Adaptive optics imaging of cone mosaic abnormalities in acute macular neuroretinopathy. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina.* 2014;45(6):562–569. DOI: 10.3928/23258160-20141118-12
33. Neuhann I.M., Inhoffen W., Koerner S. et al. Visualization and follow-up of acute macular neuroretinopathy with the Spectralis HRA+OCT device. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2010;248(7):1041–1044. DOI: 10.1007/s00417-010-1324-y
34. Garg A., Shah A.N., Richardson T. et al. Early features in acute macular neuroretinopathy. *Int Ophthalmol.* 2014;34(3):685–688. DOI: 10.1007/s10792-013-9850-3
35. Azar G., Wolff B., Cornut P.L. et al. Spectral domain optical coherence tomography evolutive features in acute macular neuroretinopathy. *Eur J Ophthalmol.* 2012;22(5):850–852. DOI: 10.5301/ejo.5000172
36. Monson B.K., Greenberg P.B., Greenberg E. et al. High-speed, ultra-high-resolution optical coherence tomography of acute macular neuroretinopathy. *Br J Ophthalmol.* 2007;91(1):119–120. DOI: 10.1136/bjo.2006.098871
37. Goldenberg D., Hahot-Wilner Z., Loewenstein A. et al. Spectral domain optical coherence tomography classification of acute posterior multifocal placoid pigment epitheliopathy. *Retina.* 2012;32(7):1403–1410. DOI: 10.1097/IAE.0b013e318234cafc
38. Мальцев Д.С. Количественная оптическая когерентная томография-ангиография в диагностике парацентральной острой срединной макулопатии и острой макулярной нейроретинопатии. *Современные технологии в офтальмологии.* 2017;(7):55–57.
39. Maltsev D.S. Quantitative optical coherence tomography-angiography in the diagnosis of paracentral acute median maculopathy and acute macular neuroretinopathy. *Modern technologies in ophthalmology.* 2017;(7):55–57 (in Russ.).

39. Gass J.D., Agarwal A., Scott I.U. Acute zonal occult outer retinopathy: a long-term follow-up study. *Am J Ophthalmol.* 2002;134(3):329–339. DOI: 10.1016/s0002-9394(02)01640-9
40. Rodman J.A., Shechtman D.L., Haines K. Acute macular neuroretinopathy: the evolution of the disease through the use of newer diagnostic modalities. *Clin Exp Optom.* 2014;97(5):463–467. DOI: 10.1111/cxo.12161

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Жазыбаев Руслан Серикович — врач-офтальмолог консультативно-диагностического отделения Хабаровского филиала ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России; 680033, Россия, г. Хабаровск, ул. Тихоокеанская, д. 211; ORCID iD 0000-0002-6201-5051

Сорокин Евгений Леонидович — д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе Хабаровского филиала ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России; 680033, Россия, г. Хабаровск, ул. Тихоокеанская, д. 211; профессор кафедры общей и клинической хирургии ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России; 680000, Россия, г. Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, д. 35; ORCID iD 0000 0002-2028-1140

Контактная информация: Жазыбаев Руслан Серикович, 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 12.07.2024.

Поступила после рецензирования 09.08.2024.

Принята в печать 02.09.2024.

ABOUT THE AUTHORS:

Ruslan S. Zhazybaev — Ophthalmologist at the Consultative and Diagnostic Department, Khabarovsk Branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution; 211, Tikhookeanskaya str., Khabarovsk, 680033, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-6201-5051

Evgenyi L. Sorokin — D. Sc. (Med.), Professor, Deputy Director for Scientific Work of the Khabarovsk Branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution; 211, Tikhookeanskaya str., Khabarovsk, 680033, Russian Federation; Professor of the Department of General and Clinical Surgery, Far Eastern State Medical University; 35, Murav'ev-Amurskiy str., Khabarovsk, 680000, Russian Federation; ORCID iD 0000 0002-2028-1140

Contact information: Ruslan S. Zhazybaev, 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 interest.

Received 12.07.2024.

Revised 09.08.2024.

Accepted 02.09.2024.

DOI: 10.32364/2311-7729-2025-25-3-8

Современный подход к рациональной терапии бактериального кератита перед сквозной кератопластикой

М.Ю. Шемякин, А.С. Чернаков

ГБУЗ ММНКЦ им. С.П. Боткина ДЗМ, Москва, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Обзор посвящен оценке эффективности предоперационной антибактериальной терапии и достижения прозрачного приживления сквозного роговичного трансплантата при бактериальном кератите (БК). Проведен поиск и анализ научных публикаций 2020–2025 гг. в международных базах данных (PubMed, Web of Science, eLibrary и др.), посвященных БК и его лечению перед сквозной кератопластикой (СКП). Проанализированы исследования динамики возбудителей, чувствительности к основным группам топических антибиотиков (фторхинолоны, аминогликозиды, цефалоспорины I/III поколений, ванкомицин, комбинация триметоприм + полимиксин В), а также результаты экспериментальных работ по формированию биопленок *Staphylococcus aureus* и *Pseudomonas aeruginosa* на роговице. Сдвиг этиологического спектра БК к *Corynebacterium* spp. и возрастание устойчивости метициллин-резистентного золотистого стафилококка (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA) снижают эффективность традиционной монотерапии фторхинолонами. Оптимальная предоперационная схема должна сочетать препараты, активные против MRSA и *P. aeruginosa* (ванкомицин/нетилицин + цефтазидим либо триметоприм + полимиксин В). Критически важно раннее выявление и механическое/ферментативное разрушение биопленок; без их элиминации даже форсированные дозы антибиотиков не предотвращают рецидив и помутнение трансплантата. Комплексная антибактериальная подготовка повышает вероятность устойчивой прозрачности донорской роговицы после СКП.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: бактериальный кератит, сквозная кератопластика, антибиотикорезистентность в офтальмологии, метициллин-резистентный золотистый стафилококк, *Corynebacterium*, фторхинолоны, нетилицин, биопленка, дебридмент.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Шемякин М.Ю., Чернаков А.С. Современный подход к рациональной терапии бактериального кератита перед сквозной кератопластикой. Клиническая офтальмология. 2025;25(3):208–214. DOI: 10.32364/2311-7729-2025-25-3-8

Contemporary evidence-based antibiotic management of bacterial keratitis prior to penetrating keratoplasty

M.Yu. Shemyakin, A.S. Chernakov

Botkin Hospital, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

The review is dedicated to evaluate efficacy of preoperative antibacterial therapy and a clear corneal graft survival in patients with bacterial keratitis (BK). A search and review (covering 2020–2025) of scientific publications on bacterial keratitis and its management prior to penetrating keratoplasty (PK) were conducted in international databases (PubMed, Web of Science, eLibrary etc.). The review was focused on studies related to changes in causative agents, susceptibility to major classes of topical antibiotics (fluoroquinolones, aminoglycosides, first- and third-generation cephalosporins, vancomycin, and a combination of trimethoprim + polymyxin B), as well as experimental data on *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* biofilm formation on the corneal surface. A shift of etiological BK spectrum toward *Corynebacterium* spp. and an increasing prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) significantly reduce efficacy of conventional fluoroquinolone monotherapy. The best possible preoperative regimen should include agents active against both MRSA and *P. aeruginosa* (e.g., vancomycin/netilmicin + ceftazidime or trimethoprim + polymyxin B). Early detection and mechanical/enzymatic disruption of biofilms are critical; without their elimination, even high-dose antibiotic therapy fails to prevent recurrence and graft opacification. Comprehensive antibacterial preparation increases a likelihood of sustained clarity of donor cornea following PK.

KEYWORDS: bacterial keratitis, penetrating keratoplasty, ophthalmic antibiotic resistance, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, *Corynebacterium*, fluoroquinolones, netilmicin, biofilm, debridement.

FOR CITATION: Shemyakin M.Yu., Chernakov A.S. Contemporary evidence-based antibiotic management of bacterial keratitis prior to penetrating keratoplasty. Russian Journal of Clinical Ophthalmology. 2025;25(3):208–214 (in Russ.). DOI: 10.32364/2311-7729-2025-25-3-8

ВВЕДЕНИЕ

Бактериальный кератит (БК) — опасное инфекционно-воспалительное заболевание, которое может приводить к быстрому поражению роговицы, язве и даже перфорации, угрожая потерей зрения и глаза [1]. В мировом масштабе инфекционные кератиты остаются одной из основных причин монокулярной слепоты, особенно

в развивающихся странах. Несмотря на достижения терапии, увеличение антибиотикорезистентности осложняет лечение бактериальных язв роговицы [2]. В ряде случаев исходом тяжелого БК становится рубцовое помутнение роговицы, требующее проведения сквозной кератопластики (СКП) для восстановления прозрачности оптической зоны роговицы.

Известно, что СКП на фоне активной инфекции значительно повышает риск несостоятельности трансплантата: возможно повторное инфицирование трансплантированной роговицы, ее отторжение или помутнение. Поэтому крайне важно максимально купировать бактериальный процесс перед пересадкой роговицы. В последние годы (особенно в период после пандемии COVID-19) отмечают изменения спектра возбудителей БК и рост устойчивости к антибиотикам [2]. Это создает новые вызовы в подборе эффективной антибактериальной терапии и напрямую влияет на успех приживления роговичного трансплантата.

Обзор посвящен оценке эффективности предоперационной антибактериальной терапии и достижения прозрачного приживления сквозного роговичного трансплантата при БК. Проведен поиск и анализ научных публикаций 2020–2025 гг. в международных базах данных (PubMed, Web of Science, eLibrary и др.), посвященных БК и его лечению перед СКП. Отбирались данные об изменении микробиологического спектра возбудителей БК в указанный период, о современных группах топических антибиотиков в офтальмологии и их спектре антимикробной активности, а также сведения о роли бактериальных биопленок в патогенезе кератита. При анализе предпочтение отдавалось результатам крупных клинических исследований, обзорам и метаанализам.

ИЗМЕНЕНИЯ МИКРОБНОГО ПЕЙЗАЖА БК (2020–2025 гг.)

Анализ современных данных показал существенные сдвиги в спектре возбудителей БК за последние годы. В крупном ретроспективном исследовании в офтальмологическом центре Пекина [3] сравнили этиологию БК до пандемии (2014–2019), в период пандемии COVID-19 (2020–2022) и после нее (2023–2024). Выявлено значимое снижение доли грамположительных кокков — с ~70% всех изолятов до пандемии до ~50% после 2020 г. ($p < 0,001$). Особенно резко уменьшилась частота выделения коагулазонегативных стафилококков, прежде всего *Staphylococcus epidermidis* (составлявшего около трети возбудителей до 2020 г.). Одновременно возросла доля грамположительных палочек: в частности, доля представителей рода *Corynebacterium* увеличилась с ~4% до пандемии до >16% в постпандемический период. Доля грамотрицательных патогенов (в первую очередь *Pseudomonas aeruginosa*) в указанном центре осталась относительно стабильной (около 8–9% случаев), однако отдельные исследования в других регионах сообщают о противоречивых тенденциях. Так, в Португалии на период пандемии отмечен рост частоты выявления *P. aeruginosa* на фоне общего увеличения положительных посевов при кератитах [4], тогда как в Мексике, напротив, доля *P. aeruginosa* снизилась [5]. Эти географические различия указывают на неоднородность влияния внешних факторов на возбудителей БК.

Научное сообщество связывает выявленные изменения микробного пейзажа с рядом причин. Во время пандемии широкое распространение масочного режима и гигиены рук привело к снижению передачи условно-патогенной микрофлоры, что коррелирует с падением частоты внебольничных стафилококковых инфекций. Улучшение гигиены снизило обсемененность глазной поверхности кожной флорой (*S. epidermidis* и др.), обычно являющейся

источником многих случаев БК. С другой стороны, изоляция и изменения в системе здравоохранения привели к тому, что тяжелые случаи кератита с оппортунистическими возбудителями стали занимать большую долю: например, нарушенное равновесие нормальной микрофлоры и длительное местное применение антибиотиков способствовали расширению «ниши» для *Corynebacterium* spp. [6] — бактерий, склонных к образованию биопленок. Временный всплеск микобактериальных кератитов во время локдаунов также связывают с задержкой обращаемости пациентов и длительной нераспознанной инфекцией роговицы [7]. Помимо сдвигов в видовой структуре, тревожной тенденцией стало ускоренное развитие антибиотикорезистентности у возбудителей БК за 2020–2022 гг. Так, по данным того же исследования, устойчивость стафилококков к фторхинолонам (на примере гатифлоксацина) выросла с ~15% в допандемийные годы до ~30% в период COVID-19 и оставалась повышенной (~29–30%) после пандемии [3]. Аналогичный рост резистентности к фторхинолонам отмечен у стрептококков (с 12% до ~40% во время пандемии) и коринебактерий (с 22% до ~42%) [8]. Предполагается, что это связано с более частым и нерациональным применением системных фторхинолонов в период пандемии (например, при лечении респираторных инфекций) и отбором устойчивых штаммов на глазной поверхности [9]. Стафилококки приобретают резистентность к фторхинолонам, главным образом, через мутации генов топоизомераз (*gyrA*, *parC*) и активацию эффлюксных насосов, а также благодаря способности образовывать биопленки, что дополнительно снижает проникновение антибиотика [10–12]. Все это подчеркивает необходимость регулярного микробиологического мониторинга при кератитах и обновления эмпирических схем терапии с учетом новых данных.

ТОПИЧЕСКИЕ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ В ОФТАЛЬМОЛОГИИ, И ИХ СПЕКТР АКТИВНОСТИ

В офтальмологии применяется несколько основных классов местных (топических) антибактериальных средств [13]. Каждый класс характеризуется определенным спектром антимикробной активности (см. таблицу).

Фторхинолоны — основа современной терапии БК. Обладают широким спектром активности [14]. Фторхинолоны эффективны при большинстве внегоспитальных инфекций роговицы и часто применяются в режиме монотерапии. Однако следует учитывать снижение их эффективности против метициллин-резистентного золотистого стафилококка (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA): по данным мониторинга, лишь ~20% штаммов чувствительны к ципрофлоксацину и левофлоксацину, тогда как чувствительность метициллин-чувствительного золотистого стафилококка (meticillin-sensitive *S. aureus*, MSSA) превышает 80%. Зато против *S. pneumoniae* и *Haemophilus influenzae* фторхинолоны сохраняют практически 100% активность. В целом фторхинолоновые капли (особенно поколения III–IV) обеспечивают мощное бактерицидное действие и высокие концентрации в роговице, поэтому остаются препаратами первой линии при БК.

Аминогликозиды — бактерицидные антибиотики, преимущественно эффективные против грамотрицательной флоры. Отличаются сильным действием на *P. aeruginosa*

Таблица. Группы топических антибактериальных лекарственных средств в офтальмологии и их основной спектр действия [14–20]**Table.** Groups of topical ophthalmological antibacterial drugs and their main spectrum of action [14–20]

Группа (пример) / Group (example)	Основной спектр активности против возбудителей / Main spectrum of activity against pathogens
Фторхинолоны (II поколение: ципрофлоксацин, офлоксацин; III поколение: левофлоксацин; IV поколение: моксифлоксацин, гатифлоксацин, безифлоксацин) / Fluoroquinolones (II generation: ciprofloxacin, ofloxacin; III generation: levofloxacin; IV generation: moxifloxacin, gatifloxacin, bezifloxacin)	Широкий спектр: грамотрицательные бактерии (в т. ч. <i>P. aeruginosa</i>), грамположительные кокки (<i>S. aureus</i>, <i>Streptococcus pneumoniae</i> и др.). Многие MRSA и MRSE устойчивы, чувствительность стрептококков близка к 100% / Broad spectrum: gram-negative bacteria (including <i>P. aeruginosa</i>), gram-positive cocci (<i>S. aureus</i>, <i>Streptococcus pneumoniae</i>, etc.). Many MRSA and MRSE are resistant, and streptococcal susceptibility is close to 100%
Аминогликозиды (тобрамицин, нетилмицин, амикацин) / Aminoglycosides (tobramycin, netilmycin, amikacin)	Преимущественно грамотрицательные микроорганизмы, включая <i>P. aeruginosa</i> (>90% чувствительных штаммов). Активны против MSSA, умеренно активны против некоторых MRSA. Слабее действуют на стрептококков, неэффективны против анаэробов / Predominantly gram-negative microorganisms including <i>P. aeruginosa</i> (>90% of susceptible strains). The agents are active against MSSA and moderately active against some MRSA. They have a weaker effect on streptococci and ineffective against anaerobes
Цефалоспорины (цефазолин, цефтазидим) / Cephalosporins (cefazolin, ceftazidime)	Цефазолин: грамположительные бактерии (стафилококки, стрептококки, кроме MRSA). Цефтазидим: грамотрицательные бактерии (в т. ч. <i>P. aeruginosa</i>). Часто применяются в паре для одновременного воздействия на грамположительные и грамотрицательные микроорганизмы / Cefazolin: gram-positive bacteria (staphylococci, streptococci, except MRSA). Ceftazidime: gram-negative bacteria (including <i>P. aeruginosa</i>). They are often paired up to affect both gram-positive and gram-negative microorganisms simultaneously
Гликопептиды (ванкомицин) / Glycopeptides (vancomycin)	Грамположительные бактерии, включая мультирезистентные штаммы (MRSA, MRSE, энтерококки и др.). Эффективен против <i>Corynebacterium</i> spp. Не действует на грамотрицательные микроорганизмы. Резервный препарат при тяжелых кератитах / Gram-positive bacteria including multidrug-resistant strains (MRSA, MRSE, enterococci, etc.). The agent is effective against <i>Corynebacterium</i> spp. It does not act on gram-negative microorganisms, and it is a backup drug to manage severe keratitis
Полимиксины (полимиксин В) / Polymyxins (polymyxin B)	Грамотрицательные бактерии (<i>P. aeruginosa</i>, <i>Acinetobacter</i> и др.) за счет разрушения клеточной мембраны. Не действуют на грамположительные микроорганизмы. Применяются только в составе комбинированных средств (например, с триметопримом) / Gram-negative bacteria (<i>P. aeruginosa</i>, <i>Acinetobacter</i>, etc.) due to destruction of the cell membrane. The agents do not act on gram-positive microorganisms. They are used only as a part of combined products (e.g., with trimethoprim)
Фениколы (хлорамфеникол) / Phenicol (chloramphenicol)	Широкий спектр: большинство грамположительных (в т. ч. пневмококк, коринебактерии) и грамотрицательных бактерий (<i>Neisseria</i>, <i>Haemophilus</i> и др.), кроме <i>P. aeruginosa</i>. В настоящее время ряд стафилококков устойчив к хлорамфениколу / Broad spectrum: most gram-positive (including pneumococci, <i>Corynebacteria</i>) and gram-negative bacteria (<i>Neisseria</i>, <i>Haemophilus</i>, etc.), except <i>P. aeruginosa</i>. Currently, a number of staphylococci are resistant to chloramphenicol
Сульфаниламиды (сульфацетамид) / Sulfonamides (sulfacetamide)	Широкий спектр действия: стрептококки, гонококки, <i>E. coli</i>, хламидии и др. Недостаток: высокая устойчивость многих современных штаммов (особенно стафилококков); не действуют на <i>Pseudomonas</i> / Broad-spectrum action: streptococci, gonococci, <i>E. coli</i>, chlamydia, etc. Disadvantage: high resistance of many advanced strains (especially, staphylococci); they do not act on <i>Pseudomonas</i>
Диаминопиримидины (триметоприм) / Diaminopyrimidines (trimethoprim)	Грамположительные кокки (<i>S. aureus</i>, <i>S. epidermidis</i>, <i>Streptococcus</i>), включая многие MRSA; ряд грамотрицательных (<i>H. influenzae</i>, <i>E. coli</i> и др.), но не активен против <i>Pseudomonas</i>. Входит в комбинированные капли с полимиксином В / Gram-positive cocci (<i>S. aureus</i>, <i>S. epidermidis</i>, <i>Streptococcus</i>) including many MRSA; the spectrum includes a number of gram-negative (<i>H. influenzae</i>, <i>E. coli</i>, etc.). However, the agent is not active against <i>Pseudomonas</i>. It is included in combined drops with polymyxin B
Макролиды (эритромицин, азитромицин) / Macrolides (erythromycin, azithromycin)	Грамположительная флора: стафилококки, стрептококки, коринебактерии; внутриклеточные патогены (<i>Chlamydia trachomatis</i>). Неактивны против большинства грамотрицательных бактерий, <i>P. aeruginosa</i> / Gram-positive flora: staphylococci, streptococci, <i>Corynebacteria</i>; intracellular pathogens (<i>Chlamydia trachomatis</i>). The agents are inactive against most gram-negative bacteria and <i>P. aeruginosa</i>

Примечание. Практически все указанные антибиотики при местном применении достигают высокой концентрации в тканях глаза, поэтому активность *in vitro* не всегда напрямую отражает клиническую эффективность. При эмпирическом лечении тяжелого БК предпочтительно комбинировать препараты, перекрывающие весь спектр возможных возбудителей (например, фторхинолон + цефалоспорин, или аминогликозид + цефалоспорин, или ванкомицин + цефтазидим). При получении результатов посева и антибиотикограммы терапия корректируется с учетом чувствительности выделенного штамма MRSE — метициллин-резистентный *Staphylococcus epidermidis*.

