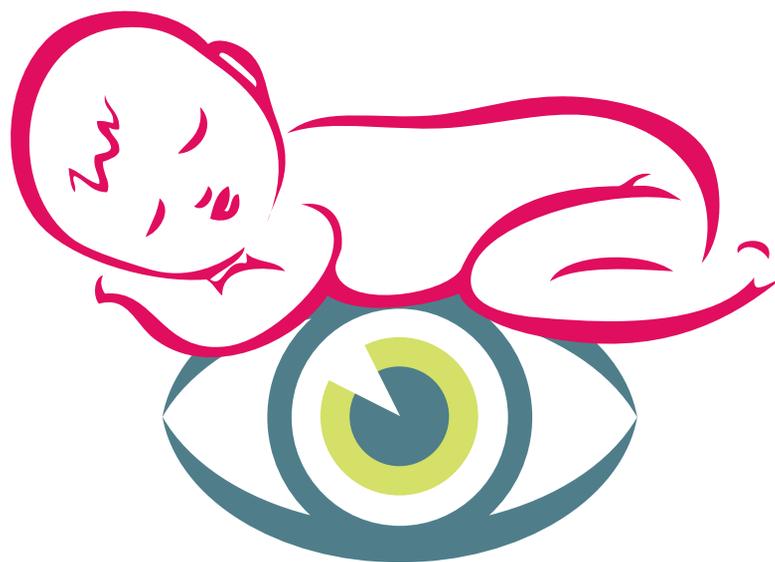


Ассоциация детских офтальмологов

---

РОССИЙСКАЯ  
ДЕТСКАЯ  
ОФТАЛЬМОЛОГИЯ

RUSSIAN OPHTHALMOLOGY  
OF CHILDREN



№ 4(50)  
2024



ISSN 2307-6658  
ISSN 3034-3070  
(электронная версия)

# РОССИЙСКАЯ ДЕТСКАЯ ОФТАЛЬМОЛОГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

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

№ 4(50)'2024



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

*Поздравляем с Новым годом  
и Светлым Рождеством!*

**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**

Генеральный директор ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза»  
им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, к.м.н. Д.Г. Арсютов (Москва)

Доцент, к.м.н. И.Б. Асташева (Москва)

Профессор, д.м.н. В.В. Бржеский (Санкт-Петербург)

Член-корр. Академии наук АН РБ,  
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)

Д.м.н. П.Л. Володин (Москва)

Профессор, д.м.н. М.Р. Гусева (Москва)

Профессор, д.м.н. Н.В. Иванова (Симферополь)

Профессор, д.м.н. Т.А. Имшенецкая (Минск)

Профессор, д.м.н. Н.А. Коновалова (Тюмень)

Профессор, д.м.н. С.А. Коротких (Екатеринбург)

Д.м.н. И.Л. Куликова (Чебоксары)

Член-корр. РАН, профессор,  
д.м.н. Б.Э. Малюгин (Москва)

Профессор, д.м.н. Е.Ю. Маркова (Москва)

Профессор, д.м.н. Н.П. Паштаев (Чебоксары)

Профессор, д.м.н. С.А. Петров (Тюмень)

Д.м.н. С.В. Рычкова (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)

Доцент, к.м.н. А.Р. Тумасян (Москва)

**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», 2024

**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. Obrubov – MD, PhD, Professor (Moscow)

**EXECUTIVE SECRETARY**

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

**EDITORIAL BOARD**

Editorial Board, Director General of the S. Fyodorov Eye Microsurgery  
Federal State Institution, PhD, D.G. Arsyutov (Moscow)

Associate Professor, PhD, I.B. Astasheva (Moscow)

Professor, DMSc, V.V. Brzhesky (St. Petersburg)

Corresponding member of the Academy of Sciences  
of the Republic of Bashkortostan Professor, DMSc, M.M. Bikbov (Ufa)

Professor, DMSc, N.F. Bobrova (Odessa)

Professor, DMSc, E.V. Boyko (St. Petersburg)

DMSc, P.L. Volodin (Moscow)

Professor, DMSc, M.R. Guseva (Moscow)

Professor, DMSc, N.V. Ivanova (Simferopol)

Professor, DMSc, T.A. Imshenetskaya (Minsk)

Professor, DMSc, N.A. Konovalova (Tyumen)

Professor, DMSc, S.A. Korotkikh (Yekaterinburg)

DMSc, I.L. Kulikova (Cheboksary)

Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Professor,  
DMSc, B.E. Malyugin (Moscow)

Professor, DMSc, E.Yu. Markova (Moscow)

Professor, DMSc, N.P. Pashtaev (Cheboksary)

Professor, DMSc, S.A. Petrov (Tyumen)

DMSc, S.B. Rychkova (Moscow)

Professor, DMSc, O.V. Svetlova (St. Petersburg)

Professor, DMSc, N.K. Serova (Moscow)

Professor, DMSc, E.E. Somov (St. Petersburg)

Professor, DMSc, R.L. Troyanovsky (St. Petersburg)

Associate Professor, PhD, A.R. Tumasyan (Moscow)

**Editorial Staff**

Head of the Editorial Staff – E.A. Politova

Corrector – 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», 2024

<https://doi.org/10.25276/2307-6658-2024-4>

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 27.11.2024

Журнал подготовлен ООО «Издательство «Офтальмология»



16+

## Оригинальные статьи

*И.В. Рогожина, С.А. Обрубов*

Анализ показателей заболеваемости близорукостью у прикрепленного контингента детей **5**

*С.И. Рычкова, Н.И. Курьшева, А.Б. Лавер, А.И. Толмачева, Р.И. Сандимиров*

Коморбидная патология у детей с частичной атрофией зрительного нерва **12**

*Г.В. Николаева*

Значение неонатального сепсиса в развитии ретинопатии недоношенных **18**

## Клинический случай

*Е.В. Ермолаева, Е.Е. Сидоренко, В.С. Малиновская, Б.Ш. Розметова, Ю.А. Суворова,*

*А.И. Крапивкин, В.Е. Лоскутова, Г.В. Григорьев*

Современная диагностика и лечение врожденного амавроза Лебера с геном *CEP290* **27**

*Е.Ю. Маркова, Д.Я. Наврузалиева, А.Е. Никитина, Т.В. Беликова, Н.А. Гаврилова,*

*Н.А. Гусева*

Поражение органа зрения после COVID-19 у детей **38**

*Е.Э. Иойлева, О.Б. Клепнина, А.А. Засыпкина*

Диагностика хороидеремии **45**

## Обзор

*И.С. Мальшиев, Н.В. Майчук, Х.П. Тахчиди, А.В. Тихов, Н.Ш. Сархадов*

История развития лазерных технологий в коррекции аметропий: от идей к технологиям **52**

**Original articles***I.V. Rogozhina, S.A. Obrubov*Analysis of the incidence of myopia in the attached contingent of children **5***S.I. Rychkova, N.I. Kurysheva, A.B. Laver, A.I. Tolmacheva, R.I. Sandimirov*Comorbid pathology in children with partial optic nerve atrophy **12***G.V. Nikolaeva*The role of neonatal sepsis in the development of retinopathy of prematurity **18****Clinical case***E.V. Ermolaeva, E.E. Sidorenko, V.S. Malinovskaya, B.Sb. Rozmetova, Yu.A. Suvorova,**A.I. Krapivkin, V.E. Loskutova, G.V. Grigoriev*Modern diagnosis and treatment of Leber congenital amaurosis with *CEP290* gene **27***E.Yu. Markova, D.Ya. Navruzalieva, A.E. Nikitina, T.V. Belikova, N.A. Gavrilova, N.A. Guseva*Visual organ damage after COVID-19 in children **38***E.E. Ioileva, O.B. Klepinina, A.A. Zasypkina*Diagnosis of choroideremia **45****Review***I.S. Malyshev, N.V. Maychuk, Kb.P. Tabchidi, A.V. Tibov, N.Sb. Sarbadov*Development's history of laser technologies in the correction of ametropia: from ideas to technologies **52**

Научная статья

УДК 617.751

DOI: <https://doi.org/10.25276/2307-6658-2024-4-5-11>

## Анализ показателей заболеваемости близорукостью у прикрепленного контингента детей\*

И.В. Рогожина<sup>1, 2</sup>, С.А. Обрубов<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Детский медицинский центр Управления делами Президента РФ, Москва

<sup>2</sup>Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

### РЕФЕРАТ

**Цель.** Провести анализ показателей заболеваемости близорукостью у прикрепленного контингента детей и оценить зависимость заболеваемости от пола и возраста. **Материал и методы.** В условиях ФГБУ ДМЦ УДП РФ поликлинического подразделения Цандера проведен анализ общей заболеваемости и заболеваемости близорукостью у прикрепленного контингента детей за период с 2016 по 2023 г. Для стандартизации был проведен анализ заболеваемости на 1000 прикрепленного контингента, т.е. учет заболеваемости

проводился в промилле (‰). В процентах (%) или в долях проводился анализ соотношения миопии по степеням и полу. **Результаты.** Выявлены половые различия в приросте заболеваемости близорукостью у прикрепленного контингента. Установлена тенденция чередования периодов «вытяжения» и «округления» при прогрессировании близорукости в зависимости от возраста. Прирост миопии в постковидный период у прикрепленного контингента детей был не выявлен.

**Ключевые слова:** близорукость, прикрепленный контингент, пол, возраст, возрастная периодизация

**Для цитирования:** Рогожина И.В., Обрубов С.А. Анализ показателей заболеваемости близорукостью у прикрепленного контингента детей. Российская детская офтальмология. 2024;4(50): 5–11. DOI: <https://doi.org/10.25276/2307-6658-2024-4-5-11>

**Автор, ответственный за переписку:** Инна Владимировна Рогожина, [riww75@gmail.com](mailto:riww75@gmail.com)

### ABSTRACT

Original article

#### Analysis of the incidence of myopia in the attached contingent of children

I.V. Rogozhina<sup>1, 2</sup>, S.A. Obrubov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Children's Medical Center of the Office of the President of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

**Purpose.** To analyze the incidence of myopia in the attached contingent of children and assess the dependence of the incidence on gender and age. **Material and methods.** In the conditions of the polyclinic unit, an analysis of the general morbidity and morbidity of myopia in the attached contingent of children for the period from 2016 to 2023 was carried out. For standardization, an analysis of morbidity per 1000 attached contingent was carried out, i.e., morbidity was recorded in ppm (‰). The ratio of myopia by degree

and gender was analyzed in % or in fractions. **Results.** Gender in the increased incidence of myopia of the attached contingent were revealed. The tendency of alternating periods of «stretching» and «rounding» with the progression of myopia, depending on age, has been established. There was no increase in myopia in the post-COVID period in the attached contingent of children.

**Key words:** myopia, attached contingent, gender, age, age periodization.

**For citation:** Rogozhina I.V., Obrubov S.A. Analysis of the incidence of myopia in the attached contingent of children. Rossiyskaya detskaya oftalmologiya. 2024;4(50): 5–11. DOI: <https://doi.org/10.25276/2307-6658-2024-4-5-11>

**Corresponding author:** Inna V. Rogozhina, [riww75@gmail.com](mailto:riww75@gmail.com)

\*Материалы данной статьи доложены на конференции 19 апреля 2024 г. в г. Санкт-Петербург "Невские горизонты-2024"

## ВВЕДЕНИЕ

**Б**лизорукость признана серьезной глобальной проблемой общественного здравоохранения, которая, как ожидается, затронет все большее число людей в ближайшие десятилетия [1, 2].

Согласно Всемирному докладу о зрении, опубликованному Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), предполагаемое число людей с близорукостью во всем мире в 2020 г. прогнозировалось на уровне 2620 млн с дальнейшим ожидаемым увеличением до 3361 млн к 2030 г. [2].

Обзор A. Grzybowski и соавт. показал, что распространенность близорукости у детей школьного возраста составляет 73% в Восточной Азии и 42% в Северной Америке. Низкая распространенность (менее 10%) была описана у детей Африки и Южной Америки [3].

Согласно метаанализу 2015 г., существует четкая тенденция к более высокой распространенности близорукости за последние 20–30 лет в Западной и Северной Европе [4].

Частота миопии в развитых странах мира в последние десятилетия выросла до 19–42%. Частота близорукости в младших классах школы составляет 6–8%, а к окончанию школы, к 17 годам, составляет уже не менее 25–30%. В гимназиях и лицеях этот показатель достигает 50% [5–10].

Выраженные тенденции роста и распространенности на протяжении периода обучения от младших к старшим классам свидетельствуют о срыве процессов адаптации школьников к условиям значительного увеличения интенсивности учебных нагрузок [11–13]. Наблюдается непрерывный рост интенсивности обучения, расширение объема необходимых знаний и компетенций, формируемых и реализуемых в постоянно усложняющемся социуме, в том числе в условиях глобальной компьютеризации и информатизации [14, 15].

## ЦЕЛЬ

Провести анализ показателей заболеваемости близорукостью у прикрепленного контингента детей и оценить зависимость заболеваемости от пола и возраста.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В условиях ФГБУ «Детский медицинский центр» Управления делами Президента РФ поликлинического подразделения Цандера проведен анализ общей заболеваемости и заболеваемости близорукостью у прикрепленного контингента по классам Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) с 2016 по 2023 г. К поликлинике прикрепляются дети от рождения до 17 лет вклю-

чительно. Осмотр детей проводится с соблюдением приказа Министерства здравоохранения Российской Федерации (МЗ РФ) от 10.08.2017 № 514н (с изменениями от 19.11.2020) «О порядке проведения профилактических медицинских осмотров несовершеннолетних», приказа МЗ РФ от 02.06.2021 № 567н «Об утверждении стандарта медицинской помощи детям при миопии (диагностика, лечение и диспансерное наблюдение)», а также с учетом внутренних приказов Главного медицинского управления делами Президента РФ.

К поликлинике в 2016 г. было прикреплено 4726 детей, в 2017 г. – 4995 детей, в 2018 г. – 5244 ребенка, в 2019 г. – 7559 детей, в 2020 г. – 8079 детей, в 2021 г. – 8254 ребенка, в 2022 г. – 8171 ребенок. Для стандартизации был проведен анализ заболеваемости на 1000 прикрепленного контингента, т.е. учет заболеваемости проводился в промилле (‰). В процентах (%) или в долях проводился анализ соотношения близорукости по степеням и полу.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Существенных различий общей заболеваемости прикрепленного контингента с 2016 по 2023 г. нами не выявлено. Так, за 2022 г. общая заболеваемость прикрепленного контингента следующая: 1-е место – класс X. Болезни органов дыхания – 1232,3‰; 2-е место – класс I. Некоторые инфекционные и паразитарные заболевания – 340,7‰; 3-е место – класс XIII. Болезни костно-мышечной системы – 164‰; 4-е место – класс XIV. Болезни мочеполовой системы – 95,3‰; 5-е место – класс XI. Болезни органов пищеварения – 84,8‰; 6-е место – класс VII. Болезни глаза и его вспомогательного аппарата – 80,8‰; 7-е место – класс IV. Болезни эндокринной системы, расстройства питания – 59,6‰; 8-е место – класс XIX. Травмы, отравления – 53,8‰; 9-е место – класс XVII. Врожденные аномалии, пороки развития – 48,0‰; 10-е место – класс VI. Болезни нервной системы – 42,6%. Далее идут следующие классы: класс XII. Болезни кожи и подкожной клетчатки (28,9‰); класс V. Психические расстройства (22,6‰); класс IX. Болезни системы кровообращения (16,4‰); класс II. Новообразования (15,1‰); класс III. Болезни крови и кроветворных органов (11,4‰); класс VIII. Болезни уха и сосцевидного отростка (7,6‰); класс XVI. Отдельные состояния, возникающие в перинатальном периоде (5,3‰).

При анализе данных по общей заболеваемости прикрепленного контингента, включая острую заболеваемость органов дыхания, примечательным является тот факт, что болезни глаз и его вспомогательного аппарата находятся только на 6-м месте, уступая органам дыхания, инфекционным и паразитарным заболеваниям, болезням костно-мышечной системы,

Заболееваемость близорукостью у детей с 0 до 17 лет в динамике с 2016 по 2022 г.

Table

The incidence of myopia in children from 0 to 17 years of age in dynamics from 2016–2022

Год Year	Близорукость / Myopia				средняя + высокая, % moderate + high degree, %
	слабая степень, % weak degree, %	средняя степень, % moderate degree, %	высокая степень, % high degree, %	∑, %	
2016	104,1	32,2	5,3	141,6	37,5
2017	97,5	32,6	7,0	137,1	39,6
2018	96,3	35,5	7,2	139,0	42,7
2019	81,9	30,4	5,4	117,7	35,8
2020	68,4	25,9	3,6	97,9	29,5
2021	86,3	31,1	3,6	121	34,7
2022	87,4	29,1	2,9	119,4	32,0

болезням мочеполовой системы и болезням органов пищеварения.

Заболееваемость близорукостью у детей с рождения до 17 лет в динамике с 2016 по 2022 г. представлена в *таблице*.

При анализе данных по заболееваемости близорукостью выявлен интересный факт: соотношение миопии средней и высокой степени к миопии (включая миопию слабой степени) в 2016 г. – 0,26; в 2017 г. – 0,29; в 2018–2020 гг. – 0,3; в 2021 г. – 0,28; в 2022 г. – 0,26. Таким образом, соотношения миопии средней и высокой степени к миопии в 2016 и 2022 гг. самые низкие за весь период анализа – 0,26. С 2018 по 2020 г. соотношение миопии средней и высокой степени ко всей миопии – 0,3. С 2021 г. данное соотношение уменьшается, и в настоящее время сохраняется такая же тенденция.

При анализе доли близорукости высокой степени в структуре миопии средней и высокой степеней видно, что самый высокий показатель был в 2017 г. и составил 0,18, в 2022 г. – самый низкий и составил 0,09. Таким образом, с 2018 г. отмечается снижение заболееваемости миопией высокой степени.

Распределение близорукости по степеням за период с 2016 по 2022 г. представлено на *рисунке 1*. Нами не обнаружено большого разброса в показателях заболееваемости за представленный период. Так, за 2016 г.: миопия слабой степени – 0,74, миопия средней степени – 0,22, высокой степени – 0,04. В 2018 и 2019 гг. соотношение близорукости по степеням было аналогичным: миопия слабой степени – 0,69, миопия средней степени – 0,26, высокой сте-

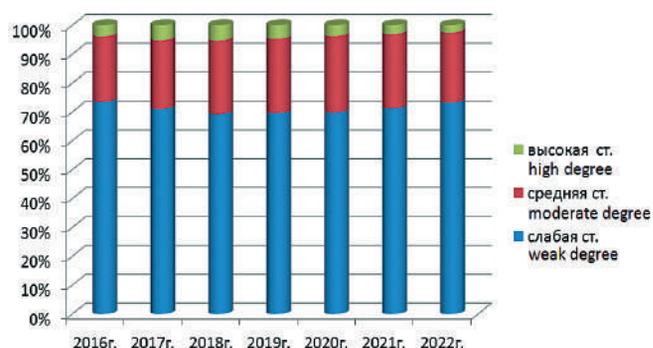


Рис. 1. Распределение близорукости по степеням за период с 2016 по 2022 г.

Fig. 1. The distribution of myopia by severity for the period from 2016 to 2022

пени – 0,05. В 2022 г. наблюдается небольшой прирост миопии слабой степени – до 0,73, при снижении доли миопии средней степени до 0,24 и миопии высокой степени до 0,03.

На *рисунке 2* представлена динамика по заболееваемости близорукостью за 2016–2022 гг. Снижение заболееваемости за 2020 г. было вызвано ограничительными мерами по COVID-19. При этом выраженного прироста миопии в постковидный период нами не выявлено.

Распределение заболееваемости близорукости по полу представлено на *рисунке 3*. Примечателен тот факт, что в 2016 г. миопия слабой степени выявлена

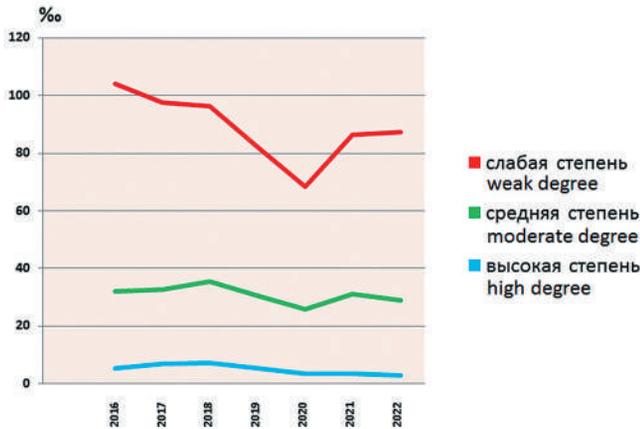


Рис. 2. Динамика по заболеваемости близорукостью за 2016–2022 г.

Fig. 2. Dynamics of the incidence of myopia in 2016–2022

у 49% девочек и 51% мальчиков, а миопия средней и высокой степени – у 63% девочек и 37% мальчиков. В 2018 г. миопия слабой степени выявлена у 53% девочек и 47% мальчиков, а миопия средней и высокой степени – у 57% девочек и 43% мальчиков. В 2022 г. миопия слабой степени выявлена у 53% девочек и 47%

мальчиков, а миопия средней и высокой степени – у 55% девочек и 45% мальчиков.

Таким образом, доля миопии слабой степени за анализируемые годы у мальчиков снижается, а доля миопии средней и высокой степени с 2016 по 2022 г. увеличивается. Обратная ситуация у девочек: доля миопии слабой степени увеличивается, а процент миопии средней и высокой степени снижается. Полагаем, что выявленная тенденция может быть связана с более высокой «гаджетоманией» у детей. Правомочность этого предположения подтверждается и данными литературы. Рядом авторов установлено, что у детей установлена высокая длительность непрерывного использования электронных устройств (ЭУ) (компьютер, ноутбук, планшет, смартфон и т.п.) как в учебный период, так и во время каникул [16].

Вышесказанное предположение о высокой «гаджетомании» подкрепляется и данными других авторов [17]. Все учащиеся имеют ЭУ. Используют ЭУ не каждый день только 9,9% младших школьников, 2,7% учащихся средней школы, 1,9% старшеклассников. Авторами выявлены значимые отрицательные показатели коэффициентов корреляции между остротой зрения обучающихся и дневным суммарным временем использования ЭУ в течение дня, продолжительностью их непрерывного использования ( $p \leq 0,05$ ). У обучающихся с начальной близорукостью слабость

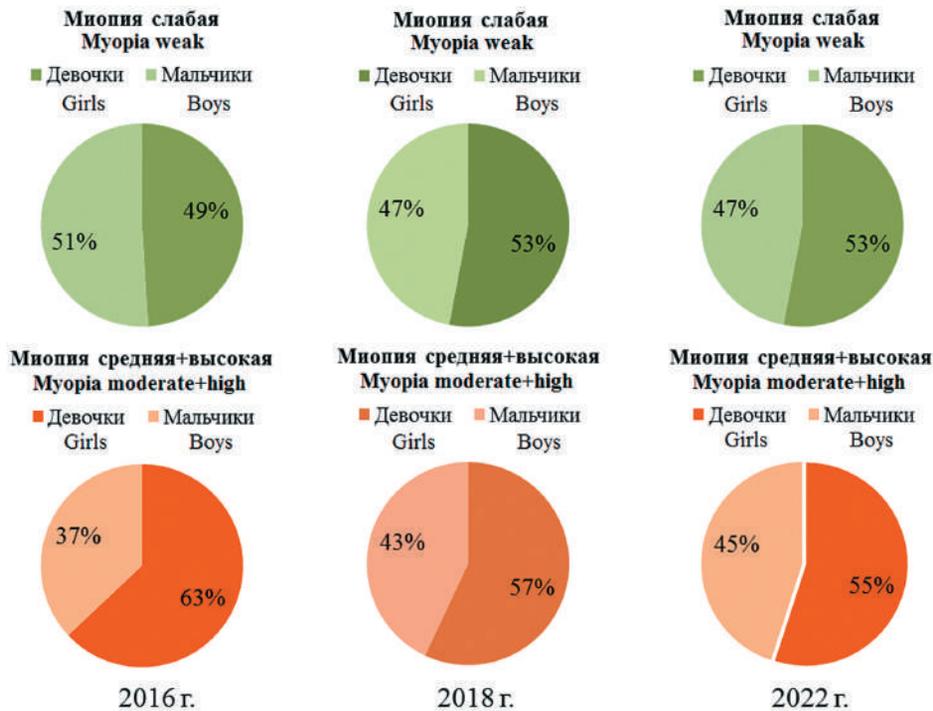


Рис. 3. Распределение заболеваемости близорукостью по полу

Fig. 3. Distribution of the incidence of myopia by gender

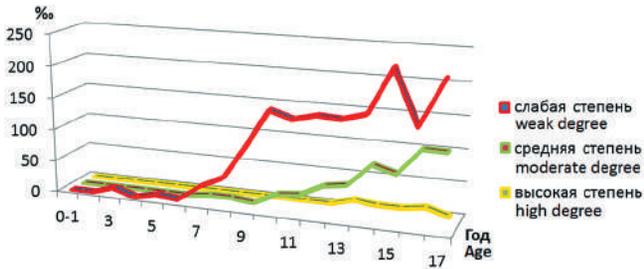


Рис. 4. Заболеваемость близорукостью у мальчиков по возрасту

Fig. 4. Incidence of myopia in boys by age

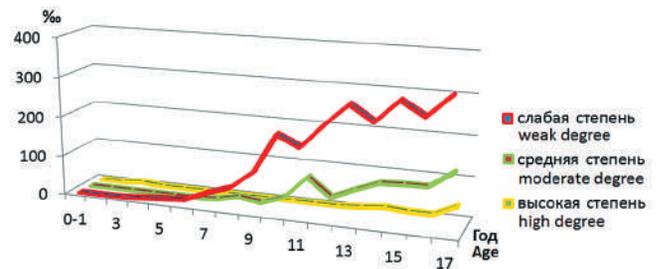


Рис. 5. Заболеваемость близорукостью у девочек по возрасту

Fig. 5. Incidence of myopia in girls by age

аккомодации отмечалась в 88,76% случаев, реже (11,24%) выявлялся аккомодационный ответ, приближающийся к нормальным показателям. Увеличение дневного суммарного времени использования ЭУ первоклассниками до 2 ч и более вызывает увеличение распространенности функциональных заболеваний глаза ( $p \leq 0,05$ ) и тенденцию к увеличению числа миопии высокой степени [17].

