

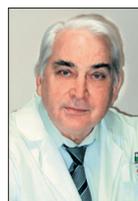
# РОССИЙСКАЯ ДЕТСКАЯ ОФТАЛЬМОЛОГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

*Поздравляем с Новым годом  
и Светлым Рождеством!*

Выходит один раз в квартал  
Центральное рецензируемое издание  
Электронная версия [www.eyepress.ru](http://www.eyepress.ru)

№ 4 (44) 2023



Основатель журнала,  
главный редактор,  
член-корр. РАН,  
президент Ассоциации  
детских офтальмологов  
проф. Е.И. Сидоренко



Зам. главного редактора  
проф. А.В. Терещенко



Зам. главного редактора  
проф. С.А. Обрубов

**УЧРЕДИТЕЛЬ**

ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза»  
им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России

**ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР**

Член-корр. РАН,  
профессор, д.м.н. Е.И. Сидоренко (Москва)

**ЗАМ. ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА**

Профессор, д.м.н. А.В. Терещенко (Калуга)  
Профессор, д.м.н. С.А. Обрубов (Москва)

**ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ**

Доцент, к.м.н. Г.В. Николаева (Москва)

**РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ**

Доцент, к.м.н. И.Б. Асташева (Москва)  
Профессор, д.м.н. В.В. Бржеский (Санкт-Петербург)  
Д.м.н. П.Л. Володин (Москва)  
Профессор, д.м.н. М.Р. Гусева (Москва)  
Профессор, д.м.н. Иванова Н.В. (Симферополь)  
Профессор, д.м.н. Т.А. Имшенецкая (Минск)  
Профессор, д.м.н. Т.П. Кашенко (Москва)  
Профессор, д.м.н. Е.Ю. Маркова (Москва)  
Профессор, д.м.н. С.А. Петров (Тюмень)  
Профессор, д.м.н. А.А. Рябцева (Москва)  
Профессор, д.м.н. О.В. Светлова (Санкт-Петербург)  
Профессор, д.м.н. Н.К. Серова (Москва)  
Профессор, д.м.н. Е.Е. Сомов (Санкт-Петербург)  
Профессор, д.м.н. Р.Л. Трояновский (Санкт-Петербург)  
Профессор, д.м.н. В.В. Филатов (Москва)

**РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ**

Профессор, д.м.н. М.М. Бикбов (Уфа)  
Профессор, д.м.н. Н.Ф. Боброва (Одесса)  
Профессор, д.м.н. Э.В. Бойко (Санкт-Петербург)  
Профессор, д.м.н. Т.Г. Ботабекова (Алма-Ата)  
Профессор, д.м.н. Н.А. Коновалова (Тюмень)  
Профессор, д.м.н. С.А. Коротких (Екатеринбург)  
Д.м.н. И.Л. Куликова (Чебоксары)  
Профессор, д.м.н. А.С. Малаян (Ереван, Армения)  
Член-корр. РАН,  
профессор, д.м.н. Б.Э. Малюгин (Москва)  
Профессор, д.м.н. Н.П. Паштаев (Чебоксары)  
Профессор, д.м.н. С.А. Рыков (Киев)  
Профессор Бланка Стирн Кранжик (Люблина, Словения)

**Редакция**

Зав. редакцией – Е.А. Политова  
Корректор – М.В. Козлова

**Дизайн и верстка**

Е.В. Маринин, М.В. Ковалева

**Адрес редакции:**

Россия, 127486, Москва, Бескудниковский б-р, 59а,  
ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза»  
им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России  
Тел.: (499) 488-8925. Факс: (499) 488-8409  
E-mail: [publish\\_mntk@mail.ru](mailto:publish_mntk@mail.ru)  
[www.eyepress.ru](http://www.eyepress.ru)

© ООО «Издательство «Офтальмология», 2023

**FOUNDER**

«Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery» is founded by S. Fyodorov  
Eye Microsurgery Federal Institution

**EDITOR-IN-CHIEF**

E.I. Sidorenko – Associate Member of the Russian  
Academy of Sciences, MD, PhD, Professor (Moscow)

**ASSOCIATE EDITOR**

A.V. Terescenko – MD, PhD, Professor (Kaluga)  
S.A. Obruchov – MD, PhD, Professor (Moscow)

**EXECUTIVE SECRETARY**

G.V. Nikolayeva – PhD, Associate Professor (Moscow)

**EDITORIAL BOARD**

I.B. Astasheva – PhD, Associate Professor (Moscow)  
V.V. Brzhesky – MD, PhD, Professor (St.-Petersburg)  
P.L. Volodin – MD, PhD (Moscow)  
M.R. Guseva – MD, PhD, Professor (Moscow)  
N.V. Ivanova – MD, PhD, Professor (Simferopol)  
T.A. Imshenetskaya – MD, PhD, Professor (Minsk)  
T.P. Kaschenko – MD, PhD, Professor (Moscow)  
E.Y. Markova – MD, PhD, Professor (Moscow)  
S.A. Petrov – MD, PhD, Professor (Tyumen)  
A.A. Ryabtseva – MD, PhD, Professor (Moscow)  
O.V. Svetlova – MD, PhD, Professor (St.-Petersburg)  
N.K. Serova – MD, PhD, Professor (Moscow)  
E.E. Somov – MD, PhD, Professor (St.-Petersburg)  
R.L. Troyanovsky – MD, PhD, Professor (St.-Petersburg)  
V.V. Filatov – MD, PhD, Professor (Moscow)

**EDITORIAL COUNCIL**

M.M. Bikbov – MD, PhD, Professor (Ufa)  
N.F. Bobrova – MD, PhD, Professor (Odessa)  
E.V. Boyko – MD, PhD, Professor (St.-Petersburg)  
T.G. Botabekova – MD, PhD, Professor (Alma-Ata)  
N.A. Konovalova – MD, PhD, Professor (Tyumen)  
S.A. Korotkikh – MD, PhD, Professor (Yekaterinburg)  
I.L. Kulikova – MD, PhD (Cheboksary)  
E.A. Malayan – MD, PhD, Professor (Erevan, Armenia)  
B.E. Malyugin – Associate Member of the Russian  
Academy of Sciences, MD, PhD, Professor (Moscow)  
N.P. Pashtayev – MD, PhD, Professor (Cheboksary)  
S.A. Rykov – MD, PhD, Professor (Kiev)  
Blanka Stirn Kranjik – Professor (Ljubljana, Slovenia)

**Editorial Staff**

Head of the Editorial Staff – E.A. Politova  
Corректор – M.V. Kozlova

**Design and make-up**

E.V. Marinin, M.V. Kovaleva

**Editorial Office Address:**

Sv. Fyodorov Eye Microsurgery Complex,  
Beskudnikovsky Blvd., 59a,  
Moscow, Russia 127486  
Tel.: +7 (499) 488-8925. Fax: +7 (499) 488-8409  
E-mail: [publish\\_mntk@mail.ru](mailto:publish_mntk@mail.ru)  
[www.eyepress.ru](http://www.eyepress.ru)

© Publishing House «Ophthalmology», 2023

<https://doi.org/10.25276/2307-6658-2023-4>

Решением Высшей аттестационной комиссии (ВАК) Министерства образования и науки РФ журнал «Российская детская офтальмология» включен в Перечень российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук

Подписной индекс по каталогу агентства «Урал-Пресс» – 010152

Тираж 1000 экз. Номер подписан в печать 18.12.2023

Журнал подготовлен ООО «Издательство «Офтальмология»



### Оригинальные статьи

- О.В. Мазурина, О.В. Коленко, М.В. Пшеничников, О.И. Кашура, Е.Л. Сорокин*  
Анализ эффективности дозированной хирургической резекции леватора  
верхнего века при лечении врожденного блефароптоза у детей **5**
- В.Г. Часнык, А.В. Кононов, В.В. Бржеский, Е.В. Гайдар, О.В. Калашиникова, Т. Аммосова,  
А. Хайнес, М.Ф. Дубко, М.М. Костик, Т.Н. Никитина, В.В. Масалова, Л.С. Снегирева,  
Ю. Обухов, К. Лин, С. Нехай, Н.Е. Кононова*  
Протеомный профиль слезы в диагностике поражения глаз при ревматических  
заболеваниях у детей **11**
- Е.Е. Сомов, И.В. Хижняк, Е.А. Панютина, Ю.А. Павлова*  
К вопросу о врожденных заболеваниях хрусталика глаза у детей **23**
- М.А. Зерцалова, Н.Н. Садовникова, В.В. Бржеский*  
Особенности развития и клинического течения глаукомного процесса у детей,  
рожденных на разных сроках гестации **30**
- Е.И. Сидоренко, Е.Е. Сидоренко, С.А. Обрубов, Х.Т. Ле*  
Частота рецидивов ретинопатии недоношенных после интравитреальной инъекции  
афлиберцепта в зависимости от гестационного возраста **39**
- В.А. Киреева, В.В. Бржеский*  
Кровоизлияния в сетчатку у новорожденных. Клинические особенности  
и факторы риска **45**
- Случай из практики**
- Е.Э. Иойлева, К.Р. Доценко, Н.А. Гаврилова, А.Ю. Сафоненко, Н.С. Гаджиева*  
Нейроофтальмологическая симптоматика при семейной наследственной патологии ЦНС **54**

**Original articles**

*O.V. Mazurina, O.V. Kolenko, M.V. Psbenichnov, O.I. Kasbura, E.L. Sorokin*  
 Effectiveness of dosed surgical resection of upper eyelid's levator in children's congenital blepharoptosis treatment **5**

*V.G. Chasnyk, A.V. Kononov, V.V. Brzbeskij, E.V. Gajdar, O.V. Kalasbnikova, T. Ammosova, A. Hajnes, M.F. Dubko, M.M. Kostik, T.N. Nikitina, V.V. Masalova, L.S. Snegireva, Yu. Obubov, K. Lin, S. Nekhaj, N.E. Kononova*  
 Proteomic tears profile in the diagnosis of eye damage in children with rheumatic diseases **11**

*E.E. Somov, I.V. Khizhnyak, E.A. Panyutina, Yu.A. Pavlova*  
 On the question of lens congenital diseases in children **23**

*M.A. Zertsalova, N.N. Sadovnikova, V.V. Brzbeskiy*  
 Features of the development and clinical course of the glaucoma process in children born at different gestational ages **30**

*E.I. Sidorenko, E.E. Sidorenko, S.A. Obrubov, H.T. Le*  
 Reactivation of retinopathy of prematurity after intravitreal aflibercept treatment depends on gestational age **39**

*V.A. Kireeva, V.V. Brzbeskiy*  
 Retinal hemorrhages in newborns. Clinical features and risk factors **45**

**Case study**

*E.E. Ioyleva, K.R. Dotsenko, N.A. Gavrilova, A.Yu. Safonenko, N.S. Gadzbieva*  
 Neuro-ophthalmological symptoms in familial hereditary pathology of the central nervous system **54**

Научная статья

УДК 617.7-089.844

DOI: <https://doi.org/10.25276/2307-6658-2023-4-5-10>

## Анализ эффективности дозированной хирургической резекции леватора верхнего века при лечении врожденного блефароптоза у детей

О.В. Мазурина<sup>1</sup>, О.В. Коленко<sup>1–3</sup>, М.В. Пшеничников<sup>1</sup>, О.И. Кашура<sup>1</sup>, Е.Л. Сорокин<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup>ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Фегорова» Минздрава России, Хабаровский филиал, Хабаровск, Россия

<sup>2</sup>Дальневосточный государственный медицинский университет Минздрава России, Хабаровск, Россия

<sup>3</sup>Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения Министерства здравоохранения Хабаровского края, Хабаровск, Россия

### РЕФЕРАТ

**Цель.** Анализ клинической эффективности дозированной резекции леватора верхнего века при врожденном блефароптозе у детей. **Материал и методы.** Обследованы 54 ребенка с врожденным блефароптозом (54 глаза) от 4 до 14 лет. В 4 глазах имела место его легкая степень, в 11 глазах — средняя, в 29 глазах — тяжелая. У 47 детей блефароптоз осложнялся обскуриционной амблиопией разной степени (87%), у 21 ребенка он сочетался со сходящимся содружественным монолатеральным косоглазием: от +10° до +25° по Гиршбергу. Методика хирургической резекции леватора верхнего века с сохранением связки Уитналла: линейный разрез кожи по орбито-пальпебральной складке с последующим выделением леватора и его отсечением от места прикрепления к тарзальной пластинке на 5–18 мм (в зависимости от степени птоза). Через леватор проводились три П-образных шва с их последующей фиксацией к тарзальной пластинке, с резекцией леватора и наложением двух узловых швов на кожу с захва-

том подлежащих тканей в областях наружного и внутренне-го углов глаза. Все операции прошли запланировано, без осложнений. **Результаты.** На 10-е сутки у 51 ребенка имело место правильное положение верхнего века, на обоих глазах оно стало симметричным. Хорошо контурировалась пальпебральная складка, которая также стала симметричной на обоих глазах. Экскурсия верхних век у этой группы детей соответствовала аналогичной на парных глазах. У двоих детей ширина глазной щели на оперированных глазах оказалась на 1–2 мм меньше, чем на здоровых, у одного ребенка отмечен гиперэффект операции, ему проведена реоперация. Спустя 3 года первоначально достигнутый эффект операции сохранялся у 52 детей (96,3%). **Заключение.** Применение методики хирургической резекции леватора верхнего века при лечении блефароптоза различных степеней тяжести у детей показало высокую клиническую эффективность — 96,3% спустя 3 года наблюдения.

**Ключевые слова:** врожденный блефароптоз у детей, птоз верхнего века, дозированная резекция леватора верхнего века

**Для цитирования:** Мазурина О.В., Коленко О.В., Пшеничников М.В., Кашура О.И., Сорокин Е.Л. Анализ эффективности дозированной хирургической резекции леватора верхнего века при лечении врожденного блефароптоза у детей. Российская детская офтальмология. 2023;4(44): 5–10. DOI: <https://doi.org/10.25276/2307-6658-2023-4-5-10>

**Автор, ответственный за переписку:** Ольга Викторовна Мазурина. [naukakhvmtk@mail.ru](mailto:naukakhvmtk@mail.ru)

### ABSTRACT

Original article

#### Effectiveness of dosed surgical resection of upper eyelid's levator in children's congenital blepharoptosis treatment

O.V. Mazurina<sup>1</sup>, O.V. Kolenko<sup>1–3</sup>, M.V. Pshenichnov<sup>1</sup>, O.I. Kashura<sup>1</sup>, E.L. Sorokin<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup>S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Khabarovsk Branch, Khabarovsk, Russian Federation

<sup>2</sup>Far-Eastern State Medical University, Khabarovsk, Russian Federation

<sup>3</sup>Postgraduate Institute for Public Health Specialists, Khabarovsk, Russian Federation

**Purpose.** Analysis of the clinical efficacy of dosed resection of the upper eyelid's levator in congenital blepharoptosis in children. **Material and methods.** 54 children with congenital blepharoptosis (54 eyes) from 4 to 14 years old. It was diagnosed

mild form in 4 eyes, moderate form in 11 eyes, and severe form in 29 eyes. In 47 children, blepharoptosis was complicated by obscurative amblyopia of various degrees (87%), in 21 children it was combined with concomitant monolateral strabismus: from

+10° to +25° Hirschberg. Method of surgical resection of the upper eyelid's levator with preservation of Whitnall's ligament: linear skin incision along the orbito-palpebral fold, followed by isolation of the levator and its cutting off from the place of attachment to the tarsal plate by 5–18 mm (depending on the degree of ptosis). Three U-shaped sutures were placed through the levator with their subsequent fixation to the tarsal plate, with resection of the levator and two interrupted sutures on the skin with the capture of the underlying tissues in the areas of the outer and inner corners of the eye. All surgeries went as planned with no complications. **Results.** On the 10th day, 51 children had the correct position of the upper eyelid, in both eyes it became symmetrical. The palpebral fold was well contoured, it also

became symmetrical in both eyes. The excursion of the upper eyelids in this group of children corresponded to that in paired eyes. In two children, the width of the palpebral fissure in the operated eyes turned out to be 1–2 mm less than in the healthy ones, in one child hyper effect of the operation was noted, he underwent reoperation. After 3 years, the initially achieved effect of the operation was preserved in 52 children (96.3%). **Conclusion.** The use of the technique of surgical resection of the upper eyelid's levator in the treatment of blepharoptosis of various degrees of severity in children showed high clinical efficacy – 96.3% after 3 years of observation.

**Key words:** congenital blepharoptosis in children, ptosis of upper eyelid, dosed resection of upper eyelid's levator

**For citation:** Mazurina O.V., Kolenko O.V., Pshenichnov M.V., Kashura O.I., Sorokin E.L. Effectiveness of dosed surgical resection of upper eyelid's levator in children's congenital blepharoptosis treatment. *Rossiyskaya detskaya oftalmologiya*. 2023;4(44): 5–10.

DOI: <https://doi.org/10.25276/2307-6658-2023-4-5-10>

**Corresponding author:** Olga V. Mazurina, [naukakhvmtk@mail.ru](mailto:naukakhvmtk@mail.ru)

## АКТУАЛЬНОСТЬ

Врожденные аномалии органа зрения являются одними из частых офтальмологических состояний у детей. Среди подобных врожденных дефектов одно из ведущих мест занимает блефароптоз. Опущение верхнего века, даже частичное, является значительным фактором, препятствующим нормальному функциональному развитию органа зрения. Кроме того, это серьезный косметический дефект [1–4].

В структуре врожденного блефароптоза наиболее часто встречается простой врожденный птоз, который связан с поражением либо недоразвитием мышцы, поднимающей верхнее веко. Пациентов с блефароптозом характеризует типичный внешний вид: непривычно поднятая бровь на стороне поражения, запрокинутая голова, измененная осанка.

В большинстве случаев врожденный птоз сочетается с другими аномалиями органа зрения, такими как косоглазие, амблиопия, анизометропия. Как правило, он может быть одно- или двусторонним [3, 4].

Подвижность верхнего века при птозе может быть снижена или полностью отсутствовать. Опущенное в той или иной мере верхнее веко, прикрывая зрачок, механически затрудняет зрительный акт. В тяжелых случаях у детей развивается вынужденное компенсаторное положение: голова приподнята, брови приподняты, лоб наморщен.

Птоз верхнего века у детей препятствует нормальному развитию зрительного анализатора, способствуя развитию амблиопии («ленивый» глаз) и косоглазия, сужению полей зрения.

Согласно клинической классификации блефароптоза [5], выделяют легкую степень (1–2 мм, подвижность верхнего века – 9–17 мм); среднюю степень (3–4 мм, подвижность верхнего века – 5–8 мм);

тяжелую степень (5–7 мм, подвижность верхнего века менее 4 мм).

В зависимости от выраженности птоза века отмечается та или иная степень нарушения зрения [1, 2, 6].

Среди других клинических проявлений птоза следует отметить: раздражение глаз, их утомляемость из-за постоянного мышечного напряжения, поскольку закрытый веком глаз мешает зрительной работе. Может также появляться чувство двоения. Если птоз сопровождается невозможностью полного смыкания век, то к описанной симптоматике добавляется синдром «сухого глаза», формирующий хронические конъюнктивиты и кератиты.

При редких формах птоза могут быть и другие симптомы. Например, как известно, при синдроме Маркуса – Гунна птоз исчезает при открытии рта, крепком сжатии челюстей [7].

В отсутствие лечения блефароптоза, у детей развиваются обскурационная амблиопия, другие нарушения зрения. Не следует также забывать и о психологическом дискомфорте у детей и подростков из-за данного состояния. Остальные потенциальные осложнения связаны не столько с самим птозом, сколько с сопутствующей патологией, на фоне которой он возник.

Несмотря на то что на сегодняшний день существует более 100 различных видов оперативных методик устранения блефароптоза, тем не менее у разных авторов их эффективность весьма варьирует. При этом отмечается высокая частота гипозффекта операций: от 17 до 40% [2–4].

Среди общей совокупности методик хирургического устранения блефароптоза наиболее часто используется методика по Блашковичу, а также подвешивающиеся методики с использованием имплантационных нитей [2].

Применение данных методик требует использования имплантационных материалов (мерсиленовая сетка, силиконовые, полипропиленовые нити, ауто-аллосухожильные подвески, проленовая и полипропиленовая сетка) [8]. Недостатком данных методик является риск отторжения имплантатов с последующей угрозой гнойно-воспалительных осложнений и формированием пролежней и свищевых ходов в отдаленном послеоперационном периоде [4, 7, 9, 10].

С учетом этого, более физиологичным, эстетически оправданным и безопасным методом считается методика резекции леватора верхнего века [11, 12]. Ее преимущество в том, что она сводит к минимуму такие осложнения, как инфицирование операционной раны, воспалительный отек тканей верхнего века, прорезание швов, лагофтальм [9, 13, 14].

Одним из основных составляющих элементов комплекса леватора является поперечная связка верхнего века (связка Уитналла). Ее поверхностная часть, покрывающая мышцу сверху, позади апоневроза уплотняется, формируя тяж связки, который простирается в поперечном направлении. Пересекая орбиту, он доходит до ее стенок с обеих сторон. С медиальной стороны основным местом прикрепления данной связки являются блоковая фасция и сухожилие верхней прямой мышцы. С латеральной стороны связочный тяж соединен со стромой слезной железы.

Методика полного пересечения боковых рогов апоневроза и связки Уитналла из-за утраты поддержки леватора не получила широкого распространения [2].

В этом плане, по мнению целого ряда авторов, более целесообразной является методика дозированной резекции леватора верхнего века [2, 3, 13, 14].

В нашей клинике накоплен определенный опыт применения данной методики при хирургическом исправлении блефароптоза у детей.

Ввиду недостаточности публикаций об эффективности дозированной резекции леватора верхнего века мы решили осуществить ее анализ на собственном клиническом материале.

### ЦЕЛЬ

Анализ клинической эффективности дозированной резекции леватора верхнего века при блефароптозе у детей

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Под клиническим наблюдением находились 54 ребенка с врожденным блефароптозом (54 глаза). Возраст пациентов варьировал от 4 до 14 лет. Среди них было 36 мальчиков, 18 девочек. Во всех случаях блефароптоз был односторонним (рис. 1).



Рис. 1. Птоз 2-й степени левого глаза, исходное состояние до операции (MRD1 0)

Fig. 1. Ptosis of the 2nd degree of the left eye, initial condition before surgery (MRD1 0)

Критерием исключения являлось наличие нейрогенного генеза птоза верхнего века (синдром Маркуса – Гунна, пальпебральный синдром, миастения).

Согласно клинической классификации степеней блефароптоза по В.В. Атаманову [25], в 7 глазах имела место его легкая степень, в 18 глазах – средняя, в 29 глазах – тяжелая.

У 47 детей блефароптоз осложнялся обструктивной амблиопией (87%). У 5 детей имела ее высокая степень, у 27 детей – средняя, у 15 детей – слабая степень.

В связи с наличием птоза у 31 ребенка (57%) сформировалась «поза звездочета», что обеспечивало 28 детям достаточно высокую остроту зрения (от 0,5 до 1,0).

У 21 ребенка блефароптоз сочетался со сходящимся содружественным монолатеральным косоглазием. Угол девиации варьировал от  $+10^\circ$  до  $+25^\circ$  по Гиршбергу.

Среди вероятных факторов, способствовавших возникновению врожденного птоза и косоглазия, имели место: патология беременности матерей (17 детей, 31%); инфекционные заболевания матери в период беременности (11 детей, 20%); родовая травма (14 детей, 26%); иные причины (12 детей, 22%).

Всем пациентам проводилось комплексное офтальмологическое обследование. Оно включало визометрию, офтальмоскопию, биомикроскопию, определение угла косоглазия по Гиршбергу, подвижности глазных яблок по восьми меридианам.

Величина птоза определялась путем измерения дистанции от светового рефлекса роговицы до края века – MRD (Marginal reflex distance). Оценивались также степень подвижности верхнего века, высота пальпебральной складки. Данные исследования осуществлялись с помощью арифметической линейки (в мм).



**Рис. 2.** Первые сутки после операции. Положение верхнего века правильное, пальпебральная складка сформирована, легкий отек тканей в зоне хирургического вмешательства (MRD +1). Произведена резекция леватора на 15 мм

**Fig. 2.** 1st day after surgery. The position of the upper eyelid is correct, the palpebral fold is formed, there is slight tissue edema in the area of surgical intervention (MRD +1). The levator was resected by 15 mm

Во всех случаях имел место положительный феномен Белла (рефлекторное движение вверх глазного яблока при смыкании век или моргании).

Всем пациентам выполнялась методика хирургической резекции леватора верхнего века с сохранением связки Уитналла. После двукратной обработки операционного поля 0,5% спиртовым раствором хлоргексидина производился линейный разрез кожи лезвием по орбито-пальпебральной складке (в 5,0 мм от ресничного края века). Тупым путем деликатно раздвигались волокна круговой мышцы, затем вскрывалась тарзо-орбитальная фасция, осуществлялся доступ к леватору и тарзальной пластинке. Леватор выделялся, фиксировался хирургическим зажимом у места его прикрепления к тарзальной пластинке. Затем он отсекался от места прикрепления. Отступив на 5–18 мм от места прикрепления мышцы, в зависимости от степениптоза, через леватор проводили три П-образных шва с их последующей фиксацией к тарзальной пластинке. В качестве шовного материала использовали проксил 6:00. Затем проводили резекцию леватора. На кожу с захватом подлежащих тканей накладывали два узловых шва (шелк 8:00) с формированием орбито-пальпебральной складки в области наружного и внутреннего углов глаза. На края кожной раны накладывали непрерывный внутрикожный шов, подтянутый до адекватного соприкосновения ее краев.

Все вмешательства выполняли под общей ингаляционной анестезией (севоран).

Все операции прошли запланированно, без осложнений. Длительность операций варьировала от 30 до 40 мин.

В послеоперационном периоде пациентам назначали инстилляцию антисептика, проводили обработку швов раствором антисептика. На 10-е сутки с кожи верхнего века удаляли швы.

Критериями оценки эффективности хирургии являлись: достижение симметричности положения верхнего века, полное смыкание глазной щели, симметричность пальпебральной складки парных глаз, симметричность ширины глазной щели относительно парного глаза; симметричность позиции верхнего века относительно зрачка, в сравнении с парным глазом, экскурсия верхнего века.

Динамический мониторинг пациентов выполняли на 10-е сутки, через 12 месяцев, 3 года.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

На следующие сутки после операции у всех детей сохранялся умеренный отек верхнего века, самостоятельно купирувавшийся в течение первых 2–3 суток (рис. 2).

На 10-е сутки у 51 ребенка имело место правильное положение верхнего века, на обоих глазах оно стало симметричным, хорошо контурировалась пальпебральная складка, которая приобрела симметричность на обоих глазах. Экскурсия верхних век у этой группы детей соответствовала аналогичной на парных глазах.

У двоих детей 9-летнего возраста ширина глазной щели на оперированных глазах оказалась на 1–2 мм меньше, чем на здоровых, хотя и сформировалась пальпебральная складка. Экскурсия верхнего века у них на 1,0 мм отставала от парного глаза. Еще у одного ребенка (8 лет) отмечен гиперэффект операции: ретракция века составила 3 мм, оставался лагофтальм. Ввиду этого ему была выполнена повторная рецессия леватора, которая полностью устранила асимметрию ширины глазных щелей при осмотре спустя 7 дней.

Через 12 месяцев у всех пациентов сохранялся первоначально достигнутый хороший косметический и функциональный результат: полная симметрия пальпебральной складки, правильное положение верхнего века, ни у одного ребенка не наблюдался лагофтальм. Ширина глазной щели у двоих пациентов на оперированных глазах оказалась на 1–2 мм уже, чем на парных, хотя экскурсия верхних век соответствовала парным глазам.

В связи с повышением остроты зрения после выполнения операции у 17 детей уменьшился угол девиации косящих глаз. Ни у одного ребенка не сохранилась вынужденная «поза звездочета».

Спустя 3 года первоначально достигнутый эффект операции сохранялся у 52 детей (96,3%). Глазные щели у них были симметричными, положение век – правильным, отсутствовал лагофтальм, сохранялись симметрия пальпебральной складки, полная экскурсия верхнего века. У двоих детей имелись небольшой лагофтальм в пределах нормы (1–2 мм). Ни в одном случае не наблюдались кератопатические явления.

Выбор метода хирургического лечения врожденного птоза является непростой задачей для хирурга. В первую очередь, он должен основываться на патогенетических принципах, а именно на функции леватора и степени опущения верхнего века.

В литературе описано множество методик исправления врожденного птоза, среди которых представлена и резекция леватора верхнего века. Но при этом эффективность данной методики описана лишь в ограниченных публикациях [2, 3]. Это затрудняет применение данной методики в клинической практике.

В этой связи, проведенное нами динамическое исследование большой когорты детей с птозом верхнего века, прооперированных по методике дозированной резекции леватора верхнего века, показало ее высокую клиническую эффективность. При сроках наблюдения до 3 лет анатомический, функциональный и косметический результаты сохранялись у подавляющего большинства детей (52 ребенка, 96,3%) [15–17].

### ВЫВОДЫ

Применение методики дозированной хирургической резекции леватора верхнего века при лечении блефароптоза различных степеней тяжести у детей показало высокую непосредственную клиническую эффективность, на 10-е сутки составившую 96,3%. Она выражалась в полном устранении птоза, достижении симметричности положения век парных глаз.

В отдаленные сроки наблюдения (3 года) первоначально достигнутые высокие функциональный и косметический эффекты сохранялись у всех прооперированных детей (96,3%).

Согласно полученным данным, методика дозированной резекции леватора верхнего века при устранении птоза верхнего века является достаточно эффективной и доступной в техническом исполнении.

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Груша Я.О., Фисенко Н.В., Блинова И.В. Блефароптоз: диагностические тесты. Вестник офтальмологии. 2016;(3): 1–2. [Grusha YaO, Fisenko NV, Blinova IV. Blepharoptosis: diagnostic tests. Vestnik oftalmologii. 2016;(3): 1–2. (In Russ.)]
2. Иволгина И.В., Фабрикантов О.Л. Птоз верхнего века. Хирургическое лечение. Выбор метода операции. Современные технологии в офтальмологии. 2017;(3): 212–214. [Ivolgina IV, Fabrikantov OL. Ptoz verkhnego veka. Khirurgicheskoe lechenie. Vybora metoda operatsii. Modern technologies in ophthalmology. 2017;(3): 212–214. (In Russ.)]
3. Катаев М.Г. Врожденный птоз верхнего века: классическая резекция леватора и нестандартные решения. Детская офтальмология: итоги и перспективы: материалы научно-практической конференции по детской офтальмологии. Москва; 2006: 316. [Kataev MG. Vrozhdennyi ptoz verkhnego veka: klassicheskaya rezektsiya levatora i nestandartnye resheniya. Detskaya oftal'mologiya: itogi i perspektivy: materialy nauchno-prakticheskoi konferentsii po detskoj oftal'mologii. Moscow; 2006: 316. (In Russ.)]
4. Катаев М.Г. Офтальмопластика в детском возрасте. Вестник офтальмологии. 2006;(2): 13–17. [Kataev MG. Childhood ophthalmoplasty. Vestnik oftalmologii. 2006;(2): 13–17. (In Russ.)]
5. Атаманов В.В., Головацкий Р.Р. Способ леваторотомии для устранения птоза верхнего века средней и тяжелой степени. Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. 2004;1: 90. [Atamanov VV, Golovatskii RR. Sposob levatorotomii dlya ustraneniya ptoza verkhnego veka srednei i tyazheloi stepeni. Byulleten' Sibirskogo otdeleniya Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk. 2004;1: 90. (In Russ.)]
6. Хриненко В.П. Особенности хирургического лечения осложненных форм врожденных птозов. Тезисы докладов 111 Всесоюзной конференции по актуальным вопросам детской офтальмологии. Суздаль; 1989: 341–342. [Khrynenko VP. Osobennosti khirurgicheskogo lecheniya oslozhnennykh form vrozhdennykh ptozov. Tezisy dokladov 111 Vsesoyuznoi konferentsii po aktual'nym voprosam detskoj oftal'mologii. Suzdal'; 1989: 341–342. (In Russ.)]
7. Дубко Д.А., Сорокин Е.Л., Коленко О.В. Анализ эффективности хирургического лечения птоза верхнего века средней и тяжелой степени при синдроме Маркуса Гунна. Современные технологии в офтальмологии. 2020;2(33): 141–145. [Dubko DA, Sorokin EL, Kolenko OV. Analysis effectiveness of surgical treatment of Marcus Gunn jaw-winking ptosis moderate and severe degrees. Modern Technologies in Ophthalmology. 2020;33(2): 141–145. (In Russ.)] doi: 10.25276/2312-4911-2020-1-141-145
8. Катаев М.Г., Бирюкова Ю.Е. Исходы операций подвешивающего типа при птозе верхнего века с использованием различных материалов. Современные технологии в офтальмологии. 2016;3: 105–107. [Kataev MG, Biryukova YuE. Iskhody operatsii podveshivayushchego tipa pri ptoze verkhnego veka s ispol'zovaniem razlichnykh materialov. Modern Technologies in Ophthalmology. 2016;3: 105–107. (In Russ.)]
9. Ben Simon GJ, Macedo AA, Wang DY. Frontalissuspension for upper eyelid ptosis: evaluation of different surgical designs and suture material. American journal of ophthalmology. 2005;140(5): 877–885. doi: 10.1016/j.ajo.2005.05.031
10. Bowyer JD, Sullivan TJ. Management of Marcus Gunn jaw winking synkinesis. Ophthalm Plast Reconstr Surg. 2004;20(2): 92–98. doi: 10.1097/01.iop.0000115595.20838.f4
11. Индейкин Е.Н. К технике устранения блефароптоза с использованием силиконовых нитей. Пластическая хирургия орбиты и глазное протезирование: сборник научных работ. Москва; 1981: 34–36. [Indeikin EN. K tekhnike ustraneniya blefaroptoza s ispol'zovaniem silikonovykh nitei. Plasticheskaya khirurgiya orbity i glaznoe protezirovaniye: sbornik nauchnykh rabot. Moscow; 1981: 34–36. (In Russ.)]
12. Dray JP, Leibovitch J. Congenital ptosis and amblyopia: a retrospective study of 130 cases. Pediatric Ophthalmol Strabismus. 2002;39(4): 222–225. doi: 10.3928/0191-3913-20020701-10

13. Waller R. Evaluation and management of the ptosis patient. In: McCord CD, Jr., ed. Oculoplastic Surgery. New York: Raven Press; 1981: 325.
14. Kersten RC, Bernardini FP, Khouri L, Moin M, Roumeliotis AA, Kulwin DR. Unilateral frontalis sling for the surgical correction of unilateral poor-function ptosis. Ophthalmic Plast Reconstr Surg. 2005;21(6): 412–416. doi: 10.1097/01.iop.0000180068.17344.80.
15. Иволгина И.В. Хирургическое лечение птоза верхнего века. Выбор метода операции. Вестник Тамбовского университета. 2016;21(6): 2259–2263. [Ivolgina IV. Surgical treatment of the blepharoptosis. The operation method choice. Vestnik Tambovskogo universiteta. 2016;21(6): 2259–2263. (In Russ.)] doi: 10.20310/1810-0198-2016-21-6-2259-2263
16. Андреев Е.А. Развитие резекции леватора верхнего века при хирургическом лечении блефароптоза. Автореферат дис. ... канд. мед. наук. Екатеринбург; 2012. [Andreev EA. Razvitie rezeksii levatora verkhnego века pri khirurgicheskom lechenii blefaroptoza. Avtoreferat dis. ... kandidata med. nauk. Ekaterinburg; 2012. (In Russ.)]
17. Бабаджанова Л.Д., Мавлянов М.Ш., Кадилова М.А. Эффективность резекции леватора при хирургической коррекции птоза верхнего века у детей. Молодой ученый. 2017;50(84): 116–119. [Babadzhanova LD, Mavlyanov MSh, Kadirova MA. Ehffektivnost' rezeksii levatora pri khirurgicheskoi korrektsii ptoza verkhnego века u detei. Molodoi uchenyi. 2017;50(84): 116–119. (In Russ.)]