Note. As almost all of these antibiotics, when applied topically, reach high concentrations in the eye tissues, *in vitro* activity does not always directly reflect clinical efficacy. As for empirical treatment of severe bacterial keratitis, drugs covering the entire spectrum of possible pathogens should be combined (for example, fluoroquinolone + cephalosporin, or aminoglycoside + cephalosporin, or vancomycin + ceftazidime). Upon receipt of inoculation results and an antibioticogram, the therapy is adjusted considering susceptibility of an isolated strain. MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; MRSE, methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis*.

и другие грамотрицательные палочки: более 90% грамотрицательных возбудителей глазных инфекций чувствительны к тобрамицину, нетилмицину и амикацину. Активны также против стафилококков: например, *S. aureus* (MSSA) поддается нетилмицином в ~95% случаев. В России зарегистрированы

две офтальмологические формы нетилмицина — капли **Неттацин 0,3%** и мазь **Неттависк 0,3%** (Bausch Health, Италия). Показано достижение бактерицидных концентраций в строме через 30 мин после инстилляций, а в клинических исследованиях зарегистрирована эрадикация

возбудителя в 92% случаев [15, 16]. Режим дозирования — 3 р/сут (Неттацин) или 3–4 р/сут (Неттависк), что повышает приверженность терапии. Аминогликозиды не действуют на анаэробную флору. В терапии язв роговицы эти препараты часто используются в комбинации: например, нетилмицин (0,3%) назначают вместе с ципрофлоксацином или моксифлоксацином, чтобы обеспечить перекрытие всех вероятных возбудителей [17].

Бета-лактамы (цефалоспорины) — группа антибиотиков широкого спектра, из которых в лечении кератитов применяются главным образом цефалоспорины I поколения (цефазолин) и III поколения (цефтазидим). Цефазолин активен преимущественно против грамположительных бактерий: стафилококков (включая многие MRSA) и стрептококков. Цефтазидим же обладает мощным действием на грамотрицательные микроорганизмы, включая *P. aeruginosa*, и используется в виде фортифицированного раствора (50 мг/мл) при тяжелых грамотрицательных кератитах.

Гликопептиды — класс антибиотиков, представленный ванкомицином (и, реже, тейкопланином) для офтальмологического применения. Ванкомицин — бактерицидный препарат запаса, активный исключительно против грамположительных бактерий, включая штаммы, резистентные к другим классам (MRSA, MRSE, энтерококки). В лечении кератитов ванкомициновый раствор (50 мг/мл) незаменим при подозрении на MRSA или *S. epidermidis* с множественной устойчивостью, а также при кориформных (дифтерийных) инфекциях роговицы. Несмотря на редкое применение, устойчивость к ванкомицину среди возбудителей БК остается казуистикой [18].

Полимиксины — полипептидные антибиотики, препараты второго ряда для лечения глазных инфекций. Полимиксин В и колистин обладают узким спектром, действуя на грамотрицательные бактерии (в т. ч. *Pseudomonas*) за счет нарушения мембран. Грамположительные микробы к полимиксинам нечувствительны. В офтальмологии полимиксин В входит в состав комбинированных капель (например, с триметопримом), а колистин применяют как резерв при резистентных синегнойных кератитах.

Фениколы — хлорамфеникол (левомецетин) — бактериостатический антибиотик широкого спектра. Он ингибирует синтез белка и активен против многих грамположительных и грамотрицательных бактерий, включая *Neisseria* spp., *Haemophilus* spp., *Shigella*, *Chlamydia*, но не воздействует на *P. aeruginosa*. В виде 0,25% глазных капель хлорамфеникол широко применялся при конъюнктивитах и поверхностных кератитах благодаря хорошей переносимости. Однако из-за многолетнего применения во многих регионах возросла устойчивость стафилококков к левомецетину [19]. Тем не менее он остается ценным альтернативным средством при аллергии к основным группам или, например, для терапии стрептококковых язв (стрептококки обычно чувствительны к хлорамфениколу).

Сульфаниламиды — старейшие антимикробные средства (бактериостатические), сейчас применяются ограниченно из-за высокого уровня резистентности микрофлоры. В России известен 20% сульфацетамид (альбуцид), ранее часто назначавшийся при бактериальных конъюнктивитах. Спектр сульфаниламидов охватывает многие грамположительные и грамотрицательные бактерии (стрептококки, гонококк, кишечную палочку и др.), но *Pseudomonas* и некоторые стафилококки к нему устойчивы. В терапии кератитов сульфацетамид уступает по эффективности

современным препаратам, однако иногда используется при поверхностных инфекциях легкой степени или в комплексе профилактики.

Диаминопиримидины вызывают блокаду синтеза фолатов (бактериостатики). В монотерапии в офтальмологии почти не применяются, но комбинация триметоприм + полимиксин В образует эффективный тандем широкого спектра. Триметоприм активен против грамположительных кокков, включая многие штаммы MRSA и эпидермального стафилококка, а также против ряда грамотрицательных (*H. influenzae*, *Moraxella*, *E. coli* и др.), тогда как полимиксин В дополняет его против *Pseudomonas*. Таким образом, комбинация покрывает большую часть патогенов переднего отрезка глаза. Исследование Ocular TRUST [20] показало, что топический триметоприм был эффективен против ~95% офтальмологических изолятов MRSA, тогда как фторхинолоны — лишь против 20%.

Макролиды — антибиотики, подавляющие синтез белка; в офтальмологии представлены эритромицином (0,5% глазная мазь) и азитромицином (1,5% глазные капли). Воздействуют преимущественно на грамположительные бактерии, а также на внутриклеточные патогены (хламидии, микоплазмы). Большинство грамотрицательных возбудителей (включая *Pseudomonas*, *Enterobacteriaceae*) резистентны к макролидам, поэтому при язвах роговицы эти лекарственные средства ограничено полезны. Эритромициновая мазь чаще используется профилактически (например, у новорожденных) или при блефароконъюнктивитах. Азитромицин обладает несколько более широким спектром (например, против *Haemophilus* spp.) и выраженным противовоспалительным эффектом; его иногда применяют при мейбомите, розацеа-кератите и т. д.

БАКТЕРИАЛЬНЫЕ БИОПЛЕНКИ ПРИ КЕРАТИТАХ: ВЛИЯНИЕ НА ТЕРАПИЮ И КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

Многие бактерии способны существовать в двух формах — свободноплавающей (планктонной) и прикрепленной. Биопленка представляет собой сообщество микроорганизмов, прочно прикрепленных к поверхности (биотической или абиотической) и окруженных самими же продуцируемым внеклеточным матриксом из полисахаридов, ДНК и белков [21]. В таком состоянии бактерии ведут себя как единый организм: у них меняется метаболизм и экспрессия генов, снижается скорость роста, формируется градиент питательных веществ и кислорода внутри матрикса. Биопленки широко распространены в природе и медицине — считается, что более 80% всех хронических инфекций у человека связаны с образованием биопленок [22]. В офтальмологии биопленки тоже играют значительную роль: они могут образовываться на поверхности контактных линз и контейнеров для них, способствуя развитию микробного кератита [23, 24]. Непосредственно на роговице бактериальная биопленка также может формироваться, особенно если нарушен эпителиальный барьер и присутствует инородная поверхность (швы, импланты) или длительно применяются препараты, подавляющие местный иммунитет (глюкокортикоиды). В экспериментах биопленочные колонии *S. aureus* и *P. aeruginosa* визуализировались на инфицированной роговице уже через 12–24 ч после заражения [25]. Таким образом, возникновение биопленки — это нередкий сценарий при БК, особенно хроническом или недостаточно отвечающем на терапию.

Влияние биопленки на эффективность лечения

Образование биопленки значительно затрудняет эрадикацию возбудителя. Бактерии в биопленке проявляют резко повышенную устойчивость к антибактериальным препаратам и антисептикам. Продемонстрировано, что для уничтожения бактерий в зрелой биопленке требуются концентрации антибиотика, в 10–1000 раз превышающие минимальную подавляющую концентрацию (МПК) для тех же бактерий в свободном состоянии [26]. Причины многофакторны: во-первых, полисахаридный матрикс физически затрудняет проникновение препарата к глуболежащим микробным клеткам. Кроме того, матрикс способен адсорбировать и инактивировать молекулы некоторых антибиотиков, создавая локальный барьер. Но даже когда антибиотик достигает бактерий, последние могут переживать его воздействие за счет измененного физиологического состояния. В биопленке значительная часть клеток находится в замедленном метаболическом состоянии или в состоянии покоя (так называемые «персисторы») [28]. Поскольку большинство антибиотиков нацелены на процессы деления и синтеза, медленно растущие бактерии менее уязвимы — фактически они переживают лечебную дозу и могут вновь дать рост после ее снижения. Наконец, внутри биопленки могут активироваться гены специфической устойчивости (например, усиленная экспрессия насосов эффлюкса, ферментов инактивации антибиотиков), дополнительно снижая чувствительность. Все эти механизмы делают биопленочные инфекции упорными: даже высокие дозы и комбинированная антибиотикотерапия далеко не всегда успешны, пока биопленка не будет разрушена или удалена механически [29].

Актуальность проблемы формирования биопленок в лечении БК

При БК образование биопленок ассоциировано с хроническим течением и худшими исходами. Классическим примером является так называемый инфекционный кристаллический кератит — форма медленного поверхностного кератита, чаще после кератопластики на фоне стероидной терапии, вызываемого *Streptococcus viridans* или коринебактериями. В роговице при этом образуются ветвящиеся белые кристаллоподобные отложения при минимальной воспалительной реакции — типичная картина биопленочной инфекции. Другой пример — хронические язвы, ассоциированные с *S. epidermidis*, которые могут длительно персистировать, несмотря на адекватную терапию, пока инфицированные ткани не будут хирургически удалены. Исследования показывают, что штаммы *P. aeruginosa*, обладающие повышенной способностью к формированию биопленки, вызывают более тяжелое поражение роговицы и худшие зрительные результаты. В частности, в рамках международного стероидного исследования SCUT было обнаружено, что степень *in vitro* образования биопленки клиническими изолятами *P. aeruginosa* коррелирует со снижением остроты зрения у пациентов как на момент поступления, так и через 3 мес. лечения [30]. Это подчеркивает клиническую значимость проблемы: наличие биопленки может служить причиной терапевтических неудач и плохого визуального прогноза.

Таким образом, бактериальные биопленки представляют актуальную проблему при кератитах, поскольку существенно снижают эффективность антибактериаль-

ной терапии и могут приводить к хроническому течению инфекции. В контексте подготовки к СКП распознавание и элиминация биопленки особенно важны: если остатки персистирующей инфекции сохранятся к моменту трансплантации, велика вероятность инфицирования трансплантата и неблагоприятного исхода.

Представляем собственное клиническое наблюдение пациентки с язвой роговицы. Согласие на публикацию клинического наблюдения от пациентки получено.

Клиническое наблюдение

Пациентка, 83 года, поступила в стационар с диагнозом «язва роговицы OS» после возможной травмы растительным материалом. При биомикроскопии определялся парацентральный язвенный дефект 3×4 мм с глубоким стромальным отеком и перифокальной сосудистой реакцией (рис. 1). Максимальная корригированная острота зрения (МКОЗ) — 0,16.

Посев из центра язвы выявил *Pseudomonas stutzeri*, позднее — *Klebsiella pneumoniae*, резистентную к фторхинолонам и карбапенему. На фоне форсированных инстилляций аминогликозидов, цефтазидима и системного имипенема/цикластатина течение было малорезультативным, формировался плотный налет, подозрительный на биопленку, и 2-мм гипопион.

Несмотря на эскалацию топической терапии (нетилмицин 0,3% + моксифлоксацин) и многократный механический дебридмент, к 39-му дню наблюдался тотальный стромальный дефект с эндотелиальным экссудатом и ухудшением зрения до светоощущения (рис. 2). Принято решение об экстренной СКП.

Интраоперационно выполнена тотальная эксцизия инфицированной стромы; перед имплантацией донорского диска раневое ложе обработано ванкомицином 25 мг/мл.

Уже на 4-е сутки после трансплантации трансплантат оставался полностью прозрачен, складки десцеметовой мембраны разгладились, воспалительная реакция купирована (рис. 3).

Через 1 мес. МКОЗ повысилась до 0,16; эндотелиальная плотность составила 2250 кл/мм², признаков рецидива инфекции или отторжения донорской ткани не выявлено.

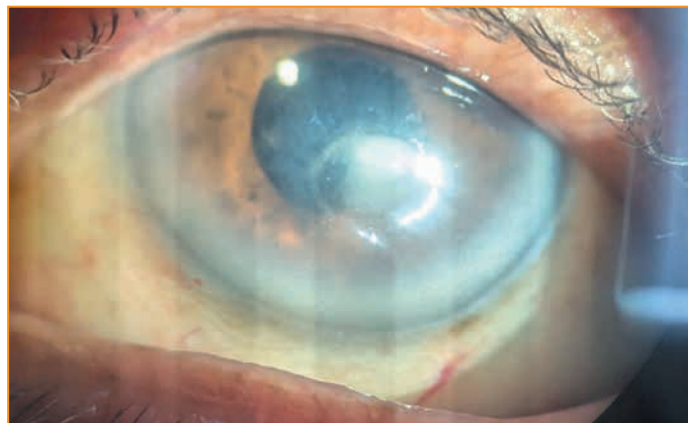


Рис. 1. Язвенный дефект 3×4 мм в параоптической зоне, выраженный стромальный отек, рыхлые инфильтрированные края

Fig. 1. An ulcerative defect (3×4 mm) in a paraoptic area, pronounced stromal edema, loose infiltrated edges

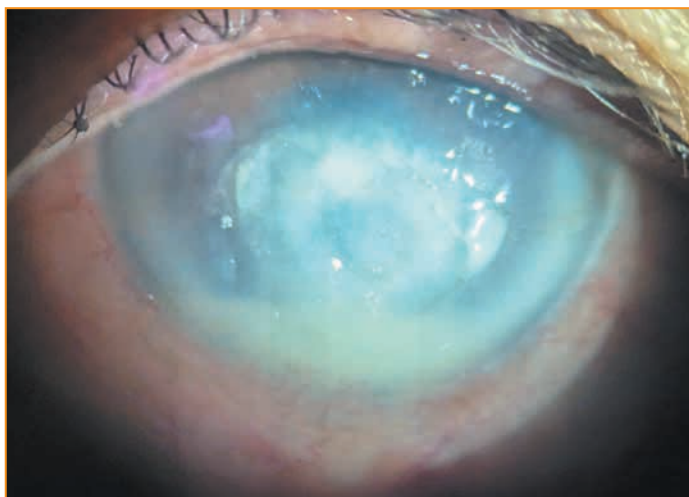


Рис. 2. Тотальный стромальный дефект с эндотелиальным экссудатом; МКОЗ — световосприятие

Fig. 2. Total stromal defect with endothelial exudate; Best Corrected Visual Acuity — light perception

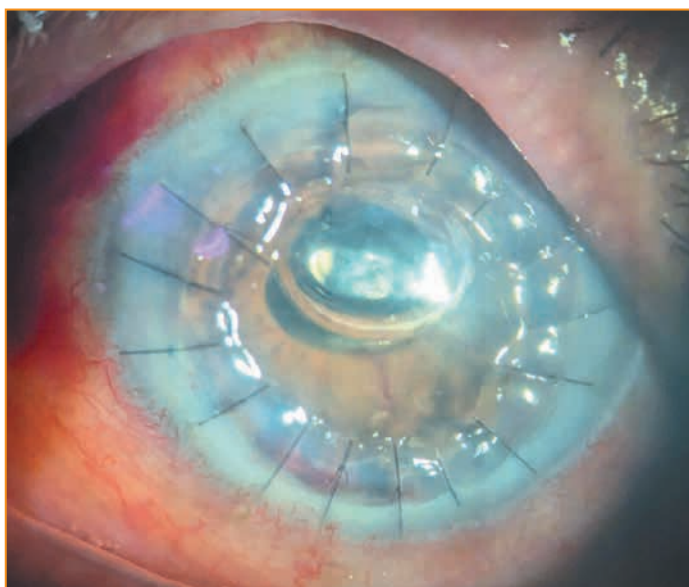


Рис. 3. Послеоперационный день 4: трансплантат прозрачен, швы чистые состоятельные, воздух в передней камере, признаков рецидива инфекции или отторжения нет

Fig. 3. Postoperative day 4: clear graft, strong clean sutures, air in the anterior chamber, no signs of recurrence of infection or graft rejection

Обсуждение клинического наблюдения

Представленное клиническое наблюдение подчеркивает необходимость ранней диагностики био пленочного компонента и агрессивной комбинированной антибактериальной подготовки, включая нетилмицин и цефтазидим, с переходом к хирургическому вмешательству при первых признаках терапевтической резистентности. В результате проведенного обзора установлено, что успех СКП при БК напрямую зависит от эффективно проведенной предварительной антибактериальной терапии. Новые данные показали значимые изменения этиологии БК в последние годы, что требует пересмотра эмпирических подходов: возросла роль таких оппортунистов, как *Corynebacterium*, и наблюдается рост устойчивости к широко применяемым фторхинолонам. Эти факты указывают на необходимость

обоснованного выбора антибиотиков и использования комбинаций, способных перекрыть весь спектр вероятных патогенов.

В обсуждаемом периоде (2020–2025 гг.) особое влияние на профиль возбудителей оказала пандемия COVID-19 [3–5]. Сокращение доли стафилококков и других комменсалов можно расценивать как положительный эффект строгих гигиенических мер. Однако одновременно мы столкнулись с негативной стороной — усилением антибиотикорезистентности вследствие избыточного использования антимикробных средств [10–12]. Кроме того, ограничение плановых визитов и лечения в разгар пандемии привело к тому, что некоторые пациенты поступали с запущенными, хроническими кератитами, возбудители успели сформировать биопленки и стать менее чувствительными к терапии.

Новые важные аспекты, выделенные в данном обзоре, включают признание проблемы биопленок при БК и их влияния на исход кератопластики. Ранее вопросам биопленкообразования при инфекциях роговицы уделялось недостаточно внимания, однако теперь очевидно, что формирование **биопленки способно нивелировать преимущества самых мощных антибиотиков** [27, 28], если не принять специальных мер. Для практикующего хирурга это означает, что перед проведением СКП нужно убедиться в полном купировании инфекции: прозрачное приживление трансплантата возможно только при отсутствии активных микробов (в любой форме) в резидуальной строме реципиента.

Заключение

Микробный пейзаж БК заметно изменился в период 2020–2025 гг. В литературе отмечено снижение доли привычных возбудителей на фоне увеличения роли оппортунистических бактерий. Пандемия COVID-19 повлияла на эти процессы как напрямую, так и опосредованно (через рост антибиотикорезистентности). Эти изменения объясняются улучшением гигиены населения, изменением обращаемости пациентов и отбором устойчивых штаммов при избыточной антибиотикотерапии. Для клинициста это означает, что актуальный спектр возбудителей кератита изменился, и при выборе терапии нужно учитывать возможность менее типичных патогенов и мультирезистентных штаммов.

Антибактериальная терапия БК опирается на несколько топических групп: фторхинолоны, аминогликозиды, цефалоспорины, гликопептиды, полимиксины, хлорамфеникол, сульфаниламиды, триметоприм и макролиды. Фторхинолоны обладают самым широким спектром, но недостаточно эффективны против MRSA. Аминогликозиды особенно активны в отношении грамотрицательных палочек, включая *P. aeruginosa*, тогда как цефазолин преимущественно воздействует на грамположительные микроорганизмы, а цефтазидим — *P. aeruginosa*; их сочетание обеспечивает полноспектровую эмпирическую защиту. Ванкомицин остается препаратом выбора против MRSA, а полимиксин В, обычно в комбинации с триметопримом, закрывает «окна» против синегнойной палочки. Клинически оптимальной считается комбинация двух средств, нацеленных на разные бактериальные группы, до получения результатов посева.