Анализ заболеваемости близорукостью у мальчиков по возрасту в 2023 г. представлен на *рисунке 4*. Обращает на себя внимание, что миопия у мальчиков появляется с 7 лет. До 10 лет отмечается прирост заболеваемости, с 10 до 13 лет – «плато», затем, с 14 лет, – снова прирост, при этом в 15 лет – второй «пик» с последующим снижением. Рост миопии средней степени у мальчиков выявлен с 10 до 16 лет, при этом «пик» прироста нами отмечен в 16 лет.

Заболеваемость миопией у девочек по возрасту в 2023 г. представлена на *рисунке 5*. У девочек заболеваемость миопией слабой степени увеличивается в 2 раза с 9 до 10 лет, затем градиент роста снижается на 30%, в 12 лет снова начинается рост миопии слабой у девочек. Заболеваемость миопией средней степени у девочек начинает расти с 10 лет, достигая максимума к 11 годам, затем, в 12–13 лет, начинается спад заболеваемости, в 14 лет – снова подъем. Рост заболеваемости высокой степени у девочек начинается с 14 лет, достигая максимума к 17 годам.

По данным литературы, систематизировать и понять процессы, происходящие с ребенком на конкретном этапе его жизни, помогает возрастная периодизация [18].

В настоящее время оценка основных антропометрических данных в педиатрии в основном проводится по таблицам центильного типа. Однако данная оценка не отражает индивидуальное развитие ребенка в возрастной динамике. Из вариантов возрастной периодизации, описанных в литературе, наше внимание привлекла периодизация, разработанная еще в 1903 и 1904 гг. К. Штрац и С. Вайсенбергом (цит. по [18]).

Так, К. Штрац выделяет в зависимости от возраста следующие периоды: первое округление (от рождения до 4 лет), первое вытягивание (от 5 до 7 лет), второе округление (от 8 до 10 лет), второе вытягивание (или «период второго ростового сдвига, период второго вытягивания», с 11 до 15 лет) и период созревания (с 15 до 24 лет).

При этом наибольшее внимание автор уделяет именно периоду второго ростового сдвига, или периоду второго вытягивания. Нередко в этот период ребенок находится на границе нормы и патологии, что необходимо учитывать как в медицине, поскольку появляется склонность к заболеваниям, которые протекают очень своеобразно, так и в спорте. Возникают различные дистонии, эндокринные нарушения, снижение работоспособности. Интересно, что ростовой сдвиг появляется только тогда, когда созрел скелет и морфологически созрели ткани. Есть мнение, что сдвиг происходит только после окончания формирования ферментных систем. Заканчиваться этот период может индивидуально в разные сроки – от 15 до 18 лет [18].

С. Вайсенберг в 1904 г. выделил следующие периоды развития: округление, первое вытягивание, первое замедление роста, основное вытягивание, второе замедление роста. При этом в периодах первое замедление роста, основное вытягивание, второе замедление роста выделил половые отличия в градации [18].

Возрастная периодизация по С. Вайсенбергу: округление (от года жизни до 3 лет), первое вытягивание (от 4 до 6 лет), первое замедление роста (мальчики 7–11 лет; девочки 7–9 лет), основное вытягивание (мальчики 12–17 лет; девочки 10–14 лет), второе замедление роста (юноши 18–21 год, девушки 15–18 лет).

Современные представления возрастной периодизации выделяют следующие наиболее общие закономерности роста [18]:

1. Рост – это отражение системного процесса развития. Показатели увеличения длины тела ребен-

ка – это индикатор развития детского организма в целом.

2. Замедление скорости роста с возрастом. Наибольшие темпы роста отмечаются внутриутробно и в первые месяцы жизни. Затем идет замедление темпов развития, но на первом году жизни рост имеет наивысший темп по сравнению с последующими возрастными периодами.

3. Неравномерность скорости роста. За время развития чередуются периоды ускорения роста: «вытягивания» с периодами роста в ширину – «округления».

4. Краниокаудальный градиент роста. Для глаза имеет менее существенное значение.

5. Чередование направлений роста. Пункт переключается и детализирует «неравномерность скорости роста».

6. Половая специфичность темпа роста. Со стороны органа зрения выявлена аналогичная тенденция.

7. Асимметрия роста – инициатива роста происходит на стороне доминирующей ручной умелости.

Полагаем, что вышеизложенные закономерности роста и чередование периодов «вытягивания» и «округления», изложенные в возрастной периодизации, необходимо учитывать при рассмотрении особенностей прогрессирования близорукости у детей.

## ВЫВОДЫ

Заболеваемость болезнями глаз и его вспомогательного аппарата у наблюдаемого контингента детей находится на 6-м месте в структуре заболеваемости по поликлинике с показателем 80,8%.

Частота распределения близорукости по степеням: слабой степени – 0,69–0,74, средней степени – 0,22–0,26, высокой степени – 0,03–0,05.

Заболеваемость близорукостью выявлена выше у девочек. При этом у девочек увеличивается частота миопии слабой степени. У мальчиков имеется тенденция к увеличению частоты миопии средней и высокой степеней.

У прикрепленного контингента детей прослеживается тенденция чередования периодов «вытягивания» и «округления» при прогрессировании близорукости.

Выявлены половые различия в приросте заболеваемости близорукостью у прикрепленного контингента детей. В препубертатном и пубертатном периодах по частоте миопии девочки несколько опережают мальчиков.

Прирост близорукости в постковидный период у прикрепленного контингента детей не выявлен.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. World Health Organisation. World report of vision. Geneva, Switzerland: WHO; 2019: 42, 154.

2. Holden BA, Fricke TR, Wilson DA, et al. Global prevalence of myopia and high myopia and temporal trends from 2000 through 2050. *Ophthalmology*. 2016;123: 1036–1042.

3. Grzybowski A, Kanclerz P, Tsubota K, et al. A review on the epidemiology of myopia in school children worldwide. *BMC Ophthalmol*. 2020;20: 27.

4. Williams KM, Verhoeven VJM, Cumberland P, et al. Prevalence of refractive error in Europe: the European Eye Epidemiology (E3) Consortium. *Eur J Epidemiol*. 2015;30: 305–315.

5. Smirnova I, Prediger V, Potykova JU. Epidemiology of disorders of refraction, accommodation and convergence, at schoolchildren of Siberia. *Mod Optom*. 2017;102: 19–28.

6. Rudnicka AR, Kapetanakis VV, Wathern AK, et al. Global variations and time trends in the prevalence of childhood myopia, a systematic review and quantitative meta-analysis: implications for aetiology and early prevention. *Br J Ophthalmol*. 2016;100: 882–890.

7. Logan N. Modern trends in refractogenesis in Siberian schoolchildren. Poster abstract P 003. *Ophthalmic Physiol Opt*. 2018;38(3): 215–216.

8. Федеральные клинические рекомендации «Диагностика и лечение близорукости у детей». Российская педиатрическая офтальмология. 2014;2: 49–62. [Federal'nye klinicheskie rekomendacii «Diagnostika i lechenie blizorukosti u detej». Rossijskaya pediatricheskaya oftal'mologiya. 2014;2: 49–62. (In Russ)]

9. Тарутта Е.П., Проскурина О.В., Таранова Н.А., Маркосян Г.А. Анализ факторов риска развития близорукости в дошкольном и раннем школьном возрасте. Анализ риска здоровью. Гигиена и санитария. 2019;(3): 26–33. [Tarutta EP, Proskurina OV, Taranova NA, Markosyan GA. Analiz faktorov riska razvitiya blizorukosti v doskol'nom i rannem shkol'nom vozraste. Analiz riska zdorov'yu. Gigiena i sanitariya. 2019;(3): 26–33. (In Russ.)]

10. Тарутта Е.П. Прогрессирующая и осложненная близорукость. В кн.: Педиатрия. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009;2: 816–822. [Tarutta EP. Progressiruyushchaya i oslozhnennaya blizorukost'. V kn.: Pediatriya. Nacional'noe rukovodstvo. M.: GEOTAR-Media; 2009;2: 816–822. (In Russ.)]

11. Марченко Б.И., Журавлев П.В., Айдинов Г.Т. Оценка состояния здоровья детей и подростков-школьников по результатам профилактических медицинских осмотров. Гигиена и санитария. 2022;1: 62–75. [Marchenko BI, Zhuravlyov PV, Ajdinov GT. Ocenka sostoyaniya zdorov'ya detej i podrostkov-shkol'nikov po rezul'tatam profilakticheskikh medicinskih osmotrov. Gigiena i sanitariya. 2022;1: 62–75. (In Russ.)]

12. Игнатова Л.Ф., Стан В.В., Хамидулина Х.Х. Методика оценки образа жизни у детей школьного возраста. М.; 2019: 53. [Ignatova LF, Stan VV, Hamidullina HH. Metodika ocenki obraza zhizni u detej shkol'nogo vozrasta. Moskva; 2019: 53. (In Russ.)]

13. Акимова Т.Ф. Профилактика возникновения и прогрессирования близорукости на основе диспансеризации семей сотягощенной наследственностью. Автореф. ... канд. мед. наук. Куйбышев; 1990. [Akimova TF. Profilaktika vzniknoveniya i progressirovaniya blizorukosti na osnove dispanserizacii semej s otyagoshchennoj nasledstvennost'yu. Avtoref. ... kand. med. nauk. Kujbyshev; 1990. (In Russ.)]

14. Онищенко Г.Г., Войнов Б.Б. Школьная медицина: актуальность, проблемы и перспективы развития (обзор литературы). Гигиена и санитария. 2023;5: 474–482. [Onishchenko GG, Vojnov BB. Shkol'naya medicina: aktual'nost', problemy i perspektivy razvitiya (obzor literatury). Gigiena i sanitariya. 2023;5: 474–482. (In Russ.)]
15. Маркелова С.В. Научное обоснование приоритетных направлений гигиенического воспитания по охране зрения детей, подростков и молодежи. Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. Москва; 2022. [Markelova SV. Nauchnoe obosnovanie prioritetnykh napravlenij higienicheskogo vospitaniya po ohrane zreniya detej, podrostkov i molodezhi. Avtoref. Diss. ... d-ra med nauk. Moskva; 2022. (In Russ.)]
16. Скоблина Н.А., Попов В.И., Еремин А.Л., Маркелова С.В., Милушкина О.Ю., Обрубов С.А., Цамерян А.П. Риски развития болезней глаза и его придаточного аппарата у обучающихся в условиях нарушения гигиенических правил использования электронных устройств. Гигиена и санитария. 2021;100(3): 279–284. [Skoblina NA, Popov VI, Eremin AL, Markelova SV, Milushkina OYu, Obrubov SA, Cameryan AP. Riski razvitiya boleznej glaza i ego pridatochnogo apparata u obuchayushchihsya v usloviyah narusheniya higienicheskikh pravil ispol'zovaniya elektronnykh ustrojstv. Gigiena i sanitariya. 2021;100(3): 279–284. (In Russ.)]
17. Обрубов С.А., Маркелова С.В. Влияние жизнедеятельности в условиях цифровой среды на состояние органа зрения обучающихся. Российский вестник гигиены. 2021;2: 4–10. [Obrubov SA, Markelova SV. Vliyanie zhiznedeyatel'nosti v usloviyah cifrovoj sredy na sostoyanie organa zreniya obuchayushchihsya. Rossijskij vestnik gigieny. 2021;2: 4–10. (In Russ.)]
18. Воронцов И.М., Мазурин А.В. Пропедевтика детских болезней. СПб.: ООО «Издательство Фолиант»; 2010. [Vorontsov IM, Mazurin AV. Propedevtika detskikh boleznej. SPb.: ООО «Izdatel'stvo Foliant»; 2010. (In Russ.)]

#### Информация об авторах

**Инна Владимировна Рогожина**, к.м.н., заведующая офтальмологическим отделением, врач-офтальмолог ФГБУ ДМЦ УДП РФ, ассистент кафедры офтальмологии педиатрического факультета ФGAOУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, riww75@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0002-6025-8786>

**Сергей Анатольевич Обрубов**, д.м.н., профессор, профессор кафедры офтальмологии педиатрического факультета ФGAOУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, врач-офтальмолог Российской детской клинической больницы – филиала ФGAOУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, obrubovs@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0287-3123>

#### Information about the authors

**Inna V. Rogozhina**, PhD in Medicine, Head of the Ophthalmology Department, Ophthalmologist; Assistant of the Department, riww75@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0002-6025-8786>.

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

#### Вклад авторов в работу

**И.В. Рогожина:** существенный вклад в концепцию и дизайн работы, сбор, анализ и обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста.

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

#### Authors' contribution:

**I.V. Rogozhina:** significant contribution to the concept and design of the work, collection, analysis and processing of material, statistical data processing, writing.

**S.A. Obrubov:** significant contribution to 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:** 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:** Authors confirm that his 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: 08.05.2024  
Переработана: 29.09.2024  
Принята к печати: 25.10.2024*

*Originally received: 08.05.2024  
Final revision: 29.09.2024  
Accepted: 25.10.2024*

Научная статья

УДК 617.73

DOI: <https://doi.org/10.25276/2307-6658-2024-4-12-17>

## Коморбидная патология у детей с частичной атрофией зрительного нерва

С.И. Рычкова<sup>1–3</sup>, Н.И. Курышева<sup>1</sup>, А.Б. Лавер<sup>1</sup>, А.И. Толмачева<sup>3</sup>, Р.И. Сандимиров<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Медико-биологический университет инноваций и непрерывного образования ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА России, Москва

<sup>2</sup>Институт проблем передачи информации им. А.А. Харкевича РАН, Москва

<sup>3</sup>Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва

### РЕФЕРАТ

**Цель.** Изучить структуру коморбидной патологии у школьников с врожденной частичной атрофией зрительного нерва (ЧАЗН). **Материал и методы.** Наблюдали и анализировали медицинскую документацию 120 детей с врожденной ЧАЗН и 67 детей контрольной группы без офтальмопатологии. **Результаты.** Полученные данные продемонстрировали в группе детей с ЧАЗН более высокую частоту неврологической патологии по сравнению с контрольной группой (14,9% у детей с ЧАЗН против 46,7% детей контрольной группы,  $p < 0,001$ ), а также психических нарушений, болезней опорно-двигательного аппарата, желудочно-кишечного тракта и

сердечно-сосудистой системы ( $p < 0,05$ ). В структуре неврологической патологии у детей с ЧАЗН чаще наблюдались синдром минимальной мозговой дисфункции (48,2%), детский церебральный паралич (17,9%) и вегетососудистая дистония (17,9%). **Заключение.** Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о необходимости наиболее полного комплексного медицинского обследования детей с врожденной ЧАЗН для разработки наиболее эффективного медико-педагогического сопровождения школьников с мультиорганной патологией.

**Ключевые слова:** частичная атрофия зрительного нерва, коморбидная патология, врожденные заболевания глаз у детей

**Для цитирования:** Рычкова С.И., Курышева Н.И., Лавер А.Б., Толмачева А.И., Сандимиров Р.И. Коморбидная патология у детей с частичной атрофией зрительного нерва. Российская детская офтальмология. 2024;4(50): 12–17.

DOI: <https://doi.org/10.25276/2307-6658-2024-4-12-17>

**Автор, ответственный за переписку:** Рычкова Светлана Игоревна, [iana.rych@mail.ru](mailto:iana.rych@mail.ru)

### ABSTRACT

Original article

#### Comorbid pathology in children with partial optic nerve atrophy

S.I. Rychkova<sup>1–3</sup>, N.I. Kuryшева<sup>1</sup>, A.B. Laver<sup>1</sup>, A.I. Tolmacheva<sup>3</sup>, R.I. Sandimirov<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Medico-biological University of Innovation and Continuing Education of Russian State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup>A.A. Kharkevich Institute for Information Transmission Problems of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

**Purpose.** To evaluate the structure of comorbid pathology in schoolchildren with congenital partial optic atrophy. **Material and methods.** Medical records of 120 children with congenital partial optic nerve atrophy (PONA) and 67 children in the control group without ophthalmopathy were observed and analyzed. **Results.** Obtained data demonstrated in the group of children with PONA compared with the control group a higher incidence of neurological pathology (14.9% in children with CANV versus 46.7% of children in the control group,  $p < 0.001$ ), as well as mental disorders, musculoskeletal diseases apparatus, gastrointestinal tract and cardiovascular

system ( $p < 0.05$ ). In the structure of neurological pathology in children with PONA, minimal cerebral dysfunction syndrome (48.2%), cerebral palsy (17.9%) and vegetative-vascular dystonia (17.9%) were more often observed. **Conclusion.** Thus, the results of the study indicate the need for the most complete comprehensive medical examination of children with PONA in order to develop the most effective medical and teaching support for schoolchildren with multi-organ pathology.

**Key words:** partial optic nerve atrophy, comorbid pathology, congenital eye diseases in children.

**For citation:** Rychkova S.I., Kuryшева N.I., Laver A.B., Tolmacheva A.I., Sandimirov R.I. Comorbid pathology in children with partial optic nerve atrophy. Rossiyskaya detskaya oftalmologiya. 2024;4(50): 12–17. DOI: <https://doi.org/10.25276/2307-6658-2024-4-12-17>

**Corresponding author:** Svetlana I. Rychkova, [ana.rych@mail.ru](mailto:ana.rych@mail.ru)

## АКТУАЛЬНОСТЬ

Несмотря на значительные достижения современной медицины в области перинатологии, в последние десятилетия во всем мире существует тенденция к увеличению количества детей со сниженной остротой зрения, обусловленной врожденной офтальмопатологией. Зрительные нарушения у таких детей часто сочетаются с неврологической и общей соматической патологией, что оказывает взаимоотягощающее влияние на состояние здоровья, работоспособность и развитие ребенка [1–4].

Одной из частых причин слепоты и слабовидения у детей является частичная атрофия зрительного нерва (ЧАЗН), патофизиологической основой которой является дегенеративный процесс в аксонах ганглиозных клеток сетчатки [5–8].

Развитие заболевания может быть обусловлено перинатальной и наследственной патологией. Неблагоприятными перинатальными факторами служат внутриутробная инфекция, ишемически-гипоксическая энцефалопатия, гидроцефально-гипертензионный синдром, внутричерепные кровоизлияния при тяжелом родоразрешении, кровоизлияния в оболочку зрительного нерва и сетчатку, хроническая гипоксия и вторичные нарушения в микроциркуляторном русле глаза и мозговых структур [4–8].

ЧАЗН характеризуется значительным снижением остроты зрения, а также выраженным угнетением всех зрительных функций. В связи с этим данное заболевание, как и другие виды врожденной патологии органа зрения, может негативно влиять на все развитие ребенка, снижать его адаптационный потенциал и функциональные резервы организма, проявляться в виде умственной отсталости, стереотипов поведения, задержек развития речи, моторного развития, сложностей в отношении с окружающими [3, 8, 9]. Это диктует необходимость комплексного сопровождения таких пациентов как лиц с ограниченными возможностями здоровья [3, 9].

Между тем в литературе относительно мало данных о структуре коморбидной патологии у школьников с врожденной ЧАЗН [2, 3, 9].

## ЦЕЛЬ

Изучить структуру коморбидной патологии у школьников с врожденной ЧАЗН.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Наблюдали 120 пациентов с врожденной ЧАЗН в возрасте от 8 до 17 лет (в среднем  $13,8 \pm 2,6$  года) с корригированной остротой зрения лучше видящего глаза в среднем  $0,34 \pm 0,2$ ; хуже видящего глаза в среднем  $0,21 \pm 0,15$ . Отношение мальчиков/девочек составляло соответственно 49/71 (40,8%/59,2%). Клинические офтальмологические характеристики детей с ЧАЗН представлены в *таблице*.

Контрольную группу без офтальмологической патологии составили 67 детей в возрасте от 8 до 17 лет (в среднем  $12,8 \pm 0,4$  года) с эмметропической рефракцией и остротой зрения каждого глаза 1,0. Отношение мальчиков/девочек составляло соответственно 31/36 (46,3%/53,7%).

Исследование проводилось на базе школы № 1499 г. Москвы, имеющей в своем составе специализированное школьное отделение для детей с офтальмопатологией. В период 2023–2024 учебного года была проанализирована медицинская документация и проведен стандартный офтальмологический осмотр всех обучавшихся в школьном отделении детей с ЧАЗН и школьников контрольной группы. Информированное согласие родителей было получено для обследования всех школьников, находившихся под наблюдением. Для создания базы данных использовали редактор электронных таблиц Microsoft Excel, для статистической обработки данных – статистическую программу SPSS. Условием определения статистически значимых различий принимали  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты исследования коморбидной патологии у детей с ЧАЗН и детей контрольной группы представлены на *рисунке 1*.

Анализируя представленные данные нужно отметить, что наибольшую долю (46,7% детей) в коморбидной патологии детей с ЧАЗН составляли неврологические заболевания. На втором месте (28,3% детей) по распространенности наблюдалась сердечно-сосудистая патология и на третьем (19,2% детей) – патология опорно-двигательной системы. При этом 7 (5,8%) детей имели сочетание неврологической и сердечно-сосудистой патологии, 6 (5%) детей – сочетание неврологической патологии с болезнями опорно-двигательного аппарата и 7 (5,8%) детей – сочетание неврологи-

Таблица

Клинические офтальмологические характеристики детей с ЧАЗН

Table

Clinical ophthalmological characteristics of children with PAON

Клинические офтальмологические характеристики детей с ЧАЗН Clinical ophthalmological characteristics of children with PONA		Абсолютное количество детей (n = 120) Number of children (n = 120)	%
Виды рефракции Type of refraction	Гиперметропия Hypermetropic	48	40
	Миопия Myopic	50	41,6
	Смешанный астигматизм Mixed astigmatism	13	10,8
	Артифакция Pseudophakic	1	0,8
	Афакия Aphakia	8	6,7
Ортотропия Orthotropy		35	29,2
Косоглазие Strabismus	расходящееся divergent	30	25
	сходящееся convergent	55	45,8
Характер зрения Nature of vision	бинокулярный binocular	22	18
	бинокулярный неустойчивый binocular unstable	18	15
	одновременный diplopia	28	23
	монокулярный monocular	52	44
Наличие стереозрения Presence of stereo vision		19	15,8
Нистагм Nystagmus		56	46,7
Аниридия Aniridia		3	2,5
Альбинизм Albinism		1	0,8

ческой, сердечно-сосудистой и опорно-двигательной патологии.

В контрольной группе у 10 (14,9%) детей наблюдалась неврологическая патология. Из них вегетососудистая дистония выявлялась у 5 детей, синдром минимальной мозговой дисфункции (ММД) – у 3 детей и нейросенсорная тугоухость – у 2 детей.

При этом распространенность неврологической патологии в контрольной группе была значительно меньше, чем в группе пациентов с ЧАЗН (14,9% про-

тив 46,7%,  $p < 0,001$ ). На втором месте по частоте встречаемости в контрольной группе детей были болезни органов дыхания, но наблюдались они только у 4 (6%) детей, что было статистически сопоставимо с данными детей с ЧАЗН (7,5% детей).