#### Информация об авторах

**Ольга Викторовна Мазурина**, врач-офтальмолог детского офтальмологического отделения, naukakhvmtk@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9584-3120>

**Олег Владимирович Коленко**, д.м.н., директор, профессор кафедры общей и клинической хирургии, заведующий кафедрой офтальмологии, naukakhvmtk@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7501-5571>

**Максим Валерьевич Пшеничников**, к.м.н., заместитель директора по медицинской части, naukakhvmtk@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4879-1900>

**Ольга Ивановна Кашура**, заведующая детским офтальмологическим отделением, врач-офтальмолог, naukakhvmtk@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1604-1742>

**Евгений Леонидович Сорокин**, д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе, профессор кафедры общей и клинической хирургии, naukakhvmtk@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2028-1140>

#### Information about the authors

**Olga V. Mazurina**, Ophthalmologist, naukakhvmtk@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9584-3120>

**Oleg V. Kolenko**, Doctor of Medical Science, Director General, Professor, Head of the Ophthalmology Department, naukakhvmtk@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7501-5571>

**Maxim V. Pshenichnov**, PhD in Medicine, Deputy Head for Clinical Work, naukakhvmtk@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4879-1900>

**Olga I. Kashura**, Chief of the Pediatric Ophthalmology Department, Ophthalmologist, naukakhvmtk@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1604-1742>

**Evgenii L. Sorokin**, Doctor of Medical Science, Professor, Deputy Head for Scientific Work, Professor, naukakhvmtk@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2028-1140>

#### Вклад авторов в работу:

**О.В. Мазурина**: сбор, анализ и обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста.

**О.В. Коленко**: существенный вклад в концепцию и дизайн работы, окончательное утверждение версии, подлежащей публикации.

**М.В. Пшеничников**: существенный вклад в концепцию и дизайн работы, редактирование.

**О.И. Кашура**: сбор, анализ и обработка материала, написание текста.

**Е.А. Сорокин**: существенный вклад в концепцию и дизайн работы, написание текста, редактирование, окончательное утверждение версии, подлежащей публикации.

#### Author's contribution:

**O.V. Mazurina**: collection, analysis and processing of the material, statistical processing of data, writing the text.

**O.V. Kolenko**: significant contribution to the concept and design of the work, final approval of the version to be published.

**M.V. Pshenichnov**: significant contribution to the concept and design of the work, editing.

**O.I. Kashura**: collection, analysis and processing of the material, writing the text.

**E.L. Sorokin**: significant contribution to the concept and design of the work, writing the text, editing, final approval of the version to be published.

**Финансирование**: Авторы не получали конкретный грант на это исследование от какого-либо финансирующего агентства в государственном, коммерческом и некоммерческом секторе.

**Авторство**: Все авторы подтверждают, что они соответствуют действующим критериям авторства ICMJE.

**Согласие пациента на публикацию**: Письменного согласия на публикацию этого материала получено не было. Он не содержит никакой личной идентифицирующей информации.

**Конфликт интересов**: Отсутствует.

**Funding**: The authors have not declared a specific grant for this research from any funding agency in the public, commercial, or non-profit sector.

**Authorship**: All authors confirm that they meet the current ICMJE authorship criteria.

**Patient consent for publication**: No written consent was obtained for the publication of this material. It does not contain any personally identifying information.

**Conflict of interest**: There is no conflict of interest.

Поступила: 28.08.2023  
Переработана: 12.11.2023  
Принята к печати: 15.12.2023

Originally received: 28.08.2023  
Final revision: 12.11.2023  
Accepted: 15.12.2023

Научная статья

УДК 617.764.1-08

DOI: <https://doi.org/10.25276/2307-6658-2023-4-11-22>

## Протеомный профиль слезы в диагностике поражения глаз при ревматических заболеваниях у детей

В.Г. Часнык<sup>1</sup>, А.В. Кононов<sup>1, 2</sup>, В.В. Бржеский<sup>1</sup>, Е.В. Гайдар<sup>1</sup>, О.В. Калашникова<sup>1</sup>, Т. Аммосова<sup>3, 4</sup>, А. Хайнес<sup>5</sup>, М.Ф. Дубко<sup>1</sup>, М.М. Костик<sup>1</sup>, Т.Н. Никитина<sup>1</sup>, В.В. Масалова<sup>1</sup>, Л.С. Снегирева<sup>1</sup>, Ю. Обухов<sup>3</sup>, К. Лин<sup>3</sup>, С. Нехай<sup>3, 4</sup>, Н.Е. Коконова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup>Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

<sup>3</sup>Центр серповидноклеточной анемии, Университет Говарда, Вашингтон, США

<sup>4</sup>Департамент медицины, Университет Говарда, Вашингтон, США

<sup>5</sup>Центр хирургической и терапевтической офтальмологической помощи, США

### РЕФЕРАТ

**Цель.** Оценка протеомного профиля слезы детей с увеитом, ассоциированным с ювенильным идиопатическим артритом, применительно к поиску патогномичных для данной патологии маркеров. **Материал и методы.** В исследование включены 29 детей в возрасте от 2 до 17 лет. У 17 пациентов зафиксирован активный увеит, ассоциированный с ювенильным идиопатическим артритом, у 2 — ювенильный идиопатический артрит без увеита, у 3 — системный васкулит, у 4 — идиопатический увеит; 3 были здоровыми детьми. Проведена оценка качественного и количественного состава белков в слезе у детей из представленных групп. **Результаты.** Проведенное исследование

показало возможность ранней диагностики увеита, ассоциированного с ювенильным идиопатическим артритом, с использованием протеомного профиля слезы. Лактотрансферрин является одним из ключевых протеинов, позволяющих произвести эту идентификацию. Его можно считать наиболее вероятным биомаркером, благодаря которому возможно распознать этиологию увеита еще до появления клинических симптомов поражения суставов. Это позволит начать адекватную терапию, которая может спасти маленьких пациентов от глубокой инвалидизации в будущем.

**Ключевые слова:** ранняя диагностика увеита, биомаркеры слезы, протеомный профиль, ювенильный идиопатический артрит

**Для цитирования:** Часнык В.Г., Кононов А.В., Бржеский В.В., Гайдар Е.В., Калашникова О.В., Аммосова Т., Хайнес А., Дубко М.Ф., Костик М.М., Никитина Т.Н., Масалова В.В., Снегирева Л.С., Обухов Ю., Лин К., Нехай С., Коконова Н.Е. Протеомный профиль слезы в диагностике поражения глаз при ревматических заболеваниях у детей. Российская детская офтальмология. 2023;4(44): 11–22. DOI: <https://doi.org/10.25276/2307-6658-2023-4-11-22>

**Автор, ответственный за переписку:** Надежда Евгеньевна Коконова, [nali-6@yandex.ru](mailto:nali-6@yandex.ru)

### ABSTRACT

Original article

#### Proteomic tears profile in the diagnosis of eye damage in children with rheumatic diseases

V.G. Chasnyk<sup>1</sup>, A.V. Kononov<sup>1, 2</sup>, V.V. Brzheskij<sup>1</sup>, E.V. Gajdar<sup>1</sup>, O.V. Kalashnikova<sup>1</sup>, T. Ammosova<sup>3, 4</sup>, A. Hajnes<sup>5</sup>, M.F. Dubko<sup>1</sup>, M.M. Kostik<sup>1</sup>, T.N. Nikitina<sup>1</sup>, V.V. Masalova<sup>1</sup>, L.S. Snegireva<sup>1</sup>, Yu. Obuhov<sup>3</sup>, K. Lin<sup>3</sup>, S. Nekhaj<sup>3, 4</sup>, N.E. Kononova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

<sup>2</sup>North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russian Federation

<sup>3</sup>Howard University Hospital Center for Sickle Cell Disease, Washington, United States

<sup>4</sup>Department of Medicine, Howard University, Washington, United States

<sup>5</sup>Eye Care Physicians and Surgeons, United States

**Purpose.** Evaluation of the proteomic tears profile in children with uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis in relation to the search for pathognomonic markers of this pathology.

**Material and methods.** The study included 29 children aged 2 to

17 years. 17 patients had active uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis, 2 — juvenile idiopathic arthritis without uveitis, 3 — systemic vasculitis, 4 — idiopathic uveitis, 3 — healthy children. The evaluation of the qualitative and

quantitative composition of proteins in tears in children from the presented groups was carried out. **Results.** The study showed the possibility of early diagnosis of uveitis, associated with juvenile idiopathic arthritis, using the proteomic profile of tears. Lactotransferin is one of the key proteins that allows its identification. It can be considered the most likely biomarker

thanks to which it is possible to recognize the etiology of uveitis even before the appearance of clinical symptoms of joint damage. This will allow us to start adequate therapy, which can save young patients from deep disability in the future.

**Key words:** *early diagnosis of uveitis, biomarkers of tears, proteomic profile, juvenile idiopathic arthritis*

**For citation:** Chasnyk V.G., Kononov A.V., Brzheskij V.V., Gajdar E.V., Kalashnikova O.V., Ammosova T., Hajnes A., Dubko M.F., Kostik M.M., Nikitina T.N., Masalova V.V., Snegireva L.S., Obuhov Yu., Lin K., Nekhaj S., Kononova N.E. Proteomic tears profile in the diagnosis of eye damage in children with rheumatic diseases. *Rossiyskaya detskaya oftalmologiya*. 2023;4(44): 11–22. DOI: <https://doi.org/10.25276/2307-6658-2023-4-11-22>

**Corresponding author:** Nadezhda E. Kononova, nali-6@yandex.ru. <https://orcid.org/0000-0002-2145-1762>

## АКТУАЛЬНОСТЬ

**Ю**венильный идиопатический артрит (ЮИА) является наиболее распространенным ревматическим заболеванием у детей, а увеит – наиболее разрушительным его внесуставным проявлением [1–5]. Раннее распознавание увеита, ассоциированного с ЮИА, позволяет своевременно корректировать терапию, в том числе использовать генно-инженерные биологические препараты. В связи с высокой стоимостью, их назначению традиционно предшествует декретированная процедура верификации диагноза. Одним из путей решения этой проблемы является поиск маркеров ЮИА-ассоциированного увеита при общеизвестном отсутствии надежных маркеров самого ЮИА в случае отсутствия суставного синдрома.

В последние годы исследование протеома слезы вызывает все больший интерес [1–5]. Продолжаются поиски биомаркеров в слезе, которые могли бы свидетельствовать о развитии увеита, ассоциированного с ЮИА, еще на ранних стадиях [6–11].

## ЦЕЛЬ

Оценка протеомного профиля слезы детей с увеитом, ассоциированным с ЮИА, применительно к поиску патогномичных для данной патологии маркеров.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование включено 29 детей: 18 мальчиков и 11 девочек. Все они являлись пациентами педиатрического отделения № 3 и офтальмологического отделения Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета. Перечень нозологических форм, диагностированных у обследованных, представлен в *таблице 1*. На проведение исследования получено одобрение этического комитета Санкт-Петербургского государ-

ственного педиатрического медицинского университета.

Забор слезы осуществляли из слезного озера с помощью полоски фильтровальной бумаги без стимуляции рефлекторного слезоотделения. Высушенная при комнатной температуре слеза хранилась в стерильном герметично закрытом пакете до 3 месяцев в холодильнике при температуре 4,0–6,0 °С.

Определение белков в слезе проводилось масс-спектрометром LTQ Orbitrap XL (Thermo Fischer Scientific, США). Полученные протеины были идентифицированы с использованием пакета SEQUEST приложения Proteom Discoverer v1.2 (Thermo Scientific) и базы данных белков Swiss-Prot, версия 2015\_12.

Количественная оценка была проведена с использованием программы SIEVE, версия 2.1 (Thermo Scientific, США). Ионы идентифицировали с помощью анализатора Proteome Discoverer, после чего с целью минимизации вариабельности состава слезы, из-за возможной активации лагримального рефлекса при ее заборе, все количественные оценки проводили после нормализации по альбумину.

Данные, содержащие нормализованные по альбумину количественные соотношения протеинов, экспортировали из SIEVE в виде Excel-файла, который загружали для обработки в пакет IPA (Ingenuity Pathway Analysis).

IPA фильтровал и сортировал эти данные с учетом внеклеточного и внутриклеточного происхождения выделенных протеинов. Внеклеточные белки отбирались и сортировались по уровню значения доверительной вероятности (p). Затем по генетико-белковым идентификационным номерам производили поиск связей выявленных белковых кластеров с уже известными биологическими феноменами.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Вопреки ожиданиям, тандемная масс-спектрометрия позволила идентифицировать более 3000 протеинов в слезе. Из них, с учетом известных

Таблица 1

Распределение обследованных детей по нозологическим формам

Table 1

Distribution of examined children by nosological forms

Нозологическая форма Nosological forms	Количество обследованных Number of examined			Средний возраст, лет Average age, years	Длительность заболевания, месяцы Duration of the disease, months
	мальчики boys	девочки girls	всего in total	диапазон range	диапазон range
ЮИА, хронический передний увеит 2+ – 3+ JA, chronic anterior uveitis 2+ – 3+	9	8	17	13 (2–16)	6–120
ЮИА без увеита JA without uveitis	2	0	2	14–17	18–33
Системный васкулит Systemic vasculitis	2	1	3	10–17	3–36
Идиопатический увеит Idiopathic uveitis	2	2	4	5–9	0–1
Здоровые дети Healthy children	3	0	3	9–11	–

звеньев патогенеза ревматических заболеваний, 235 протеинов с молекулярным весом 4,7–466 kDa были идентифицированы как кандидаты на маркеры развития патологического процесса на ранних стадиях поражения глаз.

Протеомный спектр слезы содержит ряд ревматоидных факторов: RF-ET12 (МВ=10,5 kDa, RF-IP14 (МВ=10,5 kDa), RF-IP24 (МВ=10,8 kDa), а также некоторые цитокины и  $\alpha$ -цепи рецепторов Т-клеток. Также он включает фрагменты А49 антител, ингибирующих белок CD40 (МВ=25,6 kDa), входящий в суперсемью TNF-рецепторов, предшественник липокалина-1, ассоциированный с иммунным ответом и синтезом простагландина (МВ=19,2 kDa). В интересующей части спектра определяются Fab-фрагменты легких цепей антител к TNF- $\alpha$  (МВ=23,5 kDa), регуляторная субъединица 15В фосфатазы (МВ=79,1 kDa), играющие существенную роль в созревании клеток, апоптозе и управлении работой мембранных рецепторов и каналов, а также белок DMBT/8kb.2 (МВ=260,4 kDa), участвующий во взаимодействии опухолевых клеток и иммунной системы.

Поиск связи паттерна протеомного профиля слезы с увеитом оказался затруднен очень большим количеством выявленных белков-кандидатов. В связи с этим, с целью оценки реальной возможности дифференцировки по протеомному профилю слезы детей с увеитом от детей без признаков увеита в структуре ревматического заболевания был применен метод главных компонент (principal component

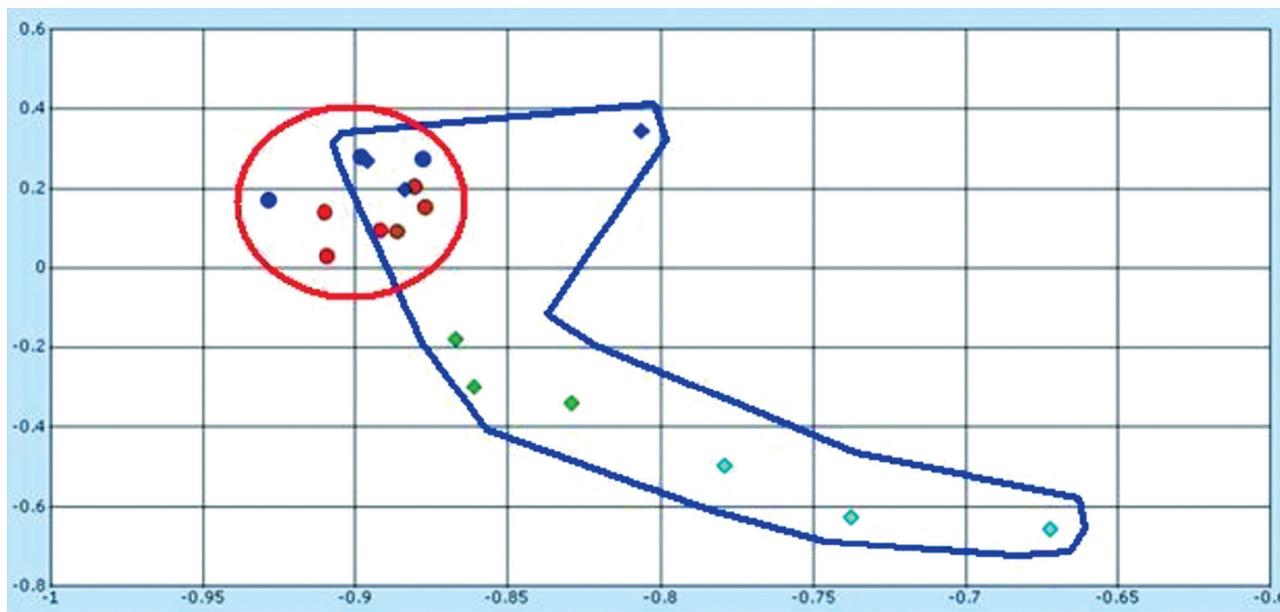
analysis, PCA). В качестве исходных данных в программу было загружено более 3000 протеинов, их концентрация, наличие или отсутствие увеита, его активность, имеющиеся ревматологические заболевания детей. При проведении статистического анализа программа самостоятельно генерирует главные компоненты при распределении пациентов. В зависимости от сложности задачи результаты представляются в двумерном или трехмерном пространстве.

Результаты сравнения протеома слезы у детей с увеитом в структуре системного васкулита и у детей с системным васкулитом без увеита, а также у детей с васкулитом в структуре ЮИА и у детей, не имеющих увеита (здоровые и дети с ЮИА без увеита), представлены на *рисунках 1–4*.

В частности, на *рисунке 1* графически в двумерном пространстве представлено распределение пациентов с увеитом в структуре системного васкулита и пациентов с системным васкулитом без увеита. Как видно из графика, в целом расхождение точек значительно, хотя и зона перекрытия достаточно велика.

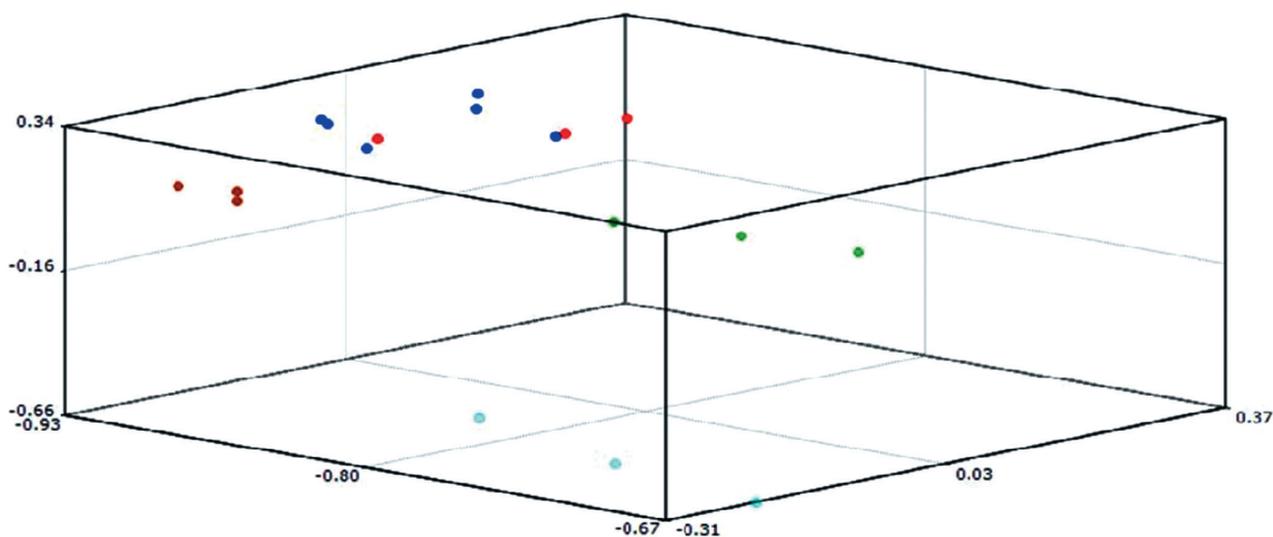
Рассмотрение того же распределения, но в трехмерном пространстве, иллюстрирует различие по содержанию протеинов в слезе более убедительно у детей с активным увеитом и без него в структуре системного васкулита (*рис. 2*).

В случае с увеитом, ассоциированным с ЮИА, зона перекрытия еще больше (*рис. 3*), большим представляется и разброс значений в трехмерном пространстве (*рис. 4*).



**Рис. 1.** Распределение пациентов с активным увеитом в структуре системного васкулита (ромбы) и пациентов с системным васкулитом без увеита (круги): метод главных компонент (PCA1 vs PCA2). Красным цветом обведена область значений первых двух компонент для пациентов с системным васкулитом без увеита, синим – область значений для пациентов с увеитом в структуре системного васкулита

**Fig. 1.** Distribution of patients with active uveitis in the structure of systemic vasculitis (rhombuses) and patients with systemic vasculitis without uveitis (circles): the principal component method (PCA1 vs PCA2). The area of values of the first two components for patients with systemic vasculitis without uveitis is outlined in red, the area of values for patients with uveitis in the structure of systemic vasculitis is outlined in blue

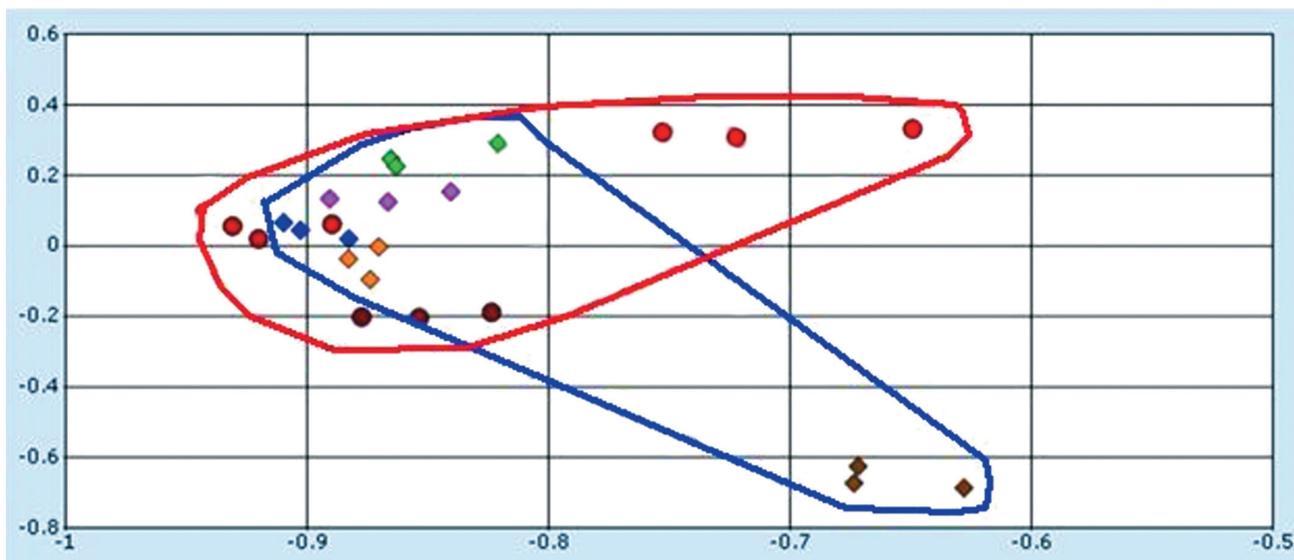


**Рис. 2.** Распределение пациентов с активным увеитом в структуре системного васкулита (голубой, зеленый цвета) и детей с системным васкулитом без увеита (красный, коричневый, синий цвета): метод главных компонент (PCA1 vs PCA2 vs PCA3)

**Fig. 2.** Distribution of patients with active uveitis in the structure of systemic vasculitis (blue, green) and children with systemic vasculitis without uveitis (red, brown, blue): principal component method (PCA1 vs PCA2 vs PCA3)

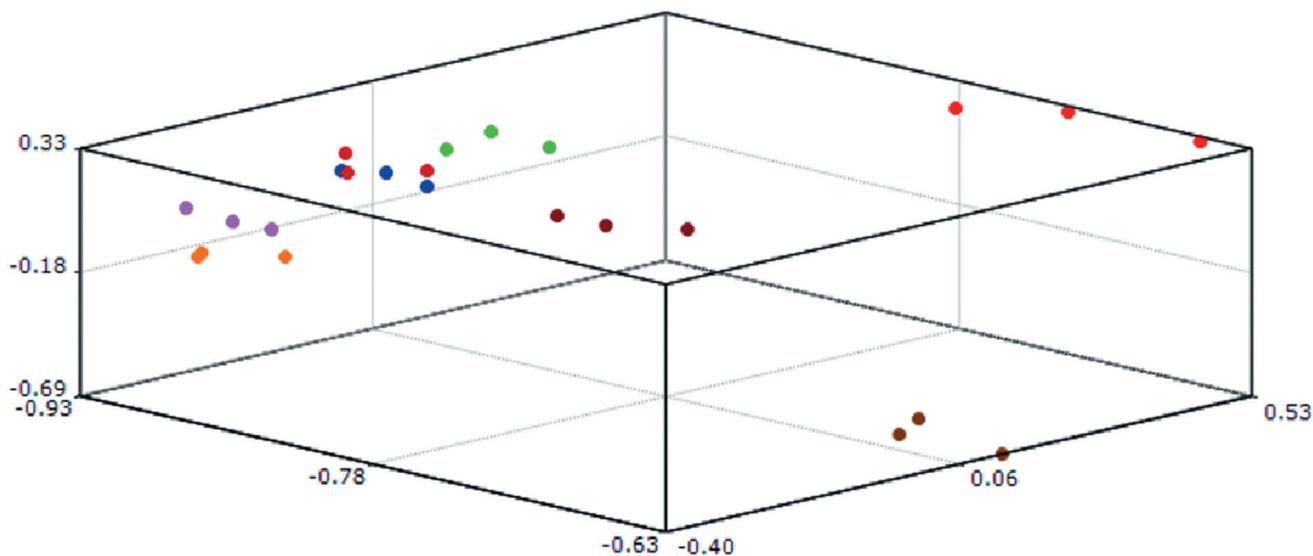
Естественно предположить, что разброс белков по концентрации и содержанию может определяться вариабельностью степени активности увеита. Для

проверки этого предположения был проведен корреляционный анализ значения первых двух компонент и активности увеита, результаты которого пред-



**Рис. 3.** Распределение пациентов с активным увеитом в структуре ЮИА (ромбы) и детей, не имеющих увеита (круги) (метод главных компонент (PCA1 vs PCA2)). Красным цветом обведена область значений первых двух компонент для детей без увеита, синим – область значений для пациентов с увеитом в структуре ювенильного идиопатического артрита

**Fig. 3.** Distribution of patients with active uveitis in the structure of JIA (rhombuses) and children without uveitis (circles) (principal component method (PCA1 vs PCA2)). The area of values of the first two components for children without uveitis is outlined in red, the area of values for patients with uveitis in the structure of juvenile idiopathic arthritis is outlined in blue



**Рис. 4.** Распределение пациентов с активным увеитом в структуре ЮИА (синий, розовый, зеленый, оранжевый и темно-коричневый цвета) и здоровых (красный, темно- и светло-коричневый цвета) детей (метод главных компонент (PCA1 vs PCA2 vs PCA3))

**Fig. 4.** Distribution of patients with active uveitis in the structure of JIA (blue, pink, green, orange, and dark brown colors) and healthy (red, dark and light brown colors) children (method of main components (PCA1 vs PCA2 vs PCA3))

ставлены в *таблицах 2, 3*. Результаты корреляционного анализа, представленные в этих таблицах, убедительно подтверждают наличие существенной

связи значения первых двух компонент с активностью увеита, что вполне объясняет выявленный нами разброс значений.

Таблица 2

**Корреляция Spearman значений первых двух компонент с активностью увеита при системном васкулите**

Table 2

**Spearman correlation of the values of the first two components with the activity of uveitis in systemic vasculitis**

Характеристика Characteristic	Активность увеита Uveitis activity	Компонента 1 Component 1	Компонента 2 Component 2
Активность увеита, баллы Uveitis activity, points	1,00	<b>0,89</b>	<b>0,88</b>
Компонента 1 Component 1	<b>0,89</b>	1,00	<b>0,90</b>
Компонента 2 Component 2	<b>0,88</b>	<b>0,90</b>	1,00

**Примечание.** Выделенные жирным шрифтом значения существенны при  $p < 0,05$ .

**Note.** Bold values are significant at  $p < 0.05$ .

Таблица 3

**Корреляция Spearman значений первых двух компонент с активностью увеита при артритическом варианте ювенильного идиопатического артрита**

Table 3

**Spearman correlation of the values of the first two components with the activity of uveitis in the arthritic variant of juvenile idiopathic arthritis**

Характеристика Characteristic	Активность увеита Uveitis activity	Компонента 1 Component 1	Компонента 2 Component 2
Активность увеита, баллы Uveitis activity, points	1,00	<b>0,78</b>	<b>0,78</b>
Компонента 1 Component 1	<b>0,78</b>	1,00	<b>0,98</b>
Компонента 2 Component 2	<b>0,78</b>	<b>0,98</b>	1,00

**Примечание.** Выделенные жирным шрифтом значения существенны при  $p < 0,05$ .

**Note.** Bold values are significant at  $p < 0.05$ .

Поскольку обнаруженные нами в составе слезы белки-кандидаты в маркеры увеита могли быть ассоциированы не с самим увеитом, а с основным заболеванием, нами было проведено сравнение протеомного профиля слезы у детей с ЮИА без увеита (контроль) и с увеитом, а также у детей с системным васкулитом без увеита (контроль) и с увеитом, соответственно. Некоторые результаты этого сравнения представлены в *таблице 4*.

Анализ представленных в таблице данных свидетельствует о достоверном существенном увеличении некоторых протеинов при наличии увеита в структуре ЮИА и системного васкулита. В частности, у детей с увеитом на фоне ЮИА количество протеи-

на F9 увеличилось в 32,964 раза, протеина LAMA4 – в 30,236 раза, протеина PIP – в 24,952 раза, протеина CST1 – в 23,691 раза. При увеите на фоне системного васкулита количество протеина PRR4 увеличилось в 7,489 раза, протеина LYZ – в 6,477 раза, протеина LACRT – в 5,988 раза, протеина TTC21A – в 5,873 раза, протеина AZGP1 – в 5,579 раза.