Биопленки — организованные микроколонии бактерий, окруженные полисахаридным матриксом — значимо осложняют лечение: для их эрадикации требуются концен-

трации антибиотиков, превышающие МПК в 10–1000 раз. Матрикс затрудняет диффузию препаратов, а «спящие» клетки-персисторы переживают лекарственное воздействие. Клиническими маркерами биопленки служат вялое течение язвы, отсутствие динамики на адекватной терапии и плотный налет на роговице. Эффективная тактика включает регулярный механический дебридмент, применение муколитиков или антисептиков и, при необходимости, терапевтическую кератопластику. Поскольку биопленки ассоциированы с худшими зрительными исходами, их своевременное распознавание и разрушение критически важны перед СКП. ▲

Литература / References

- Urwin L., Okurowska K., Crowther G. et al. Corneal Infection Models: Tools to Investigate the Role of Biofilms in Bacterial Keratitis. *Cells*. 2020;9(11):2450. DOI: 10.3390/cells9112450
- Cabrera-Aguas M., Khoo P., Watson S.L. Infectious keratitis: A review. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2022;50(5):543–562. DOI: 10.1111/ceo.14113
- Shi Q., Mao D., Zhang Z. et al. Epidemiological and Antimicrobial Resistance Trends in Bacterial Keratitis: A Hospital-Based 10-Year Study (2014–2024). *Microorganisms*. 2025;13(3):670. DOI: 10.3390/microorganisms13030670
- Lima-Fontes M., Martinho-Dias D., Leuzinger-Dias M. et al. Microbiological Profile of Infectious Keratitis During COVID-19 Pandemic. *Clin Ophthalmol*. 2023;17:535–543. DOI: 10.2147/OPTH.S395877
- Haro-Morlett L., Vera-Duarte G.R., Oliveros-Valdes F. et al. Effects of the COVID-19 Pandemic on Microbial Keratitis: A 5-Year Comparative Study. *Cornea*. 2024 (online ahead of print). DOI: 10.1097/ICO.0000000000003720
- Galanis A., Karampitanis S., Vlamis J. et al. Corynebacterium Striatum Periprosthetic Hip Joint Infection: An Uncommon Pathogen of Concern? *Healthcare*. 2024;12:273. DOI: 10.3390/healthcare12020273
- Yang Z., Qin X., Lu Y. et al. Pathogen Spectrum and Clinical Characteristics of Lung Cancer Patients: A 10-year Retrospective Study. *Int J Cancer*. 2025;156:1470–1479. DOI: 10.1002/ijc.35272
- Jeon K., Jeong S., Lee N. et al. Impact of COVID-19 on Antimicrobial Consumption and Spread of Multidrug-Resistance in Bacterial Infections. *Antibiotics*. 2022;11:535. DOI: 10.3390/antibiotics11040535
- Sulis G., Daniels B., Kwan A. et al. Antibiotic Overuse in the Primary Health Care Setting: A Secondary Data Analysis of Standardised Patient Studies from India, China and Kenya. *BMJ Glob Health*. 2020;5:e003393. DOI: 10.1136/bmjgh-2020-003393
- Kato N., Haruta M., Arai R. et al. Relationship Between Fluoroquinolone Resistance and Mutations in the Quinolone Resistance-Determining Region in Corynebacterium Macginleyi. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2024;65:38. DOI: 10.1167/iov.65.11.38
- Muteeb G., Rehman M.T., Shahwan M., Aatif M. Origin of Antibiotics and Antibiotic Resistance, and Their Impacts on Drug Development: A Narrative Review. *Pharmaceuticals*. 2023;16:1615. DOI: 10.3390/ph16111615
- Li W., Gao M., Yu J. Rising Prevalence and Drug Resistance of Corynebacterium Striatum in Lower Respiratory Tract Infections. *Front Cell Infect Microbiol*. 2025;14:1526312. DOI: 10.3389/fcimb.2024.1526312
- Aramã V. Topical antibiotic therapy in eye infections — myths and certainties in the era of bacterial resistance to antibiotics. *Rom J Ophthalmol*. 2020;64(3):245–260. PMID: 33367158
- Morden N.E., Berke E.M. Topical fluoroquinolones for eye and ear. *Am Fam Physician*. 2000;62(8):1870–1876. Erratum in: *Am Fam Physician*. 2001;64(6):927. PMID: 11057842
- Russo S., Papa V., Di Bella A. et al. Clinical efficacy of netilmicin ophthalmic solution in bacterial conjunctivitis and keratitis. *Eye (Lond)*. 2007;21(1):58–64. DOI: 10.1038/sj.eye.6702123
- Caporossi A., Alessio G., Fasce F. et al. Netilmicin/dexamethasone fixed combination in ocular surgery: randomized trial. *Clin Ophthalmol*. 2021;15:2847–2854. DOI: 10.2147/OPTH.S311846
- Miller D. Update on epidemiology and antibiotic resistance of ocular infections. *Middle East Afr J of Ophthalmol*. 2017;24:30–42. DOI: 10.4103/meajo.MEAJO_276_16
- Zhang X.-L., Liu J., Fu P. et al. Epidemiological Profile and Antimicrobial Resistance Trends of Staphylococcus Aureus in Chinese Pediatric Intensive Care Units from 2016 to 2022: A Multi-Center Retrospective Study. *BMC Infect Dis*. 2025;25:298. DOI: 10.1186/s12879-025-10704-0
- Afzal M., Vijay A.K., Stapleton F., Willcox M.D.P. Susceptibility of ocular Staphylococcus aureus to antibiotics and multipurpose disinfecting solutions. *Antibiotics (Basel)*. 2021;10(10):1203. DOI: 10.3390/antibiotics10101203
- Asbell P.A., Colby K.A., Deng S. et al. Ocular TRUST: Nationwide antimicrobial susceptibility patterns in ocular isolates. *Am J Ophthalmol*. 2008;145(6):951–958.e1. DOI: 10.1016/j.ajo.2008.01.025
- Chidambaram J.D., Prajna N.V., Srikanth P. et al. Epidemiology, risk factors, and clinical outcomes in severe microbial keratitis in South India. *Ophthalmic Epidemiol*. 2018;25:297–305. DOI: 10.1080/09286586.2018.1454964
- Collier S.A., Gronostaj M.P., MacGurn A.K. et al. Estimated Burden of Keratitis — United States, 2010. *Mmrw-Morb. Mortal Wkly Rep*. 2014;63:1027–1030.
- Willcox M.D.P. Microbial adhesion to silicone hydrogel lenses: a review. *Eye Contact Lens*. 2013;39(4):273–281. DOI: 10.1097/ICL.0b013e31829396be
- Vijay A.K., Zhu H., Willcox M. et al. Bacterial biofilm in silver-impregnated contact lens cases. *Cont Lens Anterior Eye*. 2020;43(4):408–412. DOI: 10.1016/j.clae.2019.11.004
- Konduri R., Saiabhilash C.R., Shivaji S. et al. Biofilm-forming potential of ocular fluid Staphylococcus aureus and Staphylococcus epidermidis on ex vivo human corneas from attachment to dispersal phase. *Microorganisms*. 2021;9(6):1124. DOI: 10.3390/microorganisms9061124
- Stewart P.S., Costerton J.W. Antibiotic resistance of bacteria in biofilms. *Lancet*. 2001;358(9276):135–138. DOI: 10.1016/S0140-6736(01)05321-1
- Walters M.C., Roe F., Bugnicourt A. et al. Contributions of antibiotic penetration, oxygen limitation, and low metabolic activity to tolerance of Pseudomonas aeruginosa biofilms to ciprofloxacin and tobramycin. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003;47:317–323. DOI: 10.1128/AAC.47.1.317-323.2003
- Soares A., Alexandre K., Etienne M. Tolerance and Persistence of Pseudomonas aeruginosa in Biofilms Exposed to Antibiotics: Molecular Mechanisms, Antibiotic Strategies and Therapeutic Perspectives. *Front Microbiol*. 2020;11:2057. DOI: 10.3389/fmicb.2020.02057
- Høiby N., Bjørnsholt T., Givskov M. et al. Antibiotic resistance of bacterial biofilms. *Int J Antimicrob Agents*. 2010;35(4):322–332. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2009.12.011
- Zegans M.E., DiGiandomenico A., Ray K. et al. Association of Biofilm Formation, Psl Exopolysaccharide Expression, and Clinical Outcomes in Pseudomonas aeruginosa Keratitis: Analysis of Isolates in the Steroids for Corneal Ulcers Trial. *JAMA Ophthalmol*. 2016;134(4):383–389. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2015.5956

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Шемякин Матвей Юрьевич — врач-офтальмолог офтальмологического отделения № 63 Московского городского офтальмологического центра, младший научный сотрудник научно-клинического отдела ГБУЗ ММНKC им. С.П. Боткина ДЗМ; 125284, Россия, г. Москва, 2-й Боткинский пр-д, д. 5; ORCID iD 0000-0003-1537-1405

Чернаков Александр Сергеевич — врач-офтальмолог офтальмологического отделения № 64 Московского городского офтальмологического центра ГБУЗ ММНKC им. С.П. Боткина ДЗМ; 125284, Россия, г. Москва, 2-й Боткинский пр-д, д. 5; ORCID iD 0009-0008-8536-0553

Контактная информация: Шемякин Матвей Юрьевич, e-mail: matvei.shemyakin@gmail.com

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

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 02.06.2025.

Поступила после рецензирования 27.06.2025.

Принята в печать 22.07.2025.

ABOUT THE AUTHORS:

Matvey Yu. Shemyakin — Ophthalmologist at the Ophthalmological Department No. 63, Moscow City Ophthalmological Center, Junior Scientific Officer, Scientific and Clinical Department, Botkin Hospital; 5, 2nd Botkinskiy pass., Moscow, 125284, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-1537-1405

Alexander S. Chernakov — Ophthalmologist, Ophthalmological Department No. 64, Moscow City Ophthalmological Center, Botkin Hospital; 5, 2nd Botkinskiy pass., Moscow, 125284, Russian Federation; ORCID iD 0009 0008 8536 0553

Contact information: Matvey Yu. Shemyakin, e-mail: matvei.shemyakin@gmail.com

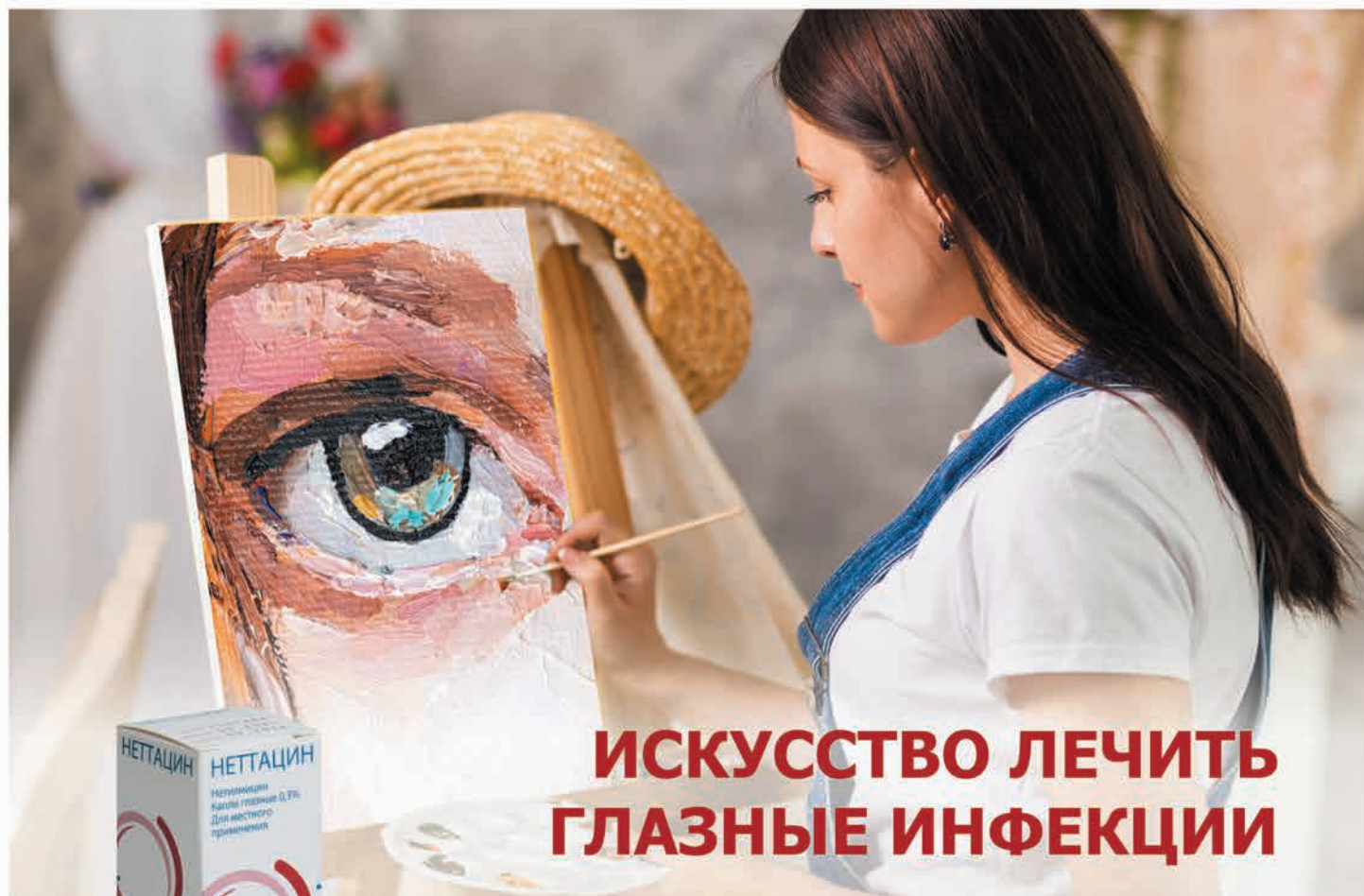
Financial Disclosure: no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interest.

Received 02.06.2025.

Revised 27.06.2025.

Accepted 22.07.2025.



ИСКУССТВО ЛЕЧИТЬ ГЛАЗНЫЕ ИНФЕКЦИИ



ЛП-000198 от 09.02.2011

**Деликатное воздействие
на роговицу глаза
при инфекциях^{1,2}**

- **Капли Неттацин и мазь Неттависк** — это аминогликозиды широкого спектра действия для терапии бактериальных инфекций век и наружных отделов глаза*
- **Единственный антибактериальный препарат с мнн нетилмицин в России для офтальмологического применения***



Две формы
выпуска:
мазь и капли

RUS-OPH-NTC-NTC-10-2023-4700

*По данным ГРЛС на 23.10.2023г.

1. Инструкция по применению лекарственного препарата Неттацин, капли глазные, РУ ЛП-002024 от 07.03.2013. 2. Инструкция по применению лекарственного препарата Неттависк, мазь глазная, РУ ЛП-000198 от 09.02.2011.

ООО «Бауш Хелс»: Россия, 115162, Москва, ул. Шаболовка, д. 31, стр. 5.

Реклама

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ
ВРАЧЕЙ И МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ

DOI: 10.32364/2311-7729-2025-25-3-9

Адьювантная ноотропная терапия препаратом на основе никотиноил гамма-аминомасляной кислоты при глаукомной оптической нейропатии

И.А. Лоскутов¹, А.В. Корнеева², Н.И. Курышева², С.И. Пономарева²¹ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва, Российская Федерация²ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Глаукомная оптическая нейропатия (ГОН) остается одной из основных причин необратимой потери зрения, при этом даже достижение целевого внутриглазного давления не всегда обеспечивает стабилизацию нейродегенеративного процесса. В связи с этим особую актуальность приобретают стратегии, соответствующие принципам ЗП-медицины — прогнозированию, превентивному и персонализированному лечению. Важность такого подхода подчеркивается частой ассоциацией ГОН с коморбидными состояниями, включая цереброваскулярные нарушения, тревожно-депрессивные расстройства и когнитивные дисфункции. В данном контексте особый интерес представляет препарат на основе никотиноил гамма-аминомасляной кислоты, применение которого можно рассматривать в качестве персонализированной терапии, поскольку препарат улучшает перфузию зрительного нерва, обеспечивает комплексное воздействие на сопутствующие неврологические нарушения и защищает ганглиозные клетки сетчатки. Клинические исследования демонстрируют эффективность никотиноил гамма-аминомасляной кислоты в отношении стабилизации зрительных функций, улучшения гемодинамических показателей и коррекции психоневрологических симптомов у пациентов с ГОН. Комплексный механизм действия, включающий ноотропный, нейропротективный, антиоксидантный, вазоактивный, антиагрегантный, психостимулирующий и анксиолитический эффекты, а также благоприятный профиль безопасности делают данный препарат перспективным вариантом адьювантной терапии при ГОН, открывая новые возможности в реализации персонализированного подхода к лечению этого тяжелого нейродегенеративного заболевания.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: глаукомная оптическая нейропатия, нейропротекция, никотиноил-ГАМК, Пикамилон, ноотропная терапия, адьювантное лечение.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Лоскутов И.А., Корнеева А.В., Курышева Н.И., Пономарева С.И. Адьювантная ноотропная терапия препаратом на основе никотиноил гамма-аминомасляной кислоты при глаукомной оптической нейропатии. Клиническая офтальмология. 2025;25(3):215–221. DOI: 10.32364/2311-7729-2025-25-3-9

Nicotinoyl gamma-aminobutyric acid nootropic therapy in adjuvant therapy of glaucoma optic neuropathy

I.A. Loskutov¹, A.V. Korneeva², N.I. Kuryшева², S.I. Ponomaryova²¹M.F. Vladimirovskiy Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russian Federation²Federal Medical Biophysical Center named after A.I. Burnazyan, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Glaucoma optic neuropathy (GON) remains one of main causes of irreversible vision loss, and even target intraocular pressure does not always stabilize the neurodegenerative process. In this regard, strategies complying with principles of the 3P (predictive, preventive and personalized) medicine are of particular relevance. Importance of this approach is emphasized by frequent association of GON with various comorbidities including cerebrovascular disorders, anxiety-depressive disorders and cognitive dysfunction. In this context, the nicotinoyl gamma-aminobutyric acid-based drug is of particular interest, and its use can be considered as a personalized therapy, as it improves optic nerve perfusion, provides a comprehensive effect on associated neurological disorders, and protects retinal ganglion cells. Clinical studies demonstrate efficiency of nicotinoyl gamma-aminobutyric acid with regard to stabilization of visual functions, improvement of hemodynamic parameters and management of psychoneurological symptoms in GON patients. The combined mechanism of action (including nootropic, neuroprotective, antioxidant, vasoactive, antiplatelet, psychostimulant and anxiolytic effects), as well as a favorable safety profile make this drug a promising option for adjuvant therapy in patients with glaucoma optic neuropathy. This opens up new opportunities in implementation of a personalized approach in management of this severe neurodegenerative disease.

KEYWORDS: glaucoma optic neuropathy, neuroprotection, nicotinoyl-GABA, Picamilon, nootropic therapy, adjuvant therapy.

FOR CITATION: Loskutov I.A., Korneeva A.V., Kuryшева N.I., Ponomaryova S.I. Nicotinoyl gamma-aminobutyric acid nootropic therapy in adjuvant therapy of glaucoma optic neuropathy. Russian Journal of Clinical Ophthalmology. 2025;25(3):215–221 (in Russ.). DOI: 10.32364/2311-7729-2025-25-3-9

ВВЕДЕНИЕ

Глаукома как ведущая причина необратимой потери зрения требует мультидисциплинарного подхода и разработки инновационных стратегий ведения пациентов. В современной клинической практике необходимо учитывать полиморбидный статус пациента с глаукомой ввиду наличия тесных патофизиологических взаимосвязей между различными системами организма. Стандарты персонализированного ведения пациентов в настоящее время включают обязательный скрининг и коррекцию сопутствующих заболеваний как ключевой элемент терапии.

Концепция ЗП-медицины при глаукоме с учетом коморбидных состояний

На сегодняшний день отмечается смена парадигмы с переходом к ЗП-медицине (превентивной, предиктивной и персонализированной) как философии, продвигающей комплексный подход и сочетающей преимущества отдельных областей биомедицины и технологий. ЗП-медицина — это современная концепция здравоохранения, основанная на трех ключевых принципах: Preventive (Превентивная) — предупреждение заболеваний до их возникновения; Proactive (Предиктивная) — активное предотвращение прогрессирования болезни на ранних стадиях; Personalized (Персонализированная) — индивидуальный подбор терапии с учетом генетики, возраста, коморбидности. Данный подход характеризуется следующими преимуществами: снижение риска тяжелых осложнений, повышение качества жизни пациента, возможность перехода от реактивного («лечим обострения») к упреждающему подходу, сокращение затрат на лечение поздних стадий болезней, так как персонализация сокращает расходы на неэффективные стратегии лечения. Примером применения принципа ЗП-медицины к пациенту с глаукомой является следующее: регулярный мониторинг внутриглазного давления (ВГД) и поля зрения после 40 лет (preventive), назначение курсов нейтропротективной терапии при первых признаках гипоксии сетчатки (proactive) и выбор препарата, не влияющего на артериальное давление (при наличии артериальной гипертензии (АГ)) (personalized). Данный подход становится все более актуальным также ввиду повышения средней продолжительности жизни населения и роста коморбидных состояний, влияющих на прогрессирование глаукомы, что требует индивидуальных стратегий. Таким образом, персонализированная медицина трансформирует подход «лечения заболевания» в «лечение пациента».

Коморбидность представляет собой сочетание двух или более нозологий у одного пациента, объединенных общими патогенетическими механизмами, временной ассоциацией или причинно-следственной связью с основным заболеванием и его терапией. К ключевым факторам риска развития коморбидных состояний относятся хронические инфекционно-воспалительные процессы, инволюционные изменения, системные метаболические расстройства, ятрогенные воздействия, социально-экологические детерминанты и наследственная предрасположенность [1]. Эпидемиологические исследования демонстрируют, что наличие трех и более сопутствующих заболеваний встречается более чем у половины пациентов пожилого возраста [2]. Возрастная динамика

показывает прогрессирующий рост распространенности коморбидности: от 60% в группе 65–74 года до 82% среди лиц старше 85 лет, что коррелирует с кумулятивным характером хронической патологии в геронтологической популяции [3].