Количество детей с сердечно-сосудистой, опорно-двигательной патологией, заболеваниями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), психическими и поведенческими расстройствами в группе детей с ЧАЗН было достоверно выше, чем в контрольной группе детей ( $p < 0,05$ ).

В связи с тем, что у детей с врожденной ЧАЗН наибольшую долю сопутствующей патологии составили неврологические заболевания, мы дополнительно исследовали структуру неврологической патологии в этой группе детей (рис. 2).

Представленные данные демонстрируют преобладание в структуре неврологической патологии детей с ЧАЗН синдрома ММД (48% детей). Второе место по распространенности занимали вегетососудистая дистония (18% детей) и детский церебральный паралич (ДЦП) (также 18% детей).

Таким образом, в структуре коморбидной патологии преобладающими и патогенетически связанными с врожденной ЧАЗН являются неврологические нарушения. Из них наиболее часто встречается синдром дефицита внимания и гиперактивности на фоне ММД.

### ОБСУЖДЕНИЕ

Лидирующее положение неврологических заболеваний в структуре коморбидной патологии детей с ЧАЗН и значительно более высокая частота встречаемости ее у таких детей по сравнению с детьми без офтальмопатологии представляются вполне закономерными проявлениями этиологии и патогенеза заболевания. Перинатальная и наследственная патологии, обуславливающие развитие ЧАЗН, могут служить причиной и других неврологических нарушений, а также создавать неблагоприятный фон для развития сердечно-сосудистых, опорно-двигательных и других нарушений, что согласуется с данными других исследований коморбидной патологии при врожденных заболеваниях зрительного анализатора [1–3, 9].

Важным наблюдением является преобладание в структуре неврологической патологии детей с ЧАЗН синдрома ММД. Данная неврологическая патология рассматривается обычно как следствие перинатального поражения головного мозга, проявляющегося задержкой созревания высших интегративных функций (внимание, речь, контроль над эмоциональной сферой и поведением). У детей с ММД могут наблюдаться синдром дефицита внимания с гиперактивностью и без нее, трудности обучения, речевые нарушения [2, 9–11].

Кроме того, обращает на себя внимание достаточно большое количество детей с ДЦП и синдромом вегетососудистой дистонии (СВД) в структуре неврологической патологии детей с ЧАЗН.

Сочетание ЧАЗН с ДЦП может объясняться общностью этиопатогенеза с перинатальным поражением различных структур центральной нервной системы (ЦНС) [2].

Для детей с СВД были характерны нарушения регуляции сосудистого тонуса с артериальной гипертензией или гипотонией, головные боли, нарушение

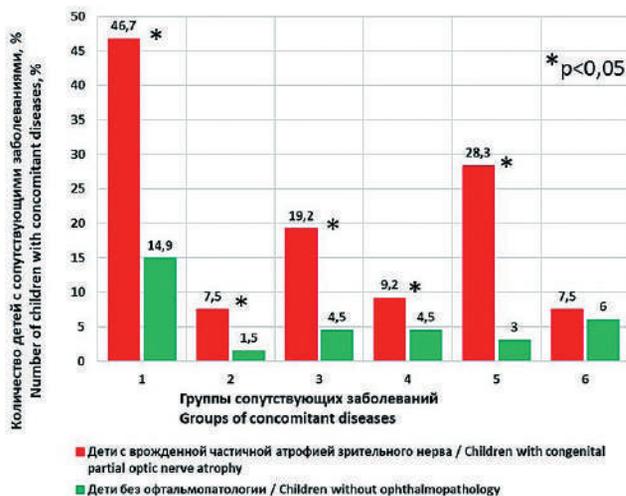


Рис. 1. Распределение детей с частичной атрофией зрительного нерва (красные столбцы, n=120) и детей контрольной группы без офтальмопатологии (зеленые столбцы, n=67) в зависимости от вида коморбидной патологии. По горизонтальной оси – группы сопутствующих заболеваний: 1) неврологические нарушения; 2) психические и поведенческие расстройства; 3) болезни опорно-двигательного аппарата; 4) болезни желудочно-кишечного тракта; 5) болезни сердечно-сосудистой системы; 6) болезни органов дыхания

Fig. 1. Distribution of children with partial optic nerve atrophy (red columns, n=120) and children in the control group without ophthalmopathy (green columns, n=67) depending on the type of comorbid pathology. On the horizontal axis – groups of concomitant diseases: 1) neurological disorders; 2) mental and behavioral disorders; 3) diseases of the musculoskeletal system; 4) diseases of the gastrointestinal tract; 5) diseases of the cardiovascular system; 6) diseases of the respiratory system

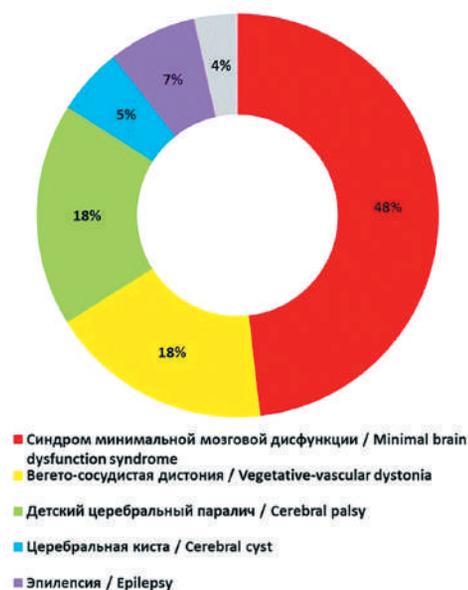


Рис. 2. Распределение детей с частичной атрофией зрительного нерва в зависимости от вида неврологической патологии (n=56)

Fig. 2. Distribution of children with partial optic nerve atrophy depending on the type of neurological pathology (n=56)

моторики ЖКТ. Эти явления также могут быть следствием перинатального поражения ЦНС. Кроме того, может сказываться влияние школьной нагрузки на фоне уже имеющегося неблагоприятного вегетативного фона. Так, по мнению Т.В. Поповой и соавт., у младших школьников с нарушениями зрения адапционно-компенсаторные перестройки идут более интенсивно, чем у здоровых детей этого возраста, что может сопровождаться выраженным функциональным напряжением всех функциональных систем организма, особенно сердечно-сосудистой системы, вегетативной регуляции и ЦНС [12]. При этом отмечается, что обеспечение оптимального медицинского и психолого-педагогического сопровождения детей с офтальмопатологией, особенно сочетающейся с неврологическими и соматическими заболеваниями, позволяет создать благоприятные условия для сенсомоторного развития ребенка [1, 12, 13].

### ВЫВОДЫ

1. Число детей с коморбидной патологией в группе школьников с врожденной ЧАЗН достоверно выше, чем в группе школьников без офтальмопатологии.

2. В структуре коморбидной патологии у школьников с врожденной ЧАЗН преобладают неврологические нарушения.

3. Среди неврологических заболеваний чаще наблюдаются синдром минимальной мозговой дисфункции (48,2%), ДЦП (17,9%) и вегетососудистая дистония (17,9%).

4. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости наиболее полного комплексного медицинского обследования детей с врожденной ЧАЗН для разработки наиболее эффективного медико-педагогического сопровождения школьников с мультиорганной патологией.

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Жданова Л.А., Салова М.Н., Абрамова Т.Ф., Галкина Е.Л. Организация медико-социальной помощи детям с нарушением зрения путем реализации комплексной программы реабилитации в специализированных дошкольных учреждениях. Заместитель главного врача. 2012;1: 14–26 [Zhdanova LA, Salova MN, Abramova TF, Galkina EL. Organizaciya mediko-social'noi pomoshi detyam s narusheniem zreniya putem realizatsii kompleksnoi programmy rehabilitatsii v spetsializirovannyh doskol'nyh uchrezhdeniyah. Zamestitel' glavnogo vracha. 2012;1: 14–26. (In Russ.)]
2. Сагайдак Т.Г., Путинцева Н.П., Шпрах В.В. Структура неврологической патологии у детей с нарушением зрительных функций. Acta biomedica scientifica. 2019;4(4): 145–149. [Sagaidak TG, Putintseva NP, Shprah VV. Struktura nevrologicheskoi patologii u detei s narusheniem zritel'nyh funktsii. Acta biomedica scientifica. 2019;4(4): 145–149. (In Russ.)]
3. Кузьмин Н.Д., Устинова Н.В., Поздеева Н.А., Расческов А.Ю., Зимнуров И.Ш., Ахметшина, Д.И., Галиев И.И. Коморбидная патология у детей с редкими заболеваниями глаз. The EYE GLAZ. 2023;25(2): 136–143. [Kuzmin ND, Ustinova NV, Pozdeeva NA, Raschyoskov AYU, Zimnurov ISH, Ahmetshina, DI, Galiev II. Komorbidnaya patologiya u detei s redkimi zabolevaniyami glaz. The EYE GLAZ. 2023;25(2): 136–143. (In Russ.)]
4. Федорова С.Н., Белова О.В. Структура и причины врожденных атрофий зрительного нерва в Хабаровском крае. Вестник Оренбургского государственного университета. 2004;S(38): 225–227. [Fedorova SN, Belova OV. Struktura i prichiny vrozhdennykh atrofii zritel'nogo nerva v Habarovskom krae. Vestnik Orenburgskogo gosudarstvennogo universiteta. 2004;S(38): 225–227. (In Russ.)]
5. Закирова Г.З., Миннегалиева А.З. Хирургическое лечение атрофии зрительного нерва у детей: методики, эффективность. Тихоокеанский медицинский журнал. 2021;3(85): 67–70. [Zakirova GZ, Minnegalieva AZ. Hirurgicheskoe lechenie atrofii zritel'nogo nerva u detei: metodiki, effektivnosti. Tihookeanskii medicinskii jurnal. 2021;3(85): 67–70. (In Russ.)]
6. Brodsky MC. Optic atrophy in children. Pediatric Neuro-Ophthalmology. N.Y.: Springer; 2009 december; 199 p.
7. Turan KE, Sekeroglu HT, Koc I, Sanac AS. Bilateral optic disc pathologies as an accompanying feature of comitant strabismus in children. Int Ophthalmol. 2018;38: 425–428.
8. Егорова Т.С. Значение индивидуальной программы реабилитации (абилитации) для детей – инвалидов по зрению. Российский офтальмологический журнал. 2018;11(1): 67–73. [Egorova TS. Znachenie individual'noi programmy rehabilitatsii (abilitatsii) dlya detei – invalidov po zreniyu. Rossiiskii Ofthal'mologicheskii jurnal. 2018;11(1): 67–73. (In Russ.)]
9. Фомина Е.В., Починок Е.М., Тагильцева Л.М. Аспекты реабилитации детей с врожденной патологией органа зрения. Тюменский медицинский журнал. 2018;20(2): 30–33. [Fomina EV, Pochinok EM, Tagil'ceva LM. Aspekty rehabilitatsii detei s vrozhdennoy patologiei organa zreniya. Tumenskii medicinskii jurnal. 2018;20(2): 30–33. (In Russ.)]
10. Дудникова Э.В., Мельников Р.Б. Минимальная мозговая дисфункция у детей. Актуальность проблемы. Уральский медицинский журнал. 2020;188(5): 11–15. [Dudnikova EV, Mel'nikov RB. Minimal'naya mozgovaya disfunkciya u detei. Aktual'nosti problemy. Ural'skii medicinskii jurnal. 2020;188(5): 11–15. (In Russ.)]
11. Свечкарь Я.А. Минимальная мозговая дисфункция как психолого-педагогическая проблема. Вестник Челябинского государственного университета. Образование и здравоохранение. 2020;10–11(2–3): 60–63. [Svechkari YA. Minimal'naya mozgovaya disfunkciya kak psihologo-pedagogicheskaya problema. Vestnik Chelyabinskogo gosudarstvennogo universiteta. Obrazovanie i zdravooohranenie. 2020;10–11(2–3): 60–63. (In Russ.)]
12. Попова Т.В., Кокорева Е.Г., Коурова О.Г. Изменения функционального состояния сердечно-сосудистой и центральной нервной систем у детей с нарушениями зрения в период возрастного развития с 4 до 10 лет. Гигиена и санитария. 2021;100(3): 261–267. [Popova TV, Kokoreva EG,

Kourova OG. Izmeneniya funkcional'nogo sostoyaniya serdechno-sosudistoi i central'noi nervnoi system u detei s narusheniyami zreniya v period vozrastnogo razvitiya s 4 do 10 let. Gigiena i sanitariya. 2021;100(3): 261–267. (In Russ.)

13. Каеткина Е.В., Иванова Н.В., Чистякова С.В. Медицинское и педагогическое сопровождение детей с нарушением зрения. Таврический медико-биологический вестник. 2017;20(2): 71–75. [Kaietkina EV, Ivanova NV, Chistyakova SV. Medicinskoe i pedagogicheskoe soprovozhdenie detei s narusheniem zreniya. Tavricheskii mediko-biologicheskii vestnik. 2017;20(2): 71–75. (In Russ.)]

#### Информация об авторах

**Светлана Игоревна Рычкова**, д.м.н., врач-офтальмолог, lana.rych@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6764-8950>

**Наталья Ивановна Курышева**, д.м.н., профессор, e-natalia@list.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2265-6671>

**Александр Богданович Лавер**, врач-офтальмолог, beesetm1z@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0002-1637-4712>

**Алина Ивановна Толмачева**, студентка, tolma4eva.ira, <https://orcid.org/0009-0007-8676-0711>

**Роман Игоревич Сандимиров**, студент, sandimirov.roman@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3163-2943>

#### Information about the authors

**Svetlana I. Rychkova**, PhD in Medicine, Ophthalmologist, lana.rych@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6764-8950>

**Natalia I. Kuryшева**, Doctor of Science in Medicine, Ophthalmologist, Professor, e-natalia@list.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2265-6671>

**Alexander B. Laver**, Ophthalmologist, beesetm1z@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0002-1637-4712>

**Alina I. Tolmacheva**, Medical Student, tolma4eva.ira, <https://orcid.org/0009-0007-8676-0711>

**Roman I. Sandimirov**, Medical Student, sandimirov.roman@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3163-2943>

#### Вклад авторов в работу:

**С.И. Рычкова:** участие в сборе, статистической обработке материала, написании текста.

**Н.И. Курышева:** обсуждение результатов и редактирование текста статьи.

**А.Б. Лавер:** участие в сборе и статистической обработке материала.

**А.И. Толмачева:** участие в сборе и статистической обработке материала.

**Р.И. Сандимиров:** участие в сборе и статистической обработке материала, поиск литературы.

#### Author's contribution:

**S.I. Rychkova:** participation in the collection, statistical processing of the material, writing.

**N.I. Kuryшева:** discussion of the results and editing of the text of the article.

**A.B. Laver:** participation in the collection and statistical processing of the material.

**A.I. Tolmacheva:** participation in the collection and statistical processing of the material.

**R.I. Sandimirov:** participation in the collection and statistical processing of the material, literature search, preparation of illustrations.

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

**Авторство:** 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 not-for-profit sectors.

**Authorship:** 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: 11.07.2024*

*Переработана: 29.09.2024*

*Принята к печати: 25.10.2024*

*Originally received: 11.07.2024*

*Final revision: 29.09.2024*

*Accepted: 25.10.2024*

Научная статья

УДК 617.735-053.32

DOI: <https://doi.org/10.25276/2307-6658-2024-4-18-26>

## Значение неонатального сепсиса в развитии ретинопатии недоношенных

Г.В. Николаева

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава  
России, Москва

### РЕФЕРАТ

**Цель.** Изучить связь неонатального сепсиса с развитием ретинопатии недоношенных (РН). **Материал и методы.** На протяжении 2005–2021 гг. в отделении реанимации и интенсивной терапии 2-го этапа выхаживания Перинатального центра проведено проспективное когортное исследование заболеваемости 642 глубоко недоношенных новорожденных детей, рожденных до 30-й недели гестации с массой тела до 1500 г ( $27,7 \pm 2$  недели;  $1045 \pm 256$  г). Ретроспективно в период с 2020 по 2023 г. проведен анализ историй болезни 150 недоношенных детей со сроком гестации на момент рождения до 35 недель ( $28,7 \pm 1,8$  недели) и массой тела при рождении до 2000 г ( $1250 \pm 339$  г). Учитывались результаты офтальмологического скрининга и мониторинга, анализа соматической и неврологической отягощенности. По результатам офтальмологического мониторинга дети разделены на 3 группы: без развития РН, с течением РН по I типу, нуждающиеся в хирургическом этапе лечения, и с течением РН по II типу и самопроизвольным регрессом. **Результаты.** Проведенный анализ показал высокую соматическую и неврологическую отягощенность глубоко недоношенных новорожденных в отделении реанимации и интенсивной терапии. Развитие РН любого типа у глубоко недоношенных детей связано с высокой частотой выявления неонатального сепсиса, гипоксически-ишемического поражения ЦНС, морфологических гипоксических нарушений ЦНС (внутрижелудочковых кровоизлияний (ВЖК), перивентрикулярной лейкомаляции (ПВЛ)), формированием бронхолегочной дисплазии (БЛД), наличием гемодинамически значимого функционирующего артериального протока (ГЗФАП). Но РН на фоне неонатального сепсиса, ВЖК, ПВЛ, БЛД, ГЗФАП зна-

чимо чаще протекала в тяжелой форме, и требовался хирургический этап лечения. Ретроспективный анализ историй болезни более зрелых недоношенных детей, рожденных до 35-й недели гестации с массой до 2000 г, не выявил значимой разницы частоты выявления церебральной ишемии 2–3-й степени, ВЖК, ПВЛ в группах с развитием РН I и II типа ( $p > 0,05$ ). У детей группы риска развития РН эти нозологии были сопряжены с развитием любой РН, не влияли на тяжесть течения заболевания. Развитие РН любого типа у глубоко недоношенных детей, проходивших лечение в отделении реанимации и интенсивной терапии 2-го этапа выхаживания, связано с высокой частотой выявления неонатального сепсиса. Неонатальный сепсис отсутствовал в группе без РН, но более чем в 2 раза чаще (в 52% случаев) выявлялся у детей с РН I типа в сравнении с группой РН II типа ( $18,8\%$ ,  $p < 0,05$ ). Та же закономерность отмечается у более зрелых недоношенных детей, обследованных на 2-м этапе исследования. Неонатальный сепсис в высокой степени был сопряжен с развитием РН I типа ( $p = 0,000092$ ). Отсутствие неонатального сепсиса значимо снижало риск развития тяжелой РН. **Заключение.** Развитие РН и ее тяжелое течение сопряжены с высокой частотой развития неонатального сепсиса, гипоксически-ишемического поражения ЦНС с морфологическими нарушениями (ВЖК, ПВЛ), БЛД, ГЗФАП. Неонатальный сепсис статистически значимо связан с тяжелым течением РН, является независимым от степени зрелости ребенка фактором и может быть использован при прогнозировании развития и течения РН.

**Ключевые слова:** недоношенные дети, ретинопатия недоношенных, патогенез, факторы риска, неонатальный сепсис, перивентрикулярная лейкомаляция, внутри желудочковые кровоизлияния, бронхолегочная дисплазия

**Для цитирования:** Николаева Г.В. Значение неонатального сепсиса в развитии ретинопатии недоношенных. Российская детская офтальмология. 2024;4(50): 18–26. DOI: <https://doi.org/10.25276/2307-6658-2024-4-18-26>

**Автор, ответственный за переписку:** Галина Викторовна Николаева, [galina.nicolaeva@mail.ru](mailto:galina.nicolaeva@mail.ru)

### ABSTRACT

Original article

#### The role of neonatal sepsis in the development of retinopathy of prematurity

G.V. Nikolaeva

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

**Purpose.** To evaluate relationship between neonatal sepsis and the development of retinopathy of prematurity. **Material and methods.** During 2005–2021, a prospective cohort study of the incidence of 642 extremely premature newborns born before 30 weeks of gestation weighing up to 1500 grams ( $27.7 \pm 2$  weeks;  $1045 \pm 256$  grams) was conducted in the intensive care unit of the second stage of nursing of the Perinatal Center. Retrospectively, in the period from 2020 to 2023, an analysis of the case histories of 150 premature infants with a gestational age at birth of up to 35 weeks ( $28.7 \pm 1.8$  weeks) and a birth weight of up to 2000 grams ( $1250 \pm 339$  grams) was carried out. The results of ophthalmological screening and monitoring, analysis of somatic and neurological burden were taken into account. Based on the results of ophthalmological monitoring, the children were divided into 3 groups: without the development of ROP, with the course of ROP according to type I, requiring the surgical stage of treatment, and with the course of ROP according to type II and spontaneous regression. **Results.** Analysis showed a high somatic and neurological burden of very premature newborns in the intensive care unit. The development of ROP of any type in very premature children is associated with a high frequency of detection of neonatal sepsis, hypoxic-ischemic damage to the central nervous system, morphological hypoxic disorders of the central nervous system (intraventricular hemorrhages (IVH), periventricular leukomalacia (PVL)), the formation of bronchopulmonary dysplasia (BPD), the presence of a hemodynamically significant functioning arterial duct (HSFA). But against the background of neonatal sepsis, IVH, PVL, BPD, HSFA, retinopathy of prematurity significantly more often proceeded in a severe form and required a surgical stage of treatment. Retrospective analysis of case histories of more mature premature infants born before 35 weeks

of gestation with a weight of up to 2000 grams did not reveal a significant difference in the frequency of detection of cerebral ischemia of the 2–3rd degree, IVH, PVL in groups with the development of ROP type I and II ( $p > 0.05$ ). In children at risk of developing retinopathy of prematurity, these nosologies were associated with the development of any retinopathy of prematurity, did not affect the severity of the disease. The development of ROP of any type in deeply premature infants treated in the intensive care unit of the 2nd stage of nursing is associated with a high frequency of detection of neonatal sepsis. Neonatal sepsis was absent in the group without ROP, but in 52% of cases, it was detected more than 2 times more often in children with ROP type I compared to the group with ROP type II (18.8%,  $p < 0.05$ ). The same pattern was observed in more mature premature infants examined at the second stage of the study. Neonatal sepsis was highly associated with the development of ROP type I ( $p = 0.000092$ ). The absence of neonatal sepsis significantly reduced the risk of developing severe ROP. **Conclusion.** Development of retinopathy of prematurity and its severe course are associated with a high incidence of neonatal sepsis, hypoxic-ischemic CNS damage with morphological abnormalities (intraventricular hemorrhage, periventricular leukomalacia), bronchopulmonary dysplasia, and hemodynamically significant arterial duct. Neonatal sepsis is statistically significantly associated with severe ROP, is a factor independent of the child's maturity and can be used to predict the development and course of ROP.

**Key words:** *premature infants, retinopathy of prematurity, pathogenesis, risk factors, neonatal sepsis, periventricular leukomalacia, intraventricular hemorrhage, bronchopulmonary dysplasia*

**For citation:** Nikolaeva G.V. The role of neonatal sepsis in the development of retinopathy of prematurity. *Rossiyskaya detskaya oftalmologiya*. 2024;4(50): 18–26. DOI: <https://doi.org/10.25276/2307-6658-2024-4-18-26>

**Corresponding author:** Galina V. Nikolaeva, [galina.nikolaeva@mail.ru](mailto:galina.nikolaeva@mail.ru)

## АКТУАЛЬНОСТЬ

Состояние недоношенности ассоциировано с повышенным риском развития заболеваний, индуцированных активными формами кислорода: ретинопатии недоношенных (РН), бронхолегочной дисплазии (БЛД), некротизирующего энтероколита и перивентрикулярной лейкомаляции (ПВЛ). РН – это тяжелое вазопролиферативное заболевание, развивающееся преимущественно у глубоко недоношенных детей. Несмотря на достижения современной неонатологии, разработку и внедрение современных протоколов выхаживания, более качественный мониторинг оксигенотерапии, РН остается одной из актуальных проблем офтальмологии и педиатрии [1–11]. Эффективная профилактика развития РН и ее осложнений на доклиническом и клиническом этапах является первоочередной задачей детской офтальмологии и неонатологии. Организация ее невозможна без четкого представления о патогенезе. Согласно резуль-

татам многочисленных исследований, РН является мультифакторной по происхождению патологией [1–11]. К ключевым факторам риска РН относят гестационный возраст (ГВ) и массу тела ребенка при рождении. С ними связана степень незавершенности нейрососудистого развития сетчатки и площадь аваскулярных зон к моменту рождения [1–11]. Но развитие РН зависит не только от степени недоношенности ребенка, но и от соматической отягощенности и условий выхаживания. К факторам риска общепринято относить длительную дополнительную оксигенотерапию, БЛД, ПВЛ, внутрижелудочковые кровоизлияния (ВЖК) 3-й степени, гемодинамически значимый функционирующий артериальный проток (ГЗФАП), многократные гемотрансфузии [1–11]. Но в последнее время в научной литературе отмечают связь развития РН с бактериемией. Ряд исследователей указывают на ведущую роль в развитии РН внутриутробного инфицирования, раннего и позднего неонатального сепсиса [12–18].