При наличии увеита в структуре системного васкулита, в слезе увеличивалась концентрация 20 протеинов, а увеита в структуре ЮИА – 18 протеинов из 31 исследованного. При этом концентрация 7 протеинов (LCN1, PIP, IGHG1, CST1, LYZ, SCGB2A1, ARSK) существенно возрастала при увеите, ассоциированном как с ЮИА, так и с системным васкулитом. Лишь

Таблица 4

Увеличение содержания массы некоторых протеинов в нормализованной по альбумину слезе у детей с увеитом, ассоциированным с ювенильным артритом и системным васкулитом

Table 4

An increase in the mass content of certain proteins in an albumin-normalized tear in children with uveitis associated with juvenile arthritis and systemic vasculitis

Протеин Protein	Кратность увеличения/ уменьшения по сравнению с контролем Multiplicity of increase/decrease compared to the control		Доверительная вероятность Confidence probability		Обозначение Designation	Известная функция Known function
	ЮИА + увеит JIA + uveit	васкулит + увеит vasculitis + uveitis	ЮИА + увеит JIA + uveit	васкулит + увеит vasculitis + uveitis		
Lipocalin 1	14,899	3,471	2,80E-11	2,12E-05	LCN1	Транспортер Transporter
Immunoglobulin kappa constant	–	1,904	–	5,47E-06	IGKC	Прочее Other
Immunoglobulin kappa locus	–	2,321	–	6,88E-03	IGC	Прочее Other
Lactotransferrin	13,493	–1,047	6,71E-07	2,98E-04	LTF	Пептидаза Peptidase
Ladinin 1	–	4,054	–	1,44E-04	LAD1	Прочее Other
Prolactin-induced Protein	24,952	2,486	1,19E-06	7,22E-04	PIP	Пептидаза Peptidase
Laminin, alpha 4	30,236	–	5,48E-05	–	LAMA4	Энзим Enzyme
Joining chain of multimetric IGA and IGM	–	3,182	–	2,62E-04	JCHAIN	Прочее Other
Dynein, axonemal, heavychain 3	8,950	–	9,82E-05	–	DNAH3	Энзим Enzyme
Alpha-2-glycoprotein 1, Zinc-binding	–	5,579	–	2,82E-04	AZGP1	Транспортер Transporter
Cystatin S	11,353	–	4,05E-04	–	CST4	Прочее Other
Ubiquitin specific pepotidase 35	–	4,188	–	2,78E-03	USP35	Пептидаза Peptidase
Lacritin	–	5,988	–	3,15E-03	LACRT	Фактор роста Growth factor
Coagulation factor IX	32,964	–	8,33E-04	–	F9	Пептидаза Peptidase
Fibroblast growth factor 3	8,567	–	1,65E-03	–	FGF3	Фактор роста Growth factor
Immunoglobulin heavy constant gamma 1	2,616	1,839	1,71E-03	6,28E-03	IGHG1	Прочее Other
Immunoglobulin heavy constant alpha 1	–	1,512	–	1,03E-05	IGHA1	Прочее Other
Immunoglobulin heavy constant alpha 2	–	1,219	–	2,24E-04	IGHA2	Прочее Other
Versican	19,297	–	2,26E-03	–	VCAN	Прочее Other

Протеин Protein	Кратность увеличения/ уменьшения по сравнению с контролем Multiplicity of increase/decrease compared to the control		Доверительная вероятность Confidence probability		Обозначение Designation	Известная функция Known function
	ЮИА + увеит JIA + uveit	васкулит + увеит vasculitis + uveitis	ЮИА + увеит JIA + uveit	васкулит + увеит vasculitis + uveitis		
Prolinerich 4 (lacrimal)	–	7,489	–	7,64E-03	PRR4	Прочее Other
BMP binding endothelial regulator	7,951	–	2,74E-03	–	BMPER	Прочее Other
Cystatin S	–	3,229	–	1,54E-05	CST4	Прочее Other
Cystatin SN	23,691	2,308	3,39E-03	6,01E-05	CST1	Прочее Other
Lysocyme	5,845	6,477	3,40E-03	1,65E-03	LYZ	Энзим Enzyme
WAP four – disulfide core domain 1	13,262	–	5,1E-03	–	WFDC1	Прочее Other
Tetratricoprptide repeat domain 21A	–	5,873	–	4,49E-03	TTC21A	Прочее Other
Secretoglobin, family 2A, member 1	3,814	4,808	5,39E-03	3,33E-03	SCGB2A1	Прочее Other
Arylsulfatase family, member K	9,697	4,502	6,76E-03	3,85E-03	ARSK	Энзим Enzyme
Marginal zone B and B1 cell-specific protein	–	4,508		7,88E-03	MZB1	Прочее Other
Neurotrofin 3	11,047	–	1,02E-02	–	NTF3	Фактор роста Growth factor
Hemicentin 2	18,659	–	1,08E-02	–	HMCN2	Прочее Other

концентрация одного протеина – пептидазы lactotransferrin (LTF) – увеличивалась при увеите, ассоциированном с ЮИА, и уменьшалась, хоть и незначительно, при увеите, ассоциированном с системным васкулитом.

В *таблицах 5 и 6* представлен перечень протеинов-кандидатов в маркеры увеита, ассоциированного с ревматическими заболеваниями, ранжированные по существенности различий концентраций в слезе при сравнении с контролем, а по сути – по вероятности включения в состав маркеров увеита.

Данные, представленные в *таблице 4*, указывают на высокую вероятность обусловленности собственно увеитом существенного сегмента протеомного профиля слезы. Причем структура вариабельности профиля и различие концентраций протеинов позволяют надеяться на возможность как распознавания неинфекционного увеита в структуре ревма-

тических заболеваний, так и дифференциальной диагностики увеита по спектру и концентрации протеинов при различных формах ревматического заболевания. Подтверждение полученного нами результата на больших выборках позволит существенно улучшить программы диагностики и сформирует теоретическую базу для планирования фундаментальных исследований патологической физиологии аутоиммунных заболеваний.

Полученные результаты, на наш взгляд, свидетельствуют о возможности использования tandemной масс-спектрометрии для диагностики поражения глаз в структуре ревматических заболеваний. Нуждается в дальнейшем изучении возможность использования некоторых из числа выделенных нами протеинов, в качестве маркера развивающегося у таких детей увеита, не имеющего еще клинических проявлений.

Таблица 5

Протеины-маркеры увеита в слезе пациентов, страдающих системным васкулитом

Table 5

Proteins-markers of uveitis in the tear of patients suffering from systemic vasculitis

Протеин Protein	Доверительная вероятность Confidence probability	Обозначение Designation	Известная функция Known function
Lipocalin 1	2,12E-0,5	LCN1	Транспортер Transporter
Immunoglobulin kappa constant	5,47E-06	IGKC	Прочее Other
Immunoglobulin heavy constant alpha 1	1,03E-0,5	IGHA1	Прочее Other
Cystatin S	1,54E-0,5	CST4	Прочее Other
Cystatin SN	6,01E-05	CST1	Прочее Other
Ladinin 1	1,44E-04	LAD1	Прочее Other
Immunoglobulin heavy constant alpha 2	2,24E-04	IGHA2	Прочее Other
Joining chain of multimeric IgA and IgM	2,62E-04	JCHAIN	Прочее Other
Alpha-2 glycoprotein 1, zinc-binding	2,82E-04	AZGP1	Транспортер Transporter
lactotransferrin	2,98E-04	LTF	Пептидаза Peptidase
Prolactin-induced protein	7,22E-04	PIP	Пептидаза Peptidase
lysozyme	1,65E-03	LYZ	Энзим Enzyme
Ubiquitine specific peptidase 35	2,78E-03	USP35	Пептидаза Peptidase
lactitin	3,15E-03	LACRT	Фактор роста Growth factor
Secretoglobin, family 2A, member 1	3,33E-03	SCGB2A1	Прочее Other
Arylsulfatase family, member K	3,85E-03	ARSK	Энзим Enzyme
Tetratricopeptide repeat domain 21A	4,49E-03	TTC21A	Прочее Other
Immunoglobulin heavy constant gamma 1	6,28E-03	IGHG1	Прочее Other
Immunoglobulin kappa locus	6,88E-03	IGK	Прочее Other
Prolinerich 4 (lacrimal)	7,64E-03	PRR4	Прочее Other
Marginal zone B and B1 cell specific protein	7,88E-03	MZB1	Прочее Other

Таблица 6

**Протеины-маркеры увеита в слезе пациентов, страдающих ювенильным идиопатическим артритом**

Table 6

**Proteins-markers of uveitis in the tear of patients suffering from juvenile idiopathic arthritis**

Протеин Protein	Доверительная вероятность Confidence probability	Обозначение Designation	Известная функция Known function
Lipocalin 1	2,80E-11	LCN1	Транспортер Transporter
Lactotransferrin	6,71E-07	LTF	Пептидаза
Prolactin-inducedprotein	1,19E-06	PIP	Пептидаза
Laminin, alpha 4	5,48E-05	LAMA4	Энзим Enzyme
Dynein, axonemal, heavy chain	9,82E-05	DNAH3	Энзим Enzyme
Cystatin S	4,05E-04	CST4	Прочее Other
Coagulation factor IX	8,33E-04	F9	Пептидаза Peptidase
Fibroblast growth factor 3	1,65E-03	PGF3	Фактор роста Growth factor
Immunoglobulin heavy constant gamma 1	1,71E-03	IGHG1	Прочее Other
Versican	2,26E-03	VCAN	Прочее Other
BMP binding endothelial regulator	2,74E-03	BMPER	Прочее Other
Cystatin SN	3,39E-03	CST1	Прочее Other
Lysozyme	3,40E-03	LYZ	Энзим
WAP-four-disulfide core domain 1	5,19E-03	WFDC1	Прочее Other
Secretoglobin, family 2A, member 1	5,39E-03	SCGB2A1	Прочее Other
Arylsulfatase family, member K	6,76E-03	ARSK	Энзим Enzyme
Neurotrophin 3	1,02E-02	NTF3	Фактор роста Growth factor
Hemicentin 2	1,08E-02	HMCN2	Прочее Other

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Протеомный профиль слезы с высокой вероятностью может служить маркером увеита в структуре ревматических заболеваний у детей. Профили экспрессии белков достаточно уверенно указывают на кластеры протеинов, ассоциированных с клеточными реакциями, лежащими в основе аутоиммунных заболеваний, в частности, сопровождающихся пора-

жением сердечно-сосудистой, нервной, костно-мышечной систем и системы кроветворения.

Выявлена отчетливая динамика увеличения концентрации ряда протеинов в слезе при увеите. Известна роль этих протеинов в формировании биологических феноменов. Также представлено наличие тесной корреляции с активностью увеита. Все имеющиеся данные с большой долей вероятности позволяют предположить, что протеомный профиль слезы

при увеите обусловлен именно увеитом, а не системным васкулитом или ЮИА, в структуру которого этот увеит входит.

#### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Дроздова Е.А. Медико-социальные аспекты увеита при ювенильном идиопатическом артрите. Материалы межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы офтальмологии». Оренбург; 2013: 113–119. [Drozdova EA. Mediko-sotsial'nye aspekty uveita pri yuvenil'nom idiopaticheskom artrite. Materialy mezhrregional'noy nauchno-prakticheskoy konferentsii «Aktual'nye voprosy oftal'mologii». Orenburg; 2013: 113–119. (In Russ.)]
2. Галстян Л.А., Жолобова Е.С., Чебышева С.Н., Мелешкина А.В., Серая В.А., Лоскутова О.Ю. Увеит, ассоциированный с ювенильным идиопатическим артритом. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2019;64(2): 30–37. [Galstyan LA, Zholobova ES, Chebysheva SN, Meleshkina AV, Seraya VA, Loskutova OYu. Uveit is associated with juvenile idiopathic arthritis. Ros Vestn Perinatol i Pediatr. 2019;64(2): 30–37. (In Russ.)] doi: 10.21508/1027-4065-2019-64-2-30-37
3. Салугина С.О., Катаргина Л.А., Старикова А.В. Ревматические заболевания и поражение глаз у детей. Научно-практическая ревматология. 2004;42(1): 78–81. [Salugina SO, Katargina LA, Starikova AV. Revmaticheskie zabolevaniya i porazhenie glaz u detey. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya. 2004;42(1): 78–81. (In Russ.)]
4. Дроздова Е.А. Вопросы классификации и эпидемиологии увеитов. РМЖ. Клиническая офтальмология. 2016;16(3): 155–159. [Drozdova EA. Voprosy klassifikatsii i epidemiologii uveitov. RMZh. Klinicheskaya oftal'mologiya. 2016;16(3): 155–159. (In Russ.)]
5. Катаргина Л.А., Бржеский В.В., Гусева М.Р., Жукова О.В., Никишина И.П., Старикова А.В. Федеральные клинические рекомендации «Диагностика и лечение увеитов, ассоциированных с ювенильным идиопатическим артритом». Российская педиатрическая офтальмология. 2016;11(2): 102–111. [Katargina LA, Brzhesky VV, Guseva MR, Zhukova OV, Nikishina IP, Starikova AV. Federal clinical recommendations were approved at the presidium meeting of the All Russian Organization «Association of ophthalmologists». Russian pediatric ophthalmology. 2016;11(2): 102–111. (In Russ.)] doi: 10.18821/1993-1859-2016-11-2-102-111
6. Ohashi Y, Dogru M, Tsubota K. Laboratory findings in tear fluid analysis. Clin Chim Acta. 2006;369(1): 17–28. doi: 10.1016/j.cca.2005.12.035
7. Versura P, BaveUoni A, BLaLock W, et al. A rapid standardized quantitative microfluidic system approach for evaluating human tear proteins. Molecular Vision. 2012;18: 2526–2537.
8. Versura P, Bavelloni A, Grillini M, Fresina M, Campos EC. Diagnostic performance of a tear protein panel in early dry eye. Molecular Vision. 2013;19: 1247–1257.
9. Salvisberg C, Tajouri N, Hainard A, Burkhard PR, Lalive PH, Turck N. Exploring the human tear fluid: discovery of new biomarkers in multiple sclerosis. Proteomics Clin Appl. 2014;8: 185–194. doi: 10.1002/prca.201300053
10. Angeles-Han ST, Yeh S, Patel P, et al. Discovery of tear biomarkers in children with chronic non-infectious anterior uveitis: a pilot study. J Ophthalmol Inflamm Infect. 2018;8: 17. doi: 10.1186/s12348-018-0156-5
11. Carreño E, Portero A, Herreras JM, García-Vázquez C, Whitcup SM, Stern ME et al. Cytokine and chemokine tear levels in patients with uveitis. Acta Ophthalmol. 2017;95(5): e405–e414. doi: 10.1111/aos.13292

#### Информация об авторах

**Вячеслав Григорьевич Часнык**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной педиатрии, chasnyk@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-5776-1490>

**Анатолий Викторович Кононов**, ассистент кафедры госпитальной педиатрии, врач-офтальмолог, 7435020@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-8999-6614>

**Владимир Всеволодович Бржеский**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой офтальмологии, vvbrzh@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7361-0270>

**Екатерина Владимировна Гайдар**, к.м.н., gaidare85@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-0971-2018>

**Ольга Валерьевна Калашникова**, к.м.н., доцент, заведующая педиатрическим отделением, koira7@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8683-4270>

**Татьяна Аммосова**, к.б.н., ассистент, t.ammosova@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-8777-1032>

**Алла Хайнес**, врач-офтальмолог, директор Центра хирургической и терапевтической офтальмологической помощи, rozalat@hotmail.com, <https://orcid.org/0009-0008-9806-9861>

**Михаил Михайлович Костик**, д.м.н., профессор, профессор кафедры госпитальной педиатрии, kost-mikhail@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1180-8086>

**Маргарита Федоровна Дубко**, к.м.н., доцент кафедры госпитальной педиатрии, andrq@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6834-1413>

**Татьяна Николаевна Никитина**, к.м.н., ассистент кафедры офтальмологии, nikitina.tat.nik@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6758-6999>

**Вера Васильевна Масалова**, ассистент кафедры госпитальной педиатрии, masalova.vera@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-0971-2018>

**Людмила Степановна Снегирева**, врач-ревматолог, l.s.snegireva@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6778-4127>

**Юрий Обухов**, к.ф.-т.н., научный сотрудник, yobukhov@hotmail.com

**Ксеньгао Лин**, к.х.н., научный сотрудник, xionghao.lin@howard.edu, <https://orcid.org/0000-0001-7630-4463>.

**Сергей Нехай**, к.ф.-м.н., профессор, директор, snekhai@howard.edu, <https://orcid.org/0000-0003-0744-7887>

**Надежда Евгеньевна Кононова**, к.м.н., врач-офтальмолог, nali-6@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2145-1762>

#### Information about the authors

**Vyacheslav G. Chasnyk**, MD, Doctor of Medical Science, Professor, Head of the Department of Clinical Pediatrics, chasnyk@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-5776-1490>

**Anatolii V. Kononov**, MD, Assistant of the Department of Clinical Pediatrics, Ophthalmologist, 7435020@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-8999-6614>

**Vladimir V. Brzheskiy**, Head of the Department of Ophthalmology, MD, Professor, vvbrzh@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7361-0270>

**Ekaterina V. Gaidar**, MD, PhD in Medicine, gaidare85@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-0971-2018>

**Olga V. Kalashnikova**, MD, PhD in Medicine, koira7@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8683-4270>

**Tatyana Ammosova**, PhD in Medicine, Assistant Professor, t.ammosova@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-8777-1032>

**Alla Hynes**, MD, Ophthalmologist, Director, rozalat@hotmail.com, <https://orcid.org/0009-0008-9806-9861>

**Mikhail M. Kostik**, MD, Professor, kost-mikhail@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1180-8086>

**Margarita F. Dubko**, MD, PhD in Medicine, Associate Professor, andrq@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6834-1413>

**Tatiana N. Nikitina**, MD, PhD in Medicine, Assistant of the Department of Ophthalmology, nikitina.tat.nik@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6758-6999>

**Vera V. Masalova**, MD, PhD in Medicine, Assistant of the Department of Clinical Pediatrics, masalova.vera@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-0971-2018>

**Ludmila S. Snegireva**, MD, Rheumatologist, l.s.snegireva@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6778-4127>

**Yuri Obukhov**, PhD in Technical Science, Research Scientist, yuobukhov@hotmail.com

**Xionghao Lin**, PhD in Chemical Science, Research Scientist, xionghao.lin@howard.edu, <https://orcid.org/0000-0001-7630-4463>

**Sergei Nekhai**, PhD in Mathematical Physics, Professor, snekhai@howard.edu, <https://orcid.org/0000-0003-0744-7887>

**Nadezhda E. Kononova**, MD, PhD in Medicine, Ophthalmologist, nali-6@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2145-1762>

#### Вклад авторов в работу:

**В.Г. Часнык:** существенный вклад в концепцию и дизайн работы, редактирование, окончательное утверждение версии, подлежащей публикации.

**А.В. Кононов:** сбор, анализ и обработка материала, написание текста, редактирование.

**В.В. Бржеский:** консультирование, редактирование, окончательное утверждение версии, подлежащей публикации.

**Е.В. Гайдар:** сбор, анализ и обработка материала, написание текста, редактирование.

**О.В. Калашникова:** сбор, анализ и обработка материала, написание текста, редактирование.

**Т. Аммосова:** анализ и обработка материала.

**А. Хайнес:** сбор, анализ и обработка материала, написание текста, редактирование.

**М.М. Костик:** сбор, анализ и обработка материала, написание текста, редактирование.

**М.Ф. Дубко:** сбор, анализ и обработка материала, написание текста, редактирование.

**Т.Н. Никитина:** сбор, анализ и обработка материала, написание текста, редактирование.

**В.В. Масалова:** сбор, анализ и обработка материала, написание текста, редактирование.

**Л.С. Снегирева:** сбор, анализ и обработка материала, написание текста, редактирование.

**Ю. Обухов:** анализ и обработка материала.

**К. Лин:** анализ и обработка материала.

**С. Нехай:** анализ и обработка материала.

**Н.Е. Кононова:** сбор, анализ и обработка материала, оформление статьи.

#### Author's contribution:

**V.G. Chasnyk:** a significant contribution to the concept and design of the work, writing the text, editing, final approval of the version to be published.

**A.V. Kononov:** collection, analysis and processing of material, statistical data processing, editing.

**E.V. Gaidar:** collection, analysis and processing of material, statistical data processing, editing.

**V.V. Brzhesky:** consulting, editing, final approval of the version to be published.

**O.V. Kalashnikova:** collection, analysis and processing of material, statistical data processing, editing.

**T. Ammosova:** analysis and processing of material.

**A. Hynes:** collection, analysis and processing of material, statistical data processing, editing.

**M.M. Kostik:** collection, analysis and processing of material, statistical data processing, editing.

**M.F. Dubko:** collection, analysis and processing of material, statistical data processing, editing.

**T.N. Nikitina:** collection, analysis and processing of material, statistical data processing, editing.

**V.V. Masalova:** collection, analysis and processing of material, statistical data processing, editing.

**L.S. Snegireva:** collection, analysis and processing of material, statistical data processing, editing.

**Yu. Obukhov:** analysis and processing of material.

**X. Lin:** analysis and processing of material.

**S. Nekhai:** analysis and processing of material.

**N.E. Kononova:** collection, analysis and processing of material, design of the article.

**Финансирование:** Авторы не получали конкретный грант на это исследование от какого-либо финансирующего агентства в государственном, коммерческом и некоммерческом секторах.

**Авторство:** Все авторы подтверждают, что они соответствуют действующим критериям авторства ICMJE.

**Конфликт интересов:** Отсутствует.

**Funding:** The authors have not declared grant for this research from any funding agency in the public, commercial and not-for-profit sectors.

**Authorship:** All authors confirm that they meet the current ICMJE authorship criteria.

**Conflict of interest:** There is no conflict of interest.

Поступила: 23.06.2023  
Переработана: 12.11.2023  
Принята к печати: 15.12.2023

Received: 23.06.2023  
Final revision: 12.11.2023  
Accepted: 15.12.2023

Научная статья

УДК 617.741

DOI: <https://doi.org/10.25276/2307-6658-2023-4-23-29>

## К вопросу о врожденных заболеваниях хрусталика глаза у детей

Е.Е. Сомов<sup>1, 2</sup>, И.В. Хижняк<sup>1</sup>, Е.А. Панютина<sup>1</sup>, Ю.А. Павлова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Санкт-Петербургский филиал «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup>Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

### РЕФЕРАТ

**Цель.** Оценка результатов исследования и лечения детей с врожденной патологией хрусталика глаза. **Материал и методика.** Под наблюдением находились 110 детей с врожденной катарактой и 16 – с сублюксацией хрусталика в возрасте 1 – 17 лет (в среднем  $8,7 \pm 2,3$  года), из них 57 мальчиков и 69 девочек. Все пациенты были обследованы с помощью стандартных офтальмологических методик: визометрия, авторефрактометрия, кератометрия, ультразвуковая биометрия; для расчета интраокулярной линзы (ИОЛ) использовали оптический биометр IOL Master-500. Оперативного лечения потребовали только пациенты с монокулярным зрением: 32 (45 глаз) пациента с врожденной катарактой и 6 (11 глаз) – с сублюксацией хрусталика. Методика хирургии больных была разработана в стационаре Санкт-Петербургского филиала «МНТК «МГ» им. С.Н. Федорова». Она включала в себя факоаспирацию, имплантацию ИОЛ, в том числе монофокальных, торических ИОЛ и ИОЛ с удлинненным фокусом. В случаях врожденной патологии связочного аппарата использовали внутрикапсульное кольцо, в том числе с подшиванием. **Результаты.** Выявлены дети с врожденной катарактой, обладающие рядом прогности-

ческих симптомов: группа с относительно благоприятными симптомами, условно благоприятными, негативными и критическими. Хирургия катаракты в первых двух группах позволила повысить монокулярную остроту зрения (с коррекцией) в диапазоне от 0,1 – 0,4 (44,0%) до уровня 0,9 (31%), причем при двустороннем процессе, в ином случае она всегда была ниже. У пациентов с негативными симптомами (косоглазием) выявлено низкое зрением из-за функциональных нарушений, особенно при врожденной амблиопии (обскуриционной, страбизматической и рефракционной). Такие пациенты требуют длительного плеопто-ортоптического лечения, но без гарантии восстановления бинокулярности. Наконец, дети с критическими симптомами обладают крайне низким зрением (менее 0,09 и до светоощущения) и практически не поддаются реабилитации. Детям с сублюксацией хрусталика также требуется специфическая операция. Монолатеральная острота зрения у таких пациентов с коррекцией составила от 0,13 до 0,39 (дети 3 – 7 лет) и 0,13 – 0,8 (12 – 15 лет), т.е. была достаточно высокой, но без бинокулярности.

**Ключевые слова:** врожденная катаракта, сублюксация хрусталика глаза, клиническая рефракция глаза, ПЗО глаза, косоглазие

**Для цитирования:** Сомов Е.Е., Хижняк И.В., Панютина Е.А., Павлова Ю.А. К вопросу о врожденных заболеваниях хрусталика глаза у детей. Российская детская офтальмология. 2023;4(44): 23–29. DOI: <https://doi.org/10.25276/2307-6658-2023-4-23-29>

**Автор, ответственный за переписку:** Павлова Юлия Александровна, [julra@inbox.ru](mailto:julra@inbox.ru)

### ABSTRACT

Original article

#### On the question of lens congenital diseases in children

E.E. Somov<sup>1,2</sup>, I.V. Khizhnyak<sup>1</sup>, E.A. Panyutina<sup>1</sup>, Yu.A. Pavlova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, St. Petersburg branch, St. Petersburg, Russian Federation

<sup>2</sup>St. Petersburg Medical University of the Ministry of Health of Russia, St. Petersburg, Russian Federation

**Purpose.** To evaluate results of treatment in children with congenital pathology of the lens. **Material and methods.** 110 children with congenital cataract and 16 with lens subluxation aged 1 – 17 years (on average  $8.7 \pm 2.3$ ) were under observation, 57 of them boys and 69 girls. All patients were examined using standard ophthalmological techniques: visometry, autorefractometry, keratometry, ultrasound biometry, an optical biometer IOL

Master-500 was used to calculate IOL. Surgical treatment was required only by patients with monocular vision – with a number of 32 (45 eyes) and 6 (11 eyes). Surgical method of treatment was presented in Saint-Petersburg branch of S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution. It included phacoaspiration, implantation of IOLs, including monofocal, toric and IOLs with a Extended Depth of Focus (EDOF). In cases of congenital pathology

of the ligaments, an intracapsular ring (ICR) was used, including its suture fixation. **Results.** Children with congenital cataracts showed several prognostic symptoms – relatively favorable, conditionally favorable, negative and critical. Surgery of the first two of them allowed to increase monocular visual acuity (with correction) in the range from 0.1–0.4 (44.0%;) to the level of 0.9 (31%), all in binocular cases. Patients with negative symptoms (strabismus) showed low vision due to functional disorders, especially with congenital amblyopia (caused by obscuration, strabismus, and refractive changes). It required long-term pleopto-

orthoptic treatment, but without a guarantee of restoration of binocularity. Finally, children with critical symptoms had extremely low vision (less than 0.09 and up to light perception) and was practically not acceptable for rehabilitation. Children with lens subluxation also required specific surgery. Their monolateral visual acuity with correction ranged from 0.13 to 0.39 (children 3–7 years old) and 0.13–0.8 (12–15 years old), that was sufficiently high, but without binocularity.

**Key words:** congenital cataract, subluxation of the lens, clinical refraction, axial length, strabismus

**For citation:** Somov E.E., Khizhnyak I.V., Panyutina E.A., Pavlova Yu.A. On the question of lens congenital diseases in children. Rossiyskaya detskaya oftalmologiya. 2023;4(44): 23–29. DOI: <https://doi.org/10.25276/2307-6658-2023-4-23-29>

**Corresponding author:** Yuliya A. Pavlova, [julpa@inbox.ru](mailto:julpa@inbox.ru)

## АКТУАЛЬНОСТЬ

Врожденная патология хрусталика (ВПХ) представлена двумя близкими клиническими формами – собственно катарактой и подвывихом прозрачной линзы. Обе формы встречаются весьма редко, т.е. всего в 1 случае на 10 тыс. новорожденных. Однако же во всей структуре офтальмохирургии они составляют весьма существенную долю (~20%) и требуют сложной курации, начиная с хирургического лечения. При катаракте суть лечения состоит в разблокировании обскурации глаза, коррекции афакии и длительной борьбе с функциональными нарушениями – аметропией, амблиопией и дисбинокулярностью [1–5]. Дети с подвывихом хрусталика требуют иной специфической хирургии – удаления прозрачной линзы и замещения ее за счет имплантирования в полость глаза интраокулярной линзы (ИОЛ) [6–11].

Эффективность хирургии у больных с ВПХ весьма вариабельна, в основном из-за существенных различий в возрасте больных (от около одного года до 17 лет) и особенностей клиники [12–14]. Уровень эффективности лечения всегда повышают за счет применения новых технологий (например, фемтолазерной капсулотомии, торических ИОЛ и т.д.) [15–17]. Помимо хирургии, пациенты с этой патологией требуют длительной реабилитации – плепто-ортоптического лечения, лечения амблиопии различного вида (обскурационной и рефракционной) и некоторых других нарушений [18–20].

## ЦЕЛЬ

Оценка результатов исследования и лечения детей с ВПХ глаза.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находились 110 детей с врожденной катарактой (ВК) и 16 – с сублюксацией

хрусталика (СХ) I–III степени. Из них 32 пациента с ВК (45 глаз) и 6 – с СХ (11 глаз), начиная с 2005 г., были оперированы в Санкт-Петербургском филиале «МНТК «МГ» им. С.Н. Федорова» [21–27].

В процессе удаления катаракты или подвывиха хрусталика компенсировали афакию за счет имплантации различных ИОЛ – сферических (16 глаз) и торических (29 глаз) – у 15 мальчиков и 17 девочек; к возрастной группе от одного года до 3 лет относились 7 детей, 3–7 лет – 8 детей, старше 7 лет – 17 детей.

Все дети были обследованы с помощью общепринятых офтальмологических методик: визометрии, авторефрактометрии, корнеотопографии (Pentacam), ультразвуковой биометрии, оптической биометрии (IOL Master). В зависимости от наличия или отсутствия патологии связочного аппарата пациенты были разделены на 2 группы.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

1. *Врожденная катаракта (ВК).* Обследованы дети с односторонней (67 глаз) и двусторонней (43 глаз) катарактой (ОВК и ДВК) разного возраста (от одного года до 17 лет) и обоего пола – 60 девочек и 50 мальчиков. Структура их болезни была представлена двумя клиническими формами – катарактой и катарактой в сочетании с другими патологиями органа зрения (табл. 1). Обе формы были представлены прогностическими симптомами (Сомов Е.Е.):

- относительно благоприятные – двусторонняя катаракта с устойчивой ортофорией и при остроте зрения с коррекцией на худшем глазу порядка 0,1 и более;
- условно благоприятные – односторонняя катаракта с ортофорией и при остроте зрения с коррекцией на худшем глазу менее 0,1;
- негативные – содружественное косоглазие любого вида;

Таблица 1

Структура врожденной патологии хрусталика глаза у детей

Table 1

The structure of congenital pathology of the lens of the eye in children

Катаракта (односторонняя или двусторонняя) Cataract (unilateral or bilateral)	Сублюксация хрусталика (I–III степени)** Lens subluxation (I–III degrees)**	Функциональные нарушения зрения Functional visual impairment	Рефракционные нарушения зрения Refractive visual impairment
<ul style="list-style-type: none"> <li>Изолированные формы помутнения хрусталика Isolated forms of lens opacity</li> <li>Сочетания катаракты с другими формами патологии глаза: Combinations of cataracts with other forms of eye pathology:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>– косоглазие (30,2–83,4%)* strabismus (30.2–83.4%)*</li> <li>– заболевания стекловидного тела, сетчатки и зрительного нерва 9,5–13,6% diseases of the vitreous, retina and optic nerve 9.5–13.6%)</li> <li>– микрофтальм I–III ст. (9,0–14,7%) microphthalmos I–III st. (9.0–14.7%)</li> <li>– нистагм nystagmus</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Дислокация прозрачного хрусталика в сочетании с растяжением цилиарных связок Dislocation of the transparent lens in combination with stretching of the ciliary ligaments</li> <li>Иридо- и факодонез Irido- and phacodonesis</li> <li>Сферофакия Sphaerophakia</li> <li>Децентрация оптики в измененном глазу Decentration of optics in the altered eye</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Амблиопия различного вида Amblyopia of various types</li> <li>Дисбинокулярность Dysbinocularity</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Аметропии в различной степени Ametropia of different degrees</li> </ul>

**Примечание.** \* – цифры приведены в работе Т.Б. Кругловой [1]; \*\* – по классификации О.В. Шиловских [28] и представлены основными синдромами (Марфана, Вейля – Марчезани, Элерса – Донлоса, Стиклера) и гомоцистеинурией.

**Note.** \* – The figures are given in the work of T.B. Kruglova [1]; \*\* – According to the classification of O.V. Shilovskikh [28] and are represented by the main syndromes (Marfan, Weil – Marchezani, Ehlers – Donlos, Stickler) and homocysteinuria.

• критические – микрофтальм, нистагм, патология сетчатки, стекловидного тела и зрительного нерва, синдром первичного персистирующего гиперпластического стекловидного тела (ППГСТ).