В исследовании С.А. Зубашевой и соавт. [4] анализировалось влияние коморбидных состояний на возникновение и развитие глаукомы. В структуре коморбидности пациентов с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ) преобладают заболевания сердечно-сосудистой системы, органов дыхания, эндокринной, нервной и пищеварительной систем с наибольшей частотой встречаемости АГ, ишемической болезни сердца и сахарного диабета (СД). Среди болезней эндокринной системы помимо СД выявлялась положительная линейная корреляция с ожирением, гипотиреозом и D_3 -дефицитными состояниями. В структуре неврологической коморбидности у пациентов с глаукомой значительную долю занимают дисциркуляторная энцефалопатия, болезнь Альцгеймера и деменция, болезнь Паркинсона, мигрень, обструктивное апноэ сна. Авторы пришли к выводу, что высокая коморбидная нагрузка у пациентов с глаукомой, особенно в геронтологической популяции, обуславливает необходимость детального изучения данного аспекта и его интеграции в клинические алгоритмы. Оптимизация терапевтических стратегий требует персонализированного подхода, учитывающего фенотипические проявления глаукомы, эндогенные инволюционные изменения, кумулятивное воздействие экзогенных факторов, органические повреждения вследствие возраст-ассоциированных патологий. Декомпенсация сопутствующих заболеваний потенцирует прогрессирование глаукомной оптической нейропатии (ГОН), тогда как их адекватный контроль способствует сохранению зрительных функций и улучшению качества жизни [4]. Высокая распространенность коморбидности у глаукомных пациентов пожилого и старческого возраста диктует необходимость углубленного исследования взаимовлияния сопутствующих патологий, внедрения комплексных диагностических протоколов, разработки индивидуализированных схем лечения. Патогенетическую основу данного подхода составляют физиологическое старение тканей, длительное воздействие неблагоприятных факторов, последствия хронических ассоциированных с возрастом заболеваний.

Роль нейтропротекции в лечении ГОН у пациентов с полиморбидностью

В то же время современные данные многоцентровых исследований свидетельствуют о том, что даже достижение целевых значений ВГД не всегда гарантирует стабилизацию глаукомного процесса и ранняя нейродегенерация ганглиозных клеток сетчатки (ГКС) при глаукоме представляет собой не менее важную терапевтическую цель, чем контроль ВГД [5]. Ноотропная терапия при ГОН реализует принцип системного нейтропротективного воздействия: помимо локальной защиты ГКС, она способствует улучшению мозговой гемодинамики и нивелирует влияние коморбидных сосудистых нарушений, что особенно актуально в контексте общих нейродегенеративных процессов. Фармакологическая стратегия при глаукоме, включающая ноотропные препараты, направлена не только на сохранение зрительных функций,

но и на коррекцию церебральных и когнитивных нарушений, формируя патогенетически обоснованный подход к лечению пациентов с полиморбидностью.

Многочисленные клинические и экспериментальные исследования подтверждают наличие тесной ассоциации между ГОН и заболеваниями нервной системы [4, 6]. Так, В. Su et al. [6] обращают внимание на то, что появляется все больше доказательств ассоциации заболевания глаз с острым нарушением мозгового кровообращения. Для изучения возможных причинно-следственных связей между заболеваниями глаз и инсультом (включая его подтипы) авторами была использована менделевская рандомизация, и было выявлено, что у пациентов с атрофией зрительного нерва риск инсульта был на 3% выше, а инсульт или его подтипы в свою очередь увеличивают риск глаукомы и амблиопии. Долгосрочное (10-летнее) популяционное исследование в Южной Корее выявило достоверную ассоциацию между ПОУГ и повышенной частотой цереброваскулярных событий, причем наибольший риск инсульта наблюдался в возрастной группе ≥ 65 лет. Мультифакторный анализ продемонстрировал, что коморбидные состояния (АГ, СД, хроническая болезнь почек, фибрилляция предсердий, гиперлипидемия), а также мужской пол и возраст служили значимыми факторами данной корреляции [7]. Отдельные исследования указывают на патогенетическую взаимосвязь между ПОУГ и дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭП), опосредованную нарушениями в системе антиоксидантной защиты [8]. Полученные данные позволяют предположить, что ДЭП может модулировать патогенез и клиническое течение ГОН. Кроме того, многочисленные клинические исследования подтверждают наличие взаимосвязи между офтальмопатологией и аффективными расстройствами. Метаанализы демонстрируют, что пациенты с глаукомой достоверно чаще страдают депрессивными состояниями, причем распространенность психических нарушений в этой популяции достигает 23,2–25,0% согласно данным различных исследований [9, 10]. Особый интерес представляет гендерная специфика — женщины с глаукомой имеют повышенный риск развития тревожно-депрессивных расстройств (отношение рисков 1,45, 95% доверительный интервал от 1,12 до 1,87) [11]. Наибольшая корреляция выявлена при псевдоэкссудативной глаукоме (ПЭГ), где патогенетическую роль может играть системное повышение провоспалительных цитокинов (интерлейкин 6, фактор некроза опухолей α), характерное как для ПЭГ, так и для депрессивных расстройств [12].

Эти данные подчеркивают необходимость комплексного нейротропного подхода в лечении глаукомы, направленного не только на сохранение зрительных функций, но и на профилактику системной нейродегенерации. Применение ноотропных препаратов в комплексной терапии ГОН реализует два ключевых терапевтических эффекта: прямая нейротрофика зрительного нерва (улучшение энергетического метаболизма ГКС, снижение эксайтотоксичности за счет модуляции ГАМК-ергической передачи) и коррекция психоневрологического статуса (улучшение когнитивных функций, стабилизация церебральной перфузии). Данные терапевтические эффекты реализуются посредством воздействия на ряд патогенетических механизмов, включая хроническую ишемию нервной ткани, ми-

тохондриальную дисфункцию, активацию эксайтотоксичности, нарушение аксонального транспорта.

ПРИМЕНЕНИЕ НИКОТИНОИЛ ГАММА-АМИНОМАСЛЯНОЙ КИСЛОТЫ В КАЧЕСТВЕ НООТРОПНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ГОН

Одним из перспективных направлений в адъювантной терапии ГОН является применение ноотропного препарата на основе никотиноил гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), сочетающего свойства никотиновой кислоты и ГАМК (Пикамилон®).

Известно, что ГАМК является основным тормозным медиатором центральной нервной системы (ЦНС), который участвует в обеспечении познавательной деятельности, управлении сном и регуляции тонуса церебральных сосудов [13]. При сосудистых и нейродегенеративных заболеваниях мозга баланс между возбуждающими (глутамат, аспартат) и тормозными медиаторами смещается в сторону возбуждения, что способствует повышению энергозатрат и более быстрой гибели нейронов (эксайтотоксичность). Использование препаратов, модулирующих эффекты ГАМК, позволяет нивелировать данный нейротоксический дисбаланс. Кроме того, ГАМК способствует снижению тонуса церебральных сосудов [14]. Препараты, нормализующие систему ГАМК, состоят преимущественно из веществ, активирующих ГАМК-рецепторы, ингибирующих утилизацию ГАМК или повышающих проницаемость гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) для ГАМК. Одним из путей создания подобных препаратов, является использование веществ — носителей молекулы ГАМК, включая витамины или их производные, в частности никотиновую кислоту [15]. Никотиновая кислота была выбрана в качестве носителя благодаря своим ценным фармакологическим свойствам, низкой токсичности и высокой биологической доступности. В связи с этим было высказано предположение, что сочетание никотиновой кислоты и ГАМК в одной молекуле потенцирует действие каждого из компонентов [16] и улучшает скорость всасывания ГАМК [17].

Никотиноил гамма-аминомасляная кислота была впервые синтезирована во Всесоюзном научно-исследовательском витаминном институте в 1970 г. [16], и в последующие годы созданные на ее основе препараты широко изучались как экспериментально, так и клинически. Натриевая соль N-никотиноил-гамма-аминомасляной кислоты представляет собой белый кристаллический порошок без запаха, гигроскопичный, хорошо растворимый в воде. Препараты Пикамилон® выпускаются в таблетированной форме (в дозировках 20 и 50 мг), в виде раствора для приема внутрь (4 мг/мл) и в виде раствора для внутримышечного и внутривенного введения (50 и 100 мг/мл) (ОАО «Фармстандарт», Россия)¹. Показаниями к применению являются: открытоугольная глаукома (для стабилизации зрительных функций), цереброваскулярная недостаточность, астения, депрессивные расстройства в пожилом возрасте; состояния, сопровождающиеся тревогой, страхом, повышенной раздражительностью, эмоциональной лабильностью; астенические состояния, обусловленные различными нервно-психическими заболеваниями; в составе комплексной терапии мигрени (профилактика),

¹ Инструкция по медицинскому применению препарата Пикамилон Р N000807/01. (Электронный ресурс.) URL: https://grls.minzdrav.gov.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=93a83ba6-2915-43a5-bc1b-57cb6074c50b (дата обращения: 15.04.2025).

черепно-мозговых травм, нейроинфекции, в целях улучшения переносимости физических и умственных нагрузок (лицам, находящимся в напряженных и экстремальных условиях деятельности; для восстановления физической работоспособности спортсменов, для повышения устойчивости к физическим и умственным нагрузкам), в урологической практике (у детей старше 3 лет и у взрослых с расстройствами мочеиспускания) для улучшения адаптационной функции мочевого пузыря (снижение гипоксии детрузора)¹.

Никотиноил гамма-аминомасляная кислота обладает центральным (вегетотропным, сосудистым) и периферическим (вазодилатирующим) механизмами действия [18, 19], а также комплексным многоуровневым действием на ЦНС, сочетая уникальную комбинацию транквилизирующего, психостимулирующего, антиагрегантного и антиоксидантного эффектов. Никотиноил гамма-аминомасляная кислота быстро проникает через ГЭБ, обеспечивает выраженное улучшение функционального состояния головного мозга благодаря одновременному воздействию на тканевой метаболизм и церебральную гемодинамику — увеличивает объемную скорость мозгового кровотока на 22–32%, снижает сопротивление мозговых сосудов на 15–20%, подавляет агрегацию тромбоцитов и улучшает микроциркуляцию в церебральных структурах [16, 20]. Стимуляция мозгового кровообращения при применении никотиноил гамма-аминомасляной кислоты сопровождается снижением сосудистого тонуса в обеих артериальных системах мозга с одновременным снижением артериального давления [21]. Установлено, что данные эффекты проявлялись как при внутривенном, так и при пероральном введении соединения [16].

При курсовом применении никотиноил гамма-аминомасляная кислота демонстрирует широкий спектр клинически значимых эффектов: повышает физическую и умственную работоспособность за счет оптимизации энергетического метаболизма нейронов, существенно уменьшает интенсивность головной боли, улучшает когнитивные функции, включая память и скорость обработки информации, нормализует цикл «сон — бодрствование» с восстановлением физиологической архитектуры сна [22, 23]. Препарат эффективно купирует тревожно-невротические проявления, способствуя уменьшению или полному исчезновению чувства тревоги, внутреннего напряжения и страха, а также оказывает выраженное положительное влияние на неврологический статус пациентов с двигательными и речевыми нарушениями, что особенно ценно в реабилитационной практике [24–26]. При хронической ишемии головного мозга терапия никотиноил гамма-аминомасляной кислотой продемонстрировала высокую эффективность с точки зрения клинических исходов, хорошую переносимость и благоприятный профиль безопасности [27]. Применение никотиноил гамма-аминомасляной кислоты сопровождается увеличением линейной скорости кровотока, уменьшением толщины комплекса интима-медиа и индекса резистентности; способствует значительному регрессу неврологического дефицита, когнитивных нарушений, улучшению качества сна и вегетативных функций. Кроме того, препарат положительно влияет на состояние эндотелия, нормализуя уровень ключевых веществ, регулирующих сосудистый тонус, обладает антиагрегантными свойствами, снижает риск атеросклероза и сердечно-сосудистых осложнений [23, 28–30]. В исследовании

А.Б. Данилова и соавт. [23] оценивались состояния церебрального кровотока (доплерография интракраниальных сосудов) и функции эндотелия (оценка уровня метилированных форм аргинина — асимметричного диметиларгинина (АДМА), симметричного диметиларгинина (СДМА) и монометиларгинина (ММА)) у пациентов с хронической ишемией головного мозга. На фоне терапии препаратом Пикамилон® авторами было выявлено достоверное снижение концентрации маркера эндотелиальной дисфункции АДМА, снижение отношения АДМА/ММА и приближение его к нормальным значениям, что свидетельствует об улучшении функции эндотелия, а динамика показателя (ADMA+SDMA)/MMA, имеющая тенденцию к приближению к норме, также отражает эндотелиопротективные свойства Пикамилон. Исследователи зафиксировали влияние на показатели церебральной гемодинамики: повышение линейной скорости кровотока, снижение толщины комплекса интима-медиа и индекса резистентности (сопротивления) кровотоку. По мнению авторов, положительное влияние Пикамилон на церебральную гемодинамику и эндотелиопротективные свойства позволяют отнести его к вазоактивным ноотропным препаратам с патогенетическим механизмом действия.

По силе и продолжительности цереброваскулярного эффекта никотиноил гамма-аминомасляная кислота значительно превосходит как ГАМК, так и никотиновую кислоту. Влияние никотиноил гамма-аминомасляной кислоты на мозговое кровообращение в сравнительных экспериментах оказалось эффективнее папаверина, ниламида, ксантинола никотината и дигидроэрготоксина. Важную роль в механизме действия играет ее влияние на нервную регуляцию мозгового кровообращения. Она ослабляет изменения мозгового кровотока при вазомоторном рефлексе, значительно подавляет констрикторные реакции сосудов каротидного и вертебробазилярного бассейнов за счет стимуляции афферентных волокон соматических нервов и вызывает постепенно развивающееся торможение тонической и рефлекторной активности симпатических нервов [31].

Кроме того, описывается эффективность применения никотиноил гамма-аминомасляной кислоты при диабетической энцефалопатии ввиду физиологически выраженного нарушения реализации ГАМК-опосредованных ингибирующих эффектов в ЦНС при данном состоянии [32, 33], а также при лечении болезни Паркинсона вследствие участия в регуляции нейротрансмиссии головного мозга и нормализации содержания дофамина [34]. Полученные Т.М. Kuchmerov'ska et al. [35] данные подтверждают также важную роль никотиноил гамма-аминомасляной кислоты в профилактике и лечении диабетической нейропатии вследствие восстановления высвобождения ГАМК, а введение никотиноил гамма-аминомасляной кислоты и ингибиторов альдозоредуктазы крысам с СД сопровождается частичным снижением уровня сорбитола в головном мозге. Это позволяет предположить положительное влияние применения никотиноил гамма-аминомасляной кислоты при диабетической ретинопатии.

Никотиноил гамма-аминомасляная кислота также проявляет свойства транквилизатора со стимулирующим компонентом [36] и показана лицам, подвергавшимся в течение жизни стрессовым или экстремальным воздействиям, в том числе спортсменам, для восстановления работоспо-

собности и повышения устойчивости к физическим и умственным нагрузкам [16, 37].

Токсикологическое исследование никотиноил гамма-аминомасляной кислоты показало ее низкую токсичность [27], отсутствие аллергенных, тератогенных, эмбриотоксических и канцерогенных свойств, а клинические исследования показали ее высокую эффективность и хорошую переносимость [38].

Фармакологические свойства никотиноил гамма-аминомасляной кислоты позволяют рассматривать данное соединение как перспективное средство для патогенетической терапии ГОН. Основное терапевтическое действие обусловлено выраженным антигипоксическим эффектом, реализуемым через активацию аэробного дыхания в митохондриях ГКС, что подтверждается увеличением активности сукцинатдегидрогеназы на 25–30% в экспериментальных моделях [39]. Одновременно препарат модулирует нейротрансмиттерный дисбаланс, снижая эксайтотоксическое повреждение нейронов за счет конкурентного ингибирования NMDA-рецепторов и усиления ГАМК-ергического торможения. Важным аспектом фармакологического действия является улучшение микроциркуляции в зоне головки зрительного нерва, проявляющееся увеличением линейной скорости кровотока в задних коротких цилиарных артериях по данным ультразвуковой доплерографии [40, 41]. Дополнительные нейропротективные механизмы включают антиоксидантную активность, стабилизацию клеточных мембран, а также стимуляцию репаративных процессов через активацию нейротрофических факторов [16]. По результатам исследований А.А. Рябцевой [40] отмечалось благоприятное воздействие препарата Пикамилон® на гидродинамику глаза у пациентов с ПОУГ, проявляющееся существенным снижением уровня истинного ВГД, улучшением показателей оттока внутриглазной жидкости (повышение коэффициента легкости оттока), усилением секреции водянистой влаги, уменьшением коэффициента Беккера. Кроме того, терапия данным препаратом способствовала существенному повышению остроты зрения с $0,37 \pm 0,04$ до $0,44 \pm 0,05$. После курса применения препарата также выявлялась тенденция к повышению световой чувствительности (или снижению времени темновой адаптации), что, по мнению автора, свидетельствует о возрастании функциональной активности сетчатки и зрительного нерва.

Кроме того, никотиноил гамма-аминомасляная кислота применяется для купирования психоневрологической симптоматики при глаукоме, направленного на стабилизацию психоэмоционального состояния и оптимизацию когнитивных функций. Данное терапевтическое направление обосновано тем, что психофизиологический статус пациента признан значимым фактором в комплексном патогенезе данного заболевания [42]. Особую значимость препарат приобретает у пациентов с сопутствующей цереброваскулярной патологией, при которой дополнительно демонстрирует способность улучшать когнитивные показатели и церебральную гемодинамику [16, 23].

Имеется опыт клинического применения никотиноил гамма-аминомасляной кислоты при центральных хориоретинальных дистрофиях. Ее использование способствовало расширению периферических границ поля зрения, улучшению контрастной чувствительности и увеличению скорости сенсомоторной реакции, что свидетельствовало

об улучшении взаимодействия нейронов и функции рецепторов [43]. При пигментной абииотрофии сетчатки терапия никотиноил гамма-аминомасляной кислотой в дозе 2 мл 10% раствора 1 р/сут внутримышечно в течение 10 дней приводила к улучшению зрительных функций и глазной гемодинамики. Эффективность лечения была выше у пациентов с 1–2-й стадией заболевания. В связи с этим лекарственное средство рекомендовано также для лечения пациентов с пигментной абииотрофией сетчатки [44].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение ноотропной терапии на основе никотиноил гамма-аминомасляной кислоты в качестве адъювантного метода в комплексной терапии ГОН представляется высокоперспективным направлением. Данная стратегия особенно актуальна для пациентов с коморбидными состояниями (ДЭП, хроническая ишемия мозга, астенические расстройства), при которых первичное глаукоматозное повреждение усугубляется системными нарушениями. Патогенетическое обоснование ее использования заключается в многокомпонентном воздействии на ключевые звенья патогенеза и прогрессирование нейродегенеративного процесса. Во-первых, вазоактивный и метаболический эффекты препарата напрямую влияют на улучшение орбитального и церебрального кровотока, корректируя ишемический компонент глаукомы, который нередко усугубляется наличием сердечно-сосудистых заболеваний (АГ, атеросклероз). Во-вторых, нейропротективные свойства, опосредованные антиоксидантным действием и влиянием на нейромедиаторные системы, способствуют повышению устойчивости ГКС к повреждающим факторам.