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

При анализе научных исследований, посвященных патогенезу РН и опубликованных за последние 5 лет, обращают на себя внимание 2 метаанализа когортных исследований и исследований «случай–контроль», проведенных по базам PubMed, Embase и Cochrane Library: J. Huang и соавт. (2019), включающий 34 клинических исследования, и X. Wang и соавт. (2019), включающий 16 клинических исследований [15, 16]. В результате проведенного метаанализа авторы независимо друг от друга пришли к одинаковому выводу, что бактериальный сепсис увеличивает риск развития РН любой стадии и особенно тесно связан с тяжелым течением РН.

В популяционном исследовании Z. Huncikova и соавт. (2023) на протяжении 10 лет изучали связь культурально-положительного и культурально-негативного сепсиса с заболеваемостью детей, были обследованы 5296 глубоко недоношенных детей (включены дети с ГВ менее 32 недель). Было доказано, что неонатальный сепсис с поздним началом способствует значительному увеличению патологии у глубоко недоношенных детей и связан с повышенным риском развития тяжелой БЛД, ПВЛ и тяжелой РН. Только культурально-позитивный сепсис был связан с повышенным риском развития кистозной ПВЛ (ОШ 2,2; 95% ДИ от 1,4 до 3,4) и тяжелой РН (ОШ 1,8; 95% ДИ от 1,2 до 2,8) [17].

По данным O. Dammann и В.К. Stansfield (2024), неонатальный сепсис инициирует ранние стадии патомеханизма РН через системное воспаление, а системное воспаление способствует аберрациям факторов роста и изменением сетчатки при РН. Неонатальный сепсис является кислород-независимой причиной РН [18]. В своих более ранних работах O. Dammann отмечает, что хориоамниотит, развитие преэклампсии, продуцирование факторов воспаления, внутриутробный воспалительный процесс у плода способствуют внутриутробной «сенсбилизации» развивающейся сетчатки, запускают предварительную фазу патогенеза РН [12, 14]. Ряд авторов в своих исследованиях показали, что инфекционный процесс наряду с гипероксией и реперфузией нарушает антиоксидантный баланс и ауторегуляцию кровотока в сосудах глаза, приводит к гипотонии и нарушению перфузии сосудов сетчатки, сопровождается увеличением уровня провоспалительных цитокинов [8, 12, 14, 19, 20].

Но внутриутробная инфекция, сама по себе является одной из основных причин преждевременных родов [13]. Далеко не у всех инфицированных внутриутробно детей развивается РН, соответственно этот фактор нельзя считать определяющим. Вопрос требует более глубокого изучения.

## ЦЕЛЬ

Изучить связь неонатального сепсиса с развитием РН.

На протяжении 2005–2021 гг. проводилось проспективное когортное исследование заболеваемости глубоко недоношенных новорожденных детей, проходивших лечение в отделении реанимации и интенсивной терапии 2-го этапа выхаживания Перинатального центра городской клинической больницы № 24 Департамента здравоохранения г. Москвы. Проведены офтальмологические скрининг и мониторинг, анализ соматической отягощенности 642 недоношенных детей, рожденных до 30-й недели ГВ с массой тела при рождении до 1500 г (ГВ 27,7±2 недели; масса тела при рождении 1045±256 г). По результатам офтальмологического мониторинга дети разделены на 3 группы: без развития РН (329 детей), с течением РН по I типу, нуждающиеся в хирургическом этапе лечения (85 детей), и с течением РН по II типу и самопроизвольным регрессом (228 детей).

На 2-м этапе исследования, для более детального анализа роли неонатального сепсиса и соматической и неврологической патологии не только в развитии, но и тяжести течения РН у детей группы риска развития РН, проведен ретроспективный когортный анализ историй болезни 150 недоношенных детей, проходивших лечение в период с 2020 по 2023 г. в Научно-практическом центре специализированной медицинской помощи детям им. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения г. Москвы и Перинатальном центре Московского многопрофильного клинического центра «Коммунарка» Департамента здравоохранения г. Москвы.

В исследовании включены дети со сроком гестации на момент рождения до 35 недель (28,7±1,8 недели) и массой тела при рождении до 2000 г (1250±339 г). Выделены 3 группы клинических исследований по итогам офтальмологического мониторинга: дети без развития РН (50 детей), дети с тяжелым течением РН по I типу, нуждающиеся в проведении хирургического этапа лечения (50 детей), и дети с течением РН по II типу с самопроизвольным регрессом (50 детей). Проводился ретроспективный анализ протоколов обследования, историй болезни и медицинских карт пациентов. Учитывались данные с момента рождения до достижения ребенком возраста 1 года.

При диагностике и мониторинге РН наблюдение за состоянием глаз осуществлялось с помощью непрямого бинокулярного офтальмоскопа Heine OMEGA 500 (Heine Optotechnik, Германия) и широкофокусных асферичных луп 20 и 30 D (Heine, Германия), проводилась фоторегистрация на цифровой педиатрической ретинальной камере RetCam Shuttle (Clarity MSI, США). Офтальмологический скрининг и мониторинг проходил согласно общепринятому клиническому протоколу.

Течение РН по I или II типу устанавливалось согласно международной классификации РН (The International Classification of Retinopathy (ICROP) 3). Диагноз РН II типа выставляли в случае выявления I или II стадии заболевания без плюс-болезни в I или II зоне глазного дна или III стадии без плюс-болезни в III зоне глазного дна. Течение РН I типа диагностировали при наличии любой стадии РН с плюс-болезнью в I зоне, III стадии РН без плюс-болезни в I зоне, стадии II и III РН с плюс-болезнью во II зоне или задней агрессивной формы РН.

Детям с течением РН по I типу проводилось хирургическое лечение (профилактическая лазеркоагуляция периферических зон сетчатки или интравитреальное введение ингибиторов ангиогенеза) для достижения полного регресса РН.

Для статистической обработки полученных данных использовался пакет прикладных программ Statistica 6.0 (США), применялись параметрические и непараметрические методы. Уровень значимости ( $p$ ) при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

На 1-м этапе исследования среди глубоко недоношенных детей, проходивших лечение в отделении реанимации и интенсивной терапии 2-го этапа выхаживания, РН диагностирована у 313 детей из 642 (48,7% от числа всех детей исследуемой группы), у 228 из них заболевание протекало с самопроизвольным регрессом (72,8%). Тяжелое течение РН, потребовавшее проведения лазерной коагуляции аваскулярных зон сетчатки, было отмечено в 85 случаях (27,2%). Индуцированный регресс после проведения коагуляции сетчатки был зафиксирован в 73 случаях (23,3%). Проведение витреальной хирургии потребовалось 12 детям (3,8%).

Проведенный анализ показал высокую соматическую и неврологическую отягощенность глубоко недоношенных новорожденных, проходивших лечение в отделении реанимации и интенсивной терапии 2-го этапа. Гипоксически-ишемическое поражение центральной нервной системы (ГИП ЦНС) фигурировало в диагнозе у всех детей (100% случаев). ВЖК отмечены у 394 детей (61%).

ПВЛ сформировалась у 20% детей (128 случаев). БЛД выявлена у 195 детей (30%). Для глубоко недоношенных новорожденных детей характерно наличие персистирующих фетальных коммуникаций (открытое овальное окно (ООО), открытый артериальный проток (ОАП)). В 25 случаях по данным эхокардиографии определен ГЗФАП. ГЗФАП всегда сопровождался развитием РН, в 13% случаев выявлялся у детей с тяжелым течением РН (11 детей), в 6% случаев (14 детей) с самопроизвольным регрессом РН.

Во всех случаях была диагностирована внутриутробная пневмония (100% случаев). У 13,5% детей инфекция носила генерализованный характер (87 детей), у 45 детей (7%) диагностирован гнойный менингит. Тяжелое течение инфекционного процесса с развитием менингита, сепсиса отмечалось у детей с РН и чаще (сепсис в 52% случаев, гнойный менингит в 28% случаев) встречалось в группе детей, тяжелое течение РН у которых требовало проведения профилактической коагуляции сетчатки или даже витреальной хирургии. Удельный вес заболеваемости по нозологиям в группах клинического исследования представлен в *таблице 1*.

Анализ данных, приведенных в *таблице 1*, показывает высокий удельный вес неврологической и соматической отягощенности детей с РН I и II типа. Для глубоко недоношенных детей, рожденных до 30-й недели гестации с массой тела до 1500 г, характерна высокая частота выявления ГИП ЦНС, ВЖК, ПВЛ, пневмонии, неонатального сепсиса, БЛД, ГЗФАП.

РН I типа преимущественно развивалась у маловесных, морфологически незрелых детей, рожденных с массой менее 1000 г ( $763 \pm 138$  г) и ГВ менее 27 недель ( $25,4 \pm 0,7$  недели) на момент рождения. У детей без РН средняя масса тела при рождении была больше и составила  $1162 \pm 242$  г, ГВ –  $28,6 \pm 1,4$  недели ( $p < 0,05$ ).

ГИП ЦНС в одинаковой степени встречалось у всех детей, независимо от выявления или отсутствия РН. Морфологические нарушения ЦНС на фоне ГИП (ВЖК и ПВЛ) значимо чаще выявлялись у детей с РН, ( $p < 0,05$ ). При тяжелом течении РН по I типу ВЖК выявлено у 83 из 85 детей (97,7%). ПВЛ формировалось в этой группе в 2 раза чаще (51,7%), чем у детей с течением РН по II типу (22,4%).

Частота развития ВЖК и ПВЛ находилась в прямой зависимости от морфологической зрелости детей. Значимо чаще эти изменения выявлялись у детей, рожденных с массой менее 1000 г ( $763 \pm 138$  г) и ГВ менее 27 недель ( $25,4 \pm 0,7$  недели) на момент рождения ( $p < 0,05$ ).

ГЗФАП был всегда связан с развитием РН и в 2 раза чаще (13%) диагностировался в группе РН I типа.

Пневмония, врожденная инфекция присутствовали у всех обследованных детей. Но именно генерализованное течение бактериальной инфекции сопровождалось развитием РН. Неонатальный сепсис отсутствовал в группе без РН, но более чем в 2 раза чаще (в 52% случаев) выявлялся у детей с РН I типа в сравнении с группой РН II типа (18,8%,  $p < 0,05$ ). БЛД с высокой частотой формировалась во всех группах, но значимо выше удельный вес этой патологии был в группе РН I типа (73%,  $p < 0,05$ ).

Таким образом, развитие РН любого типа у глубоко недоношенных детей, проходивших лечение в отделении реанимации и интенсивной терапии 2-го этапа выхаживания, связано с высокой частотой

Таблица 1

Анализ связи соматической и неврологической патологии с развитием и тяжестью ретинопатии недоношенных у глубоко недоношенных детей в отделении реанимации и интенсивной терапии

Table 1

Analysis of the relationship of somatic and neurological pathology with the development and severity of retinopathy of prematurity in very premature infants in the intensive care unit

Показатели Indicators	Группы клинического исследования Clinical trial groups		
	ретинопатия недоношенных I типа retinopathy of prematurity type I	ретинопатия недоношенных II типа retinopathy of prematurity type II	без развития ретинопатии недоношенных without the development of retinopathy of prematurity
Число детей Number of children	85	228	329
Гестационный возраст, недели, М±SD Gestational age, weeks, M±SD	25,4±0,7	26,5±1,2	28,6±1,4
Масса при рождении, г, М±SD Birth weight, g, M±SD	763±138	905±224	1162±322
Сепсис, % (n) Sepsis, % (n)	52% (44)	18,8% (43)	—
БЛД, % (n) Bronchopulmonary dysplasia, % (n)	73% (62)	37,7% (86)	14,3% (47)
Пневмония, % (n) Pneumonia, % (n)	100% (85)	100% (228)	100% (329)
ГИП ЦНС, % (n) Hypoxic ischemic damage to the central nervous system, % (n)	100% (85)	100% (228)	100% (329)
Перивентрикулярная лейкомаляция, % (n) Periventricular leukomalacia, % (n)	51,7% (44)	22,4% (51)	10% (33)
Внутрижелудочковые кровоизлияния 2–3-й ст., % (n) Intraventricular hemorrhages 2–3 degrees, % (n)	97,7% (83)	68,7% (157)	46,8% (154)
ГЗФАП, % (n) Hemodynamically significant functioning ductus arteriosus, % (n)	13% (11)	6% (14)	—

выявления неонатального сепсиса, ГИП ЦНС, морфологическими гипоксическими нарушениями ЦНС (ВЖК, ПВЛ), формированием БЛД, наличием ГЗФАП. Но РН на фоне неонатального сепсиса, морфологических гипоксических нарушений ЦНС (ВЖК, ПВЛ), БЛД, ГЗФАП значимо чаще протекала в тяжелой форме, и требовался хирургический этап лечения.

Для более детального изучения и выявления постнатальных факторов, влияющих не только на риск, но и на тяжесть РН у детей группы риска развития РН, был проведен ретроспективный анализ заболеваемости 150 недоношенных детей, рожденных на сроке 23–35 недель (28,4±0,9 недели) и с массой тела при рождении до 2000 г. Результаты анализа представлены в *таблице 2*.

Анализ данных, приведенных в *таблице 2*, наглядно показывает, что с уменьшением ГВ ( $p=0,0115$ ) и массы тела при рождении ( $p<0,0001$ ) увеличивается как частота, так и тяжесть течения РН.

РН у детей группы риска чаще развивалась на фоне церебральной ишемии 2–3-й стадии, ВЖК, ПВЛ, БЛД, неонатального сепсиса. Но не отмечено значимой разницы частоты выявления церебральной ишемии 2–3-й стадии, ВЖК, ПВЛ в группах с развитием РН I и II типа ( $p>0,05$ ). Таким образом, эти нозологии были сопряжены с развитием любой РН, не влияли на тяжесть течения заболевания.

Выявление врожденной инфекции, внутриутробной пневмонии сопровождалось развитием и тяжелым течением РН у 88% детей группы с РН I типа

Таблица 2

Анализ связи соматической и неврологической патологии с развитием и тяжестью ретинопатии у недоношенных детей группы риска ретинопатии недоношенных

Table 2

Analysis of the relationship between somatic and neurological structure and the development and severity of retinopathy in premature infants at risk for retinopathy of prematurity

Показатели Indicators	Группы клинического исследования Clinical trial groups		
	ретинопатия недоношенных I типа retinopathy of prematurity type I	ретинопатия недоношенных II типа retinopathy of prematurity type II	без развития ретинопатии недоношенных without the development of retinopathy of prematurity
Число детей Number of children	50	50	50
Гестационный возраст, недели, M±SD Gestational age, weeks, M±SD	26,7±2,4	27,5±1,5	28,7±1,9
Масса при рождении, г, M±SD Birth weight, g, M±SD	956,42±273,82	1150,33±247,5	1660,6±225,2
Сепсис, % (n) Sepsis, % (n)	48% (24)	24% (12)	6% (3)
БЛД, % (n) Bronchopulmonary dysplasia, % (n)	64% (32)	38% (19)	20% (10)
Пневмония, % (n) Pneumonia, % (n)	88% (44)	68% (34)	42% (21)
Дыхательная недостаточность 2-й ст., % (n) Respiratory failure 2nd degree, % (n)	22% (11)	54% (27)	14% (7)
Дыхательная недостаточность 3-й ст., % (n) Respiratory failure 3rd degree, % (n)	70% (35)	20% (10)	4% (2)
Церебральная ишемия II ст., % (n) Cerebral ischemia grade 2, % (n)	100% (50)	86% (43)	22% (50)
Перивентрикулярная лейкомаляция, % (n) Periventricular leukomalacia, % (n)	28% (14)	18% (9)	–
Внутрижелудочковые кровоизлияния 2–3-й ст., % (n) Intraventricular hemorrhages Intraventricular hemorrhages 2–3 degrees, % (n)	44% (22)	32% (16)	4% (2)

(44 ребенка,  $p=0,00001$ ). В группе детей с РН II типа внутриутробная пневмония диагностирована в 68% случаев (34 ребенка). Следовательно, выявление пневмонии у недоношенных детей повышает риск развития РН.

Неонатальный сепсис предшествовал тяжелому течению РН в 48% случаев, выявляется более чем в 2 раза чаще у детей с РН I типа, чем в группе с течением РН по II типу (24%,  $p=0,000092$ ). У 94% недоношенных детей без развития РН «неонатальный сепсис» отсутствовал. Таким образом, неонатальный сепсис в высокой степени был сопряжен с развитием РН I типа ( $p=0,000092$ ). Отсутствие неонатального сепсиса значительно снижало риск развития тяжелой РН.

В группе без РН у 80% детей отсутствовала БЛД. У детей с РН I типа БЛД выявлена в 64% случаев ( $p=0,00003$ ). Таким образом, отсутствие БЛД у недоношенных детей снижает, а формирование БЛД повышает риск развития и тяжелого течения РН.

По нашим данным, сочетанная патология ЦНС, бронхолегочной и сердечно-сосудистой систем приводит к нарушению поступления кислорода в организм ребенка и доставки его к органам и тканям, усугубляя циркуляторную и тканевую гипоксию, способствуют развитию РН [7, 8]. Это подтверждается выявленной в данном исследовании корреляцией дыхательной недостаточности (ДН) 2-й и 3-й степени с развитием РН ( $p=0,00001$ ). Развитию тяжелой РН I типа значительно чаще предшествует ДН 3-й степени,

а ДН 2-й степени в большей мере связана с нетяжелым течением РН по II типу (табл. 2). Таким образом, ДН 3-й степени способствует как возникновению РН, так и тяжести ее течения.

### ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное нами исследование подтвердило значение соматической и неврологической отягощенности недоношенного ребенка для развития РН, ее патогенетическую мультифакторность. К основным факторам риска РН, определяющим степень морфологической зрелости и завершенности васкуляризации и нейрососудистого развития сетчатки у недоношенного ребенка, справедливо относят срок гестации и массу тела на момент рождения [1–10]. Это четко прослеживается и в данном исследовании. И у глубоко недоношенных детей, нуждающихся в лечении в отделении реанимации и интенсивной терапии 2-го этапа выхаживания, и у детей, относящихся к группе риска развития РН, уменьшение ГВ и массы при рождении сопровождалось увеличением частоты развития и тяжести течения РН.

Поражение ЦНС относят к ведущим симптомокомплексам у детей с РН на первом году жизни. Гипоксическое и гипоксически-геморрагическое поражение ЦНС является ведущей сопутствующей патологией первого года жизни у детей с РН и существенно влияет на нарушение зрительных функций [21]. В наших предыдущих работах уже была показана связь развития ПВЛ и РН, тяжелых форм РН и ВЖК 3-й степени [2, 8, 10, 21].

Диагноз ГИП ЦНС был выставлен у всех глубоко недоношенных детей отделения реанимации и интенсивной терапии 2-го этапа выхаживания, и не было выявлено его связи с развитием и тяжестью течения РН. Но для этой группы детей выявлено значимое влияние морфологических нарушений ЦНС на фоне ГИП (ВЖК и ПВЛ) на развитие и тяжесть течения РН. ВЖК и ПВЛ чаще выявлялись у детей с РН ( $p < 0,05$ ). При тяжелом течении РН по I типу ВЖК выявлено у 83 из 85 детей (97,7%). ПВЛ формировалось в этой группе в 2 раза чаще (51,7%), чем у детей с течением РН по II типу (22,4%). Частота развития ВЖК и ПВЛ находится в прямой зависимости от массы и ГВ при рождении детей, т.е. от их морфологической зрелости [21]. Это положение справедливо и для данного исследования. Значимо чаще ВЖК и ПВЛ выявлялись у детей, рожденных с массой менее 1000 г и ГВ менее 27 недель на момент рождения ( $p < 0,05$ ).

В группу недоношенных детей риска РН, обследованных на 2-м этапе исследования, вошли более зрелые дети, с большей массой тела при рождении (ГВ на момент рождения 24–35 недель ( $28,4 \pm 0,9$  недели) и массой тела при рождении до 2000 г). РН у детей группы риска чаще развивалась на фоне церебральной

ишемии 2–3-й степени, ВЖК, ПВЛ, БЛД, неонатального сепсиса. Но у этих детей не было отмечено значимой разницы частоты выявления церебральной ишемии 2–3-й степени, ВЖК, ПВЛ в группах с развитием РН I и II типа ( $p > 0,05$ ). Следовательно, эти нозологии были сопряжены с развитием любой РН, не влияли на тяжесть течения заболевания.

Таким образом, нами не выявлено значимой связи диагнозов «церебральная ишемия», «гипоксическое поражение ЦНС» с развитием и тяжестью течения РН, а морфологические гипоксические нарушения (ВЖК и ПВЛ) имеют значение именно для глубоко недоношенных детей, рожденных до 30-й недели ГВ с низкой массой тела (до 1500 г).

Ретроспективный анализ историй болезни более зрелых недоношенных детей, рожденных до 35-й недели гестации с массой до 2000 г, показал высокую значимость неонатального сепсиса как для развития РН, так и для тяжелого ее течения.

Развитие РН любого типа у глубоко недоношенных детей, проходивших лечение в отделении реанимации и интенсивной терапии 2-го этапа выхаживания, связано с высокой частотой выявления неонатального сепсиса. Неонатальный сепсис отсутствовал в группе без РН, но более чем в 2 раза чаще (в 52% случаев) выявлялся у детей с РН I типа в сравнении с группой РН II типа (18,8%,  $p < 0,05$ ). Та же закономерность отмечается у более зрелых недоношенных детей, обследованных на 2-м этапе исследования. Неонатальный сепсис в высокой степени был сопряжен с развитием РН I типа ( $p = 0,000092$ ). Отсутствие неонатального сепсиса значимо снижало риск развития тяжелой РН. Можно сделать вывод, что неонатальный сепсис является фактором риска тяжелого течения РН, независимым от степени зрелости недоношенного ребенка, в отличие от ПВЛ и ВЖК.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Развитие РН и ее тяжелое течение сопряжены с высокой частотой развития генерализованного инфекционного процесса, ГИП ЦНС с морфологическими нарушениями (ВЖК, ПВЛ), БЛД, ГЗФАП.

Неонатальный сепсис статистически значимо связан с тяжелым течением РН, является независимым от степени зрелости ребенка фактором риска тяжелого течения РН и может быть использован при прогнозировании ее развития и течения.

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Асташева И.Б. Наиболее значимые постнатальные факторы, влияющие на течение различных форм ретинопатии недоношенных. Российская детская офтальмология. 2022;4: 10–15. [Astasheva IB. The most significant postnatal factors influencing the course of various forms of retinopathy of prematurity. Russian ophthalmology of children [Rossiiskaya detskaya oftal'mologiya]. 2022;4: 10–15. (In Russ.)]