Однако пациенты при всех симптомах требуют оценки состояния характера зрения. В частности, у 78 (70,9%) осмотренных пациентов, несмотря на катаракту, было определено устойчивое бинокулярное зрение. Речь идет о ее различных клинических формах – шовной, полярной (передней и задней), спицевидной, мелкоточечных и ряде других. Иными словами, этим пациентам не требовалось хирургическое вмешательство. В то же время у 32 (29,1%) из этих пациентов была выявлена более «плотная» катаракта и с монокулярным зрением. Причем у 21 пациента (65,6%) имелся односторонний процесс, а у 11 (34,4%) – двусторонний. У всех пациентов оценивали метрические показатели – передне-задний размер глаза (от 19,8 до 24,27 мм) и силу оптики ИОЛ (торической ИОЛ или другой) для получения полноценной компенсации афакии [29]. По нашим данным, наблюдалась благоприятная рефракционная картина глаза (по частоте, в %): эмметропия (Em) – 23,1/56,2; гипер-

метропия (H) – 53,8/37,5; близорукость (M) – 23,1/6,3\*. Степень аметропии ее (в среднем, дптр) была низкой: H – сфера (sph.) 0,75; цилиндр (cyl.) 0,75 дптр и M – sph. 0,6; cyl. 1,1 дптр.

Важнейшей оценкой статуса больных с ВК является также острота зрения. Она зависит от ряда факторов – возраста детей, характера катаракты (односторонняя или двусторонняя катаракта), сочетания с косоглазием. Показатели остроты монокулярного зрения (с коррекцией) у детей с врожденной катарактой в зависимости от возраста представлены в *таблице 2*. Как и ожидалось, дети до 3 лет имели низкое зрение (до и после операции) и не обладали полноценным бинокулярным зрением. Затем, к школьному возрасту, показатели постепенно повышались до оптимальных значений – в среднем острота монокулярного зрения составляла порядка 0,78. Причем пациенты с односторонней катарактой всегда обладали более низким зрением, чем дети с двусторонним процессом. Следует также выделить син-

\* – в числителе данные по ОБК, а в знаменателе – по ДВК.

Таблица 2

Показатели остроты монокулярного зрения (с коррекцией) у детей с врожденной катарактой

Table 2

Indicators of monocular visual acuity (with correction) in children with congenital cataracts

Возраст детей Age of children	n (%)	До операции Before the operation		После операции After the operation	
		в диапазоне in the range	в среднем on average	в диапазоне in the range	в среднем on average
1 – 3 года (ранее детство) 1 – 3 years old (early childhood)	7 (21,9)	∞ – 0,1	0,07	0,1 – 0,45	0,23
3 – 7 лет (дошкольники) 3 – 7 years old (preschoolers)	8 (25,0)	∞ – 1,0	0,15	0,1 – 0,58	0,35
От >7 лет до 18 лет (школьники младшие и старшие) 7 years to 18 years (junior and senior students)	17 (53,1)	0,02 – 1,0	0,36	0,1 – 1,0	0,73

Примечание. n – число пациентов.

Note. n – number of patients.

дром сочетания ВК, поскольку он представлен двумя различными патологиями – дисбинокулярностью и амблиопией. Первая их них требует длительного и упорного плеопто-ортоптического лечения, а вторая – тренировки с целью развития зрительного процесса. Считаем полезным также и градуировать амблиопию по степени снижения остроты зрения: I степень – от 0,7 до 0,5; II – 0,4–0,1; III – 0,09–0,01 и IV – менее 0,01. Порядок лечения пациентов с ВК и косоглазием требует особого внимания. Как правило, мы полагаем сначала удалять катаракту, а затем сразу же устранять косоглазие. Цель такова – исправить косметический дефект (важный момент для детей!) и повысить остроту монокулярного зрения. Оптимальная курация пациентов с содружественным косоглазием состоит в восстановлении бинокулярного зрения – по нашим данным, она составляет около 40% [30].

У 5 пациентов (8 глаз) спустя 12–17 месяцев после операции развилась вторичная катаракта. Она потребовала оперативного вмешательства на 4 глазах – путем лазерной операции (3 глаза) и витректоми (1 глаз).

2. *Сублюксация хрусталика (СХ)*. Обследованы 16 детей с синдромом Марфана. Из них 6 детей (11 глаз) оперированы с подвывихом хрусталика II–III степени, причем у 5 пациентов имел место двусторонний процесс. Суть вмешательства состояла в устранение девиации прозрачной линзы, имплантации в афакию ИОЛ и фиксации линзы по методу Шариота. Острота монокулярного зрения оказалась достаточно высокой и составляла с коррекцией от 0,13 до 0,39 (у детей 3–7 лет) и 0,13–0,8 (у подростков 12–15 лет), но без полноценного восприятия

зрения. В связи с этим такие пациенты также требуют настойчивого и длительного плеопто-ортоптического лечения.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рассмотренные заболевания у детей с ВПХ представлены тяжелой зрительной патологией с пролонгированием ее от новорождения и в последующем периоде жизни, т.е. пожизненно. Процесс лечения таких пациентов сложен и длителен, особенно в период первых 3 лет жизни. Поэтому некоторые авторы, например проф. С.Э. Аветисов, считают целесообразным сначала удалять катаракту (совместно с коррекцией афакии и МКЛ), а затем (после укрепления «физики») имплантировать ИОЛ. По нашим данным, такие вмешательства все же не приводят к хорошему зрению. Основная причина – ранний период жизни. У детей старше 3 лет уже можно точно измерять остроту зрения и иные офтальмологические показатели. Итоговый результат мы оценивали по так называемой тактической и стратегической системе, т.е. отдельно по монокулярной остроте зрения и по бинокулярному восприятию зрения. Первые из них являются лишь «кандидатами» в зрительную работоспособность, а для вторых отмечена ее полноценность и высокая продуктивность. Частота их составила 10 и 22 случая. В целом структура лечения пациентов с ВК зависит от двух клинических элементов – собственно самой техники операции и состояния функции зрения. Первая из них уже четко разработана, а вторая – все еще требует раскрытия глубин различных амблиопий – обскуриционной, страбизматической и реф-

ракционной. И те и другие являются важной задачей сегодняшнего и завтрашнего дня для развития новых идей и практических мер.

Лечение пациентов с СХ также весьма сложно, особенно из-за подвывиха ИОЛ. В то же время методы лечения близки по технике лечения ВК и к подходам реабилитации оперированных пациентов.

#### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Круглова Т.Б. Итоги и перспективы лечения детей с врожденными катарактами. Детская офтальмология, итоги и перспективы. Материалы научно-практической конференции. М.; 2006: 45–49. [Kruglova TB. Itogi i perspektivy lecheniya detej s vrozhdennymi kataraktami. Detskaya oftal'mologiya, itogi i perspektivy. Materialy nauchno-prakticheskoj konferencii. M.; 2006: 45–49.]
2. Тахтаев Ю.В., Сомов Е.Е., Панютина Е.А. Современное состояние экстракции катаракты и коррекции афакии у детей различных возрастных групп. VI Международная научно-практическая конференция «Современные технологии катарактальной и рефракционной хирургии». Материалы конференции. М.; 2005: 280–281. [Тахтаев Ю.В., Сомов Е.Е., Панютина Е.А. Современное состояние экстракции катаракты и коррекции афакии у детей различных возрастных групп. VI Mezhdunarodnaya nauchno-prakticheskaya konferenciya «Sovremennye tekhnologii kataraktal'noj i refrakcionnoj hirurgii». Materialy konferencii. M.; 2005: 280–281. (In Russ.)]
3. Сидоренко Е.И., Кудрявцева Е.А., Лобанова И.В., Павлова Т.В., Кузнецова Ю.Я. Отдаленные результаты хирургического лечения врожденных односторонних катаракт. Российская педиатрическая офтальмология. 2007;3: 27–31. [Sidorenko EI, Kudryavceva EA, Lobanova IV, Pavlova TV, Kuznecova YuYa. Otdalyonnye rezul'taty hirurgicheskogo lecheniya vrozhdyonnyh odnostoronnyh katarakt. Rossijskaya pediatricheskaya oftal'mologiya. 2007;3: 27–31. (In Russ.)]
4. Сенченко Н.Я., Нагиева К.А., Аюева Е.К., Юрьева Т.Н. Врожденная катаракта. Сообщение 2. Современные представления о методах лечения детей с врожденной катарактой. Обзор литературы. Офтальмология. 2014;11(1): 21–24. [Senchenko NYa, Nagaeva KA, Ayuyeva EK, Yureva TN. Congenital cataract. Report 2. Current strategies of congenital cataract management in children: a review. Oftal'mologiya. 2014;11(1): 21–24. (In Russ.)]
5. Катаргина Л.А., Круглова Т.Б., Егиан Н.С., Трифонова О.Б. Особенности хирургической техники и результаты лечения детей с односторонними катарактами. Точка зрения. Восток–Запад. 2016;1: 162–165. [Katargina LA, Kruglova TB, Egiyan NS, Trifonova OB. Peculiarities of surgical approach and the results of treatment of children with unilateral congenial. Tochka zreniya. Vostok–Zapad. 2016;1: 162–165 (In Russ.)]
6. Hoffman RS, Snyder ME, Devgan N, et al. Managment of the subluxated crystalline lens. J Cataract Refract Surg. 2013;39: 1904–1915.
7. Коновалов М.Е., Кожухов А.А., Зенина М.Л., Горенский А.А. Хирургическое лечение эктопии хрусталика у детей. Вестник ТГУ. 2014;19(4): 1149–1151. [Konovalov ME, Kozhuhov AA, Zenina ML, Gorenskij AA. Hirurgicheskoe lechenie ektopii hrustalika u detej. Vestnik TGU. 2014;19(4): 1149–1151. (In Russ.)]
8. Бикбов М.М., Зайдуллин И.С., Кудояров К.И. Отдаленные результаты хирургического лечения подвывиха хрусталика у детей с синдромом Марфана. Точка зрения. Восток–Запад. 2015;1: 205–208. [Bikbov MM, Zajdullin IS, Kudoyarov KI. Otdalyonnye rezul'taty hirurgicheskogo lecheniya podvyviha hrustalika u detej s sindromom Marfana. Tochka zreniya. Vostok–Zapad. 2015;1: 205–208. (In Russ.)]
9. Абакирова А.Ж., Абуллина Д.А., Нукибаева С.Б., Жургумбаева Г.К. Эффективность хирургии и сублюкации хрусталика у детей. Точка зрения. Восток–Запад. 2017;4: 77–80. [Aubakirova ZH, Abdullina DA, Nukibayeva SB, Zhurgumbayeva GK. Surgery efficiency of lens subluxation in children. Tochka zreniya. Vostok–Zapad. 2017;4: 77–80. (In Russ.)]
10. Першин К.Б., Пашинова Н.Ф., Черкашина А.В., Цыганков А.Ю. Оценка способов фиксации линз при лenseктомии у детей с синдромом Марфана. Российская педиатрическая офтальмология. 2017;12(1): 11–15. [Pershin KB, Pashinova NF, Cherkashina AV, Tsygankov AY. The evaluation of the types of fixation of intraocular lenses during lensectomy in the children presenting with marfan's syndrome. Rossijskaya pediatricheskaya oftal'mologiya. 2017;12(1): 11–15. (In Russ.)] doi: 10.18821/1993-1859-2017-12-1-11-16
11. Катаргина Л.А., Круглова Т.Б., Егиан Н.С., Трифонова О.Б. Динамика длины переднезадней оси глаза и рефракции у детей с артифакцией после ранней хирургии врожденной катаракты (предварительное сообщение). Российская педиатрическая офтальмология. 2015;2: 20–23. [Katargina LA, Kruglova TB, Egiyan NS, Trifonova OB. Dinamika dliny perednezadnej osi glaza i refrakcii u detej s artifakiej posle rannej hirurgii vrozhdyonnoj katarakty (predvaritel'noe soobshchenie). Rossijskaya pediatricheskaya oftal'mologiya. 2015;2: 20–23. (In Russ.)]
12. Круглова Т.Б., Катаргина Л.А., Егиан Н.С., Мамыкина А.С. Основные задачи диспансерного наблюдения детей с артифакцией (афакией) после экстракции врожденной катаракты. Российская педиатрическая офтальмология. 2019;14(1–4): 34–39. [Kruglova TB, Katargina LA, Egiyan NS, Mamykina AS. Main tasks of the follow-up of children with pseudophakia (aphakia) after extraction of congenital cataracts. Rossijskaya pediatricheskaya oftal'mologiya. 2019;14(1–4): 34–39 (In Russ.)] doi: 10.17816/1993-1859-2019-14-1-4-34-40
13. Круглова Т.Б., Кононов Л.Б. Особенности расчета оптической линзы, имплантируемой детям первого года жизни с врожденными катарактами. Вестник офтальмологии. 2013;129(4): 66–69. [Kruglova TB, Kononov LB. Peculiarities of intraocular lens power calculation in infants under 1 year of age with congenial cataract. Vestnik Oftalmologii. 2013;129(4): 66–69. (In Russ.)]
14. Терещенко А.В., Белый Ю.А., Трифаненкова И.Г. Фемтосопровождение хирургии катаракты у детей. Катарактальная и рефракционная хирургия. 2015;15(2): 31–36. [Tereshchenko AV, Belyy YA, Trifanenkova IG. Femto-assisted cataract surgery in children. Kataraktal'naya i refrakcionnaya hirurgiya. 2015;15(2): 31–36. (In Russ.)]

15. Терещенко А.В., Трифаненкова И.Г., Власов М.В. Фемтолазерная капсулотомия в хирургии катаракты у детей (обзор литературы). *Практическая медицина*. 2017;1(9): 100–103. [Tereshchenko AV, Trifanenkova IG, Vlasov MV. Femtosecond laser assisted capsulotomy in cataract surgery in children (literature review). *Prakticheskaya medicina*. 2017;1(9): 100–103. (In Russ.)]
16. Dick HB, Schelenz D, Schultz T. Femtosecond laser-assisted pediatric cataract surgery: Bochum formula. *J Cataract Refract Surg*. 2015;41(4): 821–826.
17. Судовская Т.В. Разработка системы медицинской реабилитации с односторонними врожденными катарактами. Дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2011. [Sudovskaya TV. Razrabotka sistemy medicinskoj rehabilitacii s odnostoronnimi vrozhdannymi kataraktami [Dissertation]. М.; 2016. (In Russ.)]
18. Круглова Т.Б., Катаргина Л.А., Егиян Н.С., Мамыкина А.С. Основные задачи диспансерного наблюдения детей с артифакцией (афакией) после экстракции врожденной катаракты. *Российская педиатрическая офтальмология*. 2019;14(1–4): 34–39. [Kruglova TB, Katargina LA, Egiyan NS, Mamykina AS. Main tasks of the follow-up of children with pseudophakia (aphakia) after extraction of congenital cataracts. *Rossijskaya pediatricheskaya oftal'mologiya*. 2019;14(1–4): 34–39. (In Russ.)] doi: 10.17816/1993-1859-2019-14-1-4-34-40
19. Терехова Т.В., Глумскова Ю.Д., Ломакина Е.В. Результаты комплексного лечения обскуриционной амблиопии у детей после экстракции врожденной катаракты. *Российская детская офтальмология*. 2022;2: 13–19. [Terekhova TV, Glumskova YuD, Lomakina EV. The results of complex treatment of obscurational amblyopia in children after extraction of congenital cataracts. *Rossijskaya detskaya oftal'mologiya*. 2022;2: 13–19. (In Russ.)] doi: 10.25276/2307-6658-2022-2-13-19
20. Тахтаев Ю.В., Сомов Е.Е., Панютина Е.А. Особенности хирургии катаракты и коррекции афакии у детей. IV симпозиум офтальмологов Украины. *Материалы симпозиума*. Киев; 2005: 48–49. [Tahtaev YuV, Somov EE, Panyutina EA. Osobennosti hirurgii katarakty i korrekcii afakii u detej. IV simpozium oftal'mologov Ukrainy. *Materialy simpoziuma*. Kiev; 2005: 48–49. (In Russ.)]
21. Тахтаев Ю.В., Сомов Е.Е., Панютина Е.А. Мультифокальная коррекция афакии у детей различных возрастных групп. Юбилейная научная конференция «Современные проблемы детской офтальмологии». *Материалы конференции*. СПб.; 2005: 106–108. [Tahtaev YuV, Somov EE, Panyutina EA. Mul'tifokal'naya korrekciya afakii u detej razlichnyh vozrastnyh rupp. Yubilejnaya nauchnaya konferenciya «Sovremennye problem detskoj oftal'mologii». *Materialy konferencii*. SPb.; 2005: 106–108. (In Russ.)]
22. Панютина Е.А., Тахтаев Ю.В., Сомов Е.Е. Хирургическая коррекция афакии у детей с помощью мультифокальных линз. II Международная конференция «Микрохирургия катаракты у детей». «Живая хирургия». *Материалы конференции*. Одесса; 2007: 66–67. [Panyutina EA, Tahtaev YuV, Somov EE. Hirurgicheskaya korrekciya afakii u detej s pomoshch'yu mul'tifokal'nyh linz. II Mezhdunarodnaya konferenciya «Mikrohirurgiya katarakty u detej». «Zhivaya hirurgiya». *Materialy konferencii*. Odessa; 2007: 66–67. (In Russ.)]
23. Сомов Е.Е., Тахтаев Ю.В., Панютина Е.А. Новые технологии в экстракции катаракты у детей. *Материалы научно-практической конференции офтальмологов с международным участием «Филатовские чтения»*. Одесса; 2009: 225. [Somov EE, Tahtaev YuV, Panyutina EA. Novye tekhnologii v ekstrakcii katarakty u detej. *Materialy nauchno-prakticheskoi konferencii oftal'mologov s mezhdunarodnym uchastiem «Filatovskie chteniya»*. Odessa; 2009: 225. (In Russ.)]
24. Сомов Е.Е., Тахтаев Ю.В., Панютина Е.А., Тахтаев С.Ю. Непосредственные и отдаленные результаты коррекции афакии у детей торическими интраокулярными линзами. *Российская детская офтальмология*. 2015;3: 34–39. [Somov EE, Takhtaev YuV, Panyutina EA, Takhtaev SYu. Congenital cataract management with toric implantation in paediatric cases. *Rossijskaya detskaya oftal'mologiya*. 2015;3: 34–39. (In Russ.)]
25. Тахтаев Ю.В., Панютина Е.А., Сомов Е.Е. Первичная коррекция афакии у детей торическими интраокулярными линзами. VII Евроазиатская конференция по офтальмологии. *Материалы конференции*. Екатеринбург; 2015: 36–37. [Tahtaev YuV, Panyutina EA, Somov EE. Pervichnaya korrekciya afakii u detej toricheskimi intraokulyarnymi linzami. VII Evroaziatskaya konferenciya po oftal'mologii. *Materialy konferencii*. Ekaterinburg; 2015: 36–37. (In Russ.)]
26. Шилов А.И., Шефер К.К. Изменение антропометрических параметров глазного яблока при имплантации торических интраокулярных линз у детей при врожденной катаракте. *Современные технологии в офтальмологии*. 2021;2: 101–104. [Shilov AI, Shefer KK. Izmenenie antropometricheskikh parametrov glaznogo yabloka pri implantacii toricheskikh intraokulyarnykh linz u detej pri vrozhdennoj katarakte. *Sovremennye tekhnologii v oftal'mologii*. 2021;2: 101–104. (In Russ.)] doi: 10.25276/2312-4911-2021-2-101-104
27. Шиловских О.В., Иванов Д.И. Классификация и выбор хирургической тактики лечения врожденных эктопий хрусталика. *Офтальмохирургия*. 2005;4: 19–23. [Shilovskih OV, Ivanov DI. Klassifikaciya i vybor hirurgicheskoi taktiki lecheniya vrozhdyonnykh ektopij hrustalika. *Oftal'mohirurgiya*. 2005;4: 19–23. (In Russ.)]
28. Катаргина Л.А., Круглова Т.Б., Трифонова О.Б., Егиян Н.С., Коголева Л.В., Арестова Н.Н. Рефракция при артифакции после хирургического лечения врожденных катаракт. *Вестник офтальмологии*. 2019;135(1): 36–41. [Katargina LA, Kruglova TB, Trifonova OB, Egiyan NS, Kogoleva LV, Aréstova N. Refraction in pseudophakic eyes after surgical treatment of congenital cataracts. *Vestnik oftal'mologii*. 2019;135(1): 36–41. (In Russ.)] doi: 10.17116/oftalma201913501136
29. Кононова Н.Е., Сомов Е.Е. Клиника и лечение детей дошкольного возраста с монолатеральным и альтернирующим содружественным косоглазием. *Российская детская офтальмология*. 2020;2: 7–11. [Kononova NE, Somov EE. Clinic and Treatment of Preschool Children with Monolateral and Alternating Concomitant Strabismus. *Rossijskaya detskaya oftal'mologiya*. 2020;2: 7–11. (In Russ.)] doi: 10.25276/2307-6658-2020-2-7-11

**Информация об авторах**

**Евгений Евгеньевич Сомов**, д.м.н., профессор, e.e.somov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-8999-6614>

**Игорь Валерьевич Хижняк**, врач-офтальмолог, igor.khizhnyak126@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1785-7794>

**Екатерина Анатольевна Панютина**, врач-офтальмолог, panutinamntk@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0440-7206>

**Юлия Александровна Павлова**, врач-офтальмолог, julpa@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8192-2765>

#### Information about the authors

**Evgeny E. Somov**, Doctor of Medical Sciences, Professor, e.e.somov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-8999-6614>

**Igor' V. Khizhnyak**, Ophthalmologist, igor.khizhnyak126@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1785-7794>

**Ekaterina A. Panyutina**, Ophthalmologist, panutinamntk@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0440-7206>

**Yuliya A. Pavlova**, Ophthalmologist, julpa@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8192-2765>

#### Вклад в работу:

**Е.Е. Сомов:** существенный вклад в концепцию и дизайн работы, написание текста, редактирование, окончательное утверждение версии, подлежащей публикации.

**И.В. Хижняк:** хирургическое лечение пациентов.

**Е.А. Панютина:** сбор, анализ и обработка материала, написание текста.

**Ю.А. Павлова:** сбор, анализ и обработка материала, написание текста.

#### Author's contribution:

**E.E. Somov:** significant contributions to the concept and design of the work, writing, editing, final approval of the version to be published.

**I.V. Khizhnyak:** surgical treatment of patients.

**E.A. Panyutina:** collection, analysis and processing of material, writing.

**Yu.A. Pavlova:** collection, analysis and processing of material, writing.

**Финансирование:** Авторы не получали конкретный грант на это исследование от какого-либо финансирующего агентства в государственном, коммерческом и некоммерческом секторах.

**Авторство:** Все авторы подтверждают, что они соответствуют действующим критериям авторства ИСМЖЕ.

**Согласие пациентов на публикацию:** Письменного согласия на публикацию этого материала получено не было. Он не содержит никакой личной информации.

**Конфликт интересов:** Отсутствует.

**Funding:** The authors have not declared grant for this research from any funding agency in the public, commercial and not-for-profit sectors.

**Authorship:** All authors confirm that they meet the current ISMJJE authorship criteria.

**Patient consent to publication:** No written consent was obtained for the publication of this material. It does not contain any personal information.

**Conflict of interest:** There is no conflict of interest.

*Поступила: 14.06.2023*

*Переработана: 12.11.2023*

*Принята к печати: 15.12.2023*

*Received: 14.06.2023*

*Final revision: 12.11.2023*

*Accepted: 15.12.2023*

Научная статья

УДК 617.7-007.681-053.2

DOI: <https://doi.org/10.25276/2307-6658-2023-4-30-38>

## Особенности развития и клинического течения глаукомного процесса у детей, рожденных на разных сроках гестации

М.А. Зерцалова, Н.Н. Садовникова, В.В. Бржеский

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

### РЕФЕРАТ

**Цель.** Оценить клиническое течение глаукомного процесса у детей, рожденных на разных сроках гестации с ранними стадиями ретинопатии недоношенных (РН), в сравнении с первичной врожденной глаукомой у доношенных детей.

**Материал и методы.** Под наблюдением находились 147 детей (242 глаза) в возрасте от 1 до 18 месяцев с различными стадиями глаукомы. Основную группу составили 106 пациентов (170 глаз), родившихся до 37-й недели гестации ( $29,1 \pm 2,4$  недели). Группу сравнения составил 41 ребенок (72 глаза) с первичной врожденной глаукомой, родившийся с 37-й по 42-ю неделю гестации ( $38,6 \pm 1,0$  недели). **Результаты.** Манифестация глаукомного процесса в группе преждевременно рожденных детей в большинстве случаев происходила на 5–6-м месяце жизни. «Классическое» увеличение размеров глазного яблока достоверно чаще наблюдалось у пациентов с первичной врожденной глаукомой (29 детей, 51 глаз,

70,8%). В то же время отек роговицы отмечен чаще в группе детей с глаукомой на фоне РН (55 детей, 91 глаз, 53,5%). В группе детей, рожденных в срок, горизонтальный диаметр роговицы составил  $13,51 \pm 1,19$  мм. В группе недоношенных с глаукомой этот показатель составил  $12,53 \pm 0,89$  мм. Длина передне-заднего размера (ПЗР) глаза у детей с глаукомой, рожденных в срок, также значительно превышала возрастные показатели нормы:  $23,22 \pm 2,83$  мм. В среднем ПЗР глаз с глаукомой у недоношенных детей составил  $22,74 \pm 2,76$  мм. Показатели внутриглазного давления в группе недоношенных детей в среднем составили  $25,94 \pm 4,5$  мм рт.ст., при показателе в группе доношенных детей  $24,31 \pm 4,9$  мм рт.ст. **Заключение.** Манифестация, клиническое течение и исход глаукомного процесса у детей, рожденных на разных сроках гестации, могут быть весьма вариабельны.

**Ключевые слова:** ретинопатия недоношенных, глаукома, диаметр роговицы, передне-задний размер глаза, внутриглазное давление

**Для цитирования:** Зерцалова М.А., Садовникова Н.Н., Бржеский В.В. Особенности развития и клинического течения глаукомного процесса у детей, рожденных на разных сроках гестации. Российская детская офтальмология. 2023;4(44): 30–38.  
DOI: <https://doi.org/10.25276/2307-6658-2023-4-30-38>

**Автор, ответственный за переписку:** Марина Андреевна Зерцалова, [mazercalova@mail.ru](mailto:mazercalova@mail.ru)

### ABSTRACT

Original article

#### Features of the development and clinical course of the glaucoma process in children born at different gestational ages

M.A. Zertsalova, N.N. Sadovnikova, V.V. Brzheshkiy

St. Petersburg State Pediatric Medical University, Russian Ministry of Health, St. Petersburg, Russian Federation

**Purpose.** To evaluate the clinical course of glaucoma process in children born at different gestational ages with early stages of retinopathy of prematurity (ROP), in comparison with primary congenital glaucoma in full-term children. **Material and methods.** 147 children (242 eyes) aged from 1 to 18 months with different stages of glaucoma. The main group consisted of 106 patients (170 eyes) born before the 37th week of gestation ( $29.1 \pm 2.4$  weeks). The comparison group consisted of 41 children (72 eyes) with primary congenital glaucoma, born from 37 to 42 weeks of gestation ( $38.6 \pm 1.0$  weeks). **Results.** The manifestation of the glaucoma process in the group of prematurely born children in

most cases occurred at 5–6 months. The «classic» increase in the size of the eye was significantly more often observed in patients with primary congenital glaucoma (29 children, 51 eyes, 70.8%). At the same time, corneal edema was noted more often in the group of children with glaucoma and ROP (55 children, 91 eyes, 53.5%). In the group of children born at term, the horizontal corneal diameter was  $13.51 \pm 1.19$  mm. In the group of preterm infants with glaucoma, this figure was  $12.53 \pm 0.89$  mm. Axial length of the eye in children with glaucoma born at term also significantly exceeded the age norm:  $23.22 \pm 2.83$  mm. On average, axial length of the eyes with glaucoma in premature

babies was  $22.74 \pm 2.76$  mm. IOP in the group of premature babies averaged  $25.94 \pm 4.5$  mm Hg, while the indicator in the group of full-term babies was  $24, 31 \pm 4.9$  mm Hg. **Conclusion.** Thus, the manifestation, clinical course, and outcome of the glaucoma

process in children born at different gestational ages can be very variable.

**Key words:** *retinopathy of prematurity, glaucoma, corneal diameter, axial length, intraocular pressure*

**For citation:** Zertsalova M.A., Sadovnikova N.N., Brzheskiy V.V. Features of the development and clinical course of the glaucoma process in children born at different gestational ages. *Rossiyskaya detskaya oftalmologiya.* 2023;4(44): 30–38. DOI: <https://doi.org/10.25276/2307-6658-2023-4-30-38>

**Corresponding author:** Marina A. Zertsalova, [mazercalova@mail.ru](mailto:mazercalova@mail.ru)

## АКТУАЛЬНОСТЬ

Как известно, патология органа зрения недоношенных детей сегодня является одной из ведущих в практике детского офтальмолога [1, 2]. При этом глаукома, развивающаяся на фоне ретинопатии недоношенных (РН), достойна особого внимания.

Частота встречаемости, патогенез, а также клиническая картина глаукомы у недоношенных детей зависят от стадии РН. По данным литературы, ее распространенность колеблется от 2% на фоне начальных стадий РН до 14,5–33% – на поздних [3, 4].

В патогенезе такой глаукомы играют роль несколько факторов [5–7]:

- связанная с недоношенностью «незрелость» дренажной системы глаза;
- неоваскулярные и пролиферативные процессы в углу передней камеры;
- деформация передней камеры вследствие смещения иридохрусталиковой диафрагмы впереди и закрытия угла передней камеры.

Вместе с тем представляет интерес анализ клинического течения глаукомы у недоношенных детей с I–III стадиями РН. Как показывает клиническая практика, глаукомный процесс, развивающийся в таких глазах, хотя и во многом сходен с «классическим» течением врожденной глаукомы, однако все же имеет определенные особенности [6, 8]. Их выяснению и посвящена выполненная нами работа.

## ЦЕЛЬ

Оценка клинического течения глаукомного процесса у детей, рожденных на разных сроках гестации с ранними стадиями РН, в сравнении с первичной врожденной глаукомой у доношенных детей.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находились 147 детей (242 глаза) в возрасте от 1 до 18 месяцев с различными стадиями глаукомы. Все дети были разделены на 2 группы. Основную группу составили 106 пациентов

(170 глаз), родившихся до 37-й недели гестации (29,1±2,4 недели). Группу сравнения составил 41 ребенок (72 глаза) с первичной врожденной глаукомой. Все дети группы сравнения были доношенными и родились с 37-й по 42-ю неделю гестации (38,6±1,0 недели).

На всех глазах преждевременно рожденных детей с глаукомой ранее была диагностирована РН I–III стадии ее активного периода, по поводу которой пациенты получали соответствующее лечение. Наиболее часто у недоношенных детей с глаукомой была выявлена III стадия РН (40 пациентов; 67 глаз; 39,4%), несколько реже (37; 58; 34,1%) – II стадия, у 29 детей (45; 26,5%) – I стадия РН.

Все дети были обследованы с использованием стандартных офтальмологических методов. Для верификации диагноза глаукомы дополнительно были выполнены: кератометрия (по Кастровъехо), ультразвуковая эхобиометрия, офтальмоскопия, офтальмотонометрия и гониоскопия (в т.ч. в условиях медикаментозного сна).

Статистический анализ полученных клинических данных выполняли средствами системы Statistica for Windows (версия 10).

Сравнение количественных параметров (гестация, диаметр роговицы, передне-задний размер (ПЗР) глаза и др.) в группах выполнялось с использованием критерия Манна – Уитни, т.к. показатели не были нормально распределены.

Частотные характеристики качественных показателей (клинические признаки глаукомы) оценивали с помощью непараметрических методов  $\chi^2$ , критерия Пирсона, критерия Фишера.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Манифестация глаукомного процесса в группе преждевременно рожденных детей в большинстве случаев происходила на 5–6-м месяце жизни (табл. 1). В данном возрасте глаукома проявилась у 40 недоношенных детей (37,7%). В то же время у детей, родившихся в срок, глаукома манифестировала в «классические» сроки: с рождения (19,5%), с постепенным нарастанием частоты к 3–4 месяцам (31,7%)

Таблица 1

Сроки манифестации глаукомного процесса у детей с I–III стадиями РН, рожденных на разных сроках гестации

Table 1

Timing of glaucoma process manifestation in children with I–III stages of ROP, born at different gestational ages

Возраст (мес.) Age (months)	Недоношенные дети, гестационный возраст Premature infants, gestational age											Доношенные дети (37–40 нед.) Mature infants (37–40 weeks)		
	до 25 нед. up to 25 weeks		25–27 нед. 25–27 weeks		28–30 нед. 28–30 weeks		31–33 нед. 31–33 weeks		34–36 нед. 34–36 weeks		всего total		n	%
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%		
С рождения From birth	–	–	–	–	–	–	1	0,9	–	–	1	0,9	8	19,5
1–2	–	–	1	0,9	2	1,9	1	0,9	1	0,9	5	4,7	10	24,4
3–4	2	1,9	7	6,6	7	6,6	11	10,4	–	–	27	25,5	13	31,7
5–6	–	–	11	10,4	19	17,9	10	9,4	–	–	40	37,7	6	14,6
7–8	1	0,9	6	5,7	6	5,7	5	4,7	–	–	18	17,0	4	9,7
9–10	1	0,9	4	3,8	2	1,9	2	1,9	–	–	9	8,5	–	–
11–12	–	–	–	–	6	5,7	–	–	–	–	6	5,7	–	–
Всего Total	4	3,8	29	27,3	42	39,6	30	28,3	1	0,9	106	100	41	100
Средний срок манифестации, мес. Average manifestation, months	6,0±3,2		6,0±2,0		6,4±2,7		5,2±2,2		–		5,8±2,5		2,8±2,2	

и далее с заметным ее снижением. Различия статистически достоверны ( $p < 0,001$ ) (рис. 1). При этом в обследованном нами контингенте пациентов развитие первичной глаукомы не отмечено у детей старше 8 месяцев. Вместе с тем у недоношенных детей глаукомный процесс достаточно часто проявлялся также и в период с 7 месяцев до одного года постконцептуального возраста ребенка (33 ребенка, 31,1%).