Таким образом, интеграция никотиноил гамма-аминомасляной кислоты в комплексные схемы лечения ГОН не только способствует стабилизации зрительных функций и замедлению прогрессирования заболевания, но и соответствует современным принципам персонализированной (ЗП) медицины. Подход, направленный не только на снижение ВГД, но и на улучшение микроциркуляции, метаболизма нервной ткани и общего соматического статуса пациента, позволяет повысить эффективность терапии и качество жизни больных с коморбидной патологией. ▲

Литература / References:

1. Лазебник Л.Б. Формирование полиморбидности в социуме. *Клиническая геронтология*. 2015;21(3–4):3–7.
Lazebnik L.B. For mation of polymorbidity in society. *Clinical gerontology*. 2015;21(3–4):3–7 (in Russ.).
2. Вербовой А.Ф., Цанова И.А., Вербовая Н.И. Медицина XXI века: в фокусе коморбидность. *Университетская медицина Урала*. 2017;3(2(9)):27–31.
Verbovoy A.F., Tsanova I.A., Verbovaya N.I. Medicine of the XXI century: focusing on comorbidity. *University medicine of the Urals*. 2017;3(2(9)):27–31 (in Russ.).
3. Бакалдин Н.Н., Климов Е.С., Карпова Д.А. и др. Полиморбидность при инфекционных и хронических неинфекционных заболеваниях глаз с учетом групп крови. *Вестник Совета молодых ученых и специалистов Челябинской области*. 2019;2(3(26)):9–12.
Bakaldin N.N., Klimov E.S., Karpova D.A. et al. Polymorbidity in infectious and chronic non-infectious eye diseases, taking into account blood groups. *Bulletin of the Council of Young Scientists and Specialists of the Chelyabinsk Region*. 2019;2(3(26)):9–12 (in Russ.).
4. Зубашева С.А., Кравченко Т.С., Газизова И.Р. и др. Влияние коморбидных состояний на возникновение и развитие глаукомы. *Клиническая медицина*. 2022;100(2–3):108–115. DOI: 10.30629/0023-2149-2022-100-2-3-108-115
Zubasheva S.A., Kravchenko T.S., Gazizova I.R. et al. Comorbide conditions influence on the course of glaucoma. *Clinical Medicine (Russian Journal)*. 2022;100(2–3):108–115 (in Russ.). DOI: 10.30629/0023-2149-2022-100-2-3-108-115

5. Петров С.Ю., Ловпаче Д.Н., Брежнев А.Ю. Международные мультицентровые исследования по глаукоме. *Российский офтальмологический журнал*. 2016;9(2):96–101. DOI: 10.21516/2072-0076-2016-9-2-96-101
- Petrov S.Yu., Lovpache D.N., Brezhnev A.Yu. International Multicenter Glaucoma Research. *Russian Ophthalmological Journal*. 2016;9(2):96–101 (in Russ.). DOI: 10.21516/2072-0076-2016-9-2-96-101
6. Su B., Sun Y., Yu W. et al. Exploring the causal relationship between 16 eye diseases and stroke and their subtypes from a genome-wide perspective. *Sci Rep*. 2025;15(1):28357. DOI: 10.1038/s41598-025-98225-3
7. Rim T.H., Lee S.Y., Bae H.W. et al. Increased stroke risk among patients with open-angle glaucoma: a 10-year follow-up cohort study. *Br J Ophthalmol*. 2018;102(3):338–343. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2017-310415
8. Соляникова О.В., Бердникова Е.В., Эггардт В.Ф. Влияние коморбидных нозологий на отдельные аспекты клиники у больных первичной открытоугольной глаукомой. *РМЖ. Клиническая офтальмология*. 2016;16(1):6–11.
- Soliannikova O.V., Berdnikova E.V., Jekgardt V.F. Influence of comorbidity on some clinical aspects in patients with primary open-angle glaucoma. *RMJ. Clinical ophthalmology*. 2016;16(1):6–11 (in Russ.).
9. Bedasso K., Bedaso A., Feyera F. et al. Prevalence of common mental disorders and associated factors among people with glaucoma attending outpatient clinic at Menelik II Referral Hospital, Addis Ababa, Ethiopia. *PLoS One*. 2016;11(9):e0161442. DOI: 10.1371/journal.pone.0161442 31
10. Zheng Y., Wu X., Lin X. et al. The prevalence of depression and depressive symptoms among eye (disease) patients: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2017;12(7):46453. DOI: 10.1038/srep46453
11. Abe R.Y., Silva L., Silva D.M. et al. Prevalence of depressive and anxiety disorders in patients with glaucoma: a cross-sectional study. *Arq Bras Oftalmol*. 2021;84(1):31–36. DOI: 10.5935/0004-2749.20210006
12. McCusker S., Koola M.M. Association of Ophthalmologic Disorders and Depression in the Elderly: A Review of the Literature. *Prim Care Companion CNS Disord*. 2015;17(4). DOI: 10.4088/PCC.14r01731
13. Митрохин К.В., Баранишин А.А. Классификация и краткое описание лекарственных препаратов — аналогов производных гамма-аминомасляной кислоты и токсических веществ, влияющих на ГАМК-ергическую связь. *Анестезиология и реаниматология*. 2018;6:22–30. DOI: 10.17116/anaesthesiology201806122
- Mitrokhin K.V., Baranishin A.A. Classification and brief description of drug analogues, derivatives of gamma-aminobutyric acid and toxic substances influencing GABA-ergic connections. *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology*. 2018;6:22–30 (in Russ.). DOI: 10.17116/anaesthesiology201806122
14. Перфилова В.Н., Бородинкина Л.Е. Участие гамма-аминомаслянокислотно-ергической системы в регуляции мозгового кровообращения. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2014;1(45):203–211.
- Perfilova V.N., Borodkina L.E. Participation of the gamma-aminobutyric acidergic system in the regulation of cerebral circulation. *Bulletin Of The Russian Military Medical Academy*. 2014;1(45):203–211 (in Russ.).
15. Авакумов В.М., Ковлер М.А., Кругликова-Львова Р.П. Лекарственные средства метаболической терапии на основе витаминов и коферментов (обзор). *Вопросы медицинской химии*. 1992;38(4):14–21.
- Avakumov V.M., Kovler M.A., Kruglikova-L'ova R.P. Medicinal means of metabolic therapy based on vitamins and coenzymes (review). *Voprosy Meditsinskoj Khimii*. 1992;38(4):14–21 (in Russ.).
16. Kruglikova-L'ova R.P., Kovler M.A., Mirzoyan R.S. et al. Pikamilon—a new vasoactive and nootropic preparation. *Pharm Chem J*. 1989;23:182–186. DOI: 10.1007/BF00764472
17. Logaĭ I.M., Leus N.F., Rozanova Z.A. Osobennosti pogloshcheniia setchatkoj mechenykh preparatov pikamilona i GAMK [The characteristics of the retinal absorption of labelled preparations of pikamilon and GABA]. *Fiziol Zh* (1978). 1991;37(2):116–8. PMID: 2055321
18. Vishnevskii E.L., Guseva N.B. Obosnovanie lecheniia neirogennoho mochevogo puzryia u detei s mielodisplaziei pikamilonom [Validation of the treatment of the neurogenic bladder in children with myelodysplasia using pikamilon]. *Urol Nefrol (Mosk)*. 1998;(2):27–30. PMID: 9577700.
19. Sapegin I.D., Beketov A.I. Vliianie pikamilona i fenibuta na krovosnabzhenie golovnoġo mozga v usloviakh pokoia i pri gravitatsionnykh vozdeistviakh [The effect of pikamilon and fenibut on the blood supply of the brain at rest and under gravitational exposures]. *Eksp Klin Farmakol*. 1993;56(1):28–31. PMID: 8324468
20. Мирзоян Р.С., Ганьшина Т.С., Ким Г.А. и др. Трансляционный потенциал экспериментальной фармакологии цереброваскулярных расстройств. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2019;13(3):34–40. DOI: 10.25692/ACEN.2019.3.5
- Mirzoyan R.S., Gan'shina T.S., Kim G.A. et al. The translational potential of experimental pharmacology for cerebrovascular disorders. *Annals of clinical and experimental neurology*. 2019;13(3):34–40 (in Russ.). DOI: 10.25692/ACEN.2019.3.5
21. Гусев Е.И., Скворцов В.И. Ишемия головного мозга. М. Медицина; 2001.
- Gusev E.I., Skvortsov V.I. Cerebral ischemia. M.: Medicine; 2001 (in Russ.).
22. Ласков В.Б., Поветкин С.В., Чернышков Е.В. Влияние кавинтона форте и пикамила на когнитивные расстройства у больных дисциркулярной энцефалопатией. *Клиническая геронтология*. 2009;10–11:17–21.
- Laskov V.B., Povetkin S.V., Chernyshev E.V. Effect of Cavinton Forte and Picamilon on cognitive impairments in patients with dyscirculatory encephalopathy. *Clinical Gerontology*. 2009;10–11:17–21 (in Russ.).
23. Данилов А.Б., Шиндряева Н.Н., Бородулина И.В. и др. Интегративная оценка эффективности и безопасности амбулаторного применения препарата Пикамилон. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2024;124(7):119–130. DOI: 10.17116/jnevro2024124071119
- Danilov A.B., Shindryaeva N.N., Borodulina I.V. et al. Integrative assessment of the effectiveness and safety of outpatient use of Picamilon. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2024;124(7):119–130 (in Russ.). DOI: 10.17116/jnevro2024124071119
24. Meerson F.Z., Pavlova V.I., Iakushev V.S. et al. Aktivatsiia metabolizma GAMK-sistemy v polushariiakh golovnoġo mozga pri deistvii razlichnykh stressornykh faktorov [Activation of GABA system metabolism in the cerebral hemispheres during exposure to different stress factors]. *Biull Eksp Biol Med*. 1981;91(1):22–24.
25. Новиков В.Е., Яснецов В.В., Шаров А.Н. Фармакологический анализ роли ГАМК- и опиоидергической систем в развитии отека головного мозга. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 1992;8:163–165.
- Novikov V.E., Yasnetsov V.V., Sharov A.N. Pharmacological analysis of the role of GABA and opioidergic systems in the development of cerebral edema. *Byulleten' Eksperimental'noj Biologii i Mediciny*. 1992;8:163–165 (in Russ.).
26. Сахаров В.Ю., Скрипник Ю.В. Применение пикамила в восстановительном лечении у постинсультных пациентов с эмоционально-когнитивными нарушениями. Давиденковские чтения: материалы XXIII конгресса с международным участием. СПб.; 2021.
- Sakharov V.Yu., Skripnik Yu.V. The use of picamilon in the rehabilitation treatment of post-stroke patients with emotional and cognitive impairments. *Davidenko Readings: Proceedings of the 13th Congress with International Participation*. St Petersburg; 2021 (in Russ.).
27. Santillo M.F., Sprando R.L. Picamilon, a γ -aminobutyric acid (GABA) analogue and marketed nootropic, is inactive against 50 biological targets. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2023;132(4):355–358. DOI: 10.1111/bcpt.13836
28. Данилов А.Б., Шиндряева Н.Н., Бородулина И.В. и др. Клиническая эффективность и безопасность применения препарата Пикамилон у пациентов с хронической ишемией головного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2024;124(8):71–80. DOI: 10.17116/jnevro202412408171
- Danilov A.B., Shindryaeva N.N., Borodulina I.V. et al. Clinical efficacy and safety of Picamilon in patients with progressive chronic cerebral ischemia. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2024;124(8):71–80 (in Russ.). DOI: 10.17116/jnevro202412408171
29. Тюренков И.Н., Перфилова В.Н. Кардиоваскулярные и кардиопротекторные свойства ГАМК и ее аналогов. Волгоград: издательство ВолГМУ; 2008.
- Tyurenkov I.N., Perfilova V.N. Cardiovascular and cardioprotective properties of GABA and its analogs. Volgograd: VolGMU Publishing House; 2008 (in Russ.).
30. Ершов И.Н., Лучкина Е.В., Покровский М.В. и др. Исследование эндотелии кардиопротективных эффектов ламотриджина, пикамила и вальпроатов при экспериментальной эндотелиальной дисфункции. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2009;3(108):50–53.
- Ershov I.N., Luchkina E.V., Pokrovskiy M.V. et al. The research of endothelial and cardioprotective effects of lamotrigine, picamilon and valproates in experimental endothelial dysfunction. *Kuban scientific medical bulletin*. 2009;3(108):50–53 (in Russ.).
31. Bendikov E.A., Shmuylovich L.M., Kopelevich V.M. O vlianii gamma-aminomaslianoi kisloty, nikotinoil-gamma-aminomaslianoi kisloty i ee etilovogo efira na tsentral'nye protsessy formirovaniia sosudodvigatel'nykh refleksov [Effect of gamma-aminobutyric acid, nicotinoyl-gamma-aminobutyric acid and its ethyl ester on central processes of formation of vasomotor reflexes]. *Biull Eksp Biol Med*. 1972;73(1):65–69. PMID: 5011195.
32. Kuchmerov'ska T.M., Shymans'kyi I.O., Donchenko H.V., Stepanenko S.P. Stan HAMK-benzodiazepinovoho retseptornoho kompleksu za diabetichnoi neiropatii: efekt nikotinamidu ta nikotinoil-HAMK [State of GABA-benzodiazepine receptor complex in diabetic neuropathy: effect of nicotinamide and nicotinoyl-GABA]. *Ukr Biokhim Zh* (1999). 2003;75(2):83–89. PMID: 14577176.
33. Shymans'kyi I.O., Kuchmerov'ska T.M., Donchenko H.V. et al. Korektsiia nikotinamidom ta nikotinoil-HAMK oksydatyvnoho stresu za diabetichnoi neiropatii [Oxidative stress correction by nicotinamide and nicotinoyl-GABA in diabetic neuropathy]. *Ukr Biokhim Zh* (1999). 2002;74(5):89–95. PMID: 12916162.
34. Kuchmerov'ska T.M., Donchenko H.V., Fomenko H.I. et al. Korektsiia nikotinamidom ta nikotinoil-HAMK obminu dofaminu v holovnomu mozku shchuriv za eksperymental'noho parkinsonizmu [Correction by nicotinamide and nicotinoyl-GABA of dopamine metabolism in rat brain in experimental Parkinson's disease]. *Ukr Biokhim Zh* (1999). 2001;73(6):108–112. PMID: 12199067.
35. Kuchmerovskaia T.M., Parkhomets P.K., Donchenko G.V. et al. Korrektsiia diabeticheskikh neiropatii s pomoshch'iu inhibitorov al'dozoreduktazy i pikamilona [Correction of diabetic neuropathies using aldose reductase inhibitors and picamilon]. *Vopr Med Khim*. 1998;44(6):559–564. PMID: 10599142.
36. Закусов В.В., Каверина Н.В., Бендигов Э.А. и др. Патент № 2558435, Российская Федерация, МПК A61K 31/455 (2006.01). Вазоактивное ноотропное средство «Пикамилон»: SU 1393428 F1: заявл. 22.12.1977: опубл. 07.05.1988.
- Zakusov V.V., Kaverina N.V., Bendikov E.A. et al. Patent RU 2558435 C1, MPK A61K 31/455 (2006.01). Vazoaktivnoe nootropnoe sredstvo "Pikamilon": SU 1393428 F1: filed 22.12.1977: published 07.05.1988 (in Russ.).
37. Лиходеев В.А., Спасов А.А., Исупов И.Б. и др. Влияние аминалона, фенибута и пикамила на типологические параметры церебрального кровообращения дизадаптированных пловцов. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2009;72(4):15–19. DOI: 10.30906/0869-2092-2009-72-4-15-19
- Likhodeev V.A., Spasov A.A., Isupov I.B., Mandrikov V.B. [Effects of amination, fenibut, and picamilon on the typological parameters of cerebral hemodynamics in swimmers with dysadaptation syndrome. *Experimental and Clinical Pharmacology*. 2009;72(4):15–19 (in Russ.). DOI: 10.30906/0869-2092-2009-72-4-15-19

38. Мирзоян Р.С. Пикамилон — новый цереброваскулярный и ноотропный препарат: (Результаты экспериментального и клинического изучения): Тез. всесоюз. конф., 19–21 апр. 1989 г., Уфа, М.: ВНИИСЭНТИ; 1989.
Mirzoyan R.S. Picamilon — a new cerebrovascular and nootropic drug: (Results of experimental and clinical studies): Proc. all-Union. conf., April 19–21, 1989, Ufa, M.: VNIISSENTI; 1989 (in Russ.).
39. Novikov V.E., Kovaleva L.A. Vlianie nootropov na funktsii mitokhondrii mozga v dinamike cherepno-mozgovoi travmy v vozrastnom aspekte [The effect of nootropic agents on brain mitochondrial function in the dynamics of craniocerebral trauma from the age aspect]. *Eksp Klin Farmakol.* 1998;61(2):65–68. PMID: 9621180.
40. Рябцева А.А. Опыт нейрометаболического лечения первичной открытоугольной глаукомы: подходы к стабилизации зрительных функций. (Электронный ресурс.) URL: <https://medvestnik.ru/content/medarticles/Opyt-neirometabolicheskogo-lecheniya-pervichnoi-otkrytougolnoi-glaukomy-podhody-k-stabilizacii-zritelnyh-funkcii.html> (дата обращения: 01.03.2025).
- Ryabtseva A.A. Experience of neurometabolic treatment of primary open-angle glaucoma: approaches to stabilization of visual functions. (Electronic resource.) URL: <https://medvestnik.ru/content/medarticles/Opyt-neirometabolicheskogo-lecheniya-pervichnoi-otkrytougolnoi-glaukomy-podhody-k-stabilizacii-zritelnyh-funkcii.html> (access date 01.03.2025).
41. Елисеева Т.О., Бишеле Н.А. Вазоактивные препараты в лечении ишемических заболеваний сетчатки. *РМЖ.* 2000;1:16.
Eliseeva T.O., Bishele N.A. Vasoactive drugs in the treatment of ischemic diseases of the retina. *RMJ.* 2000;1:16 (in Russ.).
42. Козина Е.В. Психофизиологические и психологические факторы в патогенезе первичной открытоугольной глаукомы: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Иркутск; 2005.
Kozina E.V. Psychophysiological and psychological factors in the pathogenesis of primary open-angle glaucoma: thesis. Irkutsk; 2005 (in Russ.).
43. Basinskii S.N., Krasnogorskaya V.N., Lenis Iu.A. Patogeneticheski orientirovannoe lechenie tsentral'nykh khorioretinal'nykh distrofii s ispol'zovaniem preparata "pikamilon" [Pathogenetic treatment of central chorioretinal dystrophies with pikamilon]. *Vestn Oftalmol.* 2001;117(2):42–44. PMID: 11510167.
44. Davydova G.A., Mukha A.I. Rezul'taty primeneniia vazoaktivnogo preparata pikamilona pri pigmentnoi abiotrofii setchatki [Results of the use of vasoactive preparation pikamilon in pigmented retinal abiotrophy]. *Vestn Oftalmol.* 1995;111(3):20–22. PMID: 7483195.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Лоскутов Игорь Анатольевич — д.м.н., главный внештатный специалист офтальмолог Министерства здравоохранения Московской области, заведующий кафедрой офтальмологии и оптометрии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского; 129110, Россия, г. Москва, ул. Щепкина, д. 61/2; ORCID iD 0000-0003-0057-3338

Корнеева Алина Владимировна — к.м.н., врач-офтальмолог консультативно-диагностического отдела Центра офтальмологии ФМБА России, ассистент кафедры глазных болезней Медико-биологического университета инноваций и непрерывного образования ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России; 123182, Россия, г. Москва, ул. Живописная, д. 46; ORCID iD 0000-0002-4435-8114

Курышева Наталия Ивановна — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой глазных болезней Медико-биологического университета инноваций и непрерывного образования, руководитель консультативно-диагностического отдела Центра офтальмологии ФМБА России ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России; 123182, Россия, г. Москва, ул. Живописная, д. 46; ORCID iD 0000-0002-2265-6671

Пономарева Сaina Иннокентьевна — врач-офтальмолог консультативно-диагностического отдела Центра офтальмологии России, ассистент кафедры глазных болезней Медико-биологического университета инноваций и непрерывного образования ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России; 123182, Россия, г. Москва, ул. Живописная, д. 46; ORCID iD 0000-0002-4608-0136

Контактная информация: Корнеева Алина Владимировна, e-mail: a-bel@mail.ru

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

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 27.05.2025.

Поступила после рецензирования 23.06.2025.

Принята в печать 16.07.2025.

ABOUT THE AUTHORS:

Igor A. Loskutov — Dr. Sc. (Med.), Chief Freelance Ophthalmologist at the Ministry of Health of the Moscow Region, Head of the Department of Ophthalmology and Optometry, M.F. Vladimirskiy Moscow Regional Research and Clinical Institute; 61/2, Shchepkin str., Moscow, 129110, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-0057-3338

Alina V. Korneeva — C. Sc. (Med.), Ophthalmologist of the Consultative and Diagnostic Department of the Center of Ophthalmology, Federal Medical-Biological Agency of the Russian Federation, Teaching Assistant of the Department of Eye Diseases, Biomedical University of Innovations and Continuing Education, Federal Medical Biophysical Center named after A.I. Burnazyan; 46, Zhivopisnaya str., Moscow, 123182, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-4435-8114

Natalia I. Kuryшева — Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Eye Diseases, Biomedical University of Innovations and Continuing Education, Federal Medical Biophysical Center named after A.I. Burnazyan; 46, Zhivopisnaya str., Moscow, 123182, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-2265-6671

Saina I. Ponomaryova — Ophthalmologist of the Consultative and Diagnostic Department of the Center of Ophthalmology, Federal Medical-Biological Agency of the Russian Federation, Teaching Assistant of the Department of Eye Diseases, Biomedical University of Innovations and Continuing Education, Federal Medical Biophysical Center named after A.I. Burnazyan; 46, Zhivopisnaya str., Moscow, 123182, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-4608-0136

Contact information: Alina V. Korneeva, e-mail: a-bel@mail.ru

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

There is no conflict of interest.

Received 27.05.2025.

Revised 23.06.2025.

Accepted 16.07.2025.