2. Виджаяпала К.Ш., Николаева Г.В. Обзор современных патогенетических путей развития ретинопатии недоношенных. Российская детская офтальмология. 2022;1: 48–53. [Wijayapala KSh, Nikolaeva GV. Review of modern pathogenetic pathways of development of retinopathy of prematurity. Russian ophthalmology of children [Rossiiskaya detskaya oftal'mologiya]. 2022;1: 48–53. (In Russ.)]
3. Катаргина Л.А. Современные взгляды на проблему ретинопатии недоношенных. Вестник офтальмологии. 2014;130(6): 23–27. [Katargina LA. Modern perspective on the problem of retinopathy of prematurity. Annals of ophthalmology [Vestnik oftal'mologii]. 2014;13(6): 23–27. (In Russ.)]
4. Катаргина Л.А., Михайлова Л.А. Состояние детской офтальмологической службы в Российской Федерации (2012–2013 гг.). Российская педиатрическая офтальмология. 2015;1: 5–10. [Katargina LA, Mikhailova LA. Status of children's ophthalmology service in the Russian Federation (2012–2013). Russian pediatric ophthalmology [Rossiiskaya pediatricheskaya oftal'mologiya]. 2015;1: 5–10. (In Russ.)]
5. Нероев В.В., Катаргина Л.А., Коголева Л.В. Профилактика слепоты и слабости зрения у детей с ретинопатией недоношенных. Вопросы современной педиатрии. 2015;14(2): 265–270. [Neroev VV, Katargina LA, Kogoleva LV. The prevention of blindness and visual impairment in children with retinopathy of prematurity. Voprosy Sovremennoi Pediatrii. 2015;14(2): 265–270. (In Russ.)] doi: 10.15690/vsp.v14i2.1296
6. Нероев В.В., Катаргина Л.А. Федеральные клинические рекомендации по офтальмологии 2016–2017 гг. М.: Издательство Министерства здравоохранения Российской Федерации; 2017: 6–7. [Neroev VV, Katargina LA. Federal'nyye klinicheskiye rekomendatsii po oftal'mologii 2016–2017 gg. M.: Izdatel'stvo Ministerstva Zdravookhraneniya Rossiyskoy Federatsii; 2017: 6–7. (In Russ.)]
7. Николаева Г.В., Милева О.И., Бабак О.А. Влияние открытого артериального протока на развитие ретинопатии у недоношенных детей. Российская педиатрическая офтальмология. 2010;2: 11–13. [Nikolaeva GV, Mileva OI, Babak OA. Influence of open arterial duct on retinopathy of prematurity development in children. Russian ophthalmology of children. [Rossiiskaya detskaya oftal'mologiya]. 2010;2: 11–13. (In Russ.)]
8. 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: 13–19. [Nikolaeva GV, Sidorenko EI, Babak OA, Bezenina EV. Analysis of risk factors in retinopathy of prematurity in children, requiring long-term treatment at the intensive care unit of a current perinatal center. Russian ophthalmology of children [Rossiiskaya detskaya oftal'mologiya]. 2016;2: 13–19. (In Russ.)]
9. Сидоренко Е.И., Дегтярев Д.Н., Асташева И.Б., Кан И.Г., Шарипова Л.В., Ионов О.В. Факторы риска и частота ретинопатии у глубоко недоношенных детей в условиях использования современных перинатальных технологий. Российская детская офтальмология. 2012;3: 5–9. [Sidorenko EI, Degtyarev DN, Astasheva IB, Kan IG, Sharipova LV, Ionov OV. Risk Factors and Frequency of Retinopathy of Prematurity in the Use of Modern Perinatal Technology. Russian ophthalmology of children [Rossiiskaya detskaya oftal'mologiya]. 2012;3: 5–9. (In Russ.)]
10. 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 офтальмопедиатрической службы по профилактике слепоты у недоношенных детей. Российская детская офтальмология. 2015;4: 45–52. [Sidorenko EI, Korsunsky AA, Prityko AG, Akseanova II, Astasheva IB, Nikolayeva GV, Sidorenko EE, Zhiltsova EYu. Algorithm of ophthalmic-pediatric services for the prevention of blindness in preterm infants. Russian ophthalmology of children [Rossiiskaya detskaya oftal'mologiya]. 2015;4: 45–52. (In Russ.)]
11. Hellström A, Smith LEH, Dammann O. Retinopathy of prematurity. Lancet. 2013;382(9902): 1445–1457. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60178-6
12. Chen ML, Guo L, Smith LE, Dammann CE, Dammann O. High or low oxygen saturation and severe retinopathy of prematurity: a meta-analysis. Pediatrics. 2010;125(6): e1483–1492.
13. Helmo FR, Alves EAR, Moreira RAA, Severino VO, Rocha LP, Monteiro MLGDR, Reis MAD, Etchebehere RM, Machado JR, Corrêa RRM. Intrauterine infection, immune system and premature birth. J Matern Fetal Neonatal Med. 2017;20: 1–7.
14. Lee J, Dammann O. Perinatal infection, inflammation, and retinopathy of prematurity. Semin Fetal Neonatal Med. 2012;17(1): 26–29.
15. Huang J, Tang Y, Zhu T, Li Y, Chun H, Qu Y, Mu D. Cumulative evidence for association of sepsis and retinopathy of prematurity. Medicine (Baltimore). 2019;98(42): e17512.
16. Wang X, Tang K, Chen L, Cheng S, Xu H. Association between sepsis and retinopathy of prematurity: a systematic review and meta-analysis. BMJ Open. 2019;9(5): e025440.
17. Huncikova Z, Vatne A, Stensvold HJ, Lang AM, Støen R, Brigtsen AK, Salvesen B, Øymar KAA, Rønnestad A, Klingenberg C; Late-onset sepsis in very preterm infants in Norway in 2009–2018: a population-based study. Norwegian Neonatal Network. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2023;108(5): 478–484. doi: 10.1136/archdischild-2022-324977
18. Dammann O, Stansfield BK. Neonatal sepsis as a cause of retinopathy of prematurity: An etiological explanation. Prog Retin Eye Res. 2024;98: 101230. doi: 10.1016/j.preteyeres.2023.101230
19. Sapiaha P, Joyal JS, Rivera JC, Kermorvant-Duchemin E, Sennlaub F, Hardy P, Lachapelle P, Chemtob S. Retinopathy of prematurity: understanding ischemic retinal vasculopathies at an extreme of life. J Clin Invest. 2010;120(9): 3022–3032.
20. Liu PM, Fang PC, Huang CB, et al. Risk factors of retinopathy of prematurity in premature infants weighing less than 1600 g. Am J Perinatol. 2005;22: 115–120.
21. Николаева Г.В. Патология центральной нервной системы у детей с ретинопатией недоношенных. Российская детская офтальмология. 2018;21(3): 81–85. [Nikolaeva GV. Patologiya central'noj nervnoj sistemy u detej s retinopatiej nedonoshennyh. Rossijskaya detskaya oftal'mologiya. 2018;21(3): 81–85. (In Russ.)]

**Информация об авторе**

**Галина Викторовна Николаева**, к.м.н., доцент, доцент кафедры офтальмологии педиатрического факультета ФGAOУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, galina.nicolaeva@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1894-132X>

**Information about the author**

**Galina V. Nikolaeva**, PhD in Medicine, Associate Professor, galina.nicolaeva@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1894-132X>

**Вклад автора в работу:**

**Г.В. Николаева:** концепция и дизайн работы, сбор, анализ и обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста, редактирование, окончательное утверждение версии, подлежащей публикации.

**Author's contribution:**

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

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

**Авторство:** Автор подтверждает, что он соответствует 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 author have not declared a specific grant for this research from any funding agency in the public, commercial or not-for-profit sectors.

**Authorship:** Author 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: 11.06.2024*

*Переработана: 29.09.2024*

*Принята к печати: 25.10.2024*

*Originally received: 11.06.2024*

*Final revision: 29.09.2024*

*Accepted: 25.10.2024*

Клинический случай

УДК 617.7

DOI: <https://doi.org/10.25276/2307-6658-2024-4-27-37>

## Современная диагностика и лечение врожденного амавроза Лебера с геном CEP290

Е.В. Ермолаева<sup>1</sup>, Е.Е. Сидоренко<sup>1, 2</sup>, В.С. Малиновская<sup>3</sup>, Б.Ш. Розметова<sup>2</sup>, Ю.А. Суворова<sup>3</sup>, А.И. Крапивкин<sup>1</sup>, В.Е. Лоскутова<sup>1, 2</sup>, Г.В. Григорьев<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения города Москвы, Москва

<sup>2</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

<sup>3</sup> Ивановская государственная медицинская академия Минздрава России, Иваново

### РЕФЕРАТ

**Цель.** Демонстрация клинического случая врожденного амавроза Лебера. **Материал и методы.** Представлен клинический случай диагностики врожденного амавроза Лебера у 5-летнего пациента. **Результаты.** Заболевания приходится на биаллельные мутации с выпадением функции в гене CEP290 (врожденный амавроз Лебера 10-го типа), что приводит к нарушению регуляции метаболизма внутри фоторецепторного цилиарного транспорта. Гетерозиготная мутация в 26-м интроне гена CEP290 (chr12: 88494960T>C, rs281865192), приводит к образованию альтернативного сайта сплайсинга (с.2991 + 1655A>G, NM\_025114.3), что является причиной заболевания у ребенка. **Заключение.** Дефектная мутация в гене CEP290 (мутация p.Cys998X, также известная как с.2991 + 1655A>G) зарегистрирована у 57% пациентов евро-

пеоидной расы. Клинические проявления варьируемы от предметного зрения до полной слепоты. Прогноз развития зрительных функций неблагоприятный. Диагностика и лечение вызывает определенные трудности, учитывая снижение зрительных функций с возрастом. Благодаря современным технологиям, активному развитию клинической генетики, появляется возможность успешного разрешения данного заболевания при использовании лекарственного препарата сепофарсен (QR-110), который модулирует сплайсинг РНК, тем самым блокируя доступ к активному сайту криптического сплайсинга и восстанавливая предпочтение сайту сплайсинга типа CEP290, открывая новые горизонты в лечении амавроза Лебера 10-го типа.

**Ключевые слова:** амавроз Лебера 10-го типа, сепофарсен, мутация в гене CEP290, мутация p.Cys998X, мутация с.2991+1655A>G

**Для цитирования:** Ермолаева Е.В., Сидоренко Е.Е., Малиновская В.С., Розметова Б.Ш., Суворова Ю.А., Крапивкин А.И., Лоскутова В.Е., Григорьев Г.В. Современная диагностика и лечение врожденного амавроза Лебера с геном CEP290. Российская детская офтальмология. 2024;4(50): 27–37. DOI: <https://doi.org/10.25276/2307-6658-2024-4-27-37>

**Автор, ответственный за переписку:** Елена Валерьевна Ермолаева, ermolaeva\_lena@bk.ru

### ABSTRACT

Clinical case

#### Modern diagnosis and treatment of Leber congenital amaurosis with CEP290 gene

E.V. Ermolaeva<sup>1</sup>, E.E. Sidorenko<sup>1, 2</sup>, V.S. Malinovskaya<sup>3</sup>, B.Sh. Rozmetova<sup>2</sup>, Yu.A. Suvorova<sup>3</sup>, A.I. Kravivkin<sup>1</sup>, V.E. Loskutova<sup>1, 2</sup>, G.V. Grigoriev<sup>2</sup>

<sup>1</sup> V.F. Voyno-Yasenetsky Scientific and Practical Center of Specialized Medical Care for Children, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> Ivanovo State Medical Academy, Ivanovo, Russian Federation

**Purpose.** Demonstration of a clinical case of Leber congenital amaurosis. **Material and methods.** This article presents a clinical case of diagnosing Leber congenital amaurosis in a 5-year-old patient. **Results.** The disease is caused by biallelic loss-of-function mutations in the CEP290 gene (Leber congenital amaurosis type 10), which leads to dysregulation of metabolism

within photoreceptor ciliary transport. A heterozygous mutation in the 26th intron of the CEP290 gene (chr12: 88494960T>C, rs281865192) leads to the formation of an alternative splicing site (с.2991 + 1655A>G, NM\_025114.3), which causes the disease in the child. **Conclusion.** A defective mutation in the CEP290 gene (mutation p.Cys998X, also known as с.2991 + 1655A>G) has been

reported in 57% of Caucasian patients. Clinical manifestations vary from object vision to complete blindness. The prognosis for the development of visual functions is unfavorable. Diagnosis and treatment pose certain difficulties given the decline in visual function with age. Thanks to modern technologies and the active development of clinical genetics, it becomes possible to successfully resolve this disease thanks to the drug seprofarsen

(QR-110), which modulates RNA splicing, thereby blocking access to the active site of cryptic splicing and restoring preference for the *CEP290* type splicing site, opening new horizons in the treatment of Leber's amaurosis type 10.

**Key words:** *Leber's amaurosis type 10, seprofarsen, mutation in the CEP290 gene, p.Cys998X mutation, c.2991+1655A>G mutation*

**For citation:** Ermolaeva E.V., Sidorenko E.E., Malinovskaya V.S., Rozmetova B.Sh., Suvorova Yu.A., Krapivkin A.I., Loskutova V.E., Grigoriev G.V. Modern diagnosis and treatment of Leber congenital amaurosis with *CEP290* gene. *Rossiyskaya detskaya oftalmologiya*. 2024;4(50): 27–37. DOI: <https://doi.org/10.25276/2307-6658-2024-4-27-37>

**Corresponding author:** Elena V. Ermolaeva, [ermolaeva\\_lena@bk.ru](mailto:ermolaeva_lena@bk.ru)

## ВВЕДЕНИЕ

Впервые в 1869 г. был описан врожденный амавроз Лебера (ВАЛ) немецким офтальмологом Theodor Carl Gustav von Leber. Ученый обнаружил его у мальчика, который был слепым с рождения, с проявлениями блуждающего нистагма [1, 2].

Несомненно, со времени первого описания за 153 года был достигнут значительный прогресс и накопилось достаточно данных [3].

ВАЛ – генетически гетерогенная группа наследственных дистрофий сетчатки (НДС), дебютирующая у детей с рождения с первоочередным повреждением палочкового аппарата сетчатки и прогрессирующим ухудшением зрения [3–5].

Распространенность заболевания, на основании данных зарубежной литературы, у различных авторов варьируется от 1 случая на 30 000 человек до 1 случая на 50 000–80 000 человек.

По данным ряда исследований в Российской Федерации, частота встречаемости для амавроза Лебера составляет примерно 1:120 000 населения, что связано с трудностью диагностики из-за большой гетерогенности мутаций [3, 4, 6].

В 75% случаев амавроз Лебера наследуется по аутосомно-рецессивному типу [4]. Но мутации в генах *CRX*, *IMPDH1* и *OTX2* имеют аутосомно-доминантный путь наследования [1].

К настоящему времени идентифицированы более 400 мутаций в 25 генах (табл. 1). Изменения в выявленных генах обнаруживаются у 80% пациентов [7–9]. Тем самым, большая гетерогенность мутаций обуславливает трудности терапии.

Выделяют 19 типов амавроза Лебера по обнаруженной мутации. И 30% всех случаев данного заболевания приходится на биаллельные мутации с выпадением функции в гене *CEP290* (ВАЛ 10-го типа), что приводит к нарушению регуляции метаболизма внутри фоторецепторного цилиарного транспорта.

Первичный дефект при данной мутации выявляется в цилии, который локализуется между внутренним и наружным сегментами фоторецептора.

*CEP290* – крупный белок, находящийся в ресничной переходной зоне фоторецепторов. Он важен для формирования первичных ресничек и их стабильности. Действует данный белок как молекулярный «контроллер», тем самым регулируя движения цилиарного белка между внутренним и внешним сегментами фоторецептора.

Дефектная мутация в гене *CEP290* (мутация *p.Cys998X*, также известная как *c.2991+1655A>G*) зарегистрирована у 57% пациентов европеоидной расы [8].

Интронная мутация приводит к нарушению синтеза белка *CEP290*, тем самым останавливая моторные белки кинезисы в антероградном направлении интрафлагеллярного транспорта к наружному сегменту. Все это приводит к тому, что прекращаются транспорт и встраивание в новообразованные диски опсина. Происходит расхождение шеддинга (процесс апоптоза старых дисков) и обновление наружных сегментов палочек, они укорачиваются, запускается процесс их деградации и гибели. Таким образом, уменьшение функциональной активности *CEP290* приводит к дистрофии сетчатки, потому как поддержание внешнего сегмента фоторецептора напрямую зависит от белков и липидов, которые поступают из внутреннего сегмента (рис. 1, 2) [10].

Ввиду большого диапазона генотипической изменчивости клинические проявления у носителей мутаций ВАЛ варьибельны, вплоть до аномалий рефракции, окулодигитального рефлекса, фотоаверсии, периферической хориоретинальной атрофии, никталопии, внутрисетчатой пигментной миграции, друзоподобных отложений, кератоконуса и катаракты. В отдельных случаях возможны задержки неврологического, интеллектуального или психомоторного развития (рис. 3) [7].

Клинически заболевание проявляется в раннем детстве, и родители наиболее часто отмечают у ребенка отсутствие фиксации взгляда, нистагм, светобоязнь, постоянное трение и надавливание на глаза пальцами (окулодигитальный симптом Франческетти). Полная потеря зрения, как правило, наступает к 10 годам или подростковому возрасту [8, 11].

Обзор генов, ответственных за врожденный амавроз Лебера

Review of genes responsible for Leber congenital amaurosis

Патогенез Pathogenesis	Причинный ген Causal gene
Регуляция внутри фоторецепторного цилиарного транспорта Regulation within photoreceptor ciliary transport	<i>CEP290, IQCB1, LCA5, RPGRIP1, SPATA7, TULP1, IFT140</i>
Морфогенез фоторецепторов Photoreceptor morphogenesis	<i>CRB1, CRX, GDF6, CLUAP1, PRPH2</i>
Фототрансдукция Phototransduction	<i>AIPL1, GUCY2D, RD3</i>
Ретиноидный цикл Retinoid cycle	<i>LRAT, RDH12, RPE65</i>
Сигнальная трансдукция Signal transduction	<i>CABP4, KCNJ13</i>
Дифференцировка сетчатки Retinal differentiation	<i>OTX2</i>
Синтез гуанина Guanine synthesis	<i>IMPDH1</i>
Фагоцитоз внешнего сегмента Phagocytosis of the outer segment	<i>MERTK</i>
Биосинтез кофермента NAD Biosynthesis of coenzyme NAD	<i>NMNAT1</i>
Подкомпонент шаперонного комплекса Subcomponent of the chaperone complex	<i>CCT2</i>

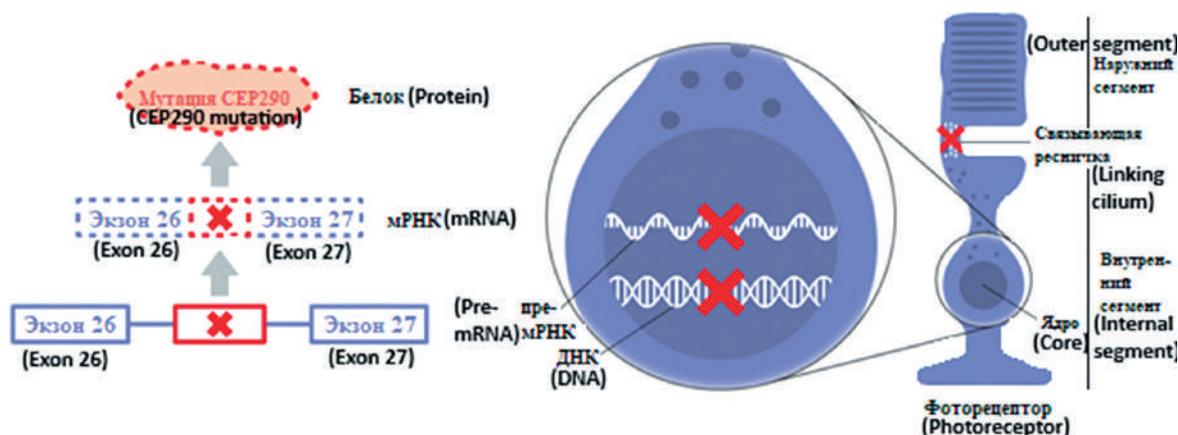


Рис. 1. Патогенез врожденного амавроза Лебера 10-го типа

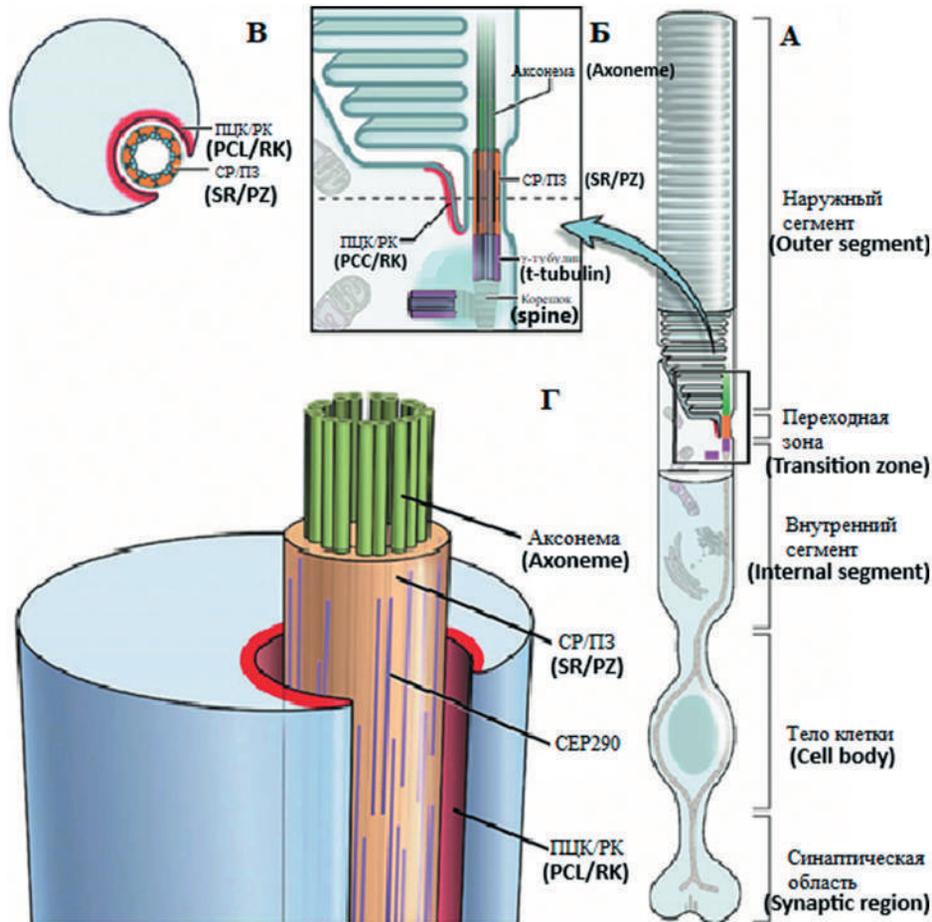
Fig. 1. Pathogenesis of Leber congenital amaurosis type 10

Знание гена, ответственного за мутацию, дает понимание о возможности проведения генной терапии у конкретного пациента [6].

Для этого необходимо полное офтальмологическое обследование, которое должно включать

инструментальные, молекулярно-генетические и электрофизиологические методы диагностики (табл. 2) [12–20].

Ранее группа НДС, к которой относится ВАЛ, считалась неизлечимой. Тем не менее последние испы-



**Рис. 2.** Врожденный амавроз Лебера: а – схема фоторецептора, отражающая специализированные домены клетки. Первичная ресничка превращается в стопки дисков внешнего сегмента, заполненных родопсином; б, в – увеличение переходной зоны фоторецептора в двух измерениях, показывающих четыре структурных и функциональных домена, в которых экспрессируется большинство цилиарных белков. Эти домены идентифицируются с помощью известных белковых маркеров, таких как ацетилованный  $\alpha$ -тубулин (аксонема + CP/ПЗ) и  $\gamma$ -тубулин (базальное тело); г – 3-мерное представление переходной зоны и смежных доменов. CP/ПЗ – связывающая ресничка/переходная зона; ПЦК/РК – перилиарный комплекс/ресничный карман; CEP290 – белок, участвующий в формировании первичных ресничек и обеспечивающий их стабильность

**Fig. 2.** Leber congenital amaurosis: a – scheme of a photoreceptor reflecting specialized domains of the cell. The primary cilium develops into stacks of outer segment disks filled with rhodopsin; б, в – enlargement of the photoreceptor transition zone in two dimensions, showing the four structural and functional domains in which most ciliary proteins are expressed. These domains are identified using known protein markers such as acetylated  $\alpha$ -tubulin (axoneme + CP/PZ) and  $\gamma$ -tubulin (basal body); г – 3-dimensional representation of the transition zone and adjacent domains. SR/PZ – connecting cilium/transition zone; PCC/RC – periciliary complex/ciliary pocket; CEP290 is a protein involved in the formation of primary cilia and ensuring their stability

тания и исследования доказывают, что этиопатогенетическим методом лечения является генно-инженерная терапия.

На сегодняшний день в Российской Федерации нет зарегистрированных генных препаратов для терапии. Однако в США с 2017 г. и в европейских странах с 2019 г. зарегистрирован для лечения ВАЛ 2-го типа препарат Voretigene neparvovec (Luxturna) [21, 22].

Значительное количество данных, которые привели к созданию и одобрению вышеупомянутого

препарата, побудили ученых к разработке других генетических методов лечения.