Как видно из представленных в таблице данных, в группе недоношенных детей манифестация глаукомы происходила раньше у более зрелых детей. В частности, у родившихся в критически ранние сроки (до 25-й недели гестации) глаукома манифестировала в  $6,0 \pm 3,2$  месяца, в то время как на 31–33-й неделях – уже в  $5,2 \pm 2,2$  месяца.

Время развития первых признаков глаукомы у всех обследованных нами недоношенных, в сравнении с детьми, родившимися в срок, представлено графически (рис. 2). На диаграммах при распределении детей указано время манифестации глаукомы на обоих глазах, а при асимметрии процесса – хотя бы на одном глазу.

При этом, если принимать во внимание «расчетное время» рождения этих детей (40-я неделя гестации), то и соответствующая предполагаемому рождению манифестация глаукомы у этих детей приближается к таковой у доношенных, хотя и проявляется в «расчетный» первый месяц жизни реже, а после 9-го месяца – чаще, чем у своевременно рожденных детей.

В обеих исследуемых группах преобладала двусторонняя локализация глаукомного процесса: у 64 преждевременно рожденных детей (60,4%) и у 31 ребенка (75,6%) в группе детей, рожденных в срок.

Клиническая картина обеих форм глаукомы была сходной. Однако выявлены различия в частоте встречаемости некоторых симптомов (табл. 2). «Классическое» увеличение размеров глазного яблока достоверно чаще наблюдалось у пациентов с первичной врожденной глаукомой (29 детей, 51 глаз, 70,8%). В то же время отек роговицы отмечен чаще в группе детей с глаукомой на фоне РН (55 детей, 91 глаз, 53,5%;  $p < 0,001$ ). Распределение симптомов иллюстрировано диаграммой (рис. 3).

По данным кератометрии (табл. 3), в группе детей с глаукомой, рожденных в срок, горизонтальный диаметр роговицы составил  $13,51 \pm 1,19$  мм, что значительно превышает его нормальную величину (новорожденные –  $9,62 \pm 0,10$  мм; 1 год –  $11,29 \pm 0,08$  мм (Зайдуллин И.С., 1991)).

В группе недоношенных с глаукомой рассматриваемый показатель оказался несколько меньше, чем в контрольной, –  $12,53 \pm 0,89$  мм, хотя так же значительно превысил возрастную норму (различия статистически значимы;  $p < 0,001$ ). Так, по данным И.И. Аксеновой (2013), она составила 8 мм у детей в возрасте до 28 недель гестации и 9 мм – в возрасте 35–36 недель. По данным S. Tucker (1992), диаметр роговицы недоношенного ребенка увеличивается на 0,5 мм каждые 15 дней: с 6,2 мм в 25 недель – до 9 мм к 37-й неделе гестации [9].

Также характерно увеличение среднего диаметра роговицы, пропорционально сроку гестации: с  $11,70 \pm 0,67$  мм у рожденных до 25-й недели до  $12,72 \pm 0,88$  мм – на 31–33-й неделях гестации.

Длина ПЗР глаза у детей с глаукомой, рожденных в срок, также значительно превышала возрастные показатели нормы и составила  $23,22 \pm 2,83$  мм, что в среднем на 24,7% превышает возрастную норму (новорожденные –  $17,23 \pm 0,60$ ; 1 год –  $20,48 \pm 0,13$  мм (Зайдуллин И.С., 1991)).

Соответствующие показатели в группе преждевременно рожденных детей имели несколько меньшие значения. В среднем ПЗР глаз с глаукомой у недоношенных детей составил  $22,74 \pm 2,76$  мм, что также уступает размеру глаза ребенка с глаукомой, рожденного в срок, однако различие оказалось ста-

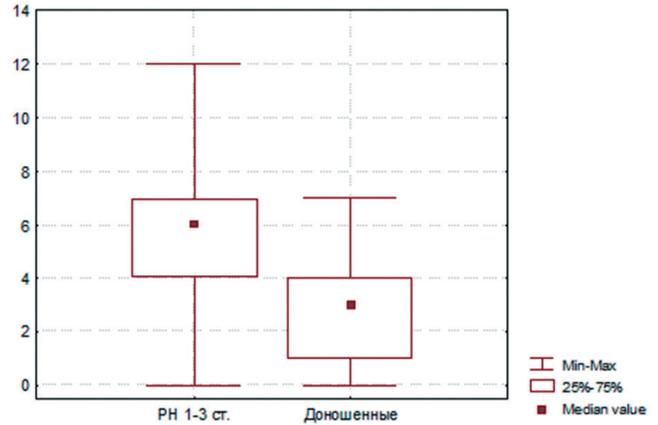


Рис. 1. Сроки манифестации глаукомы у преждевременно рожденных детей с I–III стадиями РН и у детей, рожденных в срок

Fig. 1. Timing of glaucoma manifestation in premature children with ROP I–III stage and in children born at term

статистически не значимым ( $p > 0,05$ ). Вместе с тем средний ПЗР глаз с глаукомой превысил показатели возрастной «нормы» для недоношенных детей: по данным S. Tucker (1992), у недоношенных ПЗР глаза увеличивается на 1,0 мм каждые 23 дня: с 12,6 мм в 25 недель до 16,2 мм – в 37 недель гестации [9]. По данным И.Р. Мамакаевой (2011), у недоношенных детей, в зависимости от вида клинической рефракции, ПЗР в 6 месяцев колеблется в пределах от  $18,3 \pm 1,2$  до  $20,0 \pm 1,3$  мм, в 1 год – от  $20,0 \pm 1,0$  до  $20,9 \pm 0,9$  мм [10].

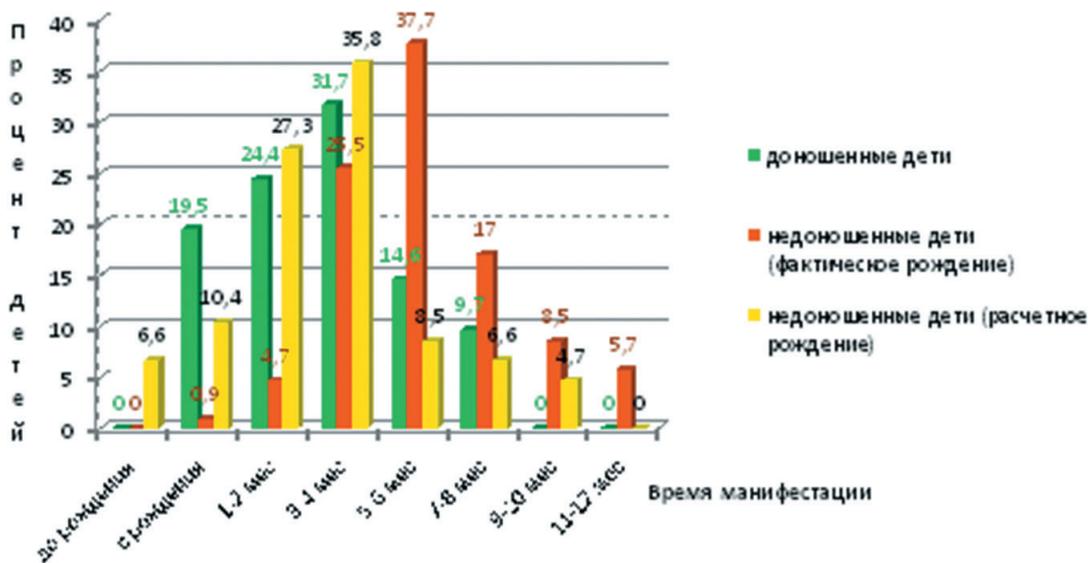


Рис. 2. Время манифестации глаукомы у детей, рожденных на разных сроках гестации

Fig. 2. Time of glaucoma manifestation in children born at different gestational ages

Таблица 2

Клинические симптомы глаукомы у детей, рожденных на разных сроках гестации

Table 2

Clinical symptoms of glaucoma in children born at different gestational ages

Клинический симптом Clinical symptoms	Доношенные дети Mature infants			Недоношенные дети Premature infants			p
	число number		%	число number		%	
	больных patients	глаз eyes		больных patients	глаз eyes		
Увеличение глазного яблока Increase of the eye	29	53	73,6	43	64	37,6	<0,001
Отеки/или помутнение роговицы Edema and/or opacity of the cornea	6	10	13,9	55	91	53,5	
Сочетание симптомов Combination of symptoms	6	9	12,5	8	15	8,8	
Всего Total	41	72	100	106	170	100	

Регистрация такого параметра течения глаукомы, как экскавация диска зрительного нерва (ЭДЗН), у недоношенных детей затруднена из-за его так называемой ретинопатической деформации. В нашем исследовании оценить ЭДЗН в группе рожденных в срок детей с глаукомой удалось у 39 пациентов (на 67 глазах; 93,0%), а в группе преждевременно рожденных – у 101 ребенка (на 155 глазах; 91,2%). Проведению исследования препятствовал имевшийся в ряде случаев отек роговицы, ее стромальные помутнения и/или характерная для РН деформация диска зрительного нерва (ДЗН).

Следует отметить, что у недоношенных детей ЭДЗН в большинстве случаев (n=60; 38,7%) не превышала физиологические значения ( $\leq 0,3$ ). В группе детей с глаукомой, рожденных в срок, ЭДЗН также часто была в нормальных пределах (21; 31,3%) либо не превышала 0,4–0,5 (23; 34,3%); различия между группами статистически не значимы (p>0,05).

С учетом того, что величина ЭДЗН служит одним из критериев стадии глаукомного процесса [14, 15], у обследованных нами своевременно рожденных детей превалировала II стадия глаукомы – 23 ребенка (35 глаз; 48,6%), I стадия по критерию ЭДЗН была диагностирована у 11 детей на 14 (19,4%) глазах, III – у 13 (19; 26,4%) и терминальная IV стадия – у 4 пациентов на 4 (5,5%) глазах (рис. 4).

В группе недоношенных детей с ранними стадиями РН превалировала также II стадия глаукомы – 59 детей (89 глаз; 52,3%), I стадия диагностирована у 49

детей на 61 глазу (35,9%), III – у 14 детей (19; 11,2%). Терминальная IV стадия глаукомы была выявлена только на 1 глазу (0,6%) (p<0,001).

Вместе с тем определение стадии глаукомы у недоношенных детей оказалось весьма затруднительным, т.к. оба используемых для этого параметра (динамика диаметра роговицы и ЭДЗН) у них отличаются от возрастной нормы [2, 9, 10], что требует коррекции соответствующих диагностических критериев при обследовании таких детей.

Внутриглазное давление (ВГД) у детей с глаукомой не является столь однозначным для оценки параметром, как у взрослых: на его величину у детей влияют степень растяжения фиброзной капсулы глаза, возможность проведения офтальмотонометрии, зачастую, только в наркозе, в том числе влияющем на ее результат, и др. В нашем исследовании оценить ВГД удалось 34 рожденным в срок детям (53 глаза; 73,6%) и 103 недоношенным детям (159 глаз; 93,5%).

Большинству детей в обеих группах (n=173; 81,6%) проводилась различная по длительности гипотензивная терапия, «максимально» компенсирующая офтальмотонус, с использованием разрешенных с учетом возраста и дозирования препаратов.

У всех обследованных детей величины «максимально компенсированного» офтальмотонуса находились в допустимых пределах. Однако в группе недоношенных детей все же более высокие его значения отмечены несколько чаще и в среднем составили 25,94±4,5 мм рт.ст., при показателе в группе

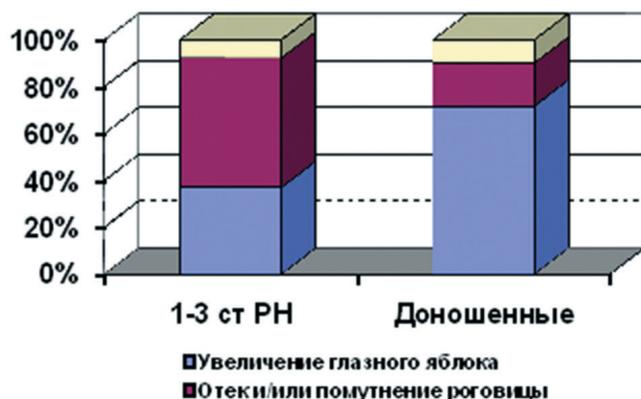


Рис. 3. Структура клинических признаков глаукомы у детей, рожденных на разных сроках гестации

Fig. 3. Clinical signs structure of glaucoma in children born at different gestational ages

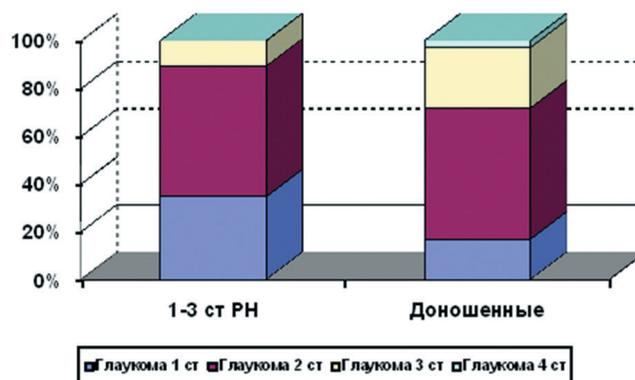


Рис. 4. Структура стадийности глаукомного процесса у детей, рожденных на разных сроках гестации

Fig. 4. Staging structure of the glaucoma process in children born at different gestational ages

Таблица 3

Некоторые анатомические параметры глазного яблока детей, рожденных на разных сроках гестации, на момент манифестации глаукомы

Table 3

Some anatomical parameters of the eye of children born at different gestational ages at the time of glaucoma manifestation

Исследуемый параметр Study parameter	Недоношенные дети, гестационный возраст Premature infants, gestational age							Доношенные дети Mature infants	p	
	дети/ глаза infants/ eyes	до 25 нед. up to 25 weeks	25–27 нед. 25–27 weeks	28–30 нед. 28–30 weeks	31–33 нед. 31–33 weeks	34–36 нед. 34–36 weeks	всего total			
Диаметр роговицы, мм Corneal diameter, mm	106/166	11,70±0,67	12,05±0,87	12,44±0,81	12,72±0,88	13,25±0,75	12,53±0,89	41/72	13,51±1,19	<0,001
Передне-задний размер глаза, мм Axial length, mm	106/168	23,58±2,13	22,00±2,79	23,09±3,00	22,71±2,29	25,15±1,46	22,75±2,76	41/68	23,22±2,83	>0,05
Экскавация ДЗН Optic nerve head changes	101/155	0,30±0,15	0,41±0,18	0,45±0,19	0,43±0,17	0,55±0,15	0,44±0,18	39/67	0,46±0,21	>0,05
ВГД, мм рт.ст. Intraocular pressure, mm Hg	103/159	31,0±7,3	26,28±7,76	25,62±3,89	25,46±3,69	20,0±0,0	25,94±4,5	34/53	24,31±4,9	<0,05

доношенных детей  $24,31 \pm 4,9$  мм рт.ст.). Различия, однако, статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

### ОБСУЖДЕНИЕ

Клиническая картина глаукомного процесса у детей разнообразна и существенно отличается от таковой у взрослых. Врожденная глаукома у детей, рожденных в срок, многолика, однако все же имеет ряд характерных черт, хорошо известных практикующим офтальмологам. В частности, в 80% наблюдений она манифестирует до одного года, притом сразу после рождения ее клинические проявления обычно регистрируют у 25% детей, а еще у 60% – в первые 6 месяцев жизни [11–14]. У обследованных нами доношенных детей глаукома манифестировала с рождения в 19,5% случаев, в 1–2 месяца – в 24,4% и наиболее часто (31,7%) – в период 3–4 месяцев. В более позднем возрасте отмечено заметное снижение случаев ее появления.

В то же время у преждевременно рожденных детей сроки манифестации глаукомного процесса заметно отличались от рассмотренных: у 37,7% из них глаукома развилась в период от 5 до 6 месяцев.

Клиническая картина глаукомы у преждевременно рожденных детей имеет все характерные для детской глаукомы черты, однако ей присущ ряд особенностей: клинические признаки глаукомного процесса у недоношенных развиваются позже, во втором полугодии жизни, по-видимому, на фоне относительного снижения эластичности фиброзной капсулы глаза и меньшей ее подверженности растяжению [9], по сравнению с детьми, рожденными в срок. В нашем исследовании отмечено меньшее увеличение диаметра роговицы у таких детей ( $12,53 \pm 0,89$  мм), по сравнению с доношенными ( $13,51 \pm 1,19$  мм), а также меньший ПЗР глаза –  $22,75 \pm 2,76$  и  $23,22 \pm 2,83$  мм соответственно. Однако следует учитывать, что рост и созревание глаза недоношенного ребенка отличаются от физиологического роста и созревания глазного яблока ребенка, рожденного в срок.

Другим фактором, затрудняющим анализ метрических параметров глаза недоношенного ребенка, является отсутствие нормативной базы темпов роста глаза у преждевременно рожденных детей в разные сроки постконцептуального периода в зависимости от стадии РН, проводимого лечения и др. Согласно данным ряда авторов [15–17], у недоношенных детей рост глаза в передне-заднем направлении уступает росту глаза доношенного ребенка. Однако все представленные нормативные показатели ПЗР глаза недоношенного ребенка весьма условны, поскольку они не учитывают наличие и стадию РН. В то же время известно, что темпы роста глаз недоношенных детей с РН ниже, чем у недоношенных без РН [16].

Работ, посвященных сравнению биометрических показателей ПЗР глаз недоношенных детей с разными стадиями РН (при отсутствии глаукомного процесса) в литературе относительно немного. Так, D. Kardaras и соавт. (2019) провели сравнение групп недоношенных детей без РН и с РН на 38-й неделе постконцептуального возраста ребенка, получив средние показатели ПЗР глаз детей с РН и без РН в диапазоне  $16,40 \pm 0,52$  и  $17,0 \pm 0,42$  мм соответственно. Однако в группу детей с РН были включены дети с I–III и III – «плюс болезнь» стадиями. Поэтому полученные нами данные среднего показателя ПЗР глаза недоношенного ребенка с глаукомой ( $22,75 \pm 2,76$  мм) весьма превышают даже условные нормативные показатели роста глаза недоношенного ребенка в постконцептуальном возрасте.

При этом менее эластичная фиброзная капсула глаза у таких детей вероятнее всего объясняет и более высокие цифры ВГД на фоне «максимальной» гипотензивной терапии ( $25,94 \pm 4,5$  мм рт.ст.), по сравнению с доношенными детьми ( $24,31 \pm 4,9$  мм рт.ст.).

Как известно, изменения ДЗН при врожденной глаукоме в ранние сроки не столь выражены, как у взрослых, отчасти компенсируясь растяжением оболочек глаза [18–20]. По нашим данным, у недоношенных детей величины ЭДЗН в большинстве случаев также оставались в пределах нормальных значений. Однако оценку ЭДЗН у таких больных нередко затрудняла деформация ДЗН вследствие имеющейся РН. У доношенных детей ЭДЗН в период манифестации глаукомы либо также была физиологической, либо не превышала 0,4–0,5.

Определение стадии глаукомы у недоношенного ребенка также является весьма непростой задачей. Используемые в практике детских офтальмологов классификации Э.С. Аветисова (1987), Е.Е. Сомова (1992) и др. базируются на показателях структурно-анатомических изменений глаза ребенка, рожденного в срок, весьма отличающихся от параметров недоношенного [22, 23]. Так, превышение диаметра роговицы значений возрастной нормы требует пересчета с ориентацией на нормы кератометрии, соответствующие постконцептуальному возрасту недоношенного ребенка. Точное же определение размеров ЭДЗН при наличии его «ретинопатической» деформации весьма затруднительно. С учетом этих обстоятельств, возникает вопрос о достоверности существующей оценки стадийности глаукомы у недоношенных детей.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, манифестация, клиническое течение и исход глаукомного процесса у детей, рожденных на разных сроках гестации, могут быть весьма вариабельны. Безусловно, в настоящее время недоношенные дети представляют особую группу риска по многим заболеваниям глаз и соматической

патологии. При этом сочетание у них глаукомы и РН заметно изменяет «стандартное» течение глаукомного процесса и его исходы.

Полученные сведения следует учитывать при мониторинге недоношенных детей раннего возраста в целях своевременной диагностики у них глаукомного процесса и организации соответствующих лечебных мероприятий.

#### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Коголева Л.В. Клинико-функциональное состояние глаз у глубоко недоношенных детей в отдаленный период. Российская педиатрическая офтальмология. 2014;3: 14–20. [Kogoleva LV. Kliniko-funktsional'noe sostoyanie glaz u gluboko nedonoshennykh detei v otdalennyi period. Rossiiskaya pediatricheskaya oftal'mologiya. 2014;3: 14–20. (In Russ.)]
2. Аксенова И.И. Особенности глаза недоношенных детей. Российская детская офтальмология. 2013;1: 17–21. [Aksenova II. Osobennosti glaza nedonoshennykh detei. Rossiiskaya detskaya oftal'mologiya. 2013;1: 17–21. (In Russ.)]
3. Дискаленко О.В., Горкин А.Е., Гайдар М.В., Коницова О.А. Вторичная глаукома у детей с ретинопатией недоношенных после хирургического лечения отслойки сетчатки: частота, эффективность хирургического лечения. X съезд офтальмологов России. Материалы съезда. М.; 2015: 253. [Diskalenko OV, Gorkin AE, Gaidar MV, Konikova OA. Vtorichnaya glaukoma u detei s retinopatiei nedonoshennykh posle khirurgicheskogo lecheniya otstoi ki setchatki: chastota, ehffektivnost' khirurgicheskogo lecheniya. X s'ezd oftal'mologov Rossii. Materialy s'ezda. M.; 2015: 253. (In Russ.)]
4. Коницова О.А., Дискаленко О.В., Гайдар М.В., Бржеский В.В. Глаукома у детей на фоне IV и V стадий ретинопатии недоношенных: особенности течения, исходы. Российская педиатрическая офтальмология. 2017;12(3): 122–127. [Konikova OA, Diskalenko OV, Gaidar MV, Brzheskii VV. Glaukoma u detei na fone IV i V stadii retinopatii nedonoshennykh: osobennosti techeniya, iskhody. Rossiiskaya pediatricheskaya oftal'mologiya. 2017;12(3): 122–127. (In Russ.)]
5. Катаргина Л.А., Коголева Л.В. Клинико-патогенетические особенности глаукомы у детей с ретинопатией недоношенных. Российский офтальмологический журнал. 2008;1(1): 17–21. [Katargina LA, Kogoleva LV. Kliniko-patogeneticheskie osobennosti glaukomy u detei s retinopatiei nedonoshennykh. Rossiiskii oftal'mologicheskii zhurnal. 2008;1(1):17–21. (In Russ.)]
6. Коницова О.А., Дискаленко О.В., Бржеский В.В. Глаукома и ретинопатия недоношенных. Офтальмология. Восточная Европа. 2019;9(1): 71–80. [Konikova OA, Diskalenko OV, Brzheskii VV. Glaukoma i retinopatiya nedonoshennykh. Oftal'mologiya. Vostochnaya Evropa. 2019;9(1): 71–80. (In Russ.)]
7. Таранова Ю.В., Сидоренко Е.И., Сидоренко Е.Е., Суханова И.В. Бомбаж радужки на фоне вторичной глаукомы у пациента с прогрессирующей ретинопатией недоношенных. Современные технологии в офтальмологии. Материалы конференции. М; 2020;3(34): 42–43. [Taranova YuV, Sidorenko EI, Sidorenko EE, Sukhanova IV. Bombazh raduzhki na fone vtorichnoi glaukomy u patsienta s progressiruyushchei retinopatiei nedonoshennykh. Sovremennye tekhnologii v oftal'mologii. Materialy konferentsii. M; 2020;3(34): 42–43. (In Russ.)]
8. Зерцалова М.А., Бржеский В.В., Гайдар М.В., Дискаленко О.В. Специфика развития и клинического течения первичной врожденной глаукомы у детей раннего возраста. Клиническая Офтальмология. 2014;14(2):57–60. [Zertsalova MA, Brzheskii VV, Gaidar MV, Diskalenko OV. Spetsifika razvitiya i klinicheskogo techeniya pervichnoi vrozhdennoi glaukomy u detei rannego vozrasta. Klinicheskaya Oftal'mologiya. 2014;14(2): 57–60. (In Russ.)]
9. Tucker SM, Enzenauer RW, Levin AV, Morin JD, Hellmann J. Corneal diameter, axial length, and intraocular pressure in premature infants. Ophthalmology. 1992;99(8): 1296–300. doi: 10.1016/s0161-6420(92)31812-3
10. Мамакаева И.Р. Особенности рефрактогенеза у детей с ретинопатией недоношенных: Дис. ... канд. мед. наук. М.; 2011. [Mamakaeva IR. Osobennosti refraktogeneza u detei s retinopatiei nedonoshennykh: Dis. ... kand. med. nauk. M.; 2011. (In Russ.)]
11. Катаргина Л.А., Мазанова Е.В., Тарасенков А.О. и др. Федеральные клинические рекомендации «Диагностика, медикаментозное и хирургическое лечение детей с врожденной глаукомой». Российская педиатрическая офтальмология. 2016;11(1): 33–51. [Katargina LA, Mazanova EV, Tarasenkov AO. i dr. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii «Diagnostika, medikamentoznoe i khirurgicheskoe lechenie detei s vrozhdennoi glaukomoj». Rossiiskaya pediatricheskaya oftal'mologiya. 2016;11(1):3 3–51. (In Russ.)]
12. Лазарева А.К., Кулешова О.Н., Айдагулова С.В., Черных В.В. Особенности детской глаукомы: обзор литературы. Национальный журнал Глаукома. 2019;18(2): 102–112. [Lazareva AK, Kuleshova ON, Aidagulova SV, Chernykh VV. Congenital glaucoma: a literature review. National Journal of Glaucoma. 2019;18(2): 102–112. (In Russ.)] doi: 10.25700/NJG.2019.02.11
13. Biglan AW. Glaucoma in children: Are we making progress? J Am Assoc Pediatr Ophthalmol Strabismus. 2006;10: 7–21. doi: 10.1016/j.japos.2005.10.001
14. Giangiacomo A, Beck A. Pediatric glaucoma: review of recent literature. Curr Opin Ophthalmol. 2017;28(2): 199–203. doi: 10.1097/ICU.0000000000000349
15. Groot ALW, Lissenberg-Witte BI, van Rijn LJ, Hartong DT. Meta-analysis of ocular axial length in newborns and infants up to 3 years of age. Survey of ophthalmology. 2022;67(2): 342–352. doi: 10.1016/j.survophthal.2021.05.010
16. Kardaras D, Papageorgiou E, Gaitana K, Grivea I, Dimitriou VA, Androudi, Antonios SG, Tsironi EE. The Association Between Retinopathy of Prematurity and Ocular Growth. Investigative Ophthalmology & Visual Science. 2019;60(1): 98–106. doi: 0.1167/iops.18-24776
17. Cook A, White S, Batterbury M, Clark D. Ocular Growth and Refractive Error Development in Premature Infants with or without Retinopathy of Prematurity. Investigative Ophthalmology & Visual Science. 2008;49(12): 5199–5207. doi: 10.1167/iops.02-0124
18. Катаргина Л.А., Тарасенков А.О., Мазанова Е.В. К вопросу о классификации врожденной глаукомы по стадиям. Рос-

- сийская педиатрическая офтальмология. 2016;11(4): 179–183. [Katargina IA, Tarasenkov AO, Mazanova EV. On the problem of the classification of congenital glaucoma. Russian Pediatric Ophthalmology. 2016;11(4): 179–183. (In Russ.)] doi: 10.18821/1993-1859-2016-11-4-179-183
19. Хватова А.В., Яковлев А.А., Теплинская Л.Е. Зрительные функции и их коррекция у детей. В кн. Врожденная глаукома: современный взгляд на патогенез и лечение. М.: Медицина; 2005: 319–344. [Khvatova AV, Yakovlev AA, Teplinskaya LE. Congenital glaucoma: the modern sight on pathogenesis and treatment of Visual functions and their correction in children. In: Congenital Glaucoma: the Modern Sight on Pathogenesis and Treatment. Moscow: Meditsina; 2005: 319–44. (In Russ.)]
20. Badawi AH, Al-Muhaylib AA, Al Owaifeer AM, et al. Primary congenital glaucoma: An updated review. Saudi J Ophthalmol. 2019;33(4): 382–388. doi: 10.1016/j.sjopt.2019.10.002
21. Азнабаев М.С., Зайдуллин И.С. Изменения параметров глазного яблока в течение первого года жизни у детей. Вестник офтальмологии. 1990;106(4): 63–64. [Aznabaev MS, Zaidullin IS. Izmeneniya parametrov glaznogo yabloka v techenie pervogo goda zhizni u detei. Vestnik oftal'mologii. 1990;106(4): 63–64. (In Russ.)]
22. Аветисов Э.С., Ковалевский Е.И., Хватова А.В. Руководство по детской офтальмологии. М.: Медицина; 1987. [Avetisov ES, Kovalevskiy EI, Khvatova A.V. Rukovodstvo po detsky oftal'mologii. Moscow: Meditsina; 1987. (In Russ.)]
23. Сомов Е.Е. Первичная глаукома. СПб.: Медиздат; 1991. [Somov EE. Primary Glaucoma. St. Petersburg: Medizdat; 1992. (In Russ.)]

#### Информация об авторах

**Марина Андреевна Зерцалова**, ассистент кафедры офтальмологии, mazercalova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4559-0051>

**Наталья Николаевна Садовникова**, к.м.н., заведующая офтальмологическим отделением, natasha.sadov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8217-4594>

**Владимир Всеволодович Бржеский**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой офтальмологии, vvbrzh@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7361-0270>

#### Information about the authors

**Marina A. Zertsalova**, MD, Assistant of the Ophthalmic Department, mazercalova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4559-0051>

**Nataliy N. Sadovnikova**, PhD in Medicine, Head of the Ophthalmic Department, natasha.sadov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8217-4594>

**Vladimir V. Brzheskiy**, Doctor of Science in Medicine, Professor, Head of the Ophthalmic Department, vvbrzh@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7361-0270>

#### Вклад авторов в работу:

**М.А. Зерцалова:** концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, статистическая обработка, написание текста.

**Н.Н. Садовникова:** существенный вклад в концепцию и дизайн работы, редактирование, окончательное утверждение версии, подлежащей публикации.

**В.В. Бржеский:** существенный вклад в концепцию и дизайн работы, редактирование, окончательное утверждение версии, подлежащей публикации.

#### Authors' contribution:

**M.A. Zertsalova:** concept and design of the work, collection, analysis and processing of the material, writing, statistical data processing, writing of the bibliography.

**N.N. Sadovnikova:** significant contribution to the concept and design of the work, collection, analysis and processing of the material, statistical data processing, writing, editing, final approval of the version to be published.

**V.V. Brzheskiy:** significant contribution to the concept and design of the work, collection, analysis and processing of the material, statistical data processing, writing, editing, final approval of the version to be published.

**Финансирование:** Авторы не получали конкретный грант на это исследование от какого-либо финансирующего агентства в государственном, коммерческом и некоммерческом секторах.

**Авторство:** Все авторы подтверждают, что они соответствуют действующим критериям авторства ICMJE.

**Согласие пациента на публикацию:** Письменного согласия на публикацию этого материала получено не было. Он не содержит никакой личной идентифицирующей информации.

**Конфликт интересов:** Отсутствует.

**Funding:** The authors have not declared a specific grant for this research from any funding agency in the public, commercial or not-for-profit sectors.

**Authorship:** All authors confirm that they meet the current ICMJE authorship criteria.

**Patient consent for publication:** No written consent was obtained for the publication of this material. It does not contain any personally identifying information.

**Conflict of interest:** There is no conflict of interest.

*Поступила: 21.06.2023*

*Переработана: 12.11.2023*

*Принята к печати: 15.12.2023*

*Received: 21.06.2023*

*Final revision: 12.11.2023*

*Accepted: 15.12.2023*

Научная статья

УДК 617.735-007.281

DOI: <https://doi.org/10.25276/2307-6658-2023-4-39-44>

## Частота рецидивов ретинопатии недоношенных после интравитреальной инъекции афлиберцепта в зависимости от гестационного возраста

Е.И. Сидоренко<sup>1, 2</sup>, Е.Е. Сидоренко<sup>1, 3</sup>, С.А. Обрубов<sup>1, 2</sup>, Х.Т. Ле<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

<sup>2</sup>Российская детская клиническая больница – филиал ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

<sup>3</sup>Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

### РЕФЕРАТ

**Цель.** Определить частоту и время рецидива (реактивации) ретинопатии недоношенных (РН) после интравитреальной инъекции афлиберцепта в зависимости от гестационного возраста. **Материал и методы.** Исследование проведено в Научно-практическом центре специализированной медицинской помощи детям имени В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения города Москвы с сентября 2021 г. по февраль 2023 г. В исследование были включены 122 ребенка (244 глаз) с РН, получивших интравитреальное введение афлиберцепта. Из 122 обследованных пациентов 35 (28,69%) имели гестационный возраст менее 27 недель (1-я группа), 53 пациента (43,44%) – от 27 до 29 недель (2-я группа) и 34 пациента (27,87%) – более 29 недель (3-я группа). Все пациенты находились под наблюдением на предмет реактивации РН после интравитреальной инъекции афлиберцепта. **Результаты.** Общая частота рецидивов после

лечения составила 37/244 глаз (15,16%). В группе пациентов с гестационным возрастом более 29 недель частота рецидивов составила 5,88%, за ней следуют группа со средним гестационным возрастом (9,43%) и группа с низким гестационным возрастом (<27 недель) (32,86%). Время рецидива в трех группах пациентов составило 10,75±5,03 недели для группы с низким гестационным возрастом, 7,40±4,04 недели для группы со средним гестационным возрастом и 15,00±11,31 недели для группы с большим гестационным возрастом. **Заключение.** Интравитреальная инъекция афлиберцепта является эффективным средством лечения РН. Чем меньше гестационный возраст, тем чаще и быстрее наступает рецидив после инъекций ингибиторов ангиогенеза.