ПИКАМИЛОН®

Адьювантная терапия первичной открытоугольной глаукомы, заболеваний сетчатки и зрительного нерва сосудистого генеза

3 УДОБНЫЕ ФОРМЫ
Для подбора оптимального курса терапии



СПОСОБСТВУЕТ УЛУЧШЕНИЮ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ СЕТЧАТКИ И ЗРИТЕЛЬНОГО НЕРВА:

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ НЕЙРОПРОТЕКЦИЯ

Улучшение микроциркуляции и метаболизма в тканях глаза

УЛУЧШЕНИЕ ЗРИТЕЛЬНОЙ ФУНКЦИИ

Положительное влияние на остроту зрения и световосприятие¹

АНТИОКСИДАНТНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Стимулирует окислительно-восстановительные процессы^{2,3}

Реклама

Инструкция по медицинскому применению препарата Пикамилон

1. Опыт нейрометаболического лечения первичной открытоугольной глаукомы: подходы к стабилизации зрительных функций, Профессор А.А. Рябцева ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского, 2017

2. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Нейропротективная терапия ишемического инсульта. Атмосфера. Нервные болезни. 2002;1:3-7

3. Лиходева В.А., Спасов А.А., Исупов И.Б., Мандриков В.Б. Влияние пикамилона на параметры церебрального кровотока дезадаптированных пловцов с разными типами системной гемодинамики. Вестник новых медицинских технологий. 2011;18(1):150-153

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

DOI: 10.32364/2311-7729-2025-25-3-10

Возможности и перспективы таргетной терапии моноклональными антителами эндокринной офтальмопатии

Д.С. Атарщиков¹, Е.С. Таскина²¹ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет), Москва, Российская Федерация²ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава России, Чита, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Эндокринная офтальмопатия (ЭОП) представляет собой аутоиммунное заболевание, поражающее глазодвигательные мышцы и/или ретробульбарную клетчатку, часто возникающее на фоне тиреоидной дисфункции. Традиционные методы терапии, включающие неспецифическую иммуносупрессию высокими дозами глюкокортикоидов, лучевую терапию орбит, сложные хирургические вмешательства, часто имеют ограниченную эффективность и значительный риск нежелательных реакций. В последнее десятилетие произошел настоящий прорыв в понимании патогенеза ЭОП, что открыло путь для принципиально нового направления лечения — таргетной терапии моноклональными антителами. Целью исследования явилось проведение сравнительного анализа публикаций, посвященных описанию патогенетических механизмов, эффективности, безопасности и отдаленных результатов таргетной терапии ЭОП моноклональными антителами. Проведен систематический анализ современной литературы с использованием информационных баз PubMed, Scopus, MEDLINE, Cochrane Library и eLibrary за период с января 2005 г. по май 2025 г. Стратегия поиска включала комбинации ключевых слов: эндокринная офтальмопатия, патогенез, таргетная терапия, моноклональные антитела, тепротумумаб, ритуксимаб, тоцилизумаб, эффективность, безопасность. Первоначальный поиск дал 563 результата. После удаления дубликатов и скрининга по критериям включения (оригинальность, релевантность теме таргетной терапии ЭОП, доступность) для детального анализа было отобрано 50 публикаций. В данном обзоре сравниваются исследования по лечению ЭОП с использованием моноклональных антител к рецептору инсулиноподобного фактора роста-1 (тепротумумаб), к кластеру дифференцировки 20 (Cluster of Differentiation, CD20) (ритуксимаб), интерлейкину 6 (тоцилизумаб). Применение тепротумумаба в настоящее время отличается наиболее убедительной доказательной базой по эффективности (особенно в отношении диплопии) и одобрено в качестве препарата первой линии терапии при активной умеренной и тяжелой ЭОП в Соединенных Штатах Америки. Несмотря на убедительную доказательную базу, тепротумумаб на данный момент не имеет регистрационного удостоверения Министерства здравоохранения Российской Федерации. При применении ритуксимаба получены противоречивые результаты и его назначение ограничено. После терапии тоцилизумабом продемонстрированы обнадеживающие результаты в отношении клинической эффективности (снижение активности, уменьшение проптоза) и безопасности, особенно у пациентов с рефрактерными к глюкокортикоидам формами ЭОП, но требуются подтверждения в крупных рандомизированных клинических исследованиях. Другие таргетные препараты (белimumаб, инфликсимаб, адалимумаб, секукинумаб, афлиберцепт и др.) находятся на стадии активного изучения. Углубление знаний о патогенезе ЭОП привело к переходу от неспецифических традиционных методов к перспективной таргетной терапии моноклональными антителами, которая, воздействуя на ключевые звенья иммунного ответа, открывает новые горизонты для более эффективного и безопасного лечения данного заболевания.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: эндокринная офтальмопатия, патогенез, таргетная терапия, моноклональные антитела, тепротумумаб, ритуксимаб, тоцилизумаб, эффективность, безопасность.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Атарщиков Д.С., Таскина Е.С. Возможности и перспективы таргетной терапии моноклональными антителами эндокринной офтальмопатии. Клиническая офтальмология. 2025;25(3):222–230. DOI: 10.32364/2311-7729-2025-25-3-10

Possibilities and prospects of targeted therapy with monoclonal antibodies for endocrine ophthalmopathy

D.S. Atarshchikov¹, E.S. Taskina²¹N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation²Chita State Medical University, Chita, Russian Federation

ABSTRACT

Endocrine ophthalmopathy (EO) is an autoimmune disorder affecting the extraocular muscles and/or retrobulbar adipose tissue, which commonly develops in the context of thyroid dysfunction. Conventional therapeutic approaches, including nonspecific immunosuppression with high-dose glucocorticoids, orbital radiotherapy, and complex surgical interventions, are commonly associated with limited efficacy and a significant risk of adverse events. Over the past decade, significant advances in the understanding of EO pathogenesis have opened new avenues for treatment, namely, targeted therapy using monoclonal antibodies. The aim of this study was to conduct a comparative analysis of published data describing pathogenetic mechanisms, efficacy, safety, and long-term outcomes of targeted therapy with monoclonal antibodies in EO. A systematic review of contemporary literature was conducted using PubMed, Scopus, MEDLINE, Cochrane Library, and eLibrary databases for the period from January 2005 to May 2025. The search strategy included combinations of the following keywords: endocrine ophthalmopathy, pathogenesis, targeted therapy, monoclonal antibodies,

teprotumumab, rituximab, tocilizumab, efficacy, safety. The initial search yielded 563 results. Following removal of duplicates and screening based on inclusion criteria (originality, relevance to the topic of targeted therapy in EO, and availability), 50 publications were selected for detailed analysis. This review compares studies assessing targeted therapy of EO using monoclonal antibodies directed against the insulin-like growth factor 1 receptor (teprotumumab), cluster of differentiation 20 (CD20) (rituximab), and interleukin-6 (tocilizumab). Among these, teprotumumab currently has the most robust evidence base for efficacy (particularly in regard to improvement of diplopia) and has been approved as a first-line therapy for active moderate-to-severe EO in the United States. Despite its strong evidentiary support, teprotumumab does not currently have regulatory approval from the Ministry of Health of the Russian Federation. The use of rituximab has produced conflicting results, leading to its restricted use. Tocilizumab therapy has demonstrated promising clinical efficacy (in terms of reduced disease activity and proptosis) and an acceptable safety profile, especially in patients with glucocorticoid-refractory EO; however, confirmation in large randomized clinical trials is required. Other targeted agents (belimumab, infliximab, adalimumab, secukinumab, aflibercept, etc.) remain under active study. Advances in the understanding of EO pathogenesis have enabled a shift from conventional nonspecific treatments to promising targeted therapy with monoclonal antibodies, which act on key elements of the immune response and provide new perspectives for more effective and safer management of this disease.

KEYWORDS: endocrine ophthalmopathy, pathogenesis, targeted therapy, monoclonal antibodies, teprotumumab, rituximab, tocilizumab, efficacy, safety.

FOR CITATION: Atarshchikov D.S., Taskina E.S. Possibilities and prospects of targeted therapy with monoclonal antibodies for endocrine ophthalmopathy. *Russian Journal of Clinical Ophthalmology*. 2025;25(3):222–230 (in Russ.). DOI: 10.32364/2311-7729-2025-25-3-10

ВВЕДЕНИЕ

Эндокринная офтальмопатия (ЭОП) характеризуется аутоиммунным воспалением и отеком орбитальных и периорбитальных тканей с дальнейшим формированием фиброза, часто возникающим на фоне дисфункции щитовидной железы с разными клиническими фенотипами [1, 2]. В основном заболевание развивается у пациентов с гипертиреозом, но может возникать также на фоне эутиреоза или гипотиреоза [1, 3]. В соответствии с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра (МКБ-10), ЭОП кодируется как H06.2 (экзофтальм при нарушении функции щитовидной железы). Гистопатологические изменения ретробульбарных тканей при данном заболевании характеризуются лейкоцитарной инфильтрацией с накоплением интерстициальных гликозаминогликанов и развитием отека экстраокулярных мышц и соединительной ткани орбиты, а также адипогенезом, что приводит к расширению орбитального содержимого с последующим его фиброзированием [4].

Распространенность ЭОП в общей популяции составляет 0,54–0,9 случая на 100 000 в год у мужчин и 2,67–3,3 случая на 100 000 в год у женщин [1]. Нарушение зрения обусловлено развитием диплопии, компрессионно-ишемической оптической нейропатии, а также кератопатии. Даже когда зрительная функция сохранена, ЭОП может отрицательно влиять на качество жизни пациентов из-за наличия ретробульбарной боли или боли при движении глазных яблок, слезотечения и косметических изменений, включающих ретракцию века и/или проптоз [2].

К традиционным факторам риска ЭОП относятся курение, гиперхолестеринемия, дисфункция щитовидной железы, радиоiodтерапия, высокий титр антител к рецепторам тиреотропина (thyrotropin receptor antibodies, TRAbs) и низкий титр антител к тиреопероксидазе (thyroid peroxidase antibodies, TPOAbs) и к тиреоглобулину (thyroglobulin antibodies, TgAbs) [5]. Новые факторы риска ЭОП включают высокий уровень тиреоглобулина (Thyroglobulin, Tg), дефицит селена, дисбаланс кишечной флоры с повышением количества *Yersinia enterocolitica* и *Escherichia coli* в пищеварительном тракте [6]. Воспалительная инфильтрация активированными лейкоцитами орбитальных тканей связана с перекрестным реагированием TRAbs на поверхности фибробластов орбиты и ти-

моцитов на фоне тиреоидной дисфункции. Орбитальные фибробласты служат ключевыми клетками-мишенями аутоиммунного ответа, опосредуемого рецепторами к тиреотропному гормону (Thyrotropin receptor, TSHR) и инсулиноподобному фактору роста-1 (Insulin-like growth factor-1 receptor, IGF-1R). Повышенная продукция TRAbs связана с активностью и тяжестью ЭОП [4].

В настоящее время стандартное лечение ЭОП легкой степени включает контроль модифицируемых факторов риска прогрессирования данного заболевания, коррекцию тиреоидного статуса, а также симптоматическую терапию [7]. При активной фазе умеренной и тяжелой ЭОП назначается пульс-терапия глюкокортикоидами (ГК), которая имеет выраженное противовоспалительное и иммуносупрессивное действие за счет индукции апоптоза лимфоцитов, подавления их пролиферации и функциональной активности (включая продукцию антител В-клетками и цитокинов Т-клетками), дезактивации провоспалительных цитокинов и молекул адгезии с одновременным повышением уровня противовоспалительных цитокинов, а также ингибированием синтеза гликозаминогликанов. При наличии противопоказаний к проведению пульс-терапии ГК или при их неэффективности назначается орбитальная радиотерапия [1]. При тяжелой ЭОП помимо консервативного лечения часто применяют хирургические методы, включающие операции на веках и/или экстраокулярных мышцах, а также костную и/или жировую декомпрессию орбиты [8].

Стандартные методы лечения ЭОП (высокодозные ГК и орбитальная лучевая терапия) обладают существенными недостатками в виде высокой токсичности, ограниченной эффективности (особенно в отношении проптоза и диплопии), высокого риска рецидивов и наличия ряда противопоказаний [1, 7]. По этой причине необходим поиск и углубленное изучение профиля эффективности и безопасности, а также отдаленных результатов альтернативных методов лечения с использованием моноклональных антител, блокирующих ключевые звенья патогенеза заболевания.

Целью исследования является проведение сравнительного анализа публикаций, посвященных описанию патогенетических механизмов, эффективности, безопасности и отдаленных результатов таргетной терапии ЭОП моноклональными антителами.

Проведен систематический анализ современной литературы с использованием информационных баз PubMed, Scopus, MEDLINE, Cochrane Library и eLibrary за период с января 2005 г. по май 2025 г. Стратегия поиска включала комбинации ключевых слов: эндокринная офтальмопатия, патогенез, моноклональные антитела, таргетная терапия, тепротумумаб, ритуксимаб, тоцилизумаб, эффективность, безопасность. Первоначальный поиск дал 563 результата. Критерии включения: оригинальные исследования, посвященные таргетной терапии ЭОП моноклональными антителами и содержащие данные об их эффективности и/или безопасности, с доступным полным текстом. Критерии исключения: дублирующие публикации, работы, опубликованные ранее 2005 года.

ТЕПРОТУМУМАБ

Тепротумумаб представляет собой рекомбинантные полностью человеческие моноклональные антитела, блокирующие IGF-1R [2, 9, 10]. У пациентов с ЭОП обнаружена сверхэкспрессия IGF-1R в орбитальных фибробластах, Т- и В-клетках. Аутоантитела к IGF-1R, перекрестно реагирующие с TSHR, активируют пролиферацию и дифференцировку орбитальных фибробластов (миофибробластов и адипоцитов), стимулируют высвобождение хемоаттрактантных цитокинов, что приводит к увеличению внеклеточного матрикса и адипогенезу в орбите [4, 11]. Тепротумумаб эффективно снижает экспрессию IGF-1R и TSHR фибробластами, блокируя каскад воспалительных реакций в орбите [5, 12].

В первом двойном слепом многоцентровом рандомизированном клиническом исследовании (РКИ), проведенном T.J. Smith et al. (2017), было включено 88 пациентов, из которых 76 (39 пациентов в группе плацебо и 37 — в группе тепротумумаба) завершили 24-недельную терапию, которая состояла из восьми внутривенных инфузий с 3-недельными интервалами (начальная доза составляла 10 мг/кг, затем увеличивалась до 20 мг/кг). Первичный положительный ответ определялся как снижение активности ЭОП на 2 балла или более по шкале клинической активности (Clinical activity score, CAS) и снижение на 2 мм или более проптоза. На 24-й неделе 69% пациентов, получавших тепротумумаб, и 20% пациентов, получавших плацебо, продемонстрировали первичный положительный ответ в отношении уменьшения экзофтальма и активности по CAS. Однако время до первого ответа было заметно короче в группе тепротумумаба, чем в группе плацебо ($p < 0,001$). На фоне лечения также отмечалось улучшение показателей по опроснику качества жизни при ЭОП (GO-Quality-of-Life, GO-QOL) как по шкалам зрительного функционирования, так и по шкалам внешнего вида в сравнении с плацебо [13].

Следующее двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое РКИ III фазы OPTIC, проведенное R.S. Douglas et al. (2020), включало 83 пациента (42 пациента в группе плацебо и 41 — в группе тепротумумаба). Первичный ответ на 24-й неделе лечения наблюдался у 83% пациентов, получающих тепротумумаб, в сравнении с 10% пациентов, получавших плацебо. Вторичные результаты (активность по CAS, оценка диплопии, качества жизни по опроснику GO-QOL) были значительно лучше в группе тепротумумаба, в сравнении с пациентами контрольной группы [14]. На основании результатов

двух РКИ у пациентов с активной умеренной и тяжелой ЭОП Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration, FDA) в январе 2020 г. одобрило тепротумумаб для лечения ЭОП в Соединенных Штатах Америки (США) [15]. Несмотря на убедительную доказательную базу, тепротумумаб пока не введен в клиническую практику в Российской Федерации (РФ) в связи с отсутствием государственной регистрации. Следует отметить, что стоимость курса тепротумумаба чрезвычайно высока и составляет порядка нескольких сотен тысяч долларов США. В марте 2022 г. тепротумумаб был одобрен Европейским агентством по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA) [1].

Для оценки длительности терапевтического ответа G.J. Kahaly et al. [15] выполнили анализ данных двух ранее проведенных исследований с последующим наблюдением за пациентами в течение 72 нед. после лечения. Обнаружено, что экзофтальм рецидивировал у 33% пациентов, а диплопия — у 31%. В недавнем исследовании OPTIC-X пациенты, включенные в исследование OPTIC, не ответившие на лечение тепротумумабом или имеющие рецидив заболевания (37 пациентов в группе плацебо и 14 — в группе тепротумумаба), лечились или проходили повторное лечение, и в большинстве случаев был достигнут положительный ответ [16].

В двух ранее проведенных РКИ тепротумумаб был относительно безопасен, хотя сообщалось о нескольких нежелательных реакциях, включающих мышечные спазмы, диарею и гипергликемию [13, 14]. В пострегистрационный период были зарегистрированы единичные случаи развития сенсоневральной потери слуха, амилоидной энцефалопатии и язвенного колита [17–19]. На данный момент целесообразно использование тепротумумаба при лечении активной умеренной или тяжелой ЭОП в качестве первой линии терапии, где соотношение риска и пользы является оправданным [19].

РИТУКСИМАБ

Ритуксимаб представляет собой синтетические химерные мышино-человеческие моноклональные антитела, нацеленные на антиген к кластеру дифференцировки 20 (Cluster of differentiation, CD20), экспрессируемый всеми субпопуляциями В-клеток [2]. Иммуносупрессивное действие ритуксимаба связано с истощением В-клеток путем прямого лизиса и, вероятно, влияет на их функцию презентации антигена и продукцию цитокинов [2, 20, 21]. Ритуксимаб, одобренный FDA для лечения ряда заболеваний (ревматоидный артрит, неходжкинская лимфома, гранулематоз Вегенера и хронический лимфоцитарный лейкоз), также исследуется при других аутоиммунных патологиях, включая ЭОП [21, 22].

Результаты исследований эффективности применения ритуксимаба при лечении ЭОП противоречивы. Одноцентровое двойное слепое РКИ, проведенное M.N. Stan et al. [23], включало 25 пациентов с активной фазой умеренной или тяжелой ЭОП (12 пациентов в группе плацебо и 13 — в группе ритуксимаба). Ритуксимаб вводился по две инфузии в дозе 1000 мг с интервалом в 2 нед. Первичным ответом на лечение было изменение CAS через 24 нед., а вторичным — изменения нескольких глазных параметров и качества жизни по опроснику GO-QOL.

У пациентов, завершивших исследование (10 пациентов в группе плацебо и 11 — в группе ритуксимаба), не выявлено статистически значимых различий в результатах лечения между группами.

В одноцентровом РКИ, проведенном M. Salvi et al. [24], 32 пациента с ЭОП получали внутривенные инфузии ГК (суммарная доза 7,5 г) или ритуксимаба (две инфузии по 1000 мг с интервалом в 2 нед. для первых 12 пациентов, затем одна инфузия по 500 мг для последних четырех пациентов). Первичным результатом было снижение активности по CAS более и равное 2 баллам или инактивация заболевания (CAS менее 3 баллов). Через 24 нед. у 100% пациентов, получавших ритуксимаб, и у 69% пациентов, получавших ГК, отмечался положительный терапевтический эффект. При этом ни у одного пациента в группе ритуксимаба не обнаружено последующей реактивации ЭОП, которая наблюдалась у одной трети пациентов, получивших пульс-терапию ГК. В вышеуказанных исследованиях на фоне лечения ритуксимабом зафиксировано развитие оптической нейропатии у двух пациентов, васкулита — у одного пациента, тяжелого периорбитального отека и снижение зрения — у двух пациентов [23, 24].

В ретроспективном многоцентровом общенациональном исследовании J.B. Deltour et al. [25] подтвердили эффективность использования ритуксимаба в качестве препарата второй линии при лечении активной фазы ЭОП и непродолжительный анамнез заболевания. В метаанализе 12 исследований (152 пациента), проведенном J. Chen et al. [26], было показано, что применение ритуксимаба приводит к снижению титра TRAbs и активности ЭОП по CAS, но ограниченно эффективно при коррекции экзофтальма. Исследование I. Campi et al. [27], в которое вошли 40 пациентов с активной умеренной и тяжелой ЭОП, было направлено на определение оптимальной по эффективности и безопасности дозы ритуксимаба. На основании проведенного исследования показано, что оптимальной по соотношению стоимости лечения и профиля эффективности/безопасности является однократная схема приема 500 мг ритуксимаба. На данный момент ритуксимаб может рассматриваться в качестве терапии второй линии при активной умеренной или тяжелой ЭОП, однако с учетом противоречивых данных необходимо проведение крупных многоцентровых РКИ.

Тоцилизумаб

Механизм действия тоцилизумаба основан на ингибировании сигнального пути интерлейкина 6 за счет связывания с его растворимыми и мембранными рецепторами (Interleukin-6 receptor, IL-6R). Этот препарат, представляющий собой моноклональные антитела, имеет утвержденные показания: ревматоидный артрит, гигантоклеточный артериит, ювенильный идиопатический артрит [22]. Интерлейкин 6 является мощным провоспалительным цитокином, экспрессируемым Т-клетками и макрофагами, необходимым для поддержания аутоиммунного воспаления в орбите. Обнаружена его сверхэкспрессия фибробластами орбиты и способность стимулировать экспрессию TSHR и гликоаминогликанов при ЭОП [28]. Дополнительным преимуществом тоцилизумаба является возможность его подкожного введения [29].

Плацебо-контролируемое РКИ, проведенное J.V. Perez-Moreiras et al. [30], включало 32 пациента с ЭОП, имеющих резистентность к ГК, которые получали тоцилизумаб внутривенно (8 мг/кг массы тела, 4 дозы с интервалом в 4 нед.) либо плацебо. Снижение активности ЭОП у пациентов обеих групп не позволяет однозначно судить о причине улучшения: оно могло быть следствием отсроченного действия ГК или естественной ремиссии заболевания. Тоцилизумаб продемонстрировал ограниченную эффективность в уменьшении экзофтальма и диплопии. Препарат характеризовался хорошей переносимостью, однако наблюдались нежелательные явления, включая гиперхолестеринемию, нейтропению, умеренное повышение уровня трансаминаз, инфекционные осложнения и головную боль.