Частота встречаемости ВАЛ 10-го типа больше, чем ВАЛ 2-го типа. При этом ВАЛ 10-го типа сочетается с глубоким нарушением зрения в более раннем возрасте и определяется как более тяжелый подтип заболевания. Исходя из этого, 10-й тип ВАЛ способен труднее поддаваться лечению, так как потенциальное терапевтическое окно для восстановления зрительной функции, вероятно, более сужено. Также большой размер полноразмерной комплементарной ДНК

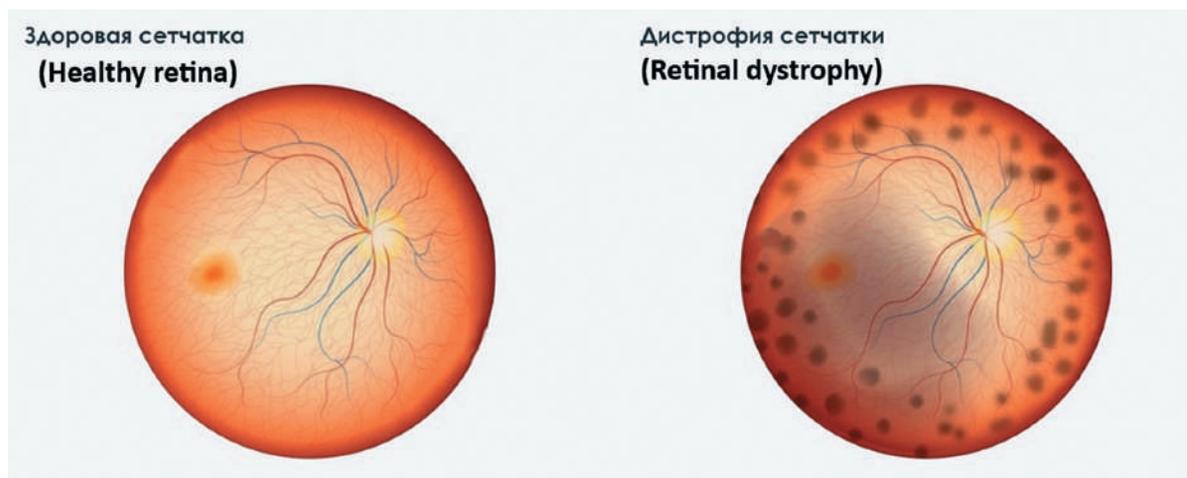


Рис. 3. Изменения сетчатки при врожденном амаврозе Лебера 10-го типа

Fig. 3. Retinal changes in Leber congenital amaurosis type 10

*CEP290* (кодирующая область  $\approx 7,5$  кб) делает невозможным применение терапии аденоассоциированным вирусом, что требует искать альтернативные подходы к лечению [8].

На сегодняшний день отсутствуют одобренные методы лечения для пациентов с ВАЛ 10-го типа. Но несмотря на вышеописанные потенциальные трудности в лечении, данный тип заболевания является привлекательной мишенью для терапии, так как предотвращение вставки экзона X в матричную РНК *CEP290* полностью восстановило бы нормальный уровень сплайсинга *CEP290*.

Все это привело к разработке клинического лекарственного препарата сепофарсен (QR-110, ProQR Therapeutics). Он модулирует сплайсинг РНК, тем самым блокируя доступ к активному сайту криптоического сплайсинга и восстанавливая предпочтение сайту сплайсинга типа *CEP290* (рис. 4) [8].

В настоящее время не существует одобренных методов лечения для пациентов с ВАЛ 10-го типа. Имеется высокая неудовлетворенная медицинская потребность в лечении, особенно р.Cys998X (ВАЛ 10-го типа), из-за его высокой популяционной частоты, тяжести и начала в раннем возрасте. На данный момент анонсирован набор в одно из последних масштабных клинических исследований, посвященный безопасности и переносимости сепофарсена у детей младше 8 лет. Участие в таком исследовании дает шанс получить лечение уже сегодня, что позволяет значительно увеличить продолжительность и улучшить качество жизни пациентов.

### ЦЕЛЬ

Демонстрация клинического случая ВАЛ.

### Клиническое наблюдение

У доношенной девочки 1,5 месяца без отягощенного анамнеза на осмотре у невролога был выявлен нистагм, в 2,5 месяца – отсутствие фиксации взора. Для исключения органических и функциональных изменений головного мозга были проведены инструментальные исследования (магнитно-резонансная томография, видеоэлектроэнцефалографический мониторинг), в результате которых патологий не выявлено.

В сентябре 2017 г. ребенок был обследован врачами Института микрохирургии глаза в Барселоне, проведена офтальмоскопия при помощи настольного офтальмоскопа Optomar Plus, где состояние глазного дна соответствовало картине отека диска зрительного нерва и пигментной дегенерации сетчатки. В 8 месяцев (12.09.2017) на осмотре у офтальмолога в Научно-практическом центре специализированной медицинской помощи детям имени В.Ф. Войно-Ясенецкого на основании данных осмотра, клинико-функциональных исследований выставлен диагноз: ОУ – нистагм горизонтальный непостоянный крупноразмашистый с ротационным компонентом, косоглазие постоянное сходящееся альтернирующее, органическое поражение проводящих путей зрительного анализатора. Был проведен 1-й этап хирургического лечения нистагма и косоглазия в объеме хемоденервации горизонтальных мышц обоих глаз для создания условий физиологического формирования бинокулярного зрения в сенситивный период. На фоне проведенного лечения отмечалась положительная динамика в виде появления фиксации взора и уменьшения угла косоглазия, в связи с чем было принято решение проведения 2-го этапа хирургического лечения.

Таблица 2

Методы диагностики врожденного амавроза Лебера

Table 2

Methods for diagnosing Leber congenital amaurosis

Метод Method	Цель Purpose	Возможные изменения Possible changes
Молекулярно-генетическое тестирование Molecular genetic testing	Подтверждение диагноза и решение вопроса о генной терапии Confirmation of diagnosis and decision on gene therapy	Выявление мутантного гена, ответственного за ВАЛ Identification of the mutant gene responsible for LCA
Визометрия Visometry	Определение остроты зрения Visual acuity assessment	У Доли детей выявляется снижение остроты зрения, которое можно измерить по таблицам, у других – острота зрения соответствует счету пальцев у лица, движению руки у лица, правильной светопроекции из-за возраста или низкого зрения In some children, a decrease in visual acuity is detected, which can be measured using charts; in others, visual acuity corresponds to counting fingers in front of the face, movement of the hand in front of the face, correct light projection due to age or low vision
Биомикроскопия переднего отдела глаза и его придаточного аппарата Biomicroscopy of the anterior segment of the eye and its adnexa	Оценка изменений в глазном дне Assessment of changes in the fundus	При дебюте заболевания сетчатка без изменений. При прогрессировании развиваются хориоретинальная дегенерация и перифовеальная атрофия, «мраморное» глазное дно», бледность диска зрительного нерва, «костные тельца», пигментные нуммулярные изменения, субретинальные пятна. Перечисленные аномалии могут развиваться отдельно либо в сочетании друг с другом At the onset of the disease, the retina is unchanged. With progression, chorioretinal degeneration and perifoveal atrophy, «marbled» fundus, pallor of the optic disc, «bone spicules», pigmented nummular changes, and subretinal spots develop. The listed anomalies can develop separately or in combination with each other
Исследование цветового зрения Color vision assessment	Оценка восприятия цветов Color perception assessment	Отмечается выраженное нарушение цветоощущения There is a marked disturbance in color perception
Периметрия Perimetry	Определение функциональных изменений зрительного анализатора Assessment of functional changes in the visual analyzer	Возможно определение выраженного нарушения светочувствительности сетчатки, выпадение полей зрения вплоть до концентрического сужения It is possible to detect a significant impairment of the retinal photosensitivity, loss of visual fields up to concentric narrowing
Электрофизиологическое исследование Electrophysiological study	Определение функционального состояния зрительного анализатора Determination of the functional state of the visual analyzer	Отмечается нерегистрируемая или угасшая электроретинограмма (ЭРГ), возможно сильно уменьшенная по амплитуде скотопическая и фотопическая ЭРГ. Зрительные вызванные потенциалы переменны An unrecorded or faded electroretinogram (ERG) is noted, and the scotopic and photopic ERG may be greatly reduced in amplitude. Visual evoked potentials are variable
Оптическая когерентная томография Optical coherence tomography	Визуализация структур глаза и их оценка Visualization of eye structures and their assessment	Возможна атрофия сетчатки Retinal atrophy is possible

В возрасте одного года было проведено электрофизиологическое исследование глаз, данные которого соответствовали органическому поражению проводящих путей зрительного анализатора. По данным оптической когерентной томографии заднего отрезка глаза и ультразвукового исследования (А-, В-сканирование)

видимой патологии не обнаружено. Оптическая когерентная томография заднего отрезка глаза проводилась с помощью аппарата Socr Copernicus, программа Revo, Optopol (Польша). По данным исследования обоих глаз – сетчатка имеет физиологическое строение, макулярная и парамакулярная области сформиро-

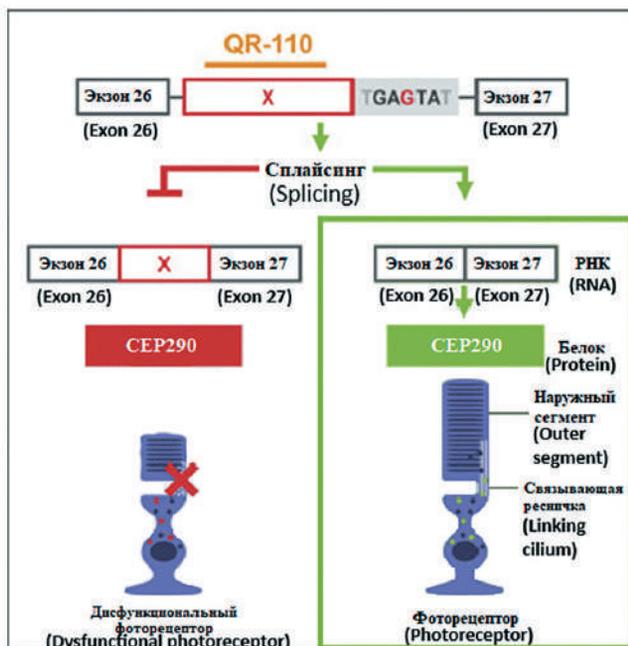


Рис. 4. Коррекция сплайсинга матричной РНК при *p.Cys998X* врожденного amauroза Лебера 10-го типа с использованием QR-110 (сепофарсен)

Fig. 4. Correction of messenger RNA splicing in *p.Cys998X* Leber congenital amaurosis type 10 using QR-110 (seprofarsen)

ваны правильно, область диска зрительного нерва без патологических изменений (рис. 5, б).

С целью дальнейшего диагностического поиска была рекомендована генетическая консультация для подтверждения предполагаемого диагноза ВАЛ. На основании проведенного генетического исследования от 22.01.2018 был выставлен диагноз: ВАЛ, тип 10, вероятно ассоциированный с соединением гетерозиготных мутаций в гене *СЕР290* (ОМIM: 611755). Родителям также было рекомендовано пройти генетическое обследование на наличие гетерозиготного носительства мутации гена *СЕР290*.

На осмотре в возрасте 6 лет, в июне 2023 г., данные зрительных функций пациентки – с отрицательной динамикой. Острота зрения на уровне светоощущения, ребенок взор не фиксирует, на яркий свет раздражается, прослеживает за источником света. По данным авторефрактометрии в условиях мидриаза определяется гиперметропия средней степени. Угол косоглазия увеличился и составил 15°, нистагм проявляется при крайних отведениях. Глаза попеременно отклонялись в сторону носа.

#### Анамнез жизни

Ребенок родился у здоровой матери, от 1-й беременности, протекавшей на фоне угрозы прерывания

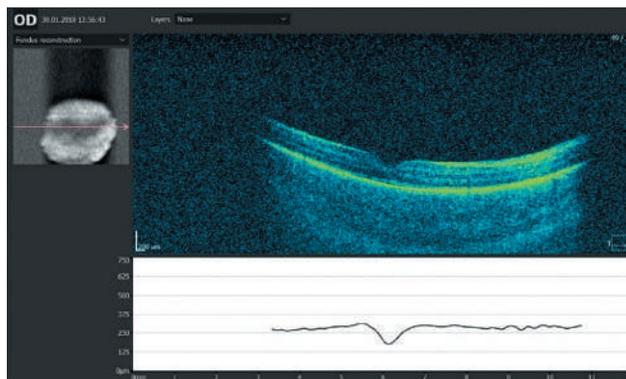


Рис. 5. Пациент С., 1 год. Профиль сетчатки правого глаза (макулярная область)

Fig. 5. Patient С., 1 year. The profile of the retina (macular area)

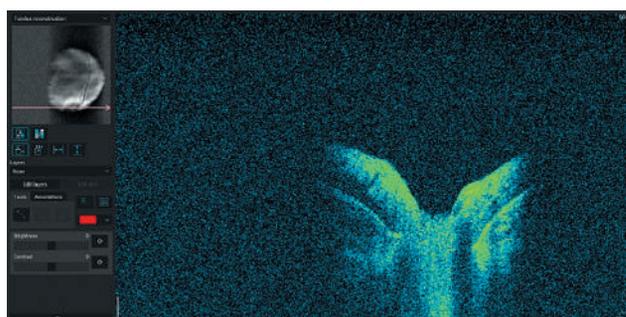


Рис. 6. Пациент С., 1 год. Профиль сетчатки (диск зрительного нерва)

Fig. 6. Patient С., 1 year. The profile of the retina (optic disc)

в I триместре (токсикоз со 2–5 недели), от 1-х родов путем кесарева сечения (срочные, в 40 недель). При рождении масса тела 3340 г, длина 50 см. Находился на искусственном вскармливании.

В 4 месяца ребенок начал держать голову, в 9 месяцев научился сидеть. Фаза ползания была короткой, так как ребенок вскоре научился ходить. Имелись трудности с ориентацией в пространстве в связи со сниженными зрительными функциями.

#### Наследственный анамнез

У отца пробанда есть старший сын с кардиальными жалобами в прошлом. В 4 года был прооперирован по поводу открытого артериального протока. В анамнезе имела желудочковая тахикардия. В 15 лет был снят с диспансерного учета, в настоящее время жалоб не предъявляет.

Наследственность по материнской линии не отягощена.

Таблица 3

Сравнительная характеристика офтальмологических показателей в 1 год и в 5 лет

Table 3

Comparative characteristics of ophthalmological parameters at 1 year and at 5 years

Параметр Parameter	1 год (2018 г.) 1 year (2018)	5 лет (2023 г.) 5 years (2023)
Визометрия Visometry	Кратковременная фиксация взора на дистанции 10 см. В темноте различает цвета Short-term fixation of gaze at a distance of 10 cm. In the dark, distinguishes colors	Правильная светопроекция Correct light projection
Электрофизиологическое исследование глаз (PVEP, FVEP) Electrophysiological examination of the eyes (PVEP, FVEP)	Органическое поражение проводящих путей зрительного анализатора. Острота зрения приблизительно равна 0,004–0,009 (европейская классификация) Organic damage to the pathways of the visual analyzer. Visual acuity is approximately 0.004–0.009 (European classification)	Органическое поражение проводящих путей зрительного анализатора. Острота зрения приблизительно равна 0,004–0,009 (европейская классификация) Organic damage to the pathways of the visual analyzer. Visual acuity is approximately 0.004–0.009 (European classification)
Авторефрактометрия (тропикамид 0,5%) (педиатрический авторефрактометр PlusOptix) Autorefractometry (tropicamide 0.5%) (PlusOptix pediatric autorefractometer)	Правый глаз: сфера +4,0 дптр; цилиндр +1,25 дптр; ось 90° Левый глаз: сфера +4,25 дптр; цилиндр +1,25 дптр; ось 90° Right eye: sphere +4.0 diopters; cylinder +1.25 diopters; axis 90° Left eye: sphere +4.25 diopters; cylinder +1.25 diopters; axis 90°	Правый глаз: сфера +5,0 дптр; цилиндр +0,25 дптр; ось 144° Левый глаз: сфера +5,75 дптр; цилиндр +1,0 дптр; ось 80° Right eye: sphere +5.0 diopters; cylinder +0.25 diopters; axis 144° Left eye: sphere +5.75 diopters; cylinder +1.0 diopters; axis 80°
Оценка угла косоглазия по Гиршбергу и подвижности глаз Assessment of strabismus angle according to Hirschberg and eye mobility	Девияция 5–10°, сходящееся альтернирующее по Гиршбергу. Нистагм горизонтальный крупноразмашистый с ротационным компонентом. Плавающие движения глазных яблок Deviation 5–10°, convergent alternating according to Hirschberg. Nystagmus is horizontal, large-scale, with a rotational component. Floating movements of the eyeballs	Девияция 15–20°, сходящееся альтернирующее по Гиршбергу. Нистагм горизонтальный непостоянный мелко­размашистый с ротационным компонентом в крайних отведениях Deviation 15–20°, convergent alternating according to Hirschberg. Horizontal nystagmus, intermittent, small-sweeping, with a rotational component in the extreme leads
ТонOMETрическое исследование (прибор Icare PRO) Tonometric examination (Icare PRO device)	Правый глаз – 15 мм рт.ст. Левый глаз – 14 мм рт.ст. Right eye – 15 mm Hg Left eye – 14 mm Hg	Правый глаз – 18 мм рт.ст. Левый глаз – 19 мм рт.ст. Right eye – 18 mm Hg Left eye – 19 mm Hg
Биомикроскопия переднего отрезка глаза и его придаточного аппарата (щелевая лампа SL 1800 производства компании Nidek (Япония) Biomicroscopy of the anterior segment of the eye and its adnexa (slit lamp SL 1800 manufactured by Nidek (Japan))	Без особенностей Without features	Без особенностей Without features
Непрямая бинокулярная офтальмоскопия (налобный офтальмоскоп Heine OMEGA 500 (Германия), бесконтактная линза 20 дптр Heine AR20 (Германия), 30 дптр Heine AR30 (Германия)) Indirect binocular ophthalmoscopy (head-mounted ophthalmoscope Heine OMEGA 500 (Germany), non-contact lens 20 diopters Heine AR20 (Germany), 30 diopters Heine AR30 (Germany))	Фон розовый, диск зрительного нерва желто-розовый, границы четкие, округлой формы. Рефлексы макулярной зоны определяются, ступёваны; сосуды сетчатки спокойны, артерии умеренно сужены, A/B = 1/3, прорастают на периферию в 3-ю зону Fundus is pink, the disc is yellow-pink, the boundaries are clear, round in shape. Reflexes of the macular zone are defined and blurred; retinal vessels are calm, arteries are moderately narrowed, A/B = 1/3, grow to the periphery into zone 3	Фон розовый, диск зрительного нерва желто-розовый, границы четкие, округлой формы. Рефлексы макулярной зоны ступёваны; сосуды сетчатки спокойны, артерии умеренно сужены, A/B = 1/3, прорастают на периферию в 3-ю зону Fundus is pink, the disc is yellow-pink, the boundaries are clear, round in shape. Reflexes of the macular zone are blurred; retinal vessels are calm, arteries are moderately narrowed, A/B = 1/3, grow to the periphery into zone 3

## Клинический случай Clinical case

Параметр Parameter	1 год (2018 г.) 1 year (2018)	5 лет (2023 г.) 5 years (2023)
Ультразвуковое одномерное сканирование (А-сканирование) (A-Scan Plus (Accutome by Keeler, США) Ultrasound one-dimensional scanning (A-scan) (A-Scan Plus (Accutome by Keeler, USA))	Правый глаз – 18,34 мм Левый глаз – 19,1 мм Right eye – 18.34 mm Left eye – 19.1 mm	Правый глаз – 19,34 мм Левый глаз – 20,2 мм Right eye – 19.34 mm Left eye – 20.2 mm
Ультразвуковое В-сканирование (B-Scan Plus (Accutome by Keeler, США) Ultrasound B-scan (B-Scan Plus (Accutome by Keeler, USA))	Оба глаза – эхогенность структур физиологическая, патологических включений не определяется Both eyes – the echogenicity of the structures is physiological, pathological inclusions are not determined	Оба глаза – эхогенность структур физиологическая, патологических включений не определяется Both eyes – the echogenicity of the structures is physiological, pathological inclusions are not determined

В анамнезе у мамы туберкулез, выявленный в 2015 г.

Аллергологический анамнез: не отягощен.

### *Перенесенные заболевания*

Ребенок наблюдался кардиологом по поводу функционирующего овального окна диаметром 2 мм, выявленного на эхокардиограмме от 11.12.2018, нефрологом по поводу кистозных образований обеих почек (по данным ультразвукового исследования органов брюшной полости и почек от 11.12.2018).

### *Перенесенные операции*

26.09.2017 и 30.01.2018 было проведено хирургическое лечение нистагма и косоглазия в два этапа в объеме хемоденервации горизонтальных мышц обоих глаз для создания условий физиологического формирования бинокулярного зрения в сенситивный период.

Ребенок прошел обследование на наличие патогенных мутаций, связанных с наследственными заболеваниями глаз, а также с другими наследственными заболеваниями со сходными фенотипическими проявлениями.

Выявлена ранее описанная гетерозиготная мутация в 26-м интроне гена *CEP290* (chr12:88494960T>C, rs281865192), приводящая к образованию альтернативного сайта сплайсинга (c.2991+1655A>G, NM\_025114.3).

Эта мутация описана у пациентов с ВАЛ 10-го типа (OMIM: 610142 # 0005). Поскольку мутация нарушает синтез полноразмерного белка, ее следует рассматривать как вероятно патогенную (*табл. 3*).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В представленном клиническом случае был продемонстрирован пациент с гетерозиготной мутацией в 26-м интроне гена *CEP290*, что соответствует

ВАЛ 10-го типа. Данному пациенту своевременно на ранних этапах были проведены комплексная диагностика и лечение в условиях стационара Научно-практического центра специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого, в результате чего были достигнуты положительные показатели в виде формирования фиксации взора, но при длительном перерыве в консервативном лечении (в течение 4 лет), а также учитывая особенность течения основного заболевания у пациента в возрасте 5–6 лет выявлен регресс зрительных функций, который выражается в правильной светопроекции. К концу 2024 г. будет закончено клиническое исследование по оценке эффективности лекарственного препарата сепофарсен QR-110, который открывает потенциальную перспективу сохранения зрительных функций для данной группы пациентов за счет его основного свойства блокирования доступа к активному сайту криптоического сплайсинга и восстановления сайта сплайсинга типа CEP290.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Huang CH. Leber's Congenital Amaurosis: Current Concepts of Genotype Phenotype Correlations. *Genes*. 2021;12: 1261.
- Leber T. Ueber Retinitis pigmentosa und angeborene Amaurose. *Albrecht von Graefes Arch. Ophthalmol.* 1869;15: 1–25.
- Daich Varela M, Cabral de Guimaraes TA, Georgiou M, et al. Leber congenital amaurosis/early-onset severe retinal dystrophy: current management and clinical trials. *Br J Ophthalmol.* 2022;106: 445–451.
- Нероев В.В. Перспективы диагностики и генной терапии наследственных дистрофий сетчатки, вызванных биваллельными мутациями в гене RPE65. *Российский офтальмологический журнал.* 2021;14 (3): 78–82. [Neroev VV. Prospects for diagnostics and gene therapy for hereditary dystrophies caused by biallelic mutations in the RPE65 gene. *Russian ophthalmological journal.* 2021;14(3): 78–82. (In Russ.)]