**Ключевые слова:** рецидив, реактивация, ретинопатия недоношенных, фактор риска, гестационный возраст, интравитреальная инъекция, афлиберцепт, сосудистый эндотелиальный фактор роста, ингибиторы ангиогенеза

**Для цитирования:** Сидоренко Е.И., Сидоренко Е.Е., Обрубов С.А., Ле Х.Т. Частота рецидивов ретинопатии недоношенных после интравитреальной инъекции афлиберцепта в зависимости от гестационного возраста. Российская детская офтальмология. 2023;4(44): 39–44.

DOI: <https://doi.org/10.25276/2307-6658-2023-4-39-44>

**Автор, ответственный за переписку:** Ле Хоанг Тханг, [lehoangthang1811@gmail.com](mailto:lehoangthang1811@gmail.com)

### ABSTRACT

Original article

#### Reactivation of retinopathy of prematurity after intravitreal aflibercept treatment depends on gestational age

E.I. Sidorenko<sup>1, 2</sup>, E.E. Sidorenko<sup>1, 3</sup>, S.A. Obrubov<sup>1, 2</sup>, H.T. Le<sup>1</sup>

<sup>1</sup>N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Russian Ministry of Health, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup>N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Branch Children's Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup>V.F. Voyno-Yasenetsky Scientific and Practical Center for Specialized Medical Care in Children of Department of Health of Moscow, Moscow, Russian Federation

**Purpose.** To determine the frequency and time of reactivation of retinopathy of prematurity (ROP) after intravitreal injection of aflibercept depending on gestational age. **Material and methods.** This study was conducted at the V.F. Voyno-Yasenetsky Scientific and Practical Center for Specialized Medical Care in Children

from September 2021 to February 2023. The study included 122 premature infants (244 eyes) with retinopathy of prematurity who received intravitreal administration of aflibercept. All patients were divided into 3 groups depending on gestational age, including a group of patients with a gestational age of less than

27 weeks (70 eyes), a group of patients with a gestational age of 27 to 29 weeks (106 eyes) and a group of patients with a gestational age of from 29 weeks (68 eyes). All patients were monitored for reactivation of retinopathy of prematurity after intravitreal aflibercept injection. **Results.** The overall relapse rate after treatment was 37/244 eyes (15.16%); The reactivation rate of the gestational age >29 weeks group was 5.88% of the middle gestational age group – 9.43% and the low gestational age group (<27 weeks) – 32.86% respectively. The reactivation time in the three groups of patients was  $10.75 \pm 5.03$  weeks for the low

gestational age group,  $7.40 \pm 4.04$  weeks for the middle gestational age group, and  $15.00 \pm 11.31$  weeks for the high gestational age group. **Conclusion.** Intravitreal injection of aflibercept is an effective treatment for ROP. The younger the gestational age, the more often and faster reactivation of ROP occurs after injections of angiogenesis inhibitors.

**Key words:** recurrence, reactivation, retinopathy of prematurity, risk factor, gestational age, intravitreal injection, aflibercept, vascular endothelial growth factor, angiogenesis inhibitors

**For citation:** Sidorenko E.I., Sidorenko E.E., Obruchov S.A., Le H.T. Reactivation of retinopathy of prematurity after intravitreal aflibercept treatment depends on gestational age. *Rossiyskaya detskaya oftalmologiya*. 2023;4(44): 39–44. DOI: <https://doi.org/10.25276/2307-6658-2023-4-39-44>

**Corresponding author:** Le Hoang Thang, lehoangthang1811@gmail.com

## АКТУАЛЬНОСТЬ

Ретинопатия недоношенных (РН), впервые описанная Терри как отдельное заболевание в 1942 г., представляет собой многофакторное заболевание, поражающее не только сосуды сетчатки у недоношенных детей, но и другие компоненты глаза [1]. Несмотря на современные достижения медицины в диагностике и лечении заболеваний глаз у младенцев, РН остается основной причиной слепоты у детей [2, 3].

В 1990-х гг. лазерная фотокоагуляция стала основным методом лечения РН [1]. В последнее десятилетие интравитреальное введение сосудистого эндотелиального фактора роста (СЭФР) становится все более популярным методом лечения РН из-за предполагаемых преимуществ перед лазерной фотокоагуляцией, включая меньший стресс для лечаемого младенца, более быстрое улучшение состояния сосудистой оболочки, сетчатки и хрусталика, снижение риска развития близорукости в будущем и, возможно, улучшение периферического зрения [4].

Рандомизированное международное клиническое исследование FIREFLEYE последовательно показало, что лечение пациентов с РН с помощью интравитреального введения афлиберцепта является эффективным, клинически безопасным и может быть разумной альтернативой лазерному лечению [5]. По нашим данным, частота рецидивов у пациентов с РН после инъекции ингибитора СЭФР составляет 7,92% [4, 6–14]. Исследование H. Riaz-Esfahani и соавт. показало, что частота рецидивов РН после интравитреального введения афлиберцепта была значительно выше, чем в группе, получавшей интравитреально бевацизумаб. В немногочисленных результатах и небольших по количеству пациентов исследованиях существует противоречивая оценка эффективности и полностью не изучена причина рецидивов (реактивации) РН после инъекций афлиберцепта [15].

В связи с этим мы впервые в мировой практике тщательно изучили причину, частоту, время рецидивов и их зависимость от 40 различных факторов.

## ЦЕЛЬ

Определить частоту и время рецидива (реактивации) РН после интравитреальной инъекции афлиберцепта в зависимости от гестационного возраста.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Данное ретроспективное исследование проведено в Научно-практическом центре специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения г. Москвы с сентября 2021 г. по февраль 2023 г. Показаниями к лечению явились пациенты с РН, которые соответствуют критериям РН на основании рекомендаций Минздрава России.

После интравитреального введения афлиберцепта каждого новорожденного осматривали первоначально каждые 1–2 недели в зависимости от динамики процесса до 2 месяцев. Затем через 1, 3 и 6 месяцев.

Родителям было предоставлено время для тщательного рассмотрения и обсуждения вариантов лечения с лечащим офтальмологом.

Внутриглазную инъекцию выполняли в соответствии с рекомендациями Минздрава России и инструкциями производителя препарата. Оперативное лечение выполняли в операционном блоке со специализированным оборудованием для проведения анестезиологического пособия детям с низкой и экстремально низкой массой тела. Пациенты постоянно обследовались в отделении реанимации и неонатологии для контроля возможных побочных эффектов лечения. Интравитреальные инъекции ингибитора ангиогенеза выполнялись с использованием иглы 30G и применением аппарат-

Таблица

Частота рецидивов после лечения афлиберцептом в зависимости от гестационного возраста

Table

Reactivation rate after treatment with aflibercept depending on gestational age

Переменная Variable	Все пациенты All patients	1-я группа (гестационный возраст <27 нед.) 1st group (gestational age <27 weeks)	2-я группа (гестационный возраст ≤29 и ≥27 нед.) 2nd group (gestational age ≤29 and ≥27 weeks)	3-я группа (гестационный возраст >29 нед.) 3rd group (gestational age >29 weeks)	p
Число пациентов, n (%) Number of patients, n (%)	122 (100)	35 (28,69)	53 (43,44)	34 (27,87)	
Число пациентов с рецидивом, n Number of patients with reactivation, n	19	12	5	2	
Число глаз, n Number of eyes, n	244	70	106	68	
Число глаз с рецидивом, n (%) Number of eyes with reactivation, n (%)	37 (15,16)	23 (32,86)	10 (9,43)	4 (5,88)	<0,001 (a, b, c)
Возраст на момент рецидива, нед. Age at reactivation, weeks					
Среднее и стандартное отклонение Mean and standard deviation	45,89±5,48	45,92±5,33	45,60±2,51	51,50±10,61	0,05 (b, c)
Минимум – максимум Minimum – maximum	38 – 59	38 – 55	40 – 47	44 – 59	
Время рецидива, нед. Reactivation time, weeks					
Среднее и стандартное отклонение Mean and standard deviation	10,32±5,58	10,75±5,03	7,40±4,04	15,00±11,31	0,161
Минимум – максимум Minimum – maximum	2 – 23	4 – 23	2 – 13	7 – 23	

**Примечание.** <sup>a</sup>Имеется статистически значимая разница с  $p < 0,05$  между 1-й и 2-й группой; <sup>b</sup>между 1-й и 3-й группой; <sup>c</sup>между 2-й и 3-й группой.

**Note.** <sup>a</sup>Statistically significant difference with  $p < 0.05$  between 1st and 2nd group; <sup>b</sup>between 1st and 3rd group; <sup>c</sup>between 2nd and 3rd group.

но-масочной анестезии. Инъекцию выполняли в течение I фазы анестезии длительностью 2 мин (севофлуран в дозировке до 5% объемных единиц). Инъекция выполнялась на расстоянии 1,5–2,0 мм кзади от лимба в нижнем темпоральном или носовом квадрантах. По мере осторожного продвижения иглы внутри глаза сохраняли ее направление к центру, чтобы не повредить хрусталик и внутренние структуры. Все пациенты получили в качестве лечения интравитреальное введение ингибитора СЭФР (афлиберцепт) в дозе 0,5 мг/0,0125 мл.

Для проверки различий между связанными выборками переменных, не имеющих нормальное распределение, применялся W-критерий Вилкоксона. Значение  $p < 0,05$  считали статистически значимым. Нами также построены кривые выживаемости (неповторение как событие) для трех исследовательских групп с использованием метода Каплана – Мейера. Критерий Вилкоксона был использован для демонстрации различий в распределении выживаемости между исследуемыми группами.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Из 122 обследованных пациентов 35 (28,69%) имели гестационный возраст менее 27 недель (1-я группа), 53 пациента (43,44%) – от 27 до 29 недель (2-я группа) и 34 пациента (27,87%) – более 29 недель (3-я группа).

Средний возраст первой инъекции афлиберцепта в стекловидное тело составил  $37,61 \pm 3,33$  недели (от 31 до 49 нед.).

Из всех 122 обследованных пациентов (244 глаз) в 37 глазах (15,16%) возник рецидив и потребовалась вторая доза анти-СЭФР-терапии. Частота рецидива зависела от гестационного возраста ребенка. Самая низкая частота рецидивов (5,88%) отмечена в группе пациентов с большим гестационным возрастом (>29 нед.). За ней следовала группа с гестационным возрастом от 27 до 29 недель – 9,43%. В группе с низким гестационным возрастом (>27 нед.) частота рецидивов была самой высокой – 32,86% (таблица).

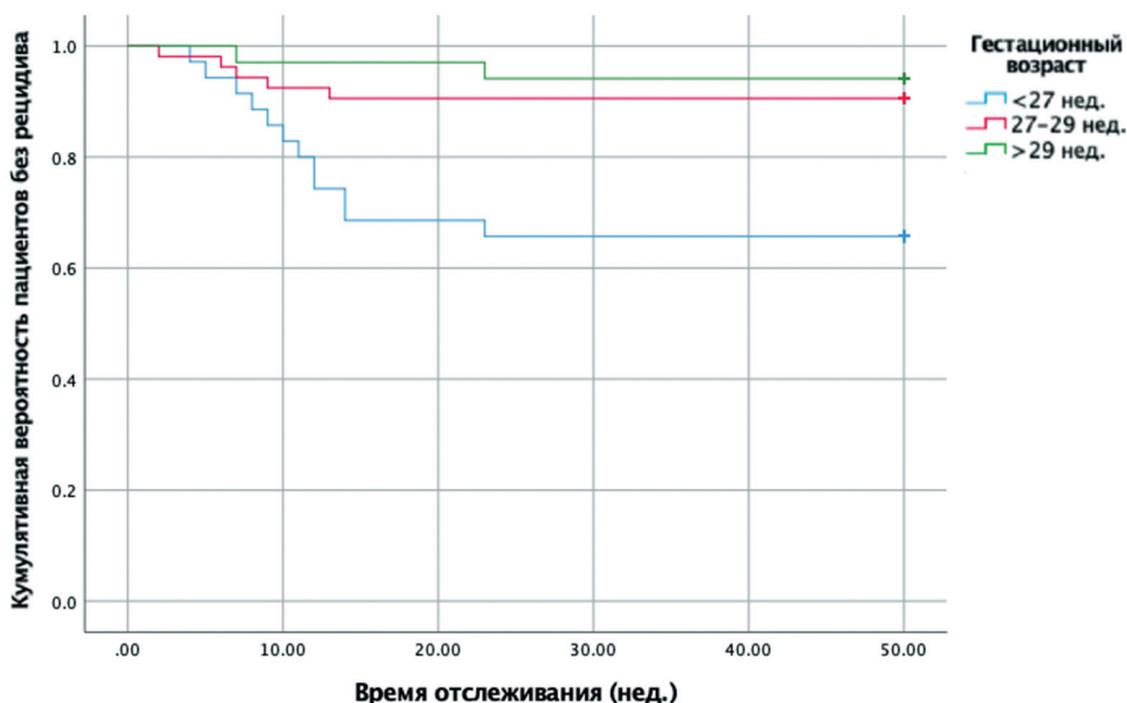


Рис. Кривые выживаемости Каплана – Мейера (частота РН без проявления рецидива в трех возрастных группах)

Fig. Kaplan – Meier survival curves (frequency of ROP without reactivation in three age groups)

Возраст первой инъекции афлиберцепта в стекловидное тело составил  $37,61 \pm 3,33$  недели (от 31 до 49 нед.).

Сроки рецидива после одной инъекции афлиберцепта так же зависели от гестационного возраста ребенка. Самое короткое среднее время до рецидива после первоначального лечения было в группе с гестационным возрастом от 27 до 29 недель ( $7,40 \pm 4,04 - 10,75 \pm 5,03$  нед.) по сравнению с 3-й группой ( $15,00 \pm 11,31$  нед.). Как видно из таблицы, рецидивы возникали быстрее в группе пациентов с гестационным возрастом до 27 недель.

Возраст рецидива в трех группах составил  $45,92 \pm 5,33$ ,  $46,00 \pm 2,52$  и  $51,50 \pm 10,61$  недели соответственно. Разница была статистически значимой ( $p=0,05$ ).

В данном исследовании большинство рецидивов РН наблюдались после первой инъекции в сроки между 5-й и 15-й неделями, различия между группами показаны на кривой безрецидивной выживаемости Каплана – Мейера (рисунок). Наклон кривой был более крутым в группах с гестационным возрастом менее 27 недель и в группе с гестационным возрастом от 27 до 29 недель.

Частота отсутствия рецидивов была выше в группе детей с гестационным возрастом более 29 недель, затем следовали группа с гестационным возрастом

от 27 до 29 недель и группа с самым маленьким гестационным возрастом – менее 26–27 недель.

Таким образом, гестационный возраст играет важную роль в течении РН, в сроках и частоте ее рецидивов после инъекций афлиберцепта. Чем меньше гестационный возраст, тем выше частота рецидивов и они быстрее возникают. Данный факт важно учитывать при прогнозе и оценке течения процесса, для тактики лечения и наблюдения за пациентами. Без учета такой зависимости идут противоречивые оценки эффективности метода лечения.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Исследования показали, что сроки возникновения РН, тяжесть ее течения, успешность лечения, частота и сроки рецидивов определяются многими факторами и, в частности, гестационным возрастом ребенка. Зависимость РН от гестационного возраста и массы тела ребенка следует учитывать при оценке течения РН и успешности ее лечения. Отсутствие такого подхода приводит к разноречивым выводам.

На сегодняшний день наиболее физиологичным, наиболее эффективным, наиболее дешевым и перспективным методом в лечении РН являются ингибиторы ангиогенеза. Эффективность лечения РН после одной инъекции составляет 92,5%. После

повторных инъекций афлиберцепта, которые легко переносят дети, эффективность повышается до 97,8%. Рецидивы (реактивация) отмечены в среднем в 7,92% случаев. Однако средние цифры скрывают в себе ошибочную оценку эффективности лечения. В проведенном исследовании отмечена высокая зависимость эффективности лечения от целого ряда демографических данных ребенка и, в частности, от его гестационного возраста.

Разница гестационного возраста в неделю существенно влияет на эффективность лечения. Это следует учитывать у детей с РН при оценке процесса. Кроме этого, нужно выработать долгосрочную стратегию для группы пациентов с малым гестационным возрастом, с IV степенью недоношенности.

### ВЫВОДЫ

1. Чем меньше гестационный возраст ребенка, тем выше риск рецидива, который возникает в более короткие сроки после интравитреального введения афлиберцепта. В группе детей с малым гестационным возрастом (<27 нед.) рецидивы встречаются в 5,6 раза чаще (32,86%), чем в группе детей с гестационным возрастом более 29 недель (5,88%).

2. Курс лечения афлиберцептом может состоять из 1–2 (а реже и больше) инъекций. Дети легко переносят повторную инъекцию, осложнения практически не наблюдаются. Эффективность применения одной дозы афлиберцепта составляет 92,05%. Повторные инъекции афлиберцепта повышают эффективность лечения РН до 99,76%. Небольшое количество рецидивов РН после интравитреальной инъекции позволяет дозу афлиберцепта (0,5 мг/0,0125 мл) считать эффективной.

3. При наличии факторов риска рецидивов (реактивации) РН желательно, в случаях двустороннего процесса, проводить одновременно инъекции в оба глаза, что позволит суммарно повысить дозу афлиберцепта. В данной группе детей у офтальмолога должна быть готовность к повторной инъекции, для чего необходимо проводить тщательный осмотр глазного дна в первые 2 месяца.

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Сидоренко Е.И. Офтальмопатия недоношенных. Российская детская офтальмология. 2021;4: 26–30. [Sidorenko EI. Ophthalmopathy of prematurity. Rossiyskaya pediatricheskaya oftal'mologiya (Russian Pediatric Ophthalmology). 2021;4: 26–30. (In Russ.)] doi: 10.25276/2307-6658-2021-4-26-30
2. Сидоренко Е.И., Николаева Г.В., Сидоренко Е.Е., Обрубов С.А., Ваганова З.М. Скрининговые исследования ретинопатии недоношенных и ее перспективы для офтальмологии. Российская детская офтальмология. 2020;4:42–47. [Sidorenko EI, Nikolaeva GV, Sidorenko EE, Obrubov SA, Vaganova ZM. Screening studies of retinopathy of prematurity and its prospects for ophthalmology. Rossiyskaya pediatricheskaya oftal'mologiya

- (Russian Pediatric Ophthalmology). 2020;4: 42–47. (In Russ.)] doi: 10.25276/2307-6658-2020-4-42-47
3. Николаева Г.В., Сидоренко Е.И., Бабак О.А., Безенина Е.В. Анализ факторов риска ретинопатии недоношенных у детей, нуждающихся в длительном лечении в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии современного перинатального центра. Российская детская офтальмология. 2016;2: 13–20. [Nikolaeva GV, Sidorenko EI, Babak OA, Bezenina EV. Analysis of risk factors for retinopathy of prematurity in children requiring long-term treatment in the intensive care unit of a modern perinatal center. Rossiyskaya pediatricheskaya oftal'mologiya (Russian Pediatric Ophthalmology). 2016;2: 13–20. (In Russ.)]
4. Николаева Г.В., Сидоренко Е.И., Сидоренко Е.Е. Применение ингибитора сосудистого эндотелиального фактора роста при аномальной пролиферативной ангиоретинопатии у недоношенного ребенка. Вестник Оренбургского государственного университета. 2014;12(173): 240–243. [Nikolaeva GV, Sidorenko EI, Sidorenko EE. Use of a vascular endothelial growth factor inhibitor for abnormal proliferative angioretinopathy in a premature infant. Vestnik Orenburgskogo Gosudarstvennogo Universiteta (Bulletin of Orenburg State University). 2014;12(173): 240–243. (In Russ.)]
5. Stahl A, Sukgen E, Wu W-C, et al. Intravitreal aflibercept compared with laser photocoagulation for infants with retinopathy of prematurity: A FIREFLY subgroup analysis. Investigative Ophthalmology & Visual Science. 2022;63(7): 3126.
6. Сидоренко Е.Е., Назаренко А.О., Сидоренко Е.И., Суханова И.В., Мигель Д.В., Миронова Э.Г., Росельо Кесада Н.М. Эффективность лечения ретинопатии недоношенных с использованием anti-VEGF-терапии препаратом бевацизумаб. Российская детская офтальмология. 2019;2: 5–9. [Sidorenko EE, Nazarenko AO, Sidorenko EI, Sukhanova IV, Miguel DV, Mironova EG, Rosello Quesada NM. The effectiveness of treatment of retinopathy of prematurity using anti-VEGF therapy with the drug bevacizumab. Rossiyskaya pediatricheskaya oftal'mologiya (Russian Pediatric Ophthalmology). 2019;2: 5–9. (In Russ.)] doi: 10.25276/2307-6658-2019-2-5-9
7. Сидоренко Е.И., Корсунский А.А., Притыко А.Г., Аксенова И.И., Асташева И.Б., Николаева Г.В., Сидоренко Е.Е., Жильцова Е.Ю. Алгоритм работы офтальмо-педиатрической службы по профилактике слепоты у недоношенных детей. Российская детская офтальмология. 2015;4: 45–52. [Sidorenko EI, Korsunsky AA, Prityko AG, Aksenova II, Astasheva IB, Nikolaeva GV, Sidorenko EE, Zhiltsova EYu. Algorithm for the work of the ophthalmology-pediatric service to prevent blindness in premature infants. Rossiyskaya pediatricheskaya oftal'mologiya (Russian Pediatric Ophthalmology). 2015;4: 45–52. (In Russ.)]
8. Сидоренко Е.Е., Сидоренко Е.И. Новый метод лечения ретинопатии недоношенных с использованием ингибиторов СЭФР. Невские горизонты – 2016. Тезисы научной конференции офтальмологов. Санкт-Петербург; 2016. [Sidorenko EE, Sidorenko EI. A new method of treating retinopathy of prematurity using VEGF inhibitors. Nevsky Horizons – 2016. Abstracts of the scientific conference of ophthalmologists. St. Petersburg; 2016. (In Russ.)]

9. Сидоренко Е.Е., Николаева Г.В., Сидоренко Е.И., Притыко А.Г., Ваганова З.М. Опыт применения блокатора ангиогенеза при задней агрессивной ретинопатии недоношенных с экссудативной отслойкой сетчатки. Российская детская офтальмология. 2017;2: 12–15. [Sidorenko EE, Nikolaeva GV, Sidorenko EI, Prityko AG, Vaganova ZM. Experience with the use of an angiogenesis blocker in posterior aggressive retinopathy of prematurity with exudative retinal detachment. Rossiyskaya pediatricheskaya oftal'mologiya (Russian Pediatric Ophthalmology). 2017;2: 16–20. (In Russ.)]
10. Sidorenko EI. The first preclinical angiospastic phase of retinopathy (ophthalmopathy) of prematurity. International Journal of Clinical and Experimental Medical Sciences. 2021;7(6): 165–169. doi: 10.11648/j.ijcems.20210706.12
11. Sidorenko EI. The term ophthalmopathy of prematurity more fully reflects the problems in the eye than retinopathy of prematurity. International Journal of Clinical and Experimental Medical Sciences. 2021;7(6): XX–XX.
12. Sidorenko EE. Treatment of retinopathy of prematurity with aflibercept in Russia. International Journal of Clinical and Experimental Medical Sciences, 2018;9: 60. doi: 10.4172/2155-9570-C8-099
13. Nazarenko AO, Sidorenko EE. Resistance of the organ of vision to bevacizumab (Avastin) in case of its systemic use in children with solid malignant tumors. International Journal of Clinical and Experimental Medical Sciences. 2018;9: 61. doi: 10.4172/2155-9570-C8-099
14. Sidorenko EE, Sidorenko EI, Nazarenko AO, Petrichenko AV, Le HT. Resistance of children's eye and body tissues to Bevacizumab. Journal of Medical Research. 2023;163(2): 179–185. (In Viet.). doi: 10.52852/tcnyh.v163i2.1413
15. Riazzi-esfahani H, Mahmoudi A, Sanatkar M, et al. Comparison of aflibercept and bevacizumab in the treatment of type 1 retinopathy of prematurity. International Journal of Retina and Vitreous. 2021;7: 60. doi: 10.1186/s40942-021-00334-4

#### Информация об авторах

**Евгений Иванович Сидоренко**, д.м.н., профессор, член-корр. РАН, заведующий кафедрой офтальмологии, sidorenkoei@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9648-5625>

**Евгений Евгеньевич Сидоренко**, д.м.н., профессор кафедры офтальмологии; ведущий научный сотрудник, docsee@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2177-5134>

**Сергей Анатольевич Обрубов**, д.м.н., профессор кафедры офтальмологии, врач-офтальмолог, Obrubovs@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0287-3123>

**Ле Хоанг Тханг**, аспирант; lehoangthang1811@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-1284-3833>

#### Information about the authors

**Evgeny I. Sidorenko**, Doctor of Medical Sciences, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Professor, Head of the Department of Ophthalmology, sidorenkoei@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9648-5625>

**Evgeniy E. Sidorenko**, Doctor of Medical Sciences, Professor, Leading Researcher, docsee@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-2177-5134>

**Sergey A. Obrubov**, Doctor of Medical Sciences, Professor, obrubovs@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0287-3123>

**Le Hoang Thang**, PhD Student, lehoangthang1811@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-1284-3833>

#### Вклад авторов в работу:

**Е.И. Сидоренко:** существенный вклад в концепцию и дизайн работы, редактирование и окончательное утверждение версии, подлежащей публикации.

**Е.Е. Сидоренко:** существенный вклад в концепцию и дизайн работы, сбор материала, написание текста, редактирование и окончательное утверждение версии, подлежащей публикации.

**С.А. Обрубов:** существенный вклад в концепцию и дизайн работы, редактирование и окончательное утверждение версии, подлежащей публикации.

**Х.Т. Ле:** существенный вклад в концепцию и дизайн работы, сбор, анализ и обработка материала, написание текста, редактирование, окончательное утверждение версии, подлежащей публикации.

#### Author's contribution:

**E.I. Sidorenko:** significant contribution to the concept and design of the work, editing and final approval of the version to be published.

**E.E. Sidorenko:** significant contribution to the concept and design of the work, collecting material, writing, editing and final approval of the version to be published.

**S.A. Obrubov:** significant contribution to the concept and design of the work, editing and final approval of the version to be published.

**X.T. Le:** significant contribution to the concept and design of the work, collection, analysis, and processing of material, writing, editing, final approval of the version to be published.

**Финансирование:** Авторы не получали конкретный грант на это исследование от какого-либо финансирующего агентства в государственном, коммерческом и некоммерческом секторах.

**Авторство:** Все авторы подтверждают, что они соответствуют действующим критериям авторства ICMJE.

**Согласие пациента на публикацию:** Письменное согласие на публикацию этого материала было получено.

**Конфликт интересов:** Отсутствует.

**Funding:** The authors have not declared a specific grant for this research from any funding agency in the public, commercial or notfor-profit sectors.

**Authorship:** All authors confirm that they meet the current ICMJE authorship criteria.

**Patient consent for publication:** Written consent was obtained for the publication of this material.

**Conflict of interest:** There is no conflict of interest.

*Поступила: 06.06.2023*

*Переработана: 12.11.2023*

*Принята к печати: 15.12.2023*

*Received: 06.06.2023*

*Final revision: 12.11.2023*

*Accepted: 15.12.2023*

Научная статья

УДК 617.735-053.2

DOI: <https://doi.org/10.25276/2307-6658-2023-4-45-53>

## Кровоизлияния в сетчатку у новорожденных. Клинические особенности и факторы риска

В.А. Киреева, В.В. Бржеский

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

### РЕФЕРАТ

**Цель.** Изучить распространенность, предрасполагающие факторы и характеристики кровоизлияний в сетчатку, связанных с родами, у здоровых новорожденных с использованием широкопольной цифровой визуализации сетчатки.

**Материал и методы.** В исследование были включены новорожденные, родившиеся в Перинатальном центре СПбГПМУ в период с июля 2021 г. по октябрь 2022 г. Анамнестические и прочие факторы риска развития ретинальных кровоизлияний оценены у новорожденных с ретинальными кровоизлияниями (РК) и без них. В зависимости от степени тяжести РК (по результатам осмотра на ретинальной камере RetCam) новорожденные были разделены на группы, в которых оценивали билатеральность РК, их локализацию в слоях и по площади сетчатки, с акцентом на макулярную область и диск зрительного нерва. **Результаты.** Из 75 новорожденных у 16 обнаружены связанные с родами РК (23,1%). Нормальные спонтанные вагинальные роды показали самую высокую связь с РК (отношение шансов, 5,515; 95% доверительный

интервал 1,15–26,46,  $p < 0,001$ ). Кровоизлияния чаще были двусторонними (68,8%), интравитреальными (87,5%) и локализовались в центральной зоне сетчатки (81,3%). При этом тяжелые РК чаще были расположены в I и II зонах, у каждого новорожденного затрагивали зрительный нерв или макулу, в 6,3% случаев распространялись в стекловидное тело, а в 25% сопровождались пятнами Рота. **Заключение.** РК встречаются у 21,3% доношенных новорожденных и в значительной степени связаны с нормально протекавшими родами. Основные характеристики кровоизлияний у новорожденных заметно различаются в зависимости от их тяжести. Тяжелые кровоизлияния в сетчатку у новорожденных могут иметь отрицательные последствия для развития зрительных функций в более старшем возрасте, что требует дальнейших долгосрочных исследований. Выполненное исследование подтвердило, что цифровая широкоугольная ретинальная камера является эффективным методом обследования большого числа новорожденных с РК.

**Ключевые слова:** новорожденный, ретинальные кровоизлияния, кровоизлияния в стекловидное тело, пятна Рота

**Для цитирования:** Киреева В.А., Бржеский В.В. Кровоизлияния в сетчатку у новорожденных. Клинические особенности и факторы риска. Российская детская офтальмология. 2023;4(44): 45–53. DOI: <https://doi.org/10.25276/2307-6658-2023-4-45-53>

**Автор, ответственный за переписку:** Варвара Александровна Киреева, [ophthalm20244@gmail.com](mailto:ophthalm20244@gmail.com)

### ABSTRACT

Original article

#### Retinal hemorrhages in newborns. Clinical features and risk factors

V.A. Kireeva, V.V. Brzheskiy

St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russian Federation

**Purpose.** To evaluate prevalence, predisposing factors, and characteristics of birth-related retinal hemorrhages in healthy newborns using wide-field digital retinal imaging. **Material and methods.** The study included newborns born at the Perinatal Center of St. Petersburg State Pediatric Medical University in the period from July 2021 to October 2022. Anamnestic and other risk factors for the development of retinal hemorrhages were assessed in newborns with and without retinal hemorrhages (RH). Depending on the severity of RH (according to the results of the

examination on the RetCam retinal camera), the newborns were divided into groups in which the bilaterality of the RH was assessed, localization in the layers and area of the retina, with an emphasis on the macular region and the optic disk. **Results.** Of the 75 newborns, 16 had birth-related RH (23.1%). Normal spontaneous vaginal delivery showed the highest association with RH (odds ratio, 5.515; 95% confidence interval, 1.15–26.46,  $p < 0.001$ ). Hemorrhages were more often bilateral (68.8%), intraretinal (87.5%) and localized in the central zone of the retina

(81.3%). At the same time, severe RH were more often located in zones I and II, in each newborn they affected the optic nerve or macula, in 6.3% of cases they spread to the vitreous body, and in 25% they were accompanied by Roth's spots. **Conclusion.** RH occur in 21.3% of full-term newborns and are largely associated with normal delivery. The main characteristics of hemorrhages in newborns differ notably depending on their severity. Severe

retinal hemorrhages in newborns may have negative consequences for the development of visual functions at an older age, which requires further long-term studies. This study confirmed that the digital wide-angle retinal camera is an effective method for examining a large number of newborns with RH.

**Key words:** *newborn, retinal hemorrhages, vitreous hemorrhages, Roth's spots*

**For citation:** Kireeva V.A., Brzheskiy V.V. Retinal hemorrhages in newborns. Clinical features and risk factors. *Rossiyskaya detskaya oftalmologiya*. 2023;4(44): 45–53. DOI: <https://doi.org/10.25276/2307-6658-2023-4-45-53>

**Corresponding author:** Varvara A. Kireeva, [ophthalm20244@gmail.com](mailto:ophthalm20244@gmail.com)

### АКТУАЛЬНОСТЬ

Как известно, у здоровых новорожденных в первые дни жизни при офтальмоскопии нередко можно обнаружить внутриглазные кровоизлияния различной выраженности и локализации [1–8].