Национальное открытое многоцентровое обсервационное исследование, проведенное L. Sánchez-Bilbao et al. [31], включало 48 пациентов с ЭОП, рефрактерной к традиционной терапии ГК, которым назначался тоцилизумаб. На фоне лечения отмечались значительное улучшение максимально скорректированной остроты зрения, снижение активности ЭОП по CAS и нормализация внутриглазного давления через 1 мес., а достигнутые результаты сохранялись в течение 1 года. В ходе данного исследования серьезных побочных эффектов не наблюдалось. Ряд небольших неконтролируемых и ретроспективных исследований подтверждает способность тоцилизумаба снижать активность заболевания, уменьшать экзофтальм и диплопию, а также улучшать показатели качества жизни по шкале GO-QOL [32–34]. В обсервационном исследовании G. Boutzios et al. [35] с участием 12 пациентов с активной ЭОП, рефрактерной к внутривенным ГК (первая линия: метилпреднизолон, кумулятивная доза 4,5 г за 12 нед.), лечение тоцилизумабом (8 мг/кг в/в инфузии каждые 28 дней, 4 мес.) привело к инактивации заболевания (CAS <3) и уменьшению экзофтальма у всех пациентов, а также к устранению диплопии у 25% пациентов через 6 нед. после курса. Положительная динамика по данным рентгенологического исследования после терапии тоцилизумабом отмечена у 75% пациентов, тогда как у 16,7% зафиксировано отсутствие ответа, а у 8,3% — прогрессирование заболевания.

Согласно метаанализу, проведенному A.F. Duarte et al. [36], включающему 29 исследований, показано, что тоцилизумаб использовали в основном при резистентных к пульс-терапии ГК формах или при рецидивах заболевания, с дозировкой от 4 до 8 мг/кг каждые 4 нед. при внутривенном введении или еженедельной подкожной дозе 162 мг. Продолжительность лечения обычно корректировалась в зависимости от клинического ответа. При этом серьезных нежелательных реакций во время лечения тоцилизумабом не было зарегистрировано. Было показано, что тоцилизумаб можно применять в терапии второй линии при активной умеренной или тяжелой ЭОП, особенно в случае рефрактерных к ГК формах заболевания. В настоящее время проводится многоцентровое РКИ IIb фазы (NCT04876534), в котором сравнивается эффективность лечения пациентов с ЭОП тоцилизумабом в качестве препарата первой линии с группой пациентов, получающих метилпреднизолон [37].

Согласно метаанализу Y. Hu et al. [38] (12 исследований, 448 пациентов) применение тоцилизумаба показало более значимые результаты по противовоспалительному эф-

Таблица. Сравнительная характеристика таргетной терапии эндокринной офтальмопатии моноклональными антителами
Table. Comparative characteristics of targeted therapy of endocrine ophthalmopathy with monoclonal antibodies

Параметр Parameter		Тепротумумаб Teprotumumab	Ритуксимаб Rituximab	Тоцилизумаб Tocilizumab
Структурно-технологическая характеристика действующего вещества / Мишень действия / Structural and technological characteristics of the active substance / Target of action		Полностью человеческие моноклональные антитела / IGF-1R Fully Human Monoclonal antibodies / IGF-1R	Химерные мышино-человеческие моноклональные антитела / CD20 Mouse-human chimeric monoclonal antibodies / CD20	Человеческие моноклональные антитела / IL-6R / Human monoclonal antibodies / IL-6R
Одобрение для ЗОП / Approval for EO		Да (FDA, EMA) / Yes (FDA, EMA)	Нет (off-label) / исследуется No (off-label / under study)	Нет (off-label) / исследуется No (off-label / under study)
Эффективность при ЗОП (основные показатели) Efficiency in EO (key indicators)	Уменьшение проптоза Reduction of proptosis	Умеренная / Moderate	Низкая / Low	Высокая / High
	Снижение активности ЗОП по CAS / Reduction of EO activity by CAS	Умеренная / Moderate	Низкая / Low	Высокая / High
	Уменьшение диплопии / Reduction of diplopia	Высокая / High	Низкая / Low	Умеренная / Moderate
	Качество жизни (по опроснику GO-QOL) / Quality of life (according to the GO-QOL questionnaire)	Значительное улучшение Vast improvement	Умеренное улучшение / Незначительное / Decided / Slight improvement	Умеренное улучшение Decided improvement
	Частота рецидивов Recurrence rate	Низкая (рецидивы возможны в 10–20% случаев в течение 1 года после курса) / Low (relapses are possible in 10–20% of cases within 1 year after the course)	Умеренная/высокая (рецидивы возможны через 6–18 мес.) / Moderate/high (relapses are possible after 6–18 months)	Недостаточно данных Insufficient data
Безопасность / Safety		Умеренная; в долгосрочной перспективе неизвестна / Moderate; on long-term is unknown	Умеренная; в долгосрочной перспективе неизвестна / Moderate; on long-term is unknown	Высокая; в долгосрочной перспективе неизвестна / High; on long-term is unknown
Нежелательные реакции (только особенности) / Adverse events (patterns only)		Мышечные спазмы; гипергликемия; нарушения слуха (шум в ушах, снижение слуха); алопеция; амилоидная энцефалопатия; воспалительные заболевания кишечника; транзиторная артериальная гипертензия, тахикардия Muscle spasms; hyperglycemia; hearing disorders (tinnitus, hearing loss); alopecia; amyloid encephalopathy; inflammatory bowel diseases; transient arterial hypertension, tachycardia	Реакции на инфузию (лихорадка, артралгия, озноб); повышенный риск инфекций, в том числе серьезных (пневмония, сепсис, туберкулез, реактивация ЦМВИ); реактивация ВГВ (фульминантный гепатит); гипогаммаглобулинемия; нейтропения/тромбоцитопения; анемия; ПМЛ; нарушение сердечного ритма; оптическая нейропатия; васкулит; периорбитальный отек Reactions to infusion (fever, arthralgia, chills); increased risk of infections, including serious ones (pneumonia, sepsis, tuberculosis, CMV reactivation); HBV reactivation (fulminant hepatitis); hypogammaglobulinemia; neutropenia/thrombocytopenia; anemia; PML; cardiac arrhythmia; optic neuropathy; vasculitis; periorbital edema	Повышенный риск инфекций, в том числе серьезных (пневмония, абсцессы, сепсис, туберкулез); нейтропения, тромбоцитопения; гепатотоксичность (повышение уровня АЛТ/АСТ); гиперхолестеринемия; риск перфорации ЖКТ (при анамнезе дивертикулита); конъюнктивит; гипотиреоз Increased risk of infections, including serious ones (pneumonia, abscesses, sepsis, tuberculosis); neutropenia, thrombocytopenia; hepatotoxicity (increased ALT/AST); hypercholesterolemia; risk of gastrointestinal perforation (with a history of diverticulitis); conjunctivitis; hypothyroidism
Мониторинг нежелательных реакций Monitoring of adverse events		Общий анализ крови; глюкоза крови; электролиты крови (K ⁺ и Ca ²⁺ при спазмах); функция почек; аудиометрия (при симптомах) Complete blood count; blood glucose; blood electrolytes (K ⁺ and Ca ²⁺ for spasms); kidney function; audiometry (for symptoms)	Общий анализ крови; иммуноглобулины; печеночные ферменты; ДНК ВГВ; КТ/МРТ головного мозга (при неврологических симптомах) Complete blood count; immunoglobulins; liver enzymes; HBV DNA; brain CT/MRI (for neurological symptoms)	Общий анализ крови; АЛТ/АСТ в крови; липидный спектр Complete blood count; blood ALT/AST; lipid spectrum

Окончание таблицы
Table (continued)

Параметр Parameter	Тепротумумаб Teprotumumab	Ритуксимаб Rituximab	Тоцилизумаб Tocilizumab
Преимущественные показания Preferential indications	Первая линия таргетной терапии активной умеренной или тяжелой ЭОП First-line targeted therapy in active moderate or severe EO	Вторая линия таргетной терапии активной умеренной или тяжелой ЭОП Second-line targeted therapy in active moderate or severe EO	Вторая линия таргетной терапии активной умеренной или тяжелой ЭОП, рефрактерной к ГК Second-line targeted therapy for active moderate or severe EO, refractory to GC
Стандартный курс при ЭОП Standard regimen in EOP	8 внутривенных инфузий: 1 инфузия 10 мг/кг с последующим увеличением каждые 3 нед. до 20 мг/кг (7 инфузий) 8 intravenous infusions: 1 infusion of 10 mg/kg, followed by an increase every 3 weeks up to 20 mg/kg (7 infusions)	2 внутривенные инфузии по 1000 мг с интервалом в 2 нед. / 2 intravenous infusions of 1000 mg with an interval of 2 weeks	4–8 мг/кг (не более 800 мг) внутривенно каждые 4 нед. или 162 мг подкожно еженедельно в течение 24 нед. / 4–8 mg/kg (no more than 800 mg) intravenously every 4 weeks or 162 mg subcutaneously weekly for 24 weeks
Расходы на лечение / Medical expenses	Вес-зависимая доза; требует многократных инфузий доз / Weight-based dosing; requires multiple dose infusions	Фиксированная доза; требует меньшее количество инфузий; доступнее благодаря наличию биоаналогов / Fixed dosing; requires fewer infusions; more accessible due to the availability of biosimilars	Вес-зависимая доза (при внутривенном введении) / фиксированная доза (при подкожном введении); требует многократных инфузий / Weight-based dosing (with intravenous administration) / fixed dosing (with subcutaneous administration); requires multiple infusions
Ориентировочная стоимость курса лечения / Estimated cost of the regimen	350 000–400 000 долларов США / 350 000–400 000 US dollars	12 000–15 000 долларов США (при лечении биоаналогами 8000–11 000 долларов США) / 12 000–15 000 US dollars (for regimen with biosimilars 8000–11 000 US dollars)	26 400–31 200 долларов США (24 подкожные инъекции) / 26 400–31 200 US dollars (24 subcutaneous injections)

Примечание. EMA — European Medicines Agency (Европейское агентство по лекарственным средствам); ЦМВИ — цитомегаловирусная инфекция; ВГВ — вирус гепатита В; АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспартатаминотрансфераза; ЖКТ — желудочно-кишечный тракт; ПМЛ — прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия; КТ — компьютерная томография; МРТ — магнитно-резонансная томография.

Note. EMA — European Medicines Agency; CMVI — cytomegalovirus infection; HBV — hepatitis B virus; ALT — alanine aminotransferase; AST — aspartate aminotransferase; GIT — gastrointestinal tract; PML — progressive multifocal leukoencephalopathy; CT — computed tomography; MRI — magnetic resonance imaging.

фекту, снижению TRAbs и экзофтальма, наряду с лучшим профилем безопасности, а терапия тепротумумабом выявила наибольшую эффективность в отношении диплопии. Тоцилизумаб имеет самый высокий профиль безопасности, за ним следуют ритуксимаб и тепротумумаб. Наиболее частыми нежелательными реакциями после применения тоцилизумаба были гематологические и метаболические нарушения, ритуксимаба — реакции, связанные с инфузией, а тепротумумаба — гипергликемия и ототоксичность. Прямых рандомизированных исследований, направленных на сравнение эффективности и безопасности данных препаратов при лечении ЭОП, не проводилось [22]. Исследования отличаются по дизайну (РКИ, когортные), критериям включения (активность, тяжесть, рефрактерность), используемым дозам и схемам, длительности наблюдения, что затрудняет прямое сравнение. Профили безопасности хорошо известны для их основных показаний (ревматология, онкология), но специфические риски при ЭОП требуют дальнейшего изучения. При выборе препарата важна оценка коморбидности пациента и индивидуальных факторов риска. В таблице представлена сравнительная характеристика таргет-

ной терапии моноклональными антителами ЭОП, основанная на имеющихся исследованиях [1, 2, 22, 39].

АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ МОНОКЛОНАЛЬНЫЕ АНТИТЕЛА

Линситиниб (не имеет регистрационного удостоверения в РФ) является пероральным ингибитором киназы малых молекул IGF-1R и инсулинового рецептора. Подавляя пути PI3K/Akt и внеклеточную сигнально-регулируемую киназу (Extracellular signal-regulated kinase, ERK), линситиниб ингибирует вызванную IGF-1 клеточную пролиферацию и секрецию гликозаминогликанов орбитальными фибробластами [40]. В настоящее время проводится многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое РКИ IIb/III фазы (NCT06112340), в котором оценивается эффективность и безопасность линситиниба у 90 пациентов с активной умеренной или тяжелой ЭОП. Согласно промежуточным данным исследования у пациентов, получавших линситиниб в дозе 150 мг дважды в сутки, отмечено уменьшение экзофтальма на 52% от исходного уровня к 24-й неделе терапии, что достоверно превышало результаты в группе плацебо (p=0,01). Не за-

регистровано нарушений слуха, связанных с приемом препарата, а гипергликемия развилась у 1 из 29 пациентов и не требовала специальной коррекции [39]. Удобство пероральной формы в сочетании с высокой клинической эффективностью и оптимальным профилем безопасности делает линситиниб перспективным препаратом для лечения пациентов с ЭОП.

Белимумаб представляет собой полностью человеческие моноклональные антитела класса IgG₁, направленные против фактора стимуляции цитокинов В-клеток (B-cell stimulating factor, BSF или B-cell activating factor, BAFF). Данный препарат одобрен для пациентов с системной красной волчанкой [41]. Обнаружено, что BAFF экспрессируется на злокачественных В-клетках, моноцитах, дендритных клетках, нейтрофилах и стромальных лимфоидных клетках. В-клетки проходят процесс созревания от стволовых клеток до зрелых В-клеток и В-клеток памяти, из которых в дальнейшем образуются плазматические клетки [42]. Антиген CD20, который является терапевтической мишенью для ритуксимаба, экспрессируется всеми фенотипами В-клеток за исключением плазматических клеток. В процессе созревания В-клеток взаимодействие с рецептором фактора, активирующего В-клетки (B-cell activating factor receptor, BAFF-R), вызывает ускорение их созревания в плазматические клетки с индукцией синтеза антител [42, 43].

В исследовании G. Vannucchi et al. [44] показан повышенный сывороточный уровень BAFF у пациентов с ЭОП, независимо от активности заболевания, по сравнению с контролем ($p < 0,001$). В ходе исследования обнаружены корреляции между уровнем BAFF и титром антител к Tg в сыворотке крови. После лечения ритуксимабом наблюдалось компенсаторное увеличение концентраций BAFF. На фоне пульс-терапии ГК отмечалось значительное снижение содержания BAFF ($p < 0,01$). Учитывая, что патогенетической основой ЭОП является аутоиммунное воспаление, управляемое В-клетками, проведение дальнейших исследований по эффективности и безопасности лечения ЭОП белимумабом является перспективным [42, 45].

Батоклимаб (не имеет регистрационного удостоверения в РФ) является ингибитором неонатального фрагмента кристаллизующегося рецептора (Neonatal fragment crystallizable receptor, FcRn), который снижает рециркуляцию IgG и может способствовать деградации антител против TSHR и IGF-1R. Его эффективность была оценена в двойном слепом РКИ, проведенном G.J. Kahaly et al. [46], с участием 77 пациентов с умеренной и тяжелой ЭОП. Испытуемые получали еженедельные подкожные инъекции батоклимаба (680 мг, 340 мг или 255 мг) или плацебо. Через 12 нед. группа, принимающая батоклимаб (680 мг), показала значительное уменьшение титра TRAbs.

Фактор некроза опухоли α (tumor necrosis factor α , TNF- α) — цитокин, который оказывает плейотропное действие на различные типы клеток и является основным регулятором воспалительных реакций, в том числе аутоиммунных. Данный цитокин вырабатывается Т-лимфоцитами, макрофагами и естественными клетками-киллерами и существует в растворимой и трансмембранной форме с гомотримерной белковой структурой, состоящей из 157 аминокислот [47]. При ЭОП TNF- α участвует в воспалении и ремоделировании орбитальных тканей за счет усиления экспрессии молекул межклеточной адгезии-1 (inter-cellular adhesion molecule-1, ICAM-1) в орбитальных фибробла-

стах, увеличения синтеза гликозаминогликанов, при этом он оказывает ингибирующее влияние на орбитальный адипогенез [45, 48]. Ключевые ингибиторы TNF- α включают инфликсимаб (рекомбинантное химерное моноклональное антитело) и адалимумаб (человеческое моноклональное антитело IgG₁) [45]. В результате однократного введения инфликсимаба продемонстрированы положительные терапевтические эффекты у пациентов с ЭОП, которые имели значительное уменьшение активности заболевания по CAS, улучшение зрительных функций и отсутствие краткосрочных нежелательных реакций [48]. Ретроспективное исследование, проведенное R. Ayabe et al. [49] на 10 пациентах с ЭОП, получавших лечение адалимумабом в течение 12 нед., выявило снижение клинических симптомов и активности заболевания по CAS у 6 пациентов. Для более детальной оценки эффективности и безопасности лечения ЭОП ингибиторами TNF- α необходимо проведение крупных РКИ.

Сатрализумаб — гуманизированное моноклональное антитело к IL-6R, разработанное компаниями Chugai Pharmaceutical и Roche. В 2020 г. на основании двух РКИ III фазы подкожный сатрализумаб получил одобрение в Канаде для лечения заболеваний спектра оптиконевромиелита у взрослых и детей в возрасте старше 12 лет, имеющих серопозитивную реакцию на аутоантитела к водным каналам аквапорина 4 (AQP4-IgG). Впоследствии сатрализумаб был одобрен в Японии, Швейцарии и США. Согласно клиническому наблюдению T. Tokuhisa et al. [50] терапия данным препаратом продемонстрировала клиническую эффективность в отношении AQP4-IgG-положительной компрессионно-ишемической оптической нейропатии при стероидрезистентной форме эндокринной офтальмопатии. В настоящее время проводится многоцентровое РКИ (NCT06106828) по оценке эффективности и безопасности применения сатрализумаба для лечения ЭОП.

Дополнительные иммуномодулирующие агенты, изучаемые для потенциального использования при лечении ЭОП, включают: секукинумаб — моноклональные антитела к IL-17A (NCT04737330), афлиберцепт — рекомбинантный химерный белок-ловушку, связывающий сосудистый эндотелиальный фактор роста (vascular endothelial growth factor, VEGF) А и В и плацентарный фактор роста (placental growth factor, PlGF), а также не зарегистрированные на территории РФ искалимаб — моноклональные антитела к CD40 и K1-70 — моноклональные антитела к TSHR (NCT02904330) [37, 39].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Тепротумумаб в настоящее время обладает наиболее убедительной доказательной базой по эффективности (особенно в отношении диплопии) и приемлемому профилю безопасности при ЭОП, что подтверждено в крупных РКИ и привело к его одобрению в качестве первой линии терапии. Однако на момент подготовки настоящего обзора тепротумумаб не имеет регистрационного удостоверения Министерства здравоохранения РФ. Ритуксимаб показал противоречивые результаты, и его применение сейчас ограничено. Тоцилизумаб демонстрирует обнадеживающие результаты по клинической эффективности (инактивация активности, уменьшение проптоза) и безопасности, особенно у пациентов с рефрактерными к ГК

формами ЭОП, но требует подтверждения в крупных РКИ и пока не одобрен в качестве препарата первой линии терапии. Другие таргетные препараты (белимумаб, инфликсимаб, адалимумаб, секукинумаб, афлиберцепт и др.) находятся на стадии активного изучения.

Таким образом, появление таргетной терапии моноклональными антителами ЭОП знаменует переход на качественно новый уровень в лечении данного заболевания от неспецифической иммуносупрессии ГК, имеющей ряд нежелательных реакций, к патогенетически обоснованному воздействию на молекулярные механизмы, запускающие и поддерживающие воспаление и ремоделирование тканей орбиты. Хотя вопросы доступности и долгосрочного прогноза остаются актуальными для изучения, тем не менее данное направление в терапии открыло новую эру в персонализированном ведении пациентов с ЭОП с учетом специфических аутоиммунных механизмов данной патологии. Необходимо проведение мультицентровых РКИ, направленных на определение оптимального режима введения, а также на сравнение профиля эффективности и безопасности различных препаратов таргетной терапии ЭОП.