5. Зубарева Г.М. Значение для медицины открытия Нобелевских лауреатов по химии 2020 года. Тверской медицинский журнал. 2021;1: 145–150. [Zubareva GM. The significance for medicine of the discovery of the 2020 Nobel laureates in chemistry. Tver Medical Journal. 2021;1: 145–150. (In Russ.)]
6. Шурыгина М.Ф. Диагностика наследственных дистрофий сетчатки с позиции генной терапии. Вестник офтальмологии. 2021;137(4): 145–151. [Shurygina MF. Diagnosis of hereditary retinal dystrophies from the perspective of gene therapy. Vestnik Oftalmologii. 2021;137(4): 145–151. (In Russ.)]
7. Chiu W. An Update on Gene Therapy for Inherited Retinal Dystrophy: Experience in Leber Congenital Amaurosis Clinical Trials. Int J Mol Sci. 2021;22(9): 4534.
8. Leroy. Leber congenital amaurosis due to *CEP290* mutations – severe vision impairment with a high unmet medical need: A Review. Retina. 2021;41(5): 898–907.
9. Feldhaus B, Weissschuh N, Nasser F, et al. *CEP290* mutation spectrum and delineation of the associated phenotype in a large German cohort: a monocentric study. Am J Ophthalmol. 2020;211: 142–150.
10. Максимова Е.М., Максимов П.В. Три тактики генной терапии двух врожденных заболеваний сетчатки. Обзор. Сенсорные системы. 2020;34(3): 188–200. [Maksimova EM, Maksimov PV. Three tactics of gene therapy for two congenital retinal diseases. Review. Sensory Systems. 2020;34(3): 188–200. (In Russ.)]
11. Ash JD, Anderson RE, LaVail MM, et al. Retinal Degenerative Diseases. A Mini-Review: Leber Congenital Amaurosis: Identification of Disease-Causing Variants and Personalised Therapies. Advances in Experimental Medicine and Biology. 2018;1074: 265–271.
12. Сайдашева Э.И. Алгоритм принятия решений при наследственных дистрофиях сетчатки, вызванных биаллельными мутациями в гене RPE65, в клинической практике врача-офтальмолога. Российский офтальмологический журнал. 2022;15(1): 113–116. [Saydasheva EI. Decision-making algorithm for hereditary retinal dystrophies caused by biallelic mutations in the RPE65 gene in the clinical practice of an ophthalmologist. Russian ophthalmological journal. 2022;15(1): 113–116. (In Russ.)]
13. Кадышев В.В. Наследственная дистрофия сетчатки: первые результаты после RPE65-генозаместительной терапии в России. Вестник офтальмологии. 2022;138(4): 48–57. [Kadyshev VV. Inherited retinal dystrophy: first results of RPE65 gene replacement therapy in Russia. Vestnik Oftalmologii. 2022;138(4): 48–57. (In Russ.)]
14. Hamel CP. Cone rod dystrophies. Orphanet journal of rare diseases. 2007;2: 7.
15. Hendriks M, et al. CCW. Development of Refractive Errors-What Can We Learn From Inherited Retinal Dystrophies? Am J Ophthalmol. 2017;182: 81–89.
16. Hong Y, et al. A Review of Complicated Cataract in Retinitis Pigmentosa: Pathogenesis and Cataract Surgery. J Ophthalmol. 2020 Dec;2020: 6699103.
17. Verbakel SK, et al. Non-syndromic retinitis pigmentosa. ProgRetin Eye Res. 2018 Sep;66: 157–186.
18. Mäntyjärvi M, Tuppurainen K. Color vision in Stargardt's disease. Int Ophthalmol. 1992 Nov;16(6): 423–428.
19. Langwińska-Wośko E, et al. Electrophysiological testing as a method of cone-rod and cone dystrophy diagnoses and prediction of disease progression. Doc Ophthalmol. 2015 Apr;130(2): 103–109.
20. Birtel J, et al. Clinical and genetic characteristics of 251 consecutive patients with macular and cone/cone-rod dystrophy. Sci Rep. 2018;8: 4824.
21. Tuohy GP, Megaw RA. Systematic Review and Meta-Analyses of Interventional Clinical Trial Studies for Gene Therapies for the Inherited Retinal Degenerations (IRDs). Biomolecules. 2021;11: 760.
22. Chung DC, et al. The Natural History of Inherited Retinal Dystrophy Due to Biallelic Mutations in the RPE65 Gene. Am J Ophthalmol. 2019;199: 58–70.

#### Информация об авторах

**Елена Валерьевна Ермолаева**, младший научный сотрудник ГБУЗ «НПЦ спец. мед. помощи детям ДЗМ», ermolaeva\_lena@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0124-9786>

**Евгений Евгеньевич Сидоренко**, д.м.н., доцент, кафедра офтальмологии педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; врач-офтальмолог ГБУЗ «НПЦ спец. мед. помощи детям ДЗМ», docsee@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2177-5134>

**Вероника Сергеевна Малиновская**, младший научный сотрудник кафедры оториноларингологии и офтальмологии ФГБОУ ВО ИвГМА Минздрава России, mvs-nika@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0003-2220-3557>

**Барно Шариф кизи Розметова**, клинический ординатор кафедры офтальмологии педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, barnorozmetova97@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0002-5519-5012>

**Виктория Евгеньевна Лоскутова**, младший научный сотрудник ГБУЗ «НПЦ спец. мед. помощи детям ДЗМ»; старший лаборант кафедры офтальмологии педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, vika118877@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5709-9871>

**Алексей Игоревич Крапивкин**, д.м.н., директор ГБУЗ «НПЦ спец. мед. помощи детям ДЗМ», krapivkin@list.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4653-9867>

**Григорий Витальевич Григорьев**, студент 6 курса педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, gorytorence@gmail.ru, <https://orcid.org/0009-0008-4647-3694>

**Юлия Александровна Суворова**, студентка 6 курса педиатрического факультета ФГБОУ ВО ИвГМА Минздрава России, suworowa.2013@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0000-6717-218X>

#### Information about the authors

**Elena V. Ermolaeva**, Junior Researcher; ermolaeva\_lena@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0124-9786>

**Evgeniy E. Sidorenko**, Doctor of Science in Medicine, Associate Professor, docsee@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2177-5134>

**Veronika S. Malinovskaya**, Junior Researcher, mvs-nika@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2220-3557>

**Barno Sh. Rozmetova**, Clinical Resident, barnorozmetova97@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0002-5519-5012>

**Victoria E. Loskutova**, Junior Researcher; Senior Laboratory Assistant, vika118877@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5709-9871>

**Alexey I. Krapivkin**, Doctor of Science in Medicine, Director; krapivkin@list.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4653-9867>

**Grigory V. Grigoriev**, 6th year Student, gorytorence@gmail.ru, <https://orcid.org/0009-0008-4647-3694>

**Yulia A. Suvorova**, 6th year Student, suworowa.2013@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0000-6717-218X>

#### Вклад авторов в работу:

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

**Е.Е. Сидоренко:** написание текста, редактирование и окончательное утверждение версии, подлежащей публикации.

**В.С. Малиновская:** существенный вклад в концепцию и дизайн работы, анализ и обработка материала, написание текста, редактирование, окончательное утверждение версии, подлежащей публикации.

**А.И. Крапивкин:** редактирование, окончательное утверждение версии, подлежащей публикации.

**В.Е. Лоскутова:** редактирование текста.

**Б.Ш. Розметова:** сбор, анализ и обработка материала, обработка материала.

**Г.В. Григорьев:** обработка материала.

**Ю.А. Суворова:** сбор, анализ и обработка материала.

#### Author's contribution

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

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

**V.S. Malinovskaya:** significant contribution to the concept and design of the work, analysis and processing of the material, writing the text, editing, final approval of the version to be published.

**A.I. Krapivkin:** editing, final approval of the version to be published.

**V.E. Loskutova:** text editing.

**B.Sh. Rozmetova:** collection, analysis and processing of material, processing of material.

**G.V. Grigoriev:** material processing.

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

**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 not-for-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: 14.06.2024*

*Переработана: 29.09.2024*

*Принята к печати: 25.10.2024*

*Originally received: 14.06.2024*

*Final revision: 29.09.2024*

*Accepted: 25.10.2024*

Клинический случай

УДК 617.7:613.955

DOI: <https://doi.org/10.25276/2307-6658-2024-4-38-44>

## Поражение органа зрения после COVID-19 у детей

Е.Ю. Маркова<sup>1</sup>, Д.Я. Наврузалиева<sup>1</sup>, А.Е. Никитина<sup>1</sup>, Т.В. Беликова<sup>1</sup>, Н.А. Гаврилова<sup>2</sup>,  
Н.А. Гусева<sup>3</sup>

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

<sup>2</sup>Российский университет медицины Минздрава России, Москва

<sup>3</sup>Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова  
Минздрава России, Москва

### РЕФЕРАТ

**Цель.** Описание глазных проявлений осложнений COVID-19. **Материал и методы.** В МНТК МГ (Москва) были обследованы 2 ребенка с жалобами на снижения зрения обоих глаз после перенесенного COVID-19. Пациентам было проведено полное офтальмологическое обследование, в том числе с применением высокотехнологичных методов: оптической когерентной томографии диска зрительного нерва и макулярной зоны. **Результаты.** Выявлено наличие измене-

ний диска зрительного нерва в виде неврита. **Выводы.** Неврит зрительного нерва – тяжелое заболевание, которое широко распространено среди детского населения. Данная патология социально значима – без лечения дети становятся инвалидами по зрению. Разработка способов эффективной и своевременной диагностики и лечения неврита зрительного нерва является профилактикой слепоты и слабовидения у детей.

**Ключевые слова:** неврит зрительного нерва, COVID-19, ОКТ диска зрительного нерва, ОКТ макулярной зоны

**Для цитирования:** Маркова Е.Ю., Наврузалиева Д.Я., Никитина А.Е., Беликова Т.В., Гаврилова Н.А., Гусева Н.А. Поражение органа зрения после COVID-19 у детей. Российская детская офтальмология. 2024;4(50): 38–44. DOI: <https://doi.org/10.25276/2307-6658-2024-4-38-44>

**Автор, ответственный за переписку:** Джанета Якубовна Наврузалиева, [ndzhaneta99@mail.ru](mailto:ndzhaneta99@mail.ru)

### ABSTRACT

Clinical case

#### Visual organ damage after COVID-19 in children

E.Yu. Markova<sup>1</sup>, D.Ya. Navruzaliev<sup>1</sup>, A.E. Nikitina<sup>1</sup>, T.V. Belikova<sup>1</sup>, N.A. Gavrilova<sup>2</sup>, N.A. Guseva<sup>3</sup>

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

<sup>2</sup>Russian University of Medicine, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

**Purpose.** Description of ocular manifestations of COVID-19 complications. **Material and methods.** In S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution 2 children with complaints of decreased vision in both eyes after suffering COVID-19 were examined. The patients underwent a complete ophthalmological examination, including using high-tech methods: OCT of the optic nerve disc and macular area. **Results.** The presence of changes in the optic nerve disc in the form of neuritis was

revealed. **Conclusions.** Optic neuritis is a serious disease that is widespread among the child population. This pathology is socially significant – without treatment, children become visually impaired. The development of methods for the effective and timely diagnosis and treatment of optic neuritis is the prevention of blindness and visual impairment in children.

**Key words:** optic neuritis, COVID-19, OCT of the optic nerve disc, OCT of macular area

**For citation:** Markova E.Yu., Navruzaliev D.Ya., Nikitina A.E., Belikova T.V., Gavrilova N.A., Guseva N.A. Visual organ damage after COVID-19 in children. Rossiyskaya detskaya oftalmologiya. 2024;4(50): 38–44. DOI: <https://doi.org/10.25276/2307-6658-2024-4-38-44>

**Corresponding author:** Dzhaneta Ya. Navruzaliev, [ndzhaneta99@mail.ru](mailto:ndzhaneta99@mail.ru)

## АКТУАЛЬНОСТЬ

**Н**еврит зрительного нерва – заболевание, которое широко распространено среди детского населения [1, 2]. Распространенность данной патологии значительно возросла после пандемии новой коронавирусной инфекции.

COVID-19 – острая респираторная инфекция, вызываемая коронавирусом SARS-CoV-2. В последнее время появилось больше данных о патогенезе, диагностике и лечении данного заболевания. Известно, что около 5–7% случаев новой коронавирусной инфекции в 2020 г. приходилось на детский и подростковый возраст [3–5]. У детей данное заболевание часто протекает либо бессимптомно, либо в легкой степени с низким уровнем госпитализации (меньше 2%) и летальности (меньше 0,03%) [6].

Во всем мире придерживаются мнения, что все-таки SARS-CoV-2 в большей мере поражает легкие, но считается, что потенциально данный вирус может поражать и нервную систему, причем как центральную, так и периферическую [7, 8].

Уже существует множество данных о поражении переднего отрезка глаза при новой коронавирусной инфекции [9], однако в последние годы появились данные о поражении и заднего отрезка глазного яблока [7, 9, 10]. Эти данные связывают с тем, что в сетчатке и водянистой влаге найден рецептор ACE2 [9, 11–14]. Именно он используется вирусом в качестве элемента для проникновения внутрь нейронов.

Имеется много информации в зарубежной и отечественной литературе о нейроофтальмологических проявлениях новой коронавирусной инфекции, в том числе о неврите зрительного нерва [9, 10]. В основном это касается проявлений у взрослых пациентов, перенесших COVID-19 [8, 15, 16].

Таким образом, нейроофтальмологические симптомы и признаки, являющиеся проявлением новой коронавирусной инфекции, чрезвычайно разнообразны и захватывают все этапы заболевания. Механизмы, которые способствуют возникновению симптомов, неизвестны, однако выявлены три категории нарушений, которые влияют на данный процесс: поствирусный воспалительный синдром, последствия провоспалительного состояния с гиперкоагуляцией и «цитокиновым штормом», а также последствия системных нарушений (гипоксия и гипертензия), а данные прямого вирусного воздействия пока не получены [7]. Часто у детей данные последствия проходят в более тяжелой форме, о чем мы и хотим сообщить в данной статье.

## ЦЕЛЬ

Описание клинических случаев неврита зрительного нерва у пациентов детского возраста, перенесших COVID-19.

## Клинические наблюдения

Наблюдение пациентов проводилось в НИИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России (Москва). В рамках данного наблюдения были обследованы дети, перенесшие COVID-19 и поступившие с очень низкой остротой зрения и симптомами неврита зрительного нерва. Пациентам было проведено как стандартное офтальмологическое обследование, так и высокотехнологичные методы диагностики, в том числе оптическая когерентная томография (ОКТ) диска зрительного нерва (ДЗН) и макулярной зоны.

### *Клинический пример № 1*

В МНТК МГ (Москва) обратился пациент И., 14 лет, с жалобами на стремительное снижение зрения обоих глаз, светобоязнь, слезотечение.

Из анамнеза известно, что пациент переболел COVID-19 (обнаружены соответствующие антитела). На компьютерной томографии (КТ) головного мозга, выполненной пациенту по месту жительства, выявляются: невыраженный периневральный отек зрительных нервов, протрузия ДЗН в глазное яблоко до 2 мм, неравномерное расширение периневрального субарахноидального пространства зрительных нервов. При магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга также была описана картина локального утолщения в проекции ДЗН. Консультация невролога и ревматолога: патология не выявлена. Лечился по месту жительства 30 дней: динамика отрицательная.

Пациенту было выполнено стандартное офтальмологическое исследование: острота зрения правого глаза (OD) 0,005 без коррекции, некорректируемая (н/к); левого глаза (OS) 0,006 без коррекции, н/к. Внутриглазное давление (ВГД): OD 15 мм рт.ст., OS 22 мм рт.ст. Поля зрения не определялись.

Проведен ряд высокотехнологичных методов исследования: ОКТ ДЗН: OD – резкое истончение нейроэпителлия в макулярной зоне, перипапиллярно субретинально определяются очаги повышенной оптической плотности, над очагами невысокий кистозный отек нейроэпителлия, истончение перипапиллярного слоя нервных волокон сетчатки (пСНВС) в верхнем и нижнем секторах, границы ДЗН ступеваны, проминирует, OS – резкое истончение нейроэпителлия в макулярной зоне, истончение пСНВС во всех секторах (кроме назального), границы ДЗН ступеваны, проминирует (*рис. 1*).

Ультразвуковое исследование обоих глаз (OU – oculus uterque): сетчатка прилежит, единичные помутнения в стекловидном теле, в зоне ДЗН уплотнение.

При офтальмоскопии обоих глаз: ДЗН гипермированы, проминируют, границы ступеваны; артерии сужены; вены расширены, полнокровные, по ходу вен – «полосы сопровождения», экстравазаты.

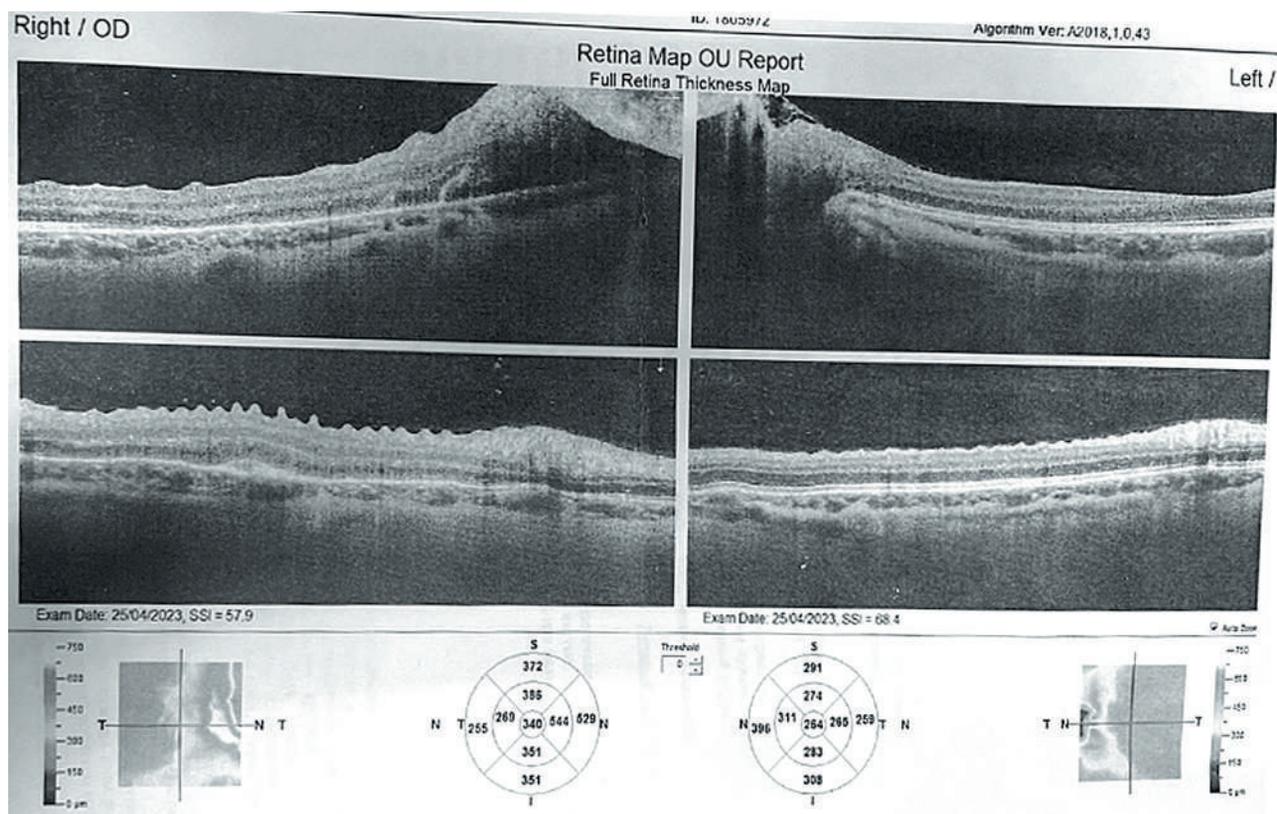


Рис. 1. Оптическая когерентная томография (пациент 1). OU – резкое истончение нейроэпителия в макулярной зоне, истончение пСНВС, границы диска зрительного нерва стусеваны, проминирует

Fig. 1. OCT (patient 1). OU – sharp thinning of the neuroepithelium in the macular zone, thinning of the surface layer of retinal nerve fibers, optic disc is blurred, prominence is detected

Офтальмоскопия при повторной госпитализации: OU: ДЗН деколорирован, проминирует, границы стусеваны; артерии сужены; вены расширены, полнокровны; по ходу вен – «полосы сопровождения», экстрavasаты (рис. 2). Выставлен диагноз: OU – неврит зрительного нерва вирусной этиологии.

Проведена ретробульбарная катетеризация с курсом консервативного лечения неврита обоих глаз. Ребенку назначена следующая терапия: местно-гипотензивная терапия, нестероидные противовоспалительные средства (НПВС); внутрь – диуретики, НПВС и ангиопротективные препараты; в систему – ангиопротекторы, антиоксиданты, глюкокортикостероиды, нейропротекторы.

#### Клинический пример № 2

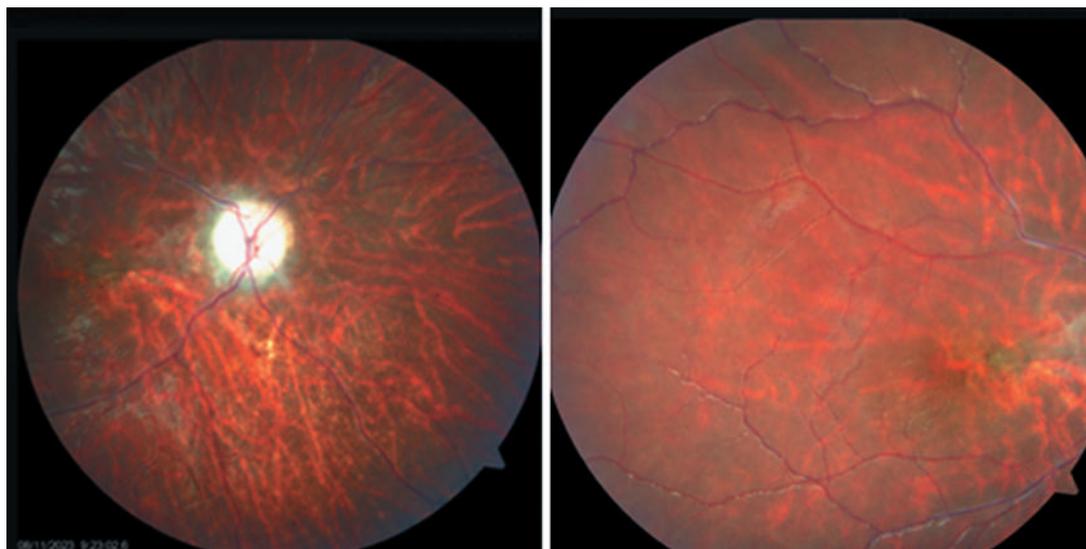
Пациент А, 12 лет, обратился в МНТК МГ (Москва) с жалобами на снижение зрения обоих глаз. Со слов отца, ребенок обратил внимание на пятно, возникшее перед левым глазом после перенесенного COVID-19 (выявлены антитела). МРТ головного мозга: без патологии.

Пациенту также было проведено стандартное офтальмологическое обследование: острота зрения OD 0,08 без коррекции, со sph –2,0 дптр, cyl –1,0 дптр ax 5° = 0,7 н/к. Острота зрения OS 0,025 без коррекции, со sph –2,0 дптр = 0,05 н/к. ВГД OU – 20 мм рт.ст. Порог чувствительности OU = 75 мкА, порог лабильности OD = 32 имп/с, OS = 31 имп/с.

ОКТ ДЗН (рис. 3): OD – высота нейроэпителия и слоя ганглиозных клеток в пределах нормы, без явной очаговой патологии, OS – пограничное истончение нейроэпителия парафовеально, участок пограничного истончения слоя ганглиозных клеток в верхненаружном отделе макулярной зоны, OU – отмечается асимметрия высоты слоя ганглиозных клеток между двумя глазами, ДЗН – утолщение слоя нервных волокон в верхнем и нижнем секторах, соотношение экскавации к диску (Э/Д) 0,5.

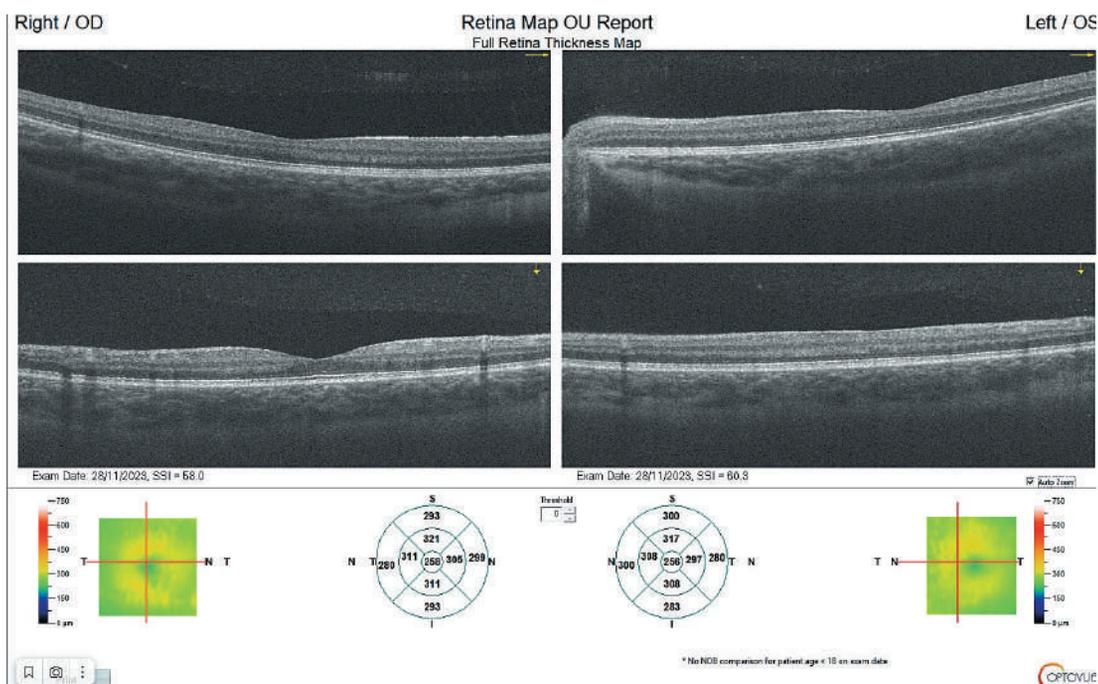
Ультразвуковое исследование обоих глаз: сетчатка прилежит, единичные преретинальные помутнения в стекловидном теле.