Уже первое описание в 1881 г. L. Königstein таких кровоизлияний у новорожденных включало предположение об их происхождении [9]. В дальнейшем многие авторы рассматривали проблему с самых разных точек зрения. Поскольку до настоящего времени не определено ни одного отдельного фактора, достоверно объясняющего патогенез перинатального кровоизлияния в сетчатку, и так как многие изученные выборки были малы для надлежащей оценки, полученные результаты заметно различаются [1–8].

Из множества факторов, предположительно влияющих на возникновение ретинальных кровоизлияний (РК), на первый план выступают травматичные роды, неонатальные коагулопатии, связанные с сепсисом и/или диссеминированной внутрисосудистой коагулопатией, синдром встряхивания ребенка и синдром Терсона [10].

Прежде всего представляет интерес анализ влияния на развитие РК особенностей течения родового периода: даже «нормальные» самопроизвольные роды из затылочного предлежания могут различаться применением щипцов, вакуум-экстракторов и, наконец, необходимостью перехода на кесарево сечение (КС). Эти обстоятельства следует учитывать при анализе частоты РК у новорожденных, что еще в 1900 г. обнаружил A. Paul, отметив удвоение частоты РК при осложненных родах [11].

Важным фактором, способным оказать влияние на возникновение РК, также является перинатальная гипоксия, которая в целом даже более опасна в рассматриваемом плане, чем механическая родовая травма [12].

Безусловно, на анализ частоты и выраженности РК также влияют различия во времени (после родов) и в качестве офтальмологического обследования. Так, офтальмоскопируя детей в течение

первого часа после самопроизвольных родов, С.Л. Giles (1960) отметил РК различного объема и локализации в 34% случаев [13]. Однако, как показывает клиническая практика, в более поздние сроки после рождения частота их обнаружения все же существенно ниже [4].

Вид родоразрешения также оказывает влияние на частоту развития РК. Так, по данным I.H. Choetal. (2021), при КС она не превышает 5% [12]. Более того, F. Stocker (1927), осмотрев 22 новорожденных в течение первого дня после КС, не обнаружил кровоизлияний в сетчатку ни у одного из них [14]. Вместе с тем в выборке С. Moulene (1965) РК были отмечены у всех 5 детей после КС, однако во всех случаях КС было выполнено лишь после попытки самостоятельного родоразрешения [15]. Эти различия во многом обусловлены обстоятельствами применения акушерского метода.

Остаются противоречивыми также сведения и о преимущественной локализации кровоизлияний по площади и по слоям сетчатки. Так, M.V. Emerson и соавт. (2001) сообщают, что большинство РК были интратретинальными и в основном локализовались в центральных отделах сетчатки [7]. Однако исследование N.F. Callaway и соавт. (2016) выявило, что большинство кровоизлияний поражали все ее слои, притом преимущественно в периферических отделах [4]. Эти расхождения могут быть связаны с широким многообразием РК, различиями в сроках обследования после рождения, а также в примененных методах осмотра, используемых в каждом исследовании [4, 5, 7, 8]. Обширные РК могут сохраняться в течение более длительного времени и потенциально приводить к нарушениям зрения, таким как амблиопия и анизометропия, в то время как небольшие по объему кровоизлияния спонтанно исчезают без клинически значимых последствий [3, 5, 7, 8, 16]. Однако только в единичных исследованиях с ограниченным размером выборки сообщалось о характеристиках РК в зависимости от их объема [3, 5, 7, 8].

Таким образом, проблема возникновения РК у новорожденных нуждается в дальнейшей разработке,

в рамках которой представляет актуальность анализ таких факторов, как пол, масса тела, срок гестации ребенка на момент рождения и метод родоразрешения, а также оценка особенностей РК: их количества, билатеральности, распространения в слоях сетчатки и в стекловидном теле, пораженной зоны (вовлечение зрительного нерва и макулы), наличие пятен Рота (свидетельствуют о предрасположенности к эндотелиальной дисфункции, приводящей к разрушению капилляров сетчатки [17]).

### ЦЕЛЬ

Изучить частоту возникновения, предрасполагающие факторы и дать клиническую характеристику кровоизлияний в сетчатку у новорожденных.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В перинатальном центре Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета (СПбГПМУ) в период с июля 2021 г. по октябрь 2022 г. выполнен скрининг 75 «здоровых» новорожденных в течение первых суток после рождения, родители которых дали согласие на офтальмологическое обследование.

Из исследования были исключены новорожденные с гестационным возрастом менее 32 недель и/или массой тела при рождении менее 2000 г, системными заболеваниями матери и плода, а также с аномалиями развития глазного яблока.

Регистрировали пол, способ родоразрешения (нормальные спонтанные вагинальные роды или КС), массу тела и сроки гестации каждого новорожденного.

Наряду с офтальмоскопией обоих глаз, выполняли фоторегистрацию глазного дна с помощью цифровой широкоугольной ретинальной камеры (RetCam III; Clarity Medical Systems, США). Фотографии глазного дна в пяти полях включали задний полюс, зрительный нерв в центре, зрительный нерв сверху, зрительный нерв снизу и зрительный нерв с носовой стороны.

Анализ полученных изображений сетчатки новорожденных с РК включал оценку билатеральности РК, количества РК, уровня поражения сетчатки, ее области (вовлечение зрительного нерва, макулярной зоны), сопутствующих кровоизлияний в стекловидное тело и наличие пятен Рота.

В соответствии с классификацией P. Watts и соавт. (2013), новорожденные с РК были разделены на три группы в зависимости от количества РК: 10 РК и менее были отнесены к легкой степени кровоизлияний, от 11 до 30 РК – к средней и более 31 РК – к тяжелой [5]. При несовпадении степени тяжести РК на парных глазах принимали во внимание глаз с более «тяжелым» кровоизлиянием.

На *рисунке 1* представлены обнаруженные у обследованных нами детей кровоизлияния различной «тяжести».

Локализацию кровоизлияний определяли, ориентируясь на зоны I, II и III, используемые при регистрации степени выраженности ретинопатии недоношенных (*рис. 2*): зона I определялась как окружность, радиус которой в 2 раза превышает расстояние между центром диска зрительного нерва и центром макулы; зона II – центробежно от края зоны I до зубчатой линии с носовой стороны; зона III представляла собой остаточный серп сетчатки периферичнее зоны II [18, 19].

Среднее значение и стандартное отклонение каждой переменной рассчитывали с использованием TIVCO Statistica for Windows (TIVCO Software Inc., США). Для сравнения количественных переменных использовался t-критерий Стьюдента, а для категориальных переменных – критерий  $\chi^2$ . Переменными, выбранными для однофакторного анализа, явились пол, масса тела, срок гестации на момент рождения и метод родоразрешения. Статистическую значимость регистрировали при  $p < 0,05$ .

### РЕЗУЛЬТАТЫ

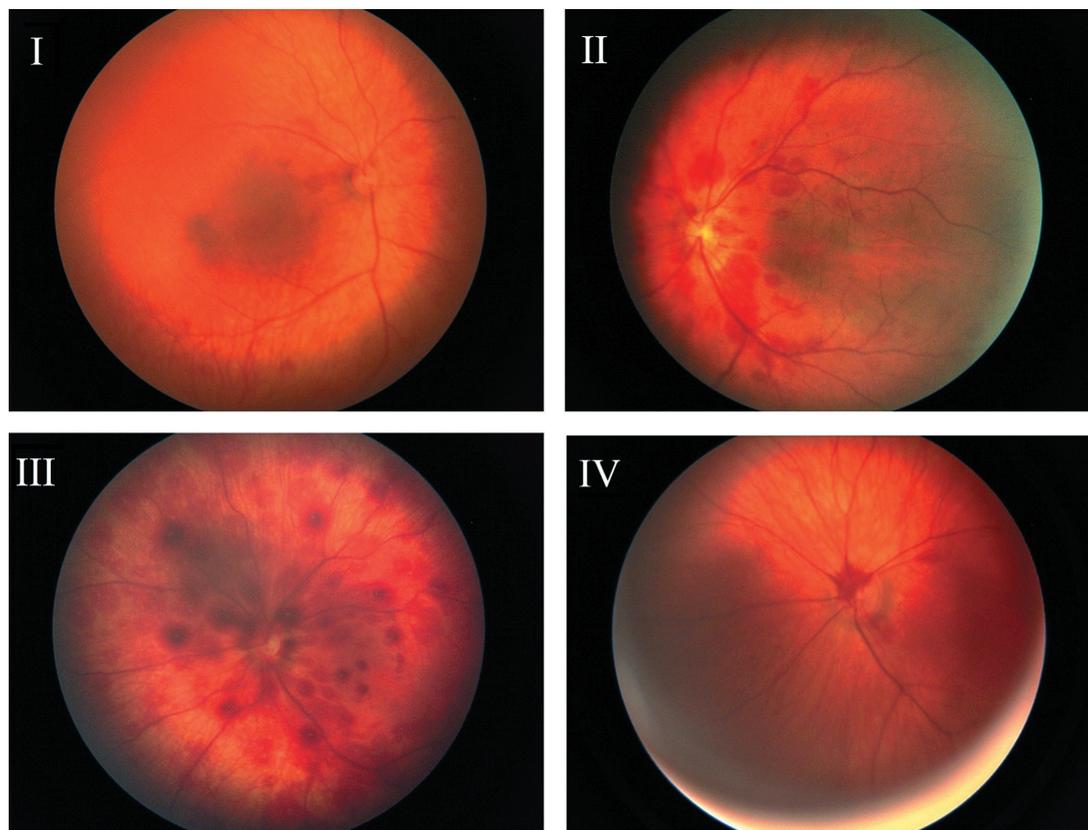
Из числа обследованных 75 новорожденных, у 16 в первые сутки жизни обнаружены РК, распространенность которых, соответственно, составила 21,3%. Полученные результаты представлены в *таблице 1*.

Как видно из представленных в таблице данных, по показателям пола, гестационного возраста, массы тела при рождении, а также возраста матери на момент родов не отмечено статистически значимых различий между группами новорожденных с РК и без таковых ( $p > 0,05$ ).

Вместе с тем в рассматриваемых группах значительно различался способ родоразрешения ( $p = 0,014$ ). В частности, новорожденные без РК чаще были рождены с помощью КС (44,1%), а не нормальных спонтанных вагинальных родов (55,9%). Новорожденные же с РК, напротив, чаще были рождены с помощью нормальных вагинальных родов (87,5%) и лишь в 12,5% – с помощью КС. При этом РК развились у 14 из 47 детей (29,8%), рожденных в нормальных вагинальных родах, тогда как только у 2 из 28 (7,1%) – с помощью КС.

Новорожденные с РК (16; 100%) были разделены на группы с легкой (7; 43,75%), средней (5; 31,25%) и тяжелой (4; 25%) степенью РК (по количеству геморрагий [5]). Двусторонние РК (11 из 16; 68,75%) встречались чаще, чем односторонние (5 из 16; 31,25%). Способ родоразрешения существенно различался: нормальные спонтанные вагинальные роды преобладали над КС во всех трех группах ( $p < 0,001$ ).

Основные характеристики кровоизлияний (локализация в слоях и зонах сетчатки, вовлечение



**Рис. 1.** Фотографии глазного дна новорожденных с кровоизлияниями в сетчатку различной степени тяжести: I – кровоизлияния легкой степени; II – средней степени; III – тяжелой степени; IV – кровоизлияние с захватом диска зрительного нерва

**Fig. 1.** Photographs of the fundus of newborns with retinal hemorrhages of different severity: I – mild retinal hemorrhage; II – moderate retinal hemorrhages; III – severe retinal hemorrhages; IV – hemorrhage with involvement of the optic disc

диска зрительного нерва и/или макулы, в том числе центральной ямки желтого пятна, распространение кровоизлияний в стекловидное тело и наличие пятен Рота) значительно различались между группами (различия статистически значимы при сравнении перечисленных параметров:  $p < 0,001$ ).

В целом большинство кровоизлияний имели интравитреальную локализацию (14 из 16; 87,5%), в том числе в группах новорожденных с РК легкой (7 из 7; 100%), средней (4 из 5; 80%) и тяжелой (3 из 4; 75%) степени.

У большинства новорожденных РК были распространены только в зоне I (13 из 16; 81,3%), в том числе в группах детей с легкой (5 из 7; 71,4%) и средней (4 из 5; 80%) степенью их тяжести. В группе РК тяжелой степени геморрагии преимущественно были расположены в зонах I и II. У детей с легкой степенью выражены последние в большинстве своем не распространялись на зрительный нерв и макулу (6 из 7; 85,7%). Тем не менее вовлечение зрительного нерва отмечено у каждого второго ребенка с РК средней

степени тяжести, а вовлечение макулы со зрительным нервом – у каждого новорожденного с тяжелой формой РК. Сопутствующие кровоизлияния в стекловидное тело (1 из 16; 6,25%) и пятна Рота (4 из 16; 25%) чаще выявлялись в группе с тяжелыми РК (рис. 3).

## ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящем исследовании проведен скрининг новорожденных с использованием цифровой широкоугольной ретиальной камеры. По нашим данным, распространенность РК в первые сутки жизни «здоровых» новорожденных составила 21,3%. Эта величина сравнима с соответствующими результатами исследований F. Chen и соавт. (2018): 22% [3], N.E. Callaway и соавт. (2016): 20,3% [4] и I.H. Cho и соавт. (2021): 23,2% [12].

Однако полученное нами значение оказалось выше, чем приведенное в публикациях Л.В. Коголевой и соавт. (2018): 5,9% [20], Y. Ma и соавт. (2018): 6,7% [1] и P. Goyal и соавт. (2018): 13,2% [2]. Возможно, эти расхождения связаны с обследованием новорожден-

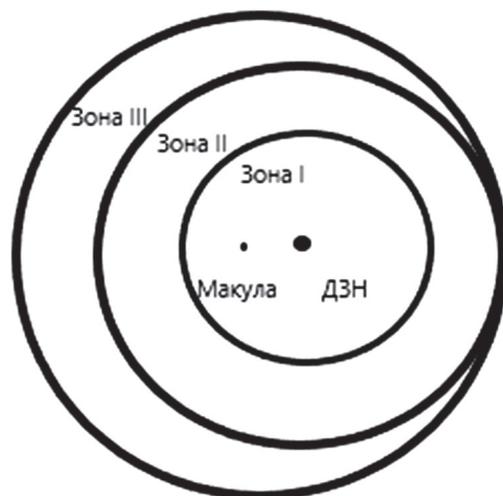
ных в разные сроки после рождения: к примеру, РК легкой степени могут резорбироваться в течение нескольких часов [1, 2, 20].

В *таблице 2* представлены литературные сведения о частоте обнаружения РК у новорожденных, в зависимости от способа родоразрешения.

Как видно из приведенных в таблице данных, в подавляющем большинстве исследований (за исключением работы F. Sezen (1971) [21]) частота возникновения РК у детей, рожденных естественным путем, заметно превышала таковую у новорожденных после КС.

РК, связанные с родами, наиболее вероятно, возникали из-за сдавливания головы новорожденного при прохождении через родовые пути. Как известно, ауторегуляторная гипоксическая церебральная вазодилатация вызывает повышение внутричерепного давления, что, в свою очередь, увеличивает давление в венулах сетчатки [4, 8]. Другими словами, сетчатка новорожденных становится более уязвимой в отношении кровоизлияний во время родов

OD:



**Рис. 2.** Схематическое изображение зон сетчатки [18, 19] для локализации кровоизлияний

**Fig. 2.** Schematic representation of retinal zones [18, 19] for localization of hemorrhages

Таблица 1

Характеристика обследованных новорожденных

Table 1

Characteristics of the examined newborns

Оцениваемый параметр Estimated parameter	Всего Total	Новорожденные Newborns		p
		без ретинальных кровоизлияний with out retinal hemorrhage	с ретинальными кровоизлияниями with retinal hemorrhage	
Число детей, n (%) Number of newborns, n (%)	75 (100,0)	59 (78,7)	16 (21,3)	0,638
Мальчики, n (%) Male, n (%)	32 (100,0)	26 (81,3)	6 (18,7)	
Девочки, n (%) Female, n (%)	43 (100,0)	33 (76,7)	10 (23,3)	
Возраст матери, лет, M±m Maternal age, years, M±m	32,7±5,33	32,8±5,5	32,0±5,1	0,842
Срок гестации, дни, M±m Gestational age, days, M±m	274,3±11,9	279,8±4,2	272,8±12,9	0,036
Масса при рождении, г, M±m Birth weight, g, M±m	3356,3±540,6	3356,0±560,6	3357,5±477,8	0,799
Способ родоразрешения Delivery method				
Спонтанные нормальные вагинальные роды, n (%) Normal spontaneous vaginal delivery, n (%)	47 (62,7)	33 (55,9)	14 (87,5)	0,014
Кесарево сечение, n (%) Cesarean section, n (%)	28 (37,3)	26 (44,1)	2 (12,5)	

### Характеристики ретинальных кровоизлияний

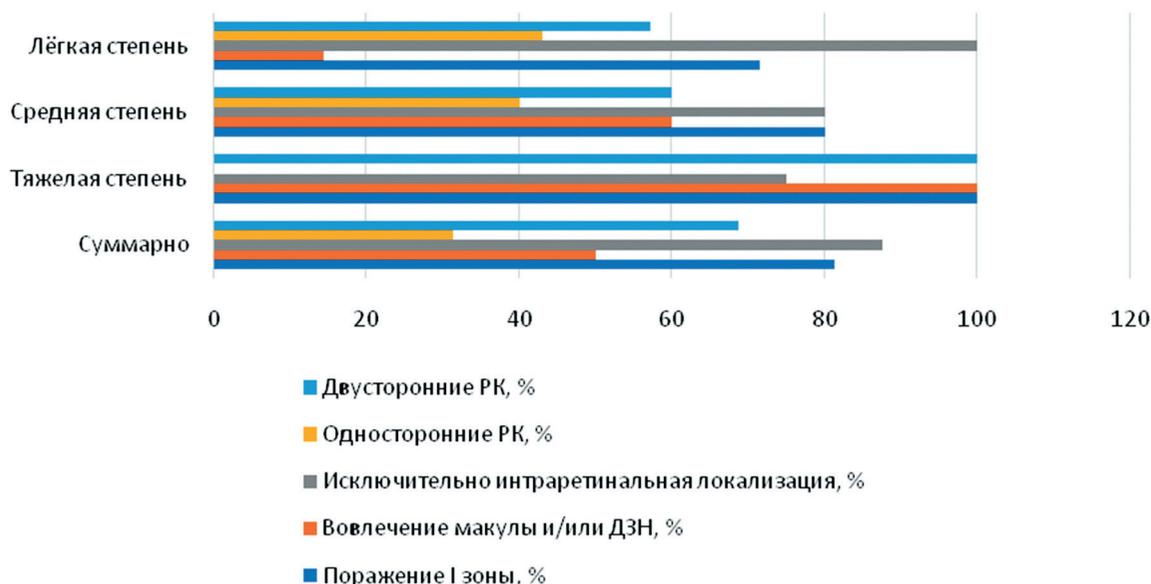


Рис. 3. Частота встречаемости признаков в различных группах по степени тяжести

Fig. 3. The frequency of signs according to the severity of retinal hemorrhages

через естественные родовые пути. В нашем исследовании 87,5% новорожденных с РК были рождены в нормальных вагинальных родах и только 12,5% – с помощью КС. С другой стороны, РК обнаружены у 29,8% детей, рожденных в нормальных вагинальных родах, тогда как у детей, рожденных с помощью КС, они были выявлены только в 7,1%. Кроме того, многофакторный статистический анализ подтвердил, что нормальные спонтанные вагинальные роды значительно увеличивают шансы появления РК у новорожденных (отношение шансов (ОШ) 5,515; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,15–26,46;  $p < 0,001$ ). Эти результаты дополнительно подтверждают предыдущие выводы о том, что способ родоразрешения, в том числе нормальные спонтанные вагинальные роды, а тем более роды через естественные родовые пути с использованием щипцов или вакуума, в значительной степени связаны с возникновением РК у новорожденных [2–4, 7, 8, 13, 22]. Исследование P. Goyal и соавт. (2018) сообщает о развитии РК у 47,6% детей, рожденных в нормальных вагинальных родах, и только у 5,2% – с помощью КС [2]. Исследованиями N.F. Callaway и соавт. (2016) также доказано, что нормальные спонтанные вагинальные роды значительно увеличивают вероятность кровоизлияний на глазном дне, относительно КС (ОШ 9,34; 95% ДИ 2,5–33,97) [4].

Дополнительный риск развития РК связан с осложненным течением родового периода, вынуж-

дающим прибегнуть к дополнительным акушерским мероприятиям. Так, по данным M.V. Emerson и соавт. (2001), РК развились у 75% детей, рожденных через естественные родовые пути, однако с помощью вакуум-экстракции [7], а M.C. Williams и соавт. (1993) сообщают, что роды через естественные родовые пути с использованием щипцов или вакуума связаны с возникновением тяжелых РК [23]. Поскольку ни один из новорожденных, включенных в наше исследование, не был рожден с помощью наложения вакуума или щипцов, мы не смогли выяснить различия в частоте РК в зависимости от подобных способов родоразрешения.

По результатам статистического анализа не отмечено значимой связи показателей гестационного возраста и массы тела на момент рождения с возникновением РК, и эти результаты согласуются с результатами предыдущих исследований [6, 13]. Роды по счету у матери [21], продолжительность и сложность спонтанных родов [23], перевод родоразрешения с нормальных вагинальных родов на КС, а также окружность головы новорожденного [24] в нашем исследовании не оценивались.

РК у новорожденных имеют различную степень тяжести [2, 5–7]. P. Watts и соавт. (2013) в обзорной статье сообщили, что «легкие» РК наблюдались в 22–56% случаев, «тяжелые» – в 18–37% [8]. M.V. Emerson и соавт. (2001) сообщили, что РК варьировали от единичных точечных кровоизлияний в одном глазу

Таблица 2

Частота возникновения ретинальных кровоизлияний при спонтанных родах и кесаревом сечении по данным разных авторов [2, 4, 6, 7, 12, 14, 15, 20, 21, 23]

Table 2

The frequency of occurrence of retinal hemorrhages in spontaneous childbirth and caesarean section according to various authors [2, 4, 6, 7, 12, 14, 15, 20, 21, 23]

Автор, год публикации Author, publication date	Способ родоразрешения Delivery method					
	спонтанные роды, головное предлежание normal spontaneous vaginal delivery			кесарево сечение caesarean section		
	всего total	ретинальное кровоизлияние retinal hemorrhage		всего total	ретинальное кровоизлияние retinal hemorrhage	
		n	%		n	%
Stocker F., 1927 [14]	–	–	–	22	0	0
Moulene C., 1965 [15]	95	30	31,57	5	5	100
Sezen F., 1971 [23]	1042	147	14,2	125	1	0,8
Emerson M.V., 2001 [7]	120	40	33	15	1	7
Hughes L.A., 2006 [6]	23	7	30,4	12	1	8,3
Callaway N.F., 2016 [4]	125	37	29,6	77	4	5,2
Goyal P., 2018 [2]	–	–	47,6	–	–	5,2
Коголева А.В., 2018 [20]	–	79	9,5	–	29	3,5
Simkin S.K., 2019 [21]	139	35	25,2	164	2	1,2
Cho I.H., 2021 [12]	30 826	12 289	39,8	25 421	2	7,1

до двусторонних обширных кровоизлияний [7]. Кроме того, динамика клинического течения РК зависит от их тяжести: ретинальные геморрагии у новорожденных обычно спонтанно разрешаются в течение 2 недель, однако «тяжелые» РК могут сохраняться дольше и закрывать макулярную зону [3, 5, 7, 8, 16]. На симпозиуме Ассоциации детских ретинальных хирургов (Association of Pediatric Retina Surgeons, APRS, 2021) макулярные кровоизлияния обозначены значимой целью скрининга новорожденных, поскольку они являются потенциально «амблиогенными» в критический период формирования бинокулярного зрения [25].

По результатам анализа изображений сетчатки, полученных с помощью цифровой широкоугольной ретинальной камеры, нами определены определенные закономерности в развитии РК у новорожденных. Так, двусторонние кровоизлияния встречались чаще (68,8%), чем односторонние (31,2%), как и в исследованиях других авторов [3–7, 12, 21]. В частности, нами отмечено, что все новорожденные с РК тяжелой степени имели двусторонние кровоизлияния, а односторонние чаще встречались в группе с легким течением РК (42,85%). Эти результаты отча-

сти можно объяснить опубликованными I.H. Cho и соавт. (2021) сведениями о более быстром рассасывании незначительных по выраженности кровоизлияний на парном глазу, хотя изначально РК возникали на обоих глазах, в отличие от обширных РК тяжелой степени [12]. Различий по латеральности РК в нашем исследовании не отмечено. Этот результат сравним с материалами S.K. Simkin и соавт. (2019) [20], однако противоречит данным N.F. Callaway и соавт. (2016), сообщившим, что левосторонние РК встречаются чаще, чем правосторонние (соотношение 11:5) [4].

Большинство РК во всех группах обследованных нами новорожденных были интратретинальными (75,0%). Это согласуется с ранее опубликованными данными [5–7], уточненными в работе N.F. Callaway и соавт. (2016) [4], которые сообщили, что 71% кровоизлияний распространяются сразу в нескольких слоях сетчатки.

По нашим данным, в группах новорожденных с легкой и средней степенью тяжести РК кровоизлияния преимущественно локализовались в зоне I глазного дна (81,3%), что сопоставимо с данными M.V. Emerson и соавт. (2001) (96%) [7]. В группе с РК

тяжелой степени геморрагии были распространены как в зоне I, так и в зоне II, а в зоне III встречались редко. F. Chen и соавт. (2018) сообщили, что все РК были распределены в зоне II [3], а N.F. Callaway и соавт. (2016) – что в 95% случаев кровоизлияния локализируются на периферии сетчатки [4].

Эти расхождения отчасти могут быть связаны с различиями в размерах выборки и в расовых особенностях осмотренных новорожденных. Так, в исследовании N.F. Callaway и соавт. (2016) было отмечено, что при самоидентификации матери как представителя латиноамериканской национальности вероятность РК у новорожденных оказалась более низкой [4].

N.F. Callaway и соавт. [4] также сообщили, что у новорожденных чаще всего наблюдаются пламениобразные кровоизлияния в слое нервных волокон (48,3%) и пятна Рота (30,0%). У 83% новорожденных авторами были отмечены макулярные, а у 3,0% – фовеолярные кровоизлияния [4]. Эти наблюдения приблизительно соответствуют характеристикам группы с РК тяжелой степени и в нашем исследовании. Большинство РК не затрагивали зрительный нерв или макулу, однако их вовлечение было высоким (50,0%) в группе с кровоизлияниями тяжелой степени. Пятна Рота также часто встречались (26,1%) в этой группе.

В силу изложенных обстоятельств тяжелые РК у новорожденных существенно отличались от легких и средней тяжести: чаще были расположены в зонах I и II, затрагивали зрительный нерв или макулу, сопровождалась сопутствующими кровоизлияниями в стекловидное тело и пятнами Рота.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выполненное исследование подтвердило, что РК часто встречаются у доношенных новорожденных и в значительной степени связаны с нормально протекающими родами. При этом цифровая широкоугольная ретинальная камера остается эффективным и доступным методом исследования большого числа новорожденных с РК. Основные характеристики кровоизлияний у новорожденных заметно различаются, в зависимости от их тяжести, что закономерно требует долгосрочных исследований для оценки прогноза развития зрительных функций у таких детей.

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ma Y, Deng G, Ma J, Liu J, Li S, Lu H. Universal ocular screening of 481 infants using wide-field digital imaging system. *BMC Ophthalmol.* 2018;18(1): 283.
2. Goyal P, Padhi TR, Das T, Pradhan L, Sutar S, Butola S, et al. Outcome of universal newborn eye screening with wide-field digital retinal image acquisition system: a pilot study. *Eye (Lond).* 2018;32(1): 67–73.
3. Chen F, Cheng D, Pan J, Huang C, Cai X, Tian Z, et al. The efficacy and safety of Retcam in detecting neonatal retinal hemorrhages. *BMC Ophthalmol.* 2018;18(1): 202.
4. Callaway NF, Ludwig CA, Blumenkranz MS, Jones JM, Fredrick DR, Moshfeghi DM. Retinal and Optic Nerve Hemorrhages in the Newborn Infant: One-Year Results of the Newborn Eye Screen Test Study. *Ophthalmology.* 2016;123(5): 1043–1052.
5. Watts P, Maguire S, Kwok T, Talabani B, Mann M, Wiener J, et al. Newborn retinal hemorrhages: a systematic review. *J AAPOS.* 2013;17(1): 70–78.
6. Hughes LA, May K, Talbot JF, Parsons MA. Incidence, distribution, and duration of birth-related retinal hemorrhages: a prospective study. *J AAPOS.* 2006;10(2): 102–106.
7. Emerson MV, Pieramici DJ, Stoessel KM, Berreen JP, Gariano RF. Incidence and rate of disappearance of retinal hemorrhage in newborns. *Ophthalmology.* 2001;108(1): 36–39.
8. Choi YJ, Jung MS, Kim SY. Retinal hemorrhage associated with perinatal distress in newborns. *Korean J Ophthalmol.* 2011;25(5): 311–316.
9. Königstein L. Untersuchungen an den Augen neugeborener Kinder. *Wiener Med. Jahrbücher.* 1881: 47–70.
10. Shaikh S, Fishman ML, Gaynon M, Alcorn D. Diffuse unilateral hemorrhagic retinopathy associated with accidental perinatal strangulation. A clinicopathologic report. *Retina.* 2001;21(3): 252–255.
11. Paul A. Tiber einige Augenspiegelbefunde bei Neugeborenen. Halle: Inaugural-Dissertation; 1900.
12. Cho IH, Kim MS, Heo NH, Kim SY. Birth-related retinal hemorrhages: The Soonchunhyang University Cheonan Hospital universal newborn eye screening (SUCH-NES) study. *PLoS One.* 2021;16(11): e0259378.
13. Giles CL. Retinal hemorrhages in the newborn. *Am J Ophthalmol.* 1960;49: 1005–1011.
14. Stocker F. Über ophthalmoskopische Betrachtungen an durch Sectio caesarea geborenen Kindern. *Schweiz Med Wochenschr.* 1927;57: 1096–1099.
15. Moulene C. Contribution a l'étude des hemorrhagies retiniennes du nouveau-ne. Bordeaux: These; 1965.
16. Chee RI, Chan RVP. Universal newborn eye screening: an effective strategy to improve ocular health? *Eye (Lond).* 2018;32(1): 50–52.
17. Ruddy SM, Bergstrom R, Tivakaran VS. Roth Spots. 2022 Jul 18. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan.
18. Prematurity ICftCoRo. The international classification of retinopathy of prematurity revisited. *Archives of ophthalmology.* 2005;123(7): 991.
19. Бржеский В.В. Неонатальная офтальмология: руководство для врачей. Под ред. В.В. Бржеского, Д.О. Иванова. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2021. [Brzheskiy VV. Neonatal ophthalmology: a guide for doctors. Ed. Brzheskiy VV, Ivanov DO. Moscow: GEOTAR-Media; 2021. (In Russ.)]
20. Коголева Л.В., Демченко Е.Н. Клинические проявления и исходы ретинальных кровоизлияний у младенцев: исследование серии случаев. Вопросы современной педиатрии. 2018;17(2): 133–137. [Kogoleva LV, Demchenko EN. Clinical Manifestations and Outcomes of Retinal Hemorrhages in Infants: A Case Series. *Voprosy sovremennoi pediatrii – Current Pediatrics.* 2018;17(2): 133–137. (In Russ.)]

21. Sezen F. Retinal hemorrhages in newborn infants. Br J Ophthalmol. 1971;55(4): 248–253.
22. Simkin SK, Misra SL, Battin M, McGhee CNJ, Dai S. Prospective observational study of universal newborn eye screening in a hospital and community setting in New Zealand. BMJ Paediatr Open. 2019;3(1).
23. Williams MC, Knuppel RA, O'Brien WF, Weiss A, Spellacy WN, Pietrantoni M. Obstetric correlates of neonatal retinal hemorrhage. Obstet Gynecol. 1993;81(5 (Pt 1)): 688–694.
24. Bist HK, Singh M, Satsangi SK, Mishra B, Singh RS, Pandey DN, et al. Retinal hemorrhages in newborn—fetal causative factors. Indian Pediatr. 1989;26(6): 558–565.
25. Wood EH, Capone A Jr, Drenser KA, Berrocal A, Hubbard GB, Callaway NF, Kychenthal A, Ells A, Harper CA 3rd, Besirli CG, Baumal CR, Vavvas DG, Chang EY, Nudleman ED, Tsui I, Sears J, Vajzovic L, Hartnett ME, Shapiro MJ, Quiram PA, Ozdek S, Kusaka S, Wu WC, Trese MT. Referable Macular Hemorrhage—A Clinically Meaningful Screening Target in Newborn Infants. Position Statement of the Association of Pediatric Retina Surgeons. Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina. 2022;53(1): 3–6.