Литература / References

- Bartolena L., Tanda M.L. Current concepts regarding Graves' orbitopathy. *J Intern Med.* 2022;292(5):692–716. DOI: 10.1111/joim.13524
- Barbesino G., Salvi M., Freitag S.K. Future Projections in Thyroid Eye Disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022;107:S47–S56. DOI: 10.1210/clinem/dgac252
- Ponto K.A., Binder H., Diana T. et al. Prevalence, Phenotype, and Psychosocial WellBeing in Euthyroid/Hypothyroid Thyroid-Associated Orbitopathy. *Thyroid.* 2015;5(8):942–948. DOI: 10.1089/thy.2015.0031
- Таскина Е.С., Харинцева С.В., Харинцев В.В. Современные представления о патогенезе повреждения глазодвигательных мышц и ретробульбарной клетчатки при эндокринной офтальмопатии. *Забайкальский медицинский вестник.* 2017;2:175–184.
- Taskina E.S., Kharintseva S.V., Kharintsev V.V. Modern concepts of the pathogenesis of damage to oculomotor muscles and retrobulbar tissue in endocrine ophthalmopathy. *Transbaikalian Medical Bulletin.* 2017;2:175–184 (in Russ.).
- Cui X., Wang F., Liu C. A review of TSHR- and IGF-1R-related pathogenesis and treatment of Graves' orbitopathy. *Front Immunol.* 2023;14:1062045. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1062045
- Khamisi S., Lundqvist M., Emadi P. et al. Serum thyroglobulin is associated with orbitopathy in Graves' disease. *J Endocrinol Invest.* 2021;44(9):1905–1911. DOI: 10.1007/s40618-021-01505-8
- González-García A., Sales-Sanz M. Treatment of Graves' ophthalmopathy. *Med Clin (Barc).* 2021;156(4):180–186. DOI: 10.1016/j.medcli.2020.07.031
- Baeg J., Choi H.S., Kim C. et al. Update on the surgical management of Graves' orbitopathy. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023;13:1080204. DOI: 10.3389/fendo.2022.1080204
- Couch S.M. Teprotumumab (Tepezza) for Thyroid Eye Disease. *Mo Med.* 2022;119(1):36–41. PMID: 36033157
- Neag E.J., Smith T.J. 2021 update on thyroid-associated ophthalmopathy. *J Endocrinol Invest.* 2022;45(2):235–259. DOI: 10.1007/s40618-021-01663-9
- Smith T.J. The insulin-like growth factor-I receptor and its role in thyroid-associated ophthalmopathy. *Eye (Lond).* 2019;33(2):200–205. DOI: 10.1038/s41433-018-0265-2
- Paik J.S., Kim S.E., Kim J.H. et al. Insulin-like growth factor-1 enhances the expression of functional TSH receptor in orbital fibroblasts from thyroid-associated ophthalmopathy. *Immunobiology.* 2020;225(2):151902. DOI: 10.1016/j.imbio.2019.151902
- Smith T.J., Kahaly G.J., Ezra D.G. et al. Teprotumumab for Thyroid-Associated Ophthalmopathy. *N Engl J Med.* 2017;376(18):1748–1761. DOI: 10.1056/NEJMoa1614949
- Douglas R.S., Kahaly G.J., Patel A. et al. Teprotumumab for the Treatment of Active Thyroid Eye Disease. *N Engl J Med.* 2020;382(4):341–352. DOI: 10.1056/NEJMoa1910434
- Kahaly G.J., Douglas R.S., Holt R.J. et al. Teprotumumab for patients with active thyroid eye disease: a pooled data analysis, subgroup analyses, and off-treatment follow-up results from two randomised, double-masked, placebo-controlled, multicentre trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021;9(6):360–372. DOI: 10.1016/S2213-8587(21)00056-5
- Douglas R.S., Kahaly G.J., Ugradar S. et al. Teprotumumab Efficacy, Safety, and Durability in Longer-Duration Thyroid Eye Disease and Re-treatment: OPTIC-X Study. *Ophthalmology.* 2022;129(4):438–449. DOI: 10.1016/j.ophtha.2021.10.017
- Ashraf D.C., Jankovic I., El-Nachef N. et al. New-Onset of Inflammatory Bowel Disease in a Patient Treated With Teprotumumab for Thyroid Associated Ophthalmopathy. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg.* 2021;37(5):e160–e164. DOI: 10.1097/IOP.000000000000194
- Hoang T.D., Nguyen N.T., Chou E. et al. Rapidly progressive cognitive decline associated with teprotumumab in thyroid eye disease. *BMJ Case Rep.* 2021;14(5):e242153. DOI: 10.1136/bcr-2021-242153
- Bartolena L., Marino M., Marcocci C. et al. Teprotumumab for Graves' orbitopathy and ototoxicity: moving problems from eyes to ears? *J Endocrinol Invest.* 2022;45(7):1455–1457. DOI: 10.1007/s40618-022-01791-w
- Mitchell A.L., Gan E.H., Morris M. et al. The effect of B cell depletion therapy on anti-TSH receptor antibodies and clinical outcome in glucocorticoid-refractory Graves' orbitopathy. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2013;79(3):437–442. DOI: 10.1111/cen.12141
- Salvi M., Vannucchi G., Currò N. et al. Small dose of rituximab for graves orbitopathy: new insights into the mechanism of action. *Arch Ophthalmol.* 2012;130(1):122–124. DOI: 10.1001/archophthol.2011.1215
- Hu Y., Chen J., Lin K. et al. Efficacy and Safety of intravenous monoclonal antibodies in patients with moderate-to-severe active Graves' ophthalmopathy: a systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023;14:1160936. DOI: 10.3389/fendo.2023.1160936
- Stan M.N., Garrity J.A., Carranza Leon B.G. et al. Randomized controlled trial of rituximab in patients with Graves' orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(2):432–441. DOI: 10.1210/jc.2014-2572
- Salvi M., Vannucchi G., Currò N. et al. Efficacy of B-cell targeted therapy with rituximab in patients with active moderate to severe Graves' orbitopathy: a randomized controlled study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(2):422–431. DOI: 10.1210/jc.2014-3014
- Deltour J.B., d'Assigny Flamen M., Ladsous M. et al. Efficacy of rituximab in patients with Graves' orbitopathy: a retrospective multicenter nationwide study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2020;258(9):2013–2021. DOI: 10.1007/s00417-020-04651-6
- Chen J., Chen G., Sun H. Intravenous rituximab therapy for active Graves' ophthalmopathy: a meta-analysis. *Hormones (Athens).* 2021;20(2):279–286. DOI: 10.1007/s42000-021-00282-6
- Campi I., Vannucchi G., Muller I. et al. Therapy With Different Dose Regimens of Rituximab in Patients With Active Moderate-To-Severe Graves' Orbitopathy. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;12:790246. DOI: 10.3389/fendo.2021.790246
- Kumar S., Schiefer R., Coenen M.J. et al. A stimulatory thyrotropin receptor antibody (M22) and thyrotropin increase interleukin-6 expression and secretion in Graves' orbital preadipocyte fibroblasts. *Thyroid.* 2010;20(1):59–65. DOI: 10.1089/thy.2009.0278
- Copperman T., Idowu O.O., Kersten R.C. et al. Subcutaneous Tocilizumab for Thyroid Eye Disease: Simplified Dosing and Delivery. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg.* 2019;35(3):e64–e66. DOI: 10.1097/IOP.0000000000001346
- Perez-Moreiras J.V., Gomez-Reino J.J., Maneiro J.R. et al. Efficacy of Tocilizumab in Patients With Moderate-to-Severe Corticosteroid-Resistant Graves Orbitopathy: A Randomized Clinical Trial. *Am J Ophthalmol.* 2018;195:181–190. DOI: 10.1016/j.ajo.2018.07.038
- Sánchez-Bilbao L., Martínez-López D., Revenga M. et al. Anti-IL-6 Receptor Tocilizumab in Refractory Graves' Orbitopathy: National Multicenter Observational Study of 48 Patients. *J Clin Med.* 2020;9(9):2816. DOI: 10.3390/jcm9092816
- Pérez-Moreiras J.V., Varela-Agra M., Prada-Sánchez M.C. et al. Steroid-Resistant Graves' Orbitopathy Treated with Tocilizumab in Real-World Clinical Practice: A 9-Year Single-Center Experience. *J Clin Med.* 2021;10(4):706. DOI: 10.3390/jcm10040706
- Ceballos-Macias José J., Rivera-Moscoso R., Flores-Real Jorge A. et al. Tocilizumab in glucocorticoid-resistant graves orbitopathy. A case series report of a mexican population. *Ann Endocrinol (Paris).* 2020;81(2-3):78–82. DOI: 10.1016/j.ando.2020.01.003
- Pampín-Sánchez R., Martínez-Mugica-Barbosa C., Fonseca-Aizpuru E.M. et al. Outcome of tocilizumab treatment in corticosteroid-resistant thyroid eye disease. *Med Clin (Barc).* 2023;160(3):113–117. DOI: 10.1016/j.medcli.2022.05.007
- Boutzios G., Chatzi S., Goules A.V. et al. Tocilizumab improves clinical outcome in patients with active corticosteroid-resistant moderate-to-severe Graves' orbitopathy: an observational study. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023;14:1186105. DOI: 10.3389/fendo.2023.1186105
- Duarte A.F., Xavier N.F., Sales Sanz M. et al. Efficiency and Safety of Tocilizumab for the Treatment of Thyroid Eye Disease: A Systematic Review. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg.* 2024;40(4):367–373. DOI: 10.1097/IOP.0000000000002573
- Kamboj A., Harrison A.R., Mokhtarzadeh A. Emerging therapies in the medical management of thyroid eye disease. *Front Ophthalmol (Lausanne).* 2023;3:1295902. DOI: 10.3389/fopht.2023.1295902
- Hu Y., Chen J., Lin K. et al. Efficacy and Safety of intravenous monoclonal antibodies in patients with moderate-to-severe active Graves' ophthalmopathy: a systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023;14:1160936. DOI: 10.3389/fendo.2023.1160936
- Lee A.C.H., Kahaly G.J. Targeted immunotherapies for Graves' thyroidal & orbital diseases. *Front Immunol.* 2025;16:1571427. DOI: 10.3389/fimmu.2025.1571427
- Gulbins A., Horstmann M., Daser A. et al. Linsitinib, an IGF-1R inhibitor, attenuates disease development and progression in a model of thyroid eye disease. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023;14:1211473. DOI: 10.3389/fendo.2023.1211473
- Dorner T., Lipsky P.E. Beyond pan-B-cell-directed therapy — new avenues and insights into the pathogenesis of SLE. *Nat Rev Rheumatol.* 2016;12(11):645–657. DOI: 10.1038/nrrheum.2016.158
- Salvi M., Covelli D. B cells in Graves' Orbitopathy: more than just a source of antibodies? *Eye (Lond).* 2019;33(2):230–234. DOI: 10.1038/s41433-018-0285-y
- Rowland S.L., Leahy K.F., Halverson R. et al. BAFF receptor signaling aids the differentiation of immature B cells into transitional B cells following tonic BCR signaling. *J Immunol.* 2010;185(8):4570–4581. DOI: 10.4049/jimmunol.1001708

44. Vannucchi G., Covelli D., Currò N. et al. Serum BAFF concentrations in patients with Graves' disease and orbitopathy before and after immunosuppressive therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(5):E755–E759. DOI: 10.1210/jc.2011-2614
45. Li Z. Novel perspectives on the pharmacological treatment of thyroid-associated ophthalmopathy. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2025;15:1469268. DOI: 10.3389/fendo.2024.1469268
46. Kahaly G.J., Dolman P.J., Wolf J. et al. Proof-of-concept and Randomized, Placebo-controlled Trials of an FcRn Inhibitor, Batoclimab, for Thyroid Eye Disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2023;108(12):3122–3134. DOI: 10.1210/clinem/dgad381
47. Zhang P., Zhu H. Cytokines in Thyroid-Associated Ophthalmopathy. *J Immunol Res.* 2022;2022:2528046. DOI: 10.1155/2022/2528046
48. Komorowski J., Jankiewicz-Wika J., Siejka A. et al. Monoclonal anti-TNFalpha antibody (infliximab) in the treatment of patient with thyroid associated ophthalmopathy. *Klin Oczna.* 2007;109(10–12):457–460. PMID: 18488396
49. Ayabe R., Rootman D.B., Hwang C.J. et al. Adalimumab as steroid-sparing treatment of inflammatory-stage thyroid eye disease. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg.* 2014;30(5):415–419. DOI: 10.1097/IOP.0000000000000211
50. Tokuhisa T., Hayashi T., Omoto S. et al. Dysthyroid Optic Neuropathy Complicated by Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder: A Case Report. *Case Rep Ophthalmol.* 2024;15(1):621–627. DOI: 10.1159/000540496

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Атарщиков Дмитрий Сергеевич — к.м.н., ассистент кафедры офтальмологии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет); 117513, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0003-4401-9099

Таскина Елизавета Сергеевна — к.м.н., доцент кафедры офтальмологии ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава России; 672000, Россия, г. Чита, ул. Горького, д. 39а; ORCID iD 0000-0002-6223-8888

Контактная информация: Таскина Елизавета Сергеевна, e-mail: taskins@yandex.ru

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

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 11.06.2025.

Поступила после рецензирования 04.07.2025.

Принята в печать 29.07.2025.

ABOUT THE AUTHORS:

Dmitry S. Atarshchikov — C. Sc. (Med.), Assistant Professor of the Department of Ophthalmology, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117437, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-4401-9099

Elizaveta S. Taskina — C. Sc. (Med.), Associate Professor of the Department of Ophthalmology, Chita State Medical University; 39a Gorky str., Chita, 672000, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-6223-8888

Contact information: Elizaveta S. Taskina, e-mail: taskins@yandex.ru

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

There is no conflict of interest.

Received 11.06.2025.

Revised 04.07.2025.

Accepted 29.07.2025.

Правила оформления статей, представляемых к публикации в журнал «Клиническая офтальмология»

Журнал «Клиническая офтальмология» принимает к печати оригинальные статьи и обзоры по всем разделам офтальмологии, которые ранее не были опубликованы либо приняты для публикации в других печатных и/или электронных изданиях. Все материалы, поступившие в редакцию и соответствующие требованиям настоящих правил, подвергаются рецензированию. Статьи, одобренные рецензентами и редколлегией, печатаются на безвозмездной основе для авторов. На коммерческой основе в журнале помещаются информационные и/или рекламные материалы отечественных и зарубежных рекламодателей.

Последовательность оформления статьи следующая: титульный лист, резюме, текст, библиографический список, таблицы, иллюстрации, подписи к иллюстрациям.

Титульный лист:

1. Название статьи. В названии не допускается использование сокращений, аббревиатур, а также торговых (коммерческих) названий препаратов и медицинской аппаратуры.
2. Фамилии и инициалы авторов.
3. Официальное сокращенное название учреждения/учреждений, в котором выполнялась работа. Принадлежность авторов к конкретному учреждению должна быть обозначена соответствующей цифрой.
4. Фамилия, имя, отчество и полная контактная информация автора (номер телефона и адрес электронной почты), ответственного за связь с редакцией.
5. Сведения об авторах: Ф.И.О. полностью, ученая степень, ученое звание, должность, место работы, ORCID iD.
6. Источники финансирования в форме предоставления грантов, оборудования, лекарственных препаратов или всего перечисленного, а также сообщение о возможном конфликте интересов.

Информация, описанная в пп. 1–6, дублируется на английском языке. В английских названиях учреждений не следует указывать их полный государственный статус, опустив термины: федеральное учреждение, государственное, бюджетное, образовательное, лечебное, профилактическое, коммерческое и пр.).

Резюме должно содержать не менее 250 слов для оригинальных статей и не менее 150 слов для обзоров и быть структурированным, т. е. повторять заголовки рубрик статьи: цель, методы, результаты, заключение.

Резюме к обзору литературы не структурируется.

Ниже помещаются **ключевые слова** (около 10), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах. Акцент должен быть сделан на новые и важные аспекты исследования или наблюдений.

Резюме и ключевые слова полностью дублируются на английском языке. Переводу следует уделять особое внимание, поскольку именно по нему у зарубежных коллег создается общее мнение об уровне работы. Рекомендуется пользоваться услугами профессиональных переводчиков.

Текстовая часть статьи должна быть максимально простой и ясной, без длинных исторических введений, необоснованных повторов, неологизмов и научного жаргона. Для обозначения лекарственных средств нужно использовать международные непатентованные наименования; уточнить наименование лекарства можно на сайте <http://www.grls.rosminzdrav.ru>. При изложении материала рекомендуется придерживаться следующей схемы: а) введение и цель; б) материал и методы исследования; в) результаты; г) обсуждение; д) выводы/заключение; ж) литература. Для более четкой подачи информации в больших по объему статьях необходимо ввести разделы и подзаголовки внутри каждого раздела.

Все части рукописи должны быть напечатаны через 1,5 интервала, шрифт — Times New Roman, размер шрифта — 12, объем оригинальной статьи — до 10 страниц, обзора литературы — до 15 страниц. Подписи к рисункам, названия таблиц и обозначения на рисунках и таблицах должны быть продублированы на английском языке.

Список литературы необходимо размещать в конце текстовой части рукописи и оформлять согласно стилю Vancouver (NLM). Источники в списке литературы необходимо указывать строго в порядке цитирования и нумеровать в строгом соответствии с их нумерацией в тексте статьи. Ссылку в тексте рукописи, таблицах и рисунках на литературный источник приводят в виде номера в квадратных скобках (например, [5]). Русскоязычные источники должны приводиться не только на языке оригинала (русском), но и на английском. Англоязычные источники публикуются на языке оригинала.

В список литературы следует включать статьи, преимущественно опубликованные в последние 5–10 лет в реферируемых журналах, а также монографии и патенты. Рекомендуется избегать цитирования авторефератов диссертаций, методических руководств, работ из сборников трудов и тезисов конференций. Ссылки на анонимные источники, т.е. источники, не имеющие автора или редактора (приказы, отчеты НИР, нормативные акты, инструкции к лекарственным препаратам и т.п.) следует оформлять как сноски, не внося их в список литературы.

Пример оформления ссылки на статью:

Шкурников М.Ю., Нечаев И.Н., Хаустова Н.А. и др. Экспрессионный профиль экспансивной формы рака молочной железы. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2013;155(5):619–625 [Shkurnikov M.Y., Nechaev I.N., Khaustova N.A. et al. Expression profile of inflammatory breast cancer. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2013;155(5):619–625 (in Russ.)].

За правильность представленных библиографических данных автор несет ответственность.

Автор должен сохранить копии всех материалов и документов, представленных в редакцию.

Статьи, оформленные не по правилам, не рассматриваются.

Материалы для публикации в электронном виде следует направлять на адрес: article@doctormedia.ru.

Rules for preparing articles submitted for publication in “Russian Journal of Clinical Ophthalmology”

Russian Journal of Clinical Ophthalmology accepts original articles and reviews in Russian and English for all areas of ophthalmology that were not previously published or accepted for publication in other printed and/or electronic publications. All materials submitted to the editorial board and complying with the requirements of these guidelines are subject to review. Articles approved by the editors and the editorial board are printed on a fee-free basis for the authors. Information and/or promotional materials of domestic and foreign advertisers are published in the magazine on a commercial basis.

The scheme of the article is as follows: title page, abstract, text, references, tables, figures, figure captions.

Title page:

1. A title of the article. The title should not contain abbreviations, acronyms and trade (proper) names of drug products and medical equipment.
2. Last names and initials of authors.
3. Full name of an institution (s) hosting the study. Denote an author affiliation by an appropriate figure.
4. Full name and full contact information (telephone number and e-mail) of the author responsible for communication with the editorial office.
5. About the authors: full names, academic degree, academic rank, position, affiliation, and ORCID iD.
6. Funding sources (grants, equipment, drug products or all of the above). Also, please declare a potential conflict of interest.

The abstract should contain at least 250 words for original articles and at least 150 words for reviews and be structured, i.e., repeat the headings of the article: aim, methods, results, conclusion. The abstract to the literature review is not structured.

The keywords (about 10) are provided below the article, contributing to indexing the article in the information retrieval systems. The emphasis should be on new and important aspects of research or observations.

For articles in Russian the information described in Nos. 1–4 should be duplicated in English. The English names of institutions should not include their full state status, such as a federal institution, state, budgetary, educational, curative, preventive, commercial, etc.). Abstract and keywords, figure captions, table names and symbols in figures and tables should be duplicated in English. Special attention should be paid to translation, since it helps our foreign colleagues to create a general opinion about the article. It is recommended to use professional translation.

The text of the article should be simple and clear, without long historical introductions, unreasonable repetitions, neologisms and scientific jargon. To indicate the drugs the international nonproprietary names are needed. You can specify the name of the drug on the site <http://www.grls.rosminzdrav.ru>. It is recommended to adhere to the following scheme of presentation (not marking them in the text): a) the introduction and aim; b) material and methods; c) results; d) discussion e) conclusions; g) references.

For a more accurate presentation of information in large-volume articles, it is necessary to use sections and sub-headings within each section.

All parts of the manuscript should be printed in 1.5 intervals, font — Times New Roman, font size — 12, the volume of the original article — up to 10 pages, literature review — up to 15 pages. References should be placed at the end of the manuscript and printed in Vancouver style (NLM). Sources in the list of references must be strictly specified in the order of citing and numbered in strict accordance with their numbering in the text of the article. The reference in the text of the manuscript, tables and figures on the literary source should be presented in the form of numbers in square brackets (e.g., [5]). Russian sources should be cited not only in the original language (Russian), but also in English. English-language sources are published in the original language.

The list of references should include articles, mainly published in the last 5–10 years in refereed journals, monographs and patents. It is recommended to avoid theses, manuals, works from the collections of papers, proceedings of the conference. Links to anonymous sources (without author or editor), such as orders, research reports, regulations, instructions for medicines, etc. should be formatted as footnotes not including them to references.

For example:

Realini T., Gurka M.J., Weinreb R.N. Reproducibility of Central Corneal Thickness Measurements in Healthy and Glaucomatous Eyes. J Glaucoma. 2017;26(9):787–791. DOI: 10.1097/JG.0000000000000738.

The author is solely responsible for the accuracy of the information contained in the list of references.

The author should keep a copy of all materials and documents submitted to the editorial office.

Articles drawn up without taking into account the above requirements are not considered. Materials for publication in electronic form should be sent to: article@doctormedia.ru.



СВЕЖИЙ ПОДХОД

сайт для практикующих
врачей

www.RMJ.ru

Полные тексты статей по заболеваниям всех
органов и систем у детей и взрослых.

Сохраняйте заинтересовавшие вас материалы
в разделе «Избранное» после регистрации
в личном кабинете!