При офтальмоскопии OU: ДЗН гиперемированы, проминируют, границы стусеваны; артерии сужены;



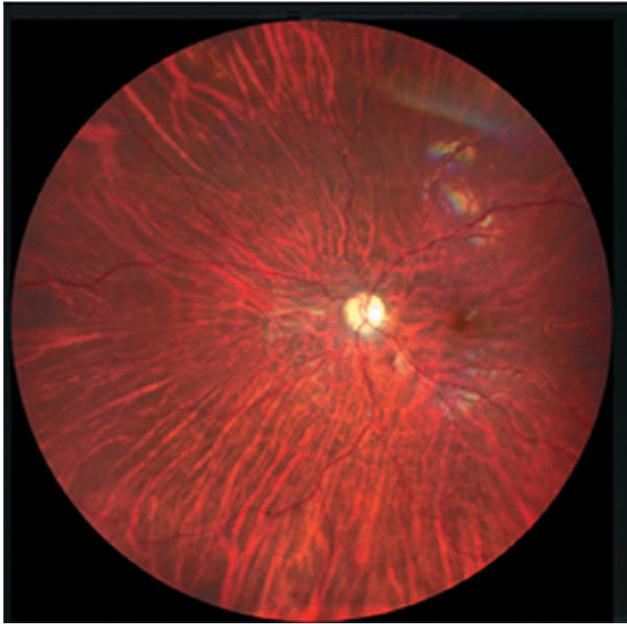
**Рис. 2.** Фотография глазного дна при повторной госпитализации (пациент 1). а – центральная область сетчатки: OU – диски зрительного нерва деколорированы, проминируют, границы ступшеваны; артерии сужены; вены расширены, полнокровны; по ходу вен – «полосы сопровождения», экстравазаты; б – периферия сетчатки: OU – артерии сужены; вены расширены, полнокровны; по ходу вен – «полосы сопровождения», экстравазаты

**Fig. 2.** Fundus photo at re-admission (patient 1). а – central retina: OU – the optic disc is decolorated, prominence, boundaries are blurred; arteries are narrowed; veins are dilated, full of blood; along the veins – «escort lanes», extravasates; б – periphery of the retina: OU – arteries are narrowed; veins are dilated, full of blood; along the veins – «escort lanes», extravasates



**Рис. 3.** Оптическая когерентная томография (пациент 2). OU – диски зрительных нервов – утолщение слоя нервных волокон. OD – высота нейроэпителия и слоя ганглиозных клеток в пределах нормы, без явной очаговой патологии, OS – пограничное истончение нейроэпителия парафовеально, участок пограничного истончения слоя ганглиозных клеток.

**Fig. 3.** OCT (patient 2). OU – the optic disc thickening of the layer of nerve fibers. OD – the height of the neuroepithelium and the ganglion cell layer is within normal limits, without obvious focal pathology, OS – borderline thinning of the neuroepithelium parafoveally, area of borderline thinning of the ganglion cell layer



**Рис. 4.** Фотография глазного дна при повторной госпитализации (пациент 2). ОУ – диски зрительных нервов деколорированы, проминируют, границы ступшеваны; артерии сужены; вены расширены, полнокровны; по ходу вен – «полосы сопровождения», экстравазаты

**Fig. 4.** Fundus photo at re-admission (patient 2). OU – the optic disc is decolorated, prominence, the boundaries are blurred; arteries are narrowed; veins are dilated, full of blood; along the veins – «escort lanes», extravasates

вены расширены, полнокровны; по ходу вен – «полосы сопровождения», экстравазаты.

Офтальмоскопия при повторной госпитализации: ОУ: ДЗН деколорирован, проминирует, границы ступшеваны; артерии сужены; вены расширены, полнокровны; по ходу вен – «полосы сопровождения», экстравазаты (рис. 4).

Выставлен диагноз: ОУ – неврит зрительного нерва. Пациенту была проведена ретробульбарная катетеризация с курсом консервативного лечения неврита зрительного нерва.

### РЕЗУЛЬТАТЫ

После проведенного офтальмологического исследования и проведения ретробульбарной катетеризации с курсом консервативного лечения неврита, оба пациента были выписаны с положительной динамикой.

### ОБСУЖДЕНИЕ

Неврит зрительного нерва – заболевание, которое широко распространено среди детского населения [2]. Проявляется он следующими признаками:

стремительное снижение зрения, светобоязнь, слезотечение. Заболеваемость им значительно увеличилась после пандемии новой коронавирусной инфекции. В результате неэффективного лечения данной патологии дети становятся инвалидами по зрению [9]. Именно поэтому перед офтальмологами стоит важная задача – разработка способов эффективной и своевременной диагностики и лечения неврита зрительного нерва у пациентов детского возраста.

Конечно, учитывая незначительную положительную динамику, необходимо исключить у пациентов дебют оптической нейропатии Лебера, а также рассеянного склероза, так как именно данная патология первично проявляется в виде неврита зрительного нерва [1]. В данном случае новая коронавирусная инфекция могла спровоцировать начало рассеянного склероза.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, неврит зрительного нерва – крайне тяжелая патология. Неосложненное течение раннего послеоперационного периода, несмотря на тяжесть исходного состояния зрительного нерва детей, внушает оптимизм. Естественно, о стабильности достигнутого нами эффекта говорить преждевременно, но очевидно, что наши пациенты уже сейчас имеют совершенно другой уровень качества жизни.

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Гусева М.Р., Бойко А.Н., Бойко А.Н. Прогностические и иммуногенетические особенности оптического неврита у детей с рассеянным склерозом. Российская педиатрическая офтальмология. 2012;7(1): 10–14. [Guseva MR, Boiko SYu, Boiko AN. The prognostic and immunogenetic features of optic neuritis in the children presenting with disseminated sclerosis. Russian Pediatric Ophthalmology. 2012;7(1): 10–14. (In Russ.)] doi: 10.17816/rpoj37420
2. Неврология: национальное руководство: в 2 томах. Том 2. Под редакцией Е.И. Гусева, А.Н. Коновалова, В.И. Скворцова. 2 издание, переработанное и дополненное. М.: Издательство «ГЭОТАР-Медиа»; 2019: 122–134. [Nevrologiya: natsional'noe rukovodstvo: v 2-kh tomakh. Tom 2. Pod redaktsiei E.I. Guseva, A.N. Konovalova, V.I. Skvortsova. 2 izdanie, pererabotannoe i dopolnennoe. M.: Izdatel'stvo «GEOTAR-Media»; 2019: 122–134. (In Russ.)]
3. Немкова С.А. Неврологические аспекты последствий COVID-19 у детей. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2022;122(4): 23–30. [Nemkova SA. Neurological aspects of the consequences of COVID-19 in children. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2022;122(4): 23–30. (In Russ.)] doi: 10.17116/jnevro202212204123
4. Особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), у детей. Методические рекомендации, версия 2. Министерство здравоохранения РФ, 2020. [Features of clinical manifestations and treatment of the disease caused by

- a new coronavirus infection (COVID-19) in children. Guidelines, version 2. Ministerstvo zdravoohraneniya RF, 2020. (In Russ.)]
5. Zimmermann P, Pittet LF, Curtis N. How common is long COVID in children and adolescents? The Pediatric Infectious Disease Journal. 2021;40(12): 482. doi: 10.1097/INF.0000000000003328
  6. Wang C, Horby PW, Hayden FG, Gao GF. A novel coronavirus outbreak of global health concern. Lancet. 2020;395(10223): 470–473. doi: 10.1016/S0140-6736
  7. Иойлева Е.Э., Сафоненко А.Ю., Отырба А.О., Лобан Э.С. Результат лечения отека зрительного нерва после COVID-19. Офтальмология. 2023;20(2): 347–351. [Ioileva EE, Safonenko AYu, Otyrba AO, Loban ES. The Result of the Treatment of Optic Nerve Edema after COVID-19. 2023;20(2): 347–351. (In Russ.)] doi: 10.18008/1816-5095-2023-2-347-351
  8. Zhou S, Jones-Lopez EC, Soneji DJ, Azevedo CJ, Patel VR. Myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated optic neuritis and myelitis in COVID-19. Journal of Neuro-Ophthalmology. 2020;40(3): 398–402. doi: 10.1097/WNO.0000000000001049 31
  9. Трубилин В.Н., Полунина Е.Г., Куренков В.В., Анджелова Д.В., Казарян Э.Э., Маркова Е.Ю., Чиненова К.В., Евстигнеева Ю.В. Влияние пандемии COVID-19 на офтальмологическую практику. Исторические аспекты и клинические примеры. Офтальмология. 2021;18(2): 181–187. [Trubilin VN, Polunina EG, Kurenkov VV, Andzhelova DV, Kazaryan EE, Markova EYu, Chinenova KV, Evstigneeva YuV. Impact of the COVID-19 Pandemic on Ophthalmic Practice. Historical Aspects and Clinical Examples. Ophthalmology in Russia. 2021;18(2): 181–187. (In Russ.)] doi: 10.18008/1816-5095-2021-2-181-187
  10. De Ruijter NS, Kramer G, Gons RAR, Hengstman GD. Neuromyelitis optica spectrum disorder after presumed coronavirus (COVID-19) infection: A case report. Multiple Sclerosis and Related Disorders. 2020;46: 102474. doi: 10.1016/j.msard.2020.102474
  11. Preenie de S Senanayake, Drazba J, Shadrach K. Angiotensin II and its receptor subtypes in the human retina. Invest Ophthalmol. Visual Sci. 2007;48: 3301–3311. doi: 10.1167/iovs.06-1024
  12. Holappa M, Vapaatalo H, Vaajanen A. Many faces of renin-angiotensin system – focus on eye. Open Ophthalmol J. 2017;11(1): 122–142. doi: 10.2174/187436410171 10101
  13. Gugliandolo A, Chiricosta L, Calcaterra V, Biasin M, Cappelletti G, Carelli S, et al. SARS-CoV-2 infected pediatric cerebral cortical neurons: transcriptomic analysis and potential role of toll-like receptors in pathogenesis. Int J Mol Sci. 2021;22: 8059.
  14. Labò N, Ohnuki H, Tosato G. Vasculopathy and coagulopathy associated with SARS-CoV-2 infection. Cells. 2020;9:1583.
  15. Romero-Sanchez CM, Diaz-Maroto I, Fernandez-Diaz E. Neurologic manifestations in hospitalized patients with COVID-19. Neurology. 2020;95(8): 1060. doi: 10.1212/WNL.0000000000009937
  16. Azab MA, Hasaneen SF, Hanifa H, Azzam AY. Optic neuritis post-COVID-19 infection. A case report with meta-analysis. Interdiscip Neurosurg. 2021 Dec;26: 101320. doi: 10.1016/j.inat.2021.101320
- Информация об авторах**  
**Елена Юрьевна Маркова**, д.м.н., профессор, заведующая отделом микрохирургии и функциональной реабилитации глаза у детей, markova\_ej@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4981-0755>  
**Джанета Якубовна Наврузалиева**, врач-ординатор 1 года обучения, ndzhaneta99@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0001-1667-6115>  
**Анастасия Евгеньевна Никитина**, врач-ординатор 2 года обучения, anastasianik2403@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-0925-3146>  
**Татьяна Витальевна Беликова**, к.м.н., заместитель главного врача по контролю качества и организационно-методической работе, vmp@mntk.ru, <https://orcid.org/0009-0001-0283-9809>  
**Наталья Александровна Гаврилова**, д.м.н., заведующая кафедрой ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, n.gavrilova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6105-1632>  
**Наталья Александровна Гусева**, к.м.н., доцент ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, gus.nat@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5659-7382>
- Information about the authors**  
**Elena Yu. Markova**, Doctor of Science in Medicine, Professor, Head of Department, markova\_ej@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4981-0755>  
**Dzhaneta Ya. Navruzaliev**, Clinical Resident, ndzhaneta99@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0001-1667-6115>  
**Anastasia E. Nikitina**, Clinical Resident, anastasianik2403@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-0925-3146>  
**Tatyana V. Belikova**, PhD in Medicine, Deputy Chief Physician for Office Work and Organizational and Methodological Work, vmp@mntk.ru, <https://orcid.org/0009-0001-0283-9809>  
**Natalya A. Gavrilova**, Doctor of Science in Medicine, Professor, Chief of Department, n.gavrilova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6105-1632>  
**Nataliya A. Guseva**, PhD in Medicine, Associate Professor, gus.nat@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5659-7382>
- Вклад авторов в работу:**  
**Е.Ю. Маркова:** существенный вклад в концепцию и дизайн, редактирование, сбор, анализ материала, написание текста, редактирование, окончательное утверждение версии, подлежащей публикации.  
**Д.Я. Наврузалиева:** существенный вклад в концепцию и дизайн, редактирование, сбор, анализ материала, написание текста.  
**А.Е. Никитина:** существенный вклад в концепцию и дизайн, редактирование, сбор, анализ материала, написание текста.  
**Т.В. Беликова:** существенный вклад в концепцию и дизайн, редактирование, сбор, анализ материала, написание текста.  
**Н.А. Гаврилова:** существенный вклад в концепцию и дизайн, редактирование, сбор, анализ материала, написание текста.  
**Н.А. Гусева:** существенный вклад в концепцию и дизайн, редактирование, сбор, анализ материала, написание текста.
- Author's contribution:**  
**E.Yu. Markova:** 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.

**Dz.Ya. Navruzalieva:** significant contribution to the concept and design of the work, collection, analysis and processing of material, writing.

**A.E. Nikitina:** significant contribution to the concept and design of the work, collection, analysis and processing of material, writing.

**T.V. Belikova:** significant contribution to the concept and design of the work, collection, analysis and processing of material, writing.

**N.A. Gavrilova:** significant contribution to the concept and design of the work, collection, analysis and processing of material, writing.

**N.A. Guseva:** significant contribution to the concept and design of the work, 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 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 not for-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: 10.07.2024*

*Переработана: 29.09.2024*

*Принята к печати: 25.10.2024*

*Originally received: 10.07.2024*

*Final revision: 29.09.2024*

*Accepted: 25.10.2024*

Клинический случай

УДК 617.735

DOI: <https://doi.org/10.25276/2307-6658-2024-4-45-51>

## Диагностика хороидеремии

Е.Э. Иойлева, О.Б. Клепинина, А.А. Засыпкина

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

### РЕФЕРАТ

Хороидеремия является X-сцепленной наследственной хориоретинальной дегенерацией, вызванной мутациями в гене *CHM*. Заболевание характеризуется медленным прогрессирующим течением и проявляется симптоматически в первом десятилетии жизни развитием никталопии с последующим ухудшением зрительных функций вплоть до полной слепоты.

**Цель.** Представить клинический случай пациента с хороидеремией, повторно обследованного через длительный промежуток времени (35 лет). **Материал и методы.** Пациент А. наблюдается с жалобами на прогрессирующее ухудшение зрения, выпадения в поле зрения в течение 35 лет. При осмотре максимальная корригированная острота зрения (МКОЗ) OD составила 0,1 н/к; МКОЗ на OS = 0,05. Внутриглазное давление: OU – 16 мм рт.ст. Проведено комплексное диагностическое обследование, включающее стандартные и специальные методы диагностики. **Результаты.** По данным оптической когерентной томографии с модулем улучшенной глубины изо-

бражения (ОКТ-EDI), в макулярной зоне наблюдались потеря наружных ретинальных слоев, отсутствие слоя пигментного эпителия сетчатки, атрофия и склерозирование хориоидеи. На снимках флуоресцентной ангиографии глаза отмечался центральный остаточный островок сохранного пигментного эпителия с зубчатыми (фестончатыми) краями, по данным лазерной спекл-флоуграфии – практически полное отсутствие относительной скорости кровотока. В результате использования мультимодального подхода к диагностике, с учетом жалоб и анамнеза пациента, был выставлен клинический диагноз: OU – хороидеремия. Рекомендовано наблюдение в динамике. Курсы консервативного лечения. **Выводы.** С применением мультимодального подхода всесторонне описаны морфофункциональные признаки клинической картины заболевания, подтверждающие неблагоприятный характер течения хороидеремии и необходимость регулярного обследования пациентов.

**Ключевые слова:** хороидеремия, наследственные заболевания хориоидеи, оптическая когерентная томография, лазерная спекл-флоуграфия

**Для цитирования:** Иойлева Е.Э., Клепинина О.Б., Засыпкина А.А. Диагностика хороидеремии. Российская детская офтальмология. 2024;4(50): 45–51. DOI: <https://doi.org/10.25276/2307-6658-2024-4-45-51>

**Автор, ответственный за переписку:** Арина Александровна Засыпкина, [arina.zasypkina@mail.ru](mailto:arina.zasypkina@mail.ru)

### ABSTRACT

Clinical case

#### Diagnosis of choroideremia

E.E. Ioileva, O.B. Klepinina, A.A. Zasypkina

S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Moscow, Russian Federation

Choroideremia is an X-linked hereditary chorioretinal degeneration caused by mutations in the *CHM* gene. The disease is characterized by a slow progressive course and manifests symptomatically in the first decade of life with the development of nyctalopia followed by deterioration of visual functions up to complete blindness. **Objective.** To present a clinical case of a patient with choroideremia, re-examined after a long period of time (35 years). **Material and methods.** Patient A. has been observed with complaints of progressive deterioration of vision, loss in the visual field for 35 years. On examination, the best corrected visual acuity (BCVA) OD was 0.1 n/c; BCVA on OS =

0.05. Intraocular pressure: OU – 16 mm Hg. A comprehensive diagnostic examination was performed, including standard and special diagnostic methods. Results. According to optical coherence tomography with an enhanced depth imaging module (EDI-OCT), loss of the outer retinal layers, absence of the retinal pigment epithelium layer, atrophy and sclerosis of the choroid were observed in the macular zone. Fluorescein angiography images of the eye showed a central residual island of preserved pigment epithelium with serrated (scalloped) edges, according to laser speckle flowgraphy there was almost complete absence of relative blood flow velocity. As a result of using a multimodal

approach to diagnostics, taking into account the patient's complaints and anamnesis, the following diagnosis was made: OU Choroideremia. Dynamic observation is recommended. Conservative treatment courses. **Conclusions.** Using a multimodal approach, morpho-functional signs of the clinical picture of the

disease were comprehensively described, confirming the unfavorable nature of the course of choroideremia and the need for regular examination of patients.

**Key words:** *choroideremia, hereditary diseases of the choroid, optical coherence tomography, laser speckle flowgraphy*

**For citation:** Ioileva E.E., Klepinina O.B., Zasyapkina A.A. Diagnosis of choroideremia. *Rossiyskaya detskaya oftalmologiya*. 2024;4(50): 45–51.

DOI: <https://doi.org/10.25276/2307-6658-2024-4-45-51>

**Corresponding author:** Arina A. Zasyapkina, [arina.zasyapkina@mail.ru](mailto:arina.zasyapkina@mail.ru)

## АКТУАЛЬНОСТЬ

Хороидеремия является X-сцепленной наследственной хориоретинальной дегенерацией, вызванной мутациями в гене *CHM*, расположенном в локусе q21.2 X-хромосомы, кодирующем повсеместно экспрессируемый Rab Escort белок 1 (REP1) [1, 2]. Течение заболевания характеризуется медленно прогрессирующей дистрофией клеток пигментного эпителия сетчатки (ПЭС), дегенерацией фоторецепторов с последующим истончением и атрофией хориокапилляров, а затем и поражением крупных сосудов хориоидеи.

По данным литературы, распространенность хороидеремии составляет от 1 на 50 000 до 1 на 100 000 человек. В связи с рецессивным X-сцепленным типом наследования заболевание развивается преимущественно у лиц мужского пола, в то время как женщины, как правило, являются бессимптомными носителями гена [3].

Данная патология манифестирует в первой декаде жизни нарушением сумеречного зрения (никталопии), прогрессируя в подростковом возрасте выраженным сужением периферического поля зрения. В результате у мужчин зрелого возраста (к 40 годам) острота зрения может сохраняться высокой, в то время как периферическое поле зрения уже значительно сужено. Впоследствии, к 50–70 годам по мере макулярной дегенерации хориоретинального комплекса наблюдается снижение центрального и цветового зрения. У женщин – носителей мутации данного гена заболевание может протекать бессимптомно или в легкой форме с явлениями никталопии и периферическими дегенеративными изменениями ПЭС [4–8].

В настоящее время не существует доступных методов лечения данного заболевания. Однако разрабатываются таргетные генные препараты, механизм действия которых связан с заменой дефектного гена *CHM* на «здоровый», что в первую очередь направлено на остановку прогрессирования заболевания и улучшение функций сохранной сетчатки макулы [9–12].

Дифференциальная диагностика хороидеремии, как и других редких наследственных хориои-

дальных дистрофий, весьма затруднительна, что определяет необходимость проведения не только генетического тестирования, но и применения в диагностике мультимодального подхода с использованием современных высокоинформативных неинвазивных методов исследования [13–17]. В доступной литературе описаны единичные случаи данного заболевания, поэтому освещение данной проблемы является особенно актуальным.

## ЦЕЛЬ

Представить клинико-морфофункциональные результаты обследования пациента с хороидеремией с длительным временным интервалом – 35 лет (отсроченное наблюдение).

### Клиническое наблюдение

Данные из амбулаторной карты: в ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России (г. Москва) обратился пациент А. в возрасте 15 лет с жалобами на отсутствие сумеречного зрения, постепенное снижение остроты зрения обоих глаз.

Из анамнеза: постепенное ухудшение зрительных функций в течение года. Семейный анамнез не отягощен. Наследственные заболевания органа зрения у родственников отрицает. Из поликлиники по месту жительства пациент был направлен с предварительным диагнозом: миопия слабой степени, миопический астигматизм обоих глаз. Дополнительно данных не предоставлено.

При первичном обращении проведено стандартное офтальмологическое обследование (визометрия, тонометрия, периметрия на цвета, биомикроскопия, офтальмоскопия). Острота зрения (*vis*) правого глаза (OD) 0,2 без коррекции, со sph – 1,5 дптр, cyl – 0,5 дптр ax 3° = 0,5; *Vis* левого глаза (OS) 0,2 без коррекции, со sph – 1,5 дптр, cyl – 0,5 дптр ax 165° = 0,5.

Внутриглазное давление (ВГД): OD – 13 мм рт.ст., OS – 14 мм рт.ст.

По данным кинетической периметрии сужение границ поля зрения на цвета не выявлено. В поле зрения парацентральные скотомы.

Объективно офтальмологический статус обоих глаз (OU – oculus uterque): движения глаз в полном объеме. При биомикроскопии глаза спокойные, конъюнктивы бледно-розовая, роговица прозрачная, передняя камера средней глубины, радужка структурная, хрусталики прозрачные. Легкая деструкция стекловидного тела. При осмотре глазного дна: диск зрительного нерва (ДЗН) розовый, границы четкие. Артерии узкие. По ходу сосудов круглые светлые сухие очажки дистрофии. В макулярной зоне – перераспределение пигмента.

С целью уточнения клинического диагноза проведены дополнительные исследования: электроретинография, темновая адаптация по Рипаку при помощи адаптометра, исследование феномена Гайдингера на макулотестере.

По данным электроретинографии диагностирована начальная дистрофия наружных слоев сетчатки.

При исследовании темновой адаптации OD – 45 с (норма), OS – 3 мин (наблюдается увеличение времени). Феномен Гайдингера отрицательный (поражение пигментного эпителия сетчатки).

На основании данных офтальмоскопической картины и результатов диагностики выставлен заключительный диагноз: OU – пигментная абнотрофия сетчатки (белоточечное глазное дно). Миопия слабой степени. Миопический астигматизм.

В течение следующих 35 лет пациент периодически обращался к офтальмологу по месту жительства, проходил курсы консервативного лечения.

Проведенное генетическое исследование не подтвердило диагноз пигментной абнотрофии сетчатки.

В 49 лет после перенесенного COVID-19 и терапии глюкокортикостероидами пациент стал отмечать снижение остроты зрения, выпадения в поле зрения, «туман» перед глазами. С 2004 г. максимальная скорректированная острота зрения (МКОЗ) обоих глаз не превышала 0,2.

При настоящем обращении в 2024 г. в связи с развитием новых технологий и появлением современных неинвазивных методов обследования, для уточнения диагноза и определения дальнейшей тактики ведения данного пациента была проведена комплексная мультимодальная диагностика, включающая стандартные и специальные методы исследования. Стандартные методы включали визометрию с определением МКОЗ, кинетическую периметрию (ПНР-03), фоторегистрацию глазного дна на