#### Информация об авторах

**Варвара Александровна Киреева**, врач-офтальмолог, ophthalm20244@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-7185-6135>

**Владимир Всеволодович Бржеский**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой офтальмологии, vvbrzh@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7361-0270>

#### Information about the authors

**Varvara A. Kireeva**, Ophthalmologist, ophthalm20244@gmail.com <http://orcid.org/0000-0002-7185-6135>.

**Vladimir V. Brzheskiy**, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department, <http://orcid.org/0000-0001-7361-0270>

#### Вклад авторов в работу:

**В.А. Киреева:** сбор, анализ и обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста.

**В.В. Бржеский:** концепция и дизайн работы, редактирование, окончательное утверждение версии, подлежащей публикации.

#### Author's contribution:

**V.A. Kireeva:** collection, analysis and processing of the material, statistical data processing, writing.

**V.V. Brzheskiy:** the concept and design of the work, editing, final approval of the version to be published.

**Финансирование:** Авторы не получали конкретный грант на это исследование от какого-либо финансирующего агентства в государственном, коммерческом и некоммерческом секторах.

**Авторство:** Все авторы подтверждают, что они соответствуют действующим критериям авторства ИСМЖЕ.

**Согласие пациента на публикацию:** Письменного согласия на публикацию этого материала получено не было. Он не содержит никакой личной идентифицирующей информации.

**Конфликт интересов:** Отсутствует.

**Funding:** The authors have not declared a specific grant for this research from any funding agency in the public, commercial or not-for-profit sectors.

**Authorship:** All authors confirm that they meet the current ICMJE authorship criteria.

**Patient consent for publication:** No written consent was obtained for the publication of this material. It does not contain any personally identifying information.

**Conflict of interest:** There is no conflict of interest.

*Поступила: 05.05.2023*

*Переработана: 12.11.2023*

*Принята к печати: 15.12.2023*

*Received: 05.05.2023*

*Final revision: 12.11.2023*

*Accepted: 15.12.2023*

Случай из практики

УДК 617.7:616.8

DOI: <https://doi.org/10.25276/2307-6658-2023-4-54-60>

## Нейроофтальмологическая симптоматика при семейной наследственной патологии ЦНС

Е.Э. Иойлева<sup>1, 2</sup>, К.Р. Доценко<sup>1</sup>, Н.А. Гаврилова<sup>2</sup>, А.Ю. Сафоненко<sup>2</sup>, Н.С. Гаджиева<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Фёдорова» Минздрава России, Москва, Россия

<sup>2</sup>Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Россия

### РЕФЕРАТ

По данным литературы выявлено значительное количество наследственных синдромов, связанных с нейроофтальмологической патологией. В статье рассмотрены результаты обследования двух сестер, 28 и 23 лет, со зрительными нарушениями и неврологической патологией. Наличие однотипных симптомов и клинических проявлений у членов одной семьи имеет, скорее всего, наследственно-врожденный

характер и подлежит расширенному генетическому исследованию. Сочетание аденомы гипофиза, мозжечковой атаксии и врожденной атрофии зрительных нервов у членов одной семьи в рамках дифференциальной диагностики с другими наследственными синдромами в отечественной литературе описано впервые.

**Ключевые слова:** семейные формы аденомы гипофиза, наследственные генетические синдромы, нейроофтальмологическая патология

**Для цитирования:** Иойлева Е.Э., Доценко К.Р., Гаврилова Н.А., Сафоненко А.Ю., Гаджиева Н.С. Нейроофтальмологическая симптоматика при семейной наследственной патологии ЦНС. Российская детская офтальмология. 2023;4(44): 54–60.

DOI: <https://doi.org/10.25276/2307-6658-2023-4-54-60>

**Автор, ответственный за переписку:** Елена Эдуардовна Иойлева, [nauka@mntk.ru](mailto:nauka@mntk.ru)

### ABSTRACT

Case study

#### Neuro-ophthalmological symptoms in familial hereditary pathology of the central nervous system

E.E. Ioyleva<sup>1, 2</sup>, K.R. Dotsenko<sup>1</sup>, N.A. Gavrilova<sup>2</sup>, A.Yu. Safonenko<sup>2</sup>, N.S. Gadzhieva<sup>2</sup>

<sup>1</sup>S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup>The A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

According to the literature data, a significant number of hereditary syndromes associated with neuro-ophthalmological pathology have been identified. This article discusses the results of the examination of two sisters, 28 and 23 years old, with visual impairments and neurological pathology. The manifestation of the same type of symptoms and clinical manifestations in members of the same family is most likely hereditary and

subject to extended genetic research. The combination of pituitary adenoma, cerebellar ataxia, and congenital atrophy of the optic nerves in members of the same family in the framework of differential diagnosis with other hereditary syndromes is described in the Russian literature for the first time.

**Key words:** family forms of pituitary adenoma, hereditary genetic syndromes, neuro-ophthalmological pathology

**For citation:** Ioyleva E.E., Dotsenko K.R., Gavrilova N.A., Safonenko A.Yu., Gadzhieva N.S. Neuro-ophthalmological symptoms in familial hereditary pathology of the central nervous system. Rossiyskaya detskaya oftalmologiya. 2023;4(44): 54–60.

DOI: <https://doi.org/10.25276/2307-6658-2023-4-54-60>

**Corresponding author:** Elena E. Ioyleva, [nauka@mntk.ru](mailto:nauka@mntk.ru)

## ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время существует множество публикаций, связанных с генетическими исследованиями при различных семейных формах аденом гипофиза (АГ) в рамках наследственных синдромов. По данным иностранных источников, АГ составляют около 14% от первичных опухолей центральной нервной системы (ЦНС) [1]. Также известно, что АГ являются третьими по распространенности среди новообразований ЦНС, где первое и второе место занимают менингиомы и глиомы [2]. По опубликованным данным выявлено, что АГ делятся на негормон-продуцирующие (нефункциональные, 36–54%) и на гормон-продуцирующие (функциональные, 46–64%) [3]. При этом секретируемыми гормонами наиболее часто являются пролактин (32–51%), соматотропный гормон (СТГ) (9–11%) и адренокортикотропный гормон (АКТГ) (3–6%). Редко встречающимися являются АГ, продуцирующие тиреотропный гормон (ТТГ) и гонадотропин (<1% АГ) [4, 5].

Отечественные и зарубежные авторы подразделяют все АГ на спорадические и семейные формы. Подавляющее большинство аденом, а именно 95%, составляют спорадические формы. На долю семейных форм (как изолированных, так и в рамках эндокринных синдромов) приходится всего около 5% от всех случаев АГ [6, 7]. На сегодняшний день этиология спорадических АГ остается малоизученной, однако за последнее десятилетие был выявлен значительный прогресс в изучении наследственных синдромов, при которых наблюдается возникновение АГ [8, 9].

У пациентов с АГ выявляются снижение остроты зрения и различные дефекты в поле зрения, а именно у больных с пролактиномами в соотношении соответственно 70 и 87,5%, а у больных с соматотропиномами – 64 и 76% соответственно [10].

В качестве методов лечения АГ выделяют хирургические и медикаментозные, которые при определенных ситуациях возможно комбинировать. Как правило, неблагоприятное и агрессивное течение АГ со стойкой резистентностью к различным способам лечения чаще всего выявляется у лиц с дебютом заболевания в молодом возрасте и при семейных формах АГ [8]. Сочетание АГ, мозжечковой атаксии и врожденной атрофии зрительных нервов у членов одной семьи в рамках дифференциальной диагностики с другими наследственными синдромами, в связи с редкостью возникновения, в отечественной литературе ранее не описано.

### Клиническое наблюдение

В МНТК «Микрохирургия глаза» (МНТК МГ) обследовалась семья иностранных граждан одной из арабских стран (отец, мать, две сестры, брат), среди которых у двух сестер были зрительных нарушения.

Из анамнеза известно, что родители в этой семье являются двоюродными братом и сестрой. С рождения у обеих сестер были выявлены низкая острота зрения, нистагм, задержка умственного и физического развития. Кроме того, они с детства жаловались на периодические приступы головной боли, шаткость и неустойчивость походки. Выписка от офтальмолога, невролога и эндокринолога с места жительства нет. В МНТК МГ семья прошла полное офтальмологическое обследование, включающее в себя проверку остроты зрения, кинетическую периметрию, измерение внутриглазного давления (ВГД), оптическую биометрию IOL-master, офтальмологический осмотр с офтальмоскопией и фотофиксацией глазного дна на аппарате ZEISS CLARUS 500 Fundus Camera, оптическую когерентную томографию (ОКТ) на аппарате TOPCON. По результатам обследования сестры были направлены на магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга, на консультации к неврологу, нейрохирургу и эндокринологу.

*1. Старшая сестра, 28 лет, рост 155 см, масса тела 56 кг.*

Офтальмологический статус: Острота зрения обоих глаз (OU – oculus uterque) – счет пальцев у лица на расстоянии 20 см. Данные периметрии OU: использовалась метка 10/0, выявлен центральный дефект, по периферии сужение полей зрения не выявлено. ВГД: правый глаз (OD) – 19 мм рт.ст., левый глаз (OS) – 17 мм рт.ст. Глубина передней камеры (ПК): OD – 3,33 мм, OS – 3,29 мм. Толщина хрусталика: OD – 3,90 мм, OS – 3,99 мм. Передне-задняя ось глаза: OD – 22,36 мм и OS – 22,06 мм.

Состояние глаза (status oculorum): OU – альтернирующая девиация до +15° по Гиришбергу, горизонтальный нистагм. Радужка спокойная, реакция на свет вялая. Содружественная реакция зрачков на свет сохранена. Оптические среды прозрачные. При офтальмоскопии: OU – диск зрительного нерва (ДЗН) бледный, границы четкие; артерии и вены сужены, макулярные рефлексы сохранены; на периферии сетчатки патологических изменений не выявлено (рис. 1, 2).

Заключение офтальмолога: OU – Атрофия зрительного нерва. Сходящееся косоглазие.

ОКТ макулярной зоны и ДЗН показала истончение слоя нервных волокон и слоя ганглиозных клеток во всех сегментах, истончение сетчатки парафовеально и по краю макулы за счет внутренних слоев.

МРТ головного мозга выявило множественные очаги в веществе головного мозга до 0,3 мм. МРТ-картина в правой половине аденогипофиза с дефицитом адсорбции контрастного агента в указанном очаге после внутривенного контрастного усиления (микроаденома гипофиза) (рис. 3).

Заключение невролога: в позе Ромберга пошатывается, горизонтальный нистагм. Диагноз: Хроническая ишемия мозга. Мозжечковая атаксия.

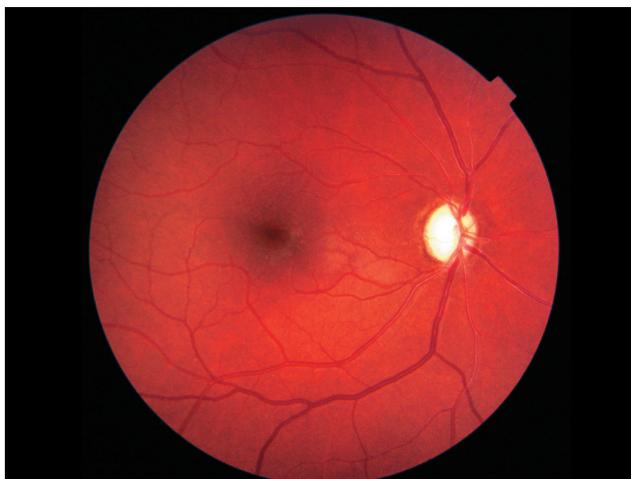


Рис. 1. Цифровое изображение глазного дна правого глаза старшей сестры

Fig. 1. Digital image of the fundus of the elder sister's right eye



Рис. 2. Цифровое изображение глазного дна левого глаза старшей сестры

Fig. 2. Digital image of the fundus of the elder sister's left eye

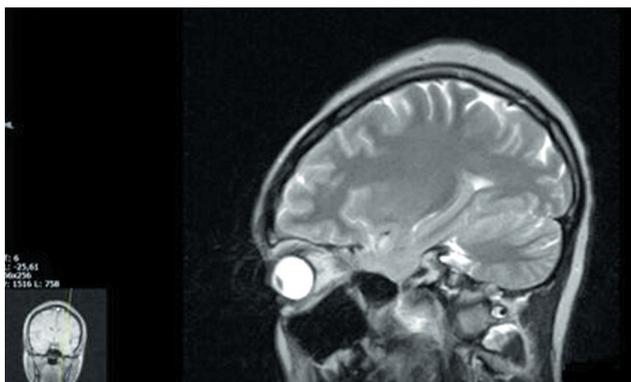


Рис. 3. МРТ-картина головного мозга старшей сестры (описание в тексте)

Fig. 3. MRT-picture of the brain of the elder sister (description in the text)

Микроаденома гипофиза. Повторные синкопальные состояния. Сходящееся косоглазие.

Заключение эндокринолога: анализ крови на гормоны гипофиза без патологии (АКТГ 40 пг/мл, СТГ 5 нг/мл, ТТГ 2 мкМЕ/мл, пролактин 400 мкг/л, фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) 3 мЕд/мл, лютеинизирующий гормон (ЛГ) 13 мЕд/мл), что соответствует картине нефункционирующей АГ.

Заключение консилиума нейрохирурга, эндокринолога и невролога: учитывая малые размеры АГ, отсутствие компрессии невралгических структур и гормональных нарушений, показаний для нейрохирургической операции нет. Рекомендовано наблюдение у эндокринолога.

2. Младшая сестра, 23 года, рост 152 см, масса тела 52 кг.

Офтальмологический статус: Острота зрения OU – счет пальцев у лица на расстоянии 20 см. Данные периметрии OU: использовалась метка 10/0, выявлен центральный дефект, по периферии сужение полей зрения не выявлено. ВГД: OD – 14 мм рт.ст., OS – 15 мм рт.ст. Глубина ПК: OD – 3,47 мм, OS – 3,52 мм. Толщина хрусталика: OD – 3,58 мм, OS – 3,57 мм. Передне-задняя ось глаза: OD – 23,01 мм и OS – 23,15 мм.

Status oculorum: OU – альтернирующая девиация до  $-45^\circ$  по Гиршбергу, блуждающие движения глазных яблок, горизонтальный нистагм. Радужка спокойная, реакция на свет вялая. Содружественная реакция зрачков на свет сохранена. Оптические среды прозрачные. При офтальмоскопии: OU – ДЗН бледный, границы четкие; артерии и вены сужены, макулярные рефлексы сохранены; на периферии сетчатки патологических изменений не выявлено (рис. 4, 5).

Заключение офтальмолога: OU – Атрофия зрительного нерва. Расходящееся косоглазие.

ОКТ макулярной зоны и ДЗН показала истончение слоя нервных волокон и слоя ганглиозных клеток во всех сегментах, истончение сетчатки парафовеально и по краю макулы за счет внутренних слоев.

МРТ головного мозга: множественные очаги в веществе головного мозга до 0,3 мм. МРТ-картина увеличения и резкого выбухания верхнего контура гипофиза (микроаденома гипофиза) (рис. 6).

Заключение невролога: в позе Ромберга пошатывается, горизонтальный нистагм. Диагноз: Хроническая ишемия мозга. Мозжечковая атаксия. Микроаденома гипофиза. Расходящееся косоглазие.

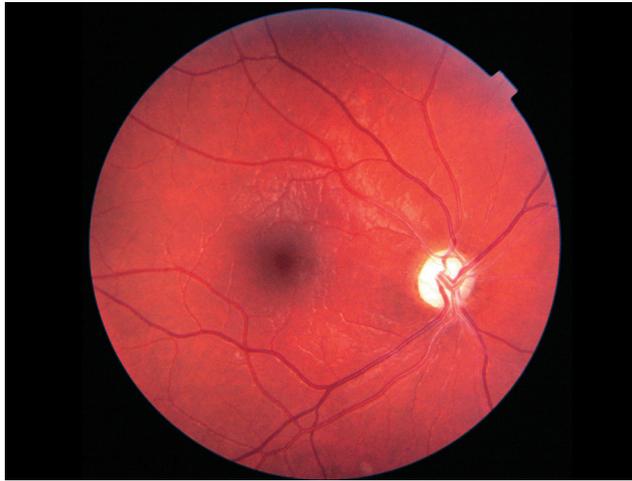


Рис. 4. Цифровое изображение глазного дна правого глаза младшей сестры

Fig. 4. Digital image of the fundus of the younger sister's right eye

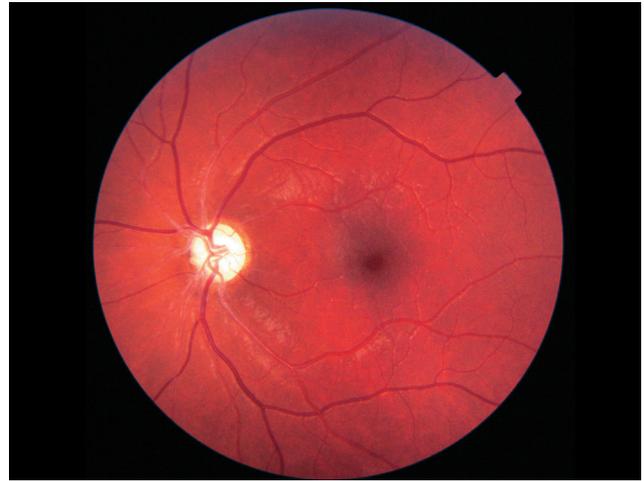


Рис. 5. Цифровое изображение глазного дна левого глаза младшей сестры

Fig. 5. Digital image of the fundus of the younger sister's left eye

Заключение эндокринолога: анализ крови на гормоны гипофиза без патологии (АКТГ 20 пг/мл, СТГ 7 нг/мл, ТТГ 2 мкМЕ/мл, пролактин 350 мкг/л, ФСГ 8 мЕд/мл, ЛГ 1 мЕд/мл), что соответствует картине нефункционирующей АГ.

Заключение консилиума нейрохирурга, эндокринолога и невролога: учитывая малые размеры АГ, отсутствие компрессии невральных структур и гормональных нарушений показаний для нейрохирургической операции нет. Рекомендовано наблюдение у эндокринолога.

### ОБСУЖДЕНИЕ

Представленное клиническое наблюдение является диагностически и прогностически важным, так как, по данным литературы, на долю семейных форм (как изолированных, так и в рамках эндокринных синдромов) приходится всего около 5% от всех случаев АГ [6, 7]. Семейные случаи в настоящее время рассматриваются как генетически детерминированные и имеют наследственный генез. У сестер АГ была выявлена впервые на фоне другой патологии нервной и зрительной систем, которые, скорее всего, имели врожденный генез.

При обследовании сестер современными методами была подтверждена атрофия зрительных нервов. С помощью метода ОКТ выявлены истончение слоя нервных волокон и слоя ганглиозных клеток во всех сегментах, истончение сетчатки парафовеально и по краю макулы за счет внутренних слоев. Учитывая выявленную у сестер АГ, была проведена оценка влияния опухоли на хиазмальную область и зрительный анализатор. В соответствии с

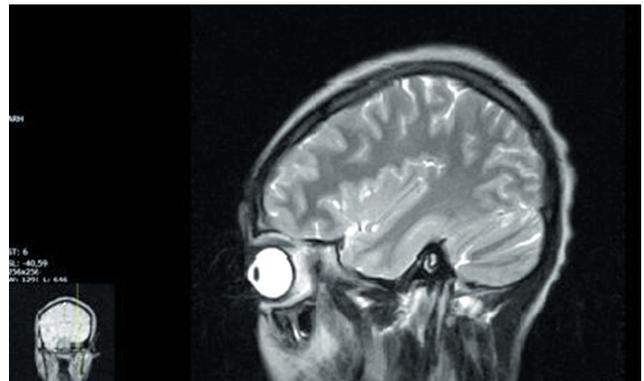


Рис. 6. МРТ-картина головного мозга младшей сестры (описание в тексте)

Fig. 6. MRT-picture of the brain of the younger sister (description in the text)

диагностическими критериями ОКТ, установлено, что при хиазмальной компрессии выявляется снижение показателей толщины слоя нервных волокон (Ganglion Cell Com, GCC) в перипапиллярной и макулярной областях. Также наблюдается асимметричность между показателями толщины GCC в назальной и темпоральной половинах макулярной области сетчатки. Выявлено, что в ряде случаев истончение макулярного комплекса при хиазмальной компрессии предшествует изменениям в поле зрения [11]. Сравнивая эти выводы с результатами ОКТ сестер, установлено, что АГ не является причиной низкой остроты зрения и не оказывает компрессию на хиазмальную область.

Кроме зрительных нарушений у обеих сестер выявлены мозжечковая атаксия, горизонтальный нистагм, косоглазие, хроническая ишемия мозга, которые рассматриваются как врожденная патология.

В доступной литературе не выявлено единого синдрома, который бы сочетал в себе микроаденому гипофиза, мозжечковую атаксию, врожденную атрофию зрительных нервов, горизонтальный нистагм, косоглазие, хроническую ишемию мозга. Выделяют несколько наследственных синдромов, в состав которых входит мозжечковая атаксия и врожденная атрофия зрительных нервов. Наиболее известными среди них являются мозжечковые атаксии, связанные с геном *ATP8A2*, с гетерозиготными вариантами гена *KIF1A*, с геном *ATP1A3*, CAPOS-синдром, синдром Бера, болезнь Краббе. Однако, при более детальном изучении данных видов патологий, установлено, что ни в одном из них не встречается сочетание с микроаденомой гипофиза [12–17]. АГ в рамках наследственных синдромов составляют небольшую долю от всех выявляемых АГ. В научной литературе описано несколько наследственных синдромов, связанных с мутациями определенных генов и возникновением врожденной АГ.

В соответствии с результатами работ иностранных авторов, к наследственным синдромам, в рамках которых могут развиваться семейные формы АГ, относят: синдром множественных эндокринных неоплазий 1-го типа (МЭН 1), синдром множественных эндокринных неоплазий 4-го типа (МЭН 4), Карни-комплекс (Carney complex, CNC) и семейные изолированные АГ (Familial Isolated Pituitary Adenomas, FIPA) [18,19].

Сравнивая клиническую картину, проявляющуюся при данных заболеваниях, с результатами, полученными в ходе обследования пациенток, обнаруженное сходство ограничилось выявлением микроаденомы гипофиза.

Ввиду отсутствия генетического обследования у сестер на момент наблюдения дальнейший научный поиск в данном направлении был затруднен. Семье было рекомендовано пройти консультацию генетика и провести генетическое исследование на выявление специфических маркеров на наличие семейного генетического заболевания. Представленное клиническое наблюдение в этом отношении вызывает большой научный интерес и, несомненно, подлежит дальнейшему исследованию и изучению, в связи с поражением различных отделов головного мозга.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Как следует из данных литературы, значительное количество наследственных синдромов связано с нейроофтальмологической патологией. Сочетание АГ, мозжечковой атаксии и врожденной

атрофии зрительных нервов у членов одной семьи в рамках отдельного наследственного синдрома в доступной литературе не описано, что может являться следствием вероятности существования других, еще не открытых генов, вовлеченных в процесс поражения ЦНС. Генетическое тестирование как минимум одного из членов такой семьи открывает новые возможности для понимания патофизиологических процессов образования сочетанной патологии ЦНС. Поиск новых генов, мутации в которых могут быть причиной развития наследственных форм АГ, является важным и перспективным направлением научных исследований, открывающим новые пути, ведущие к пониманию онкогенеза. Проявление однотипных симптомов и клинических проявлений у членов одной семьи имеет, скорее всего, наследственно-врожденный характер и подлежит расширенному генетическому исследованию. Отмечается важность сбора семейного анамнеза для определения групп риска пациентов, которым показано проведение молекулярно-генетического исследования. Своевременная диагностика и лечение, а также плановое обследование семей из группы риска могут предотвратить дальнейшее ухудшение зрительных функций и улучшить качество жизни пациентов.

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Aflorei ED, Korbonits M. Epidemiology and etiopathogenesis of pituitary adenomas. *Journal of Neuro-Oncology*. 2014;117(3): 379–394. doi: 10.1007/s11060-013-1354-5
2. Shibui S. The present status and trend of brain tumors based on the data of the Brain Tumor Registry of Japan. *Brain and Nerve*. 2012;64(3): 286–290.
3. Agustsson TT, Baldvinsdottir T, Jonasson JG, Olafsdottir E, Steinthorsdottir V, Sigurdsson G, Thorsson AV, Carroll PV, Korbonits M, Benediktsson R. The epidemiology of pituitary adenomas in Iceland, 1955–2012: A nationwide population-based study. *Eur J Endocrinol*. 2015;173(5): 655–664. doi: 10.1530/eje-15-0189
4. Clayton RN, Raskauskiene D, Reulen RC, Jones PW. Mortality and morbidity in Cushing's disease over 50 Years in Stoke-on-Trent, UK: Audit and meta-analysis of literature. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(3): 632–642. doi: 10.1210/jc.2010-1942
5. Назаралиева Э.Т., Черebilло В.Ю., Хачатрян В.А. Современные аспекты изучения аденомы гипофиза и вопросы эпидемиологии. *Современные проблемы науки и образования*. 2021; 4. [Nazaralieva EhT, Cherebillo VYu, Khachatryan VA. Sovremennyye aspekty izucheniya adenoma gipofiza i voprosy ehpidemiologii. *Sovremennyye problem nauki i obrazovaniya*. 2021; 4. (In Russ.)] doi: 10.17513/spno.31051
6. Hernandez-Ramirez LC, Korbonits M. Familial pituitary adenomas. In: Laws ER, Ezzat S, Asa SL, Rio ML, Michel L and Knutzen R, editors. *Pituitary Disorders: Diagnosis and Management*. 1st ed. John Wiley & Sons. 2013;87–110. doi: 10.1002/9781118559406.ch10

7. Мамедова Е.О., Пржиалковская Е.Г., Пигарова Е.А., Мокрышева Н.Г., Дзеранова Л.К., Тюльпаков А.Н. Аденомы гипофиза в рамках наследственных синдромов. Проблемы эндокринологии. 2014;60(4):51–59. [Mamedova EO, Przhialkovskaya EG, Pigarova EA, Mokrysheva NG, Dzeranova LK, Tyulpakov AN. Pituitary adenomas in the framework of hereditary syndromes. Problemy ehndokrinologii. 2014;60(4): 51–59. (In Russ.)]
  8. Далантаева Н.С., Дедов И.И. Генетические и обменные особенности семейных изолированных аденом гипофиза. Ожирение и метаболизм. 2013;2: 35. [Dalantaeva NS, Dedov II. Genetic and metabolic characteristics of familial isolated pituitary adenomas. Obesity and metabolism. 2013;2: 35. (In Russ.)]
  9. Elston MS, McDonald KL, Clifton-Bligh RJ, Robinson BG. Familial pituitary tumor syndromes. Nature Reviews Endocrinology. 2009;5(8): 453–461. doi: 10.1038/nrendo.2009.126
  10. Улитин А.Ю., Олюшин В.Е., Мелькишев В.Ф., Маркова Н.В., Бурнин К.С., Жинжина И.В. Нарушение зрительных функций у больных с гигантскими аденомами гипофиза. Вестник российских университетов. Математика. 2006;4: 451–453. [Ulitin AYU, Olyushin VE, Mel'kishev VF, Markova NV, Burnin KS, Zhinzina IV. Infringement of visual functions among patients with huge pituitary adenomas. Vestnik rossiiskikh universitetov. Matematika. 2006;4: 451–453. (In Russ.)]
  11. Гаврилова Н.А., Иойлева Е.Э., Гаджиева Н.С., Тищенко О.Е., Кутровская Н.Ю., Кузьмина А.В., Зиновьева А.В. Диагностические возможности оптической когерентной томографии сетчатки при компрессии в хиазмально-селлярной области. Офтальмология. 2020;17(1): 5–12. [Gavrilova NA, Ioyleva EE, Gadzhieva NS, Tishchenko OE, Kutrovskaya NYu, Kuz'mina AV, Zinov'eva AV. Diagnostic Possibilities of Optical Coherent Tomography of the Retina during Compression in the Chiasm-Sellar Region. Ophthalmology. 2020;17(1): 5–12. (In Russ.)] doi: 10.18008/1816-5095-2020-1-5-12
  12. Shih GC, Brooks BP. Chapter 134 – Optic Atrophy, Editor(s): David Rimoin, Reed Pteritz, Bruce Korf, Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics (Sixth Edition). Academic Press. 2013: 1–18. doi: 10.1016/B978-0-12-383834-6.00143-9
  13. Guissart C, Harrison AN, Benkirane M, Oncel I, Arslan EA, Chassevent AK, Barañano K, Larrieu L, Iascone M, Tenconi R, Claustres M, Eroglu-Ertugrul N, Calvas P, Topaloglu H, Molday RS, Koenig M. ATP8A2-related disorders as recessive cerebellar ataxia. J Neurol. 2020;267(1): 203–213. doi: 10.1007/s00415-019-09579-4
  14. Berciano J, García A, Infante J. Peripheral nerve involvement in hereditary cerebellar and multisystem degenerative disorders. Handb Clin Neurol. 2013;115: 907–932. doi: 10.1016/B978-0-444-52902-2.00051-5
  15. Nicita F, Ginevrino M, Travaglini L, D'Arrigo S, Zorzi G, Borgatti R, Terrone G, Catteruccia M, Vasco G, Brankovic V, Siliquini S, Romano S, Veredice C, Pedemonte M, Armando M, Lettori D, Stregapede F, Bosco L, Sferra A, Tessarollo V, Romaniello R, Ristori G, Bertini E, Valente EM, Zanni G. Heterozygous KIF1A variants underlie a wide spectrum of neurodevelopmental and neurodegenerative disorders. J Med Genet. 2021;58(7): 475–483. doi: 10.1136/jmedgenet-2020-107007
  16. Salles PA, Mata IF, Brünger T, Lal D, Fernandez HH. ATP1A3-Related Disorders: An Ever-Expanding Clinical Spectrum. Front Neurol. 2021 04;1;12:637890. doi: 10.3389/fneur.2021.637890
  17. Nicolaides P, Appleton RE, Fryer A. Cerebellar ataxia, areflexia, pes cavus, optic atrophy, and sensorineural hearing loss (CAPOS): a new syndrome. J Med Genet. 1996;33(5): 419–421. doi: 10.1136/jmg.33.5.419
  18. Gadelha MR, Trivellin G, Hernández-Ramírez LC, Korbonits M. Genetics of Pituitary Adenomas. 2013;41: 111–140. doi: 10.1159/000345673
  19. Coopmans EC, Korbonits M. Molecular genetic testing in the management of pituitary disease. Clin Endocrinol (Oxf). 2022;97(4): 424–435. doi: 10.1111/cen.14706.
- Информация об авторах**  
**Елена Эдуардовна Иойлева**, д.м.н., профессор, ученый секретарь, профессор кафедры глазных болезней, почетный работник науки и техники РФ, nauka@mntk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2145-1762>  
**Камила Рахимовна Доценко**, ординатор, khikamila@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2145-1762>  
**Наталья Александровна Гаврилова**, д.м.н., профессор, зав. кафедрой глазных болезней, врач-офтальмолог, n.gavrilova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0368-296X>  
**Александра Юрьевна Сафоненко**, к.м.н., преподаватель кафедры глазных болезней, врач-офтальмолог, ia567@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8048-4268>  
**Нурия Саниевна Гаджиева**, к.м.н., доцент кафедры глазных болезней, gazel65@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4197-1984>
- Information about the authors**  
**Elena E. Ioyleva**, Academic Secretary, Doctor of Medical Science, Professor, nauka@mntk.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5943-2463>  
**Kamila R. Dotsenko**, Clinical Resident, khikamila@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0002-2578-2646>  
**Natalia A. Gavrilova**, Doctor of Medical Science, Professor, Head of the Department of Eye Diseases, n.gavrilova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0368-296X>  
**Alexandra Yu. Safonenko**, PhD in Medicine, Teacher of the Department, ia567@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8048-4268>  
**Nuria S. Gadzhieva**, PhD in Medicine, Associate Professor, gazel65@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4197-1984>
- Вклад авторов в работу:**  
**Е.Э. Иойлева:** идея и концепция публикации, написание текста. редактирование, утверждение окончательного варианта статьи.  
**К.Р. Доценко:** сбор и обработка материала, написание текста.  
**Н.А. Гаврилова:** обработка материала, написание текста.  
**А.Ю. Сафоненко:** сбор и обработка материала, написание текста.  
**Н.С. Гаджиева:** обработка материала, написание текста.

## Случай из практики Case study

### Author's contribution:

**E.E. Ioyleva:** the idea and concept of manuscript, writing, editing, approval of the final version of the article.

**K.R. Dotsenko:** collecting and processing material, writing.

**N.A. Gavrilova:** material processing, text editing.

**A.Yu. Safonenko:** collecting and processing material, writing.

**N.S. Gadzhieva:** material processing, text editing.

**Финансирование:** Авторы не получали конкретный грант на это исследование от какого-либо финансирующего агентства в государственном, коммерческом и некоммерческом секторах.

**Авторство:** Все авторы подтверждают, что они соответствуют действующим критериям авторства ICMJE.

**Согласие пациентов на публикацию:** Письменного согласия на публикацию этого материала получено не было. Он не содержит никакой личной идентифицирующей информации.

**Конфликт интересов:** Отсутствует.

**Funding:** The authors have not declared a specific grant for this research from any funding agency in the public, commercial or not-for-profit sectors.

**Authorship:** All authors confirm that they meet the current ICMJE authorship criteria.

**Patient consent for publication:** No written consent was obtained for the publication of this material. It does not contain any personally identifying information.

**Conflict of interest:** There is no conflict of interest.

*Поступила: 30.05. 2023*

*Переработана: 12.11.2023*

*Принята к печати: 15.12.2023*

*Received: 30.05. 2023*

*Final revision: 12.11.2023*

*Accepted: 15.12.2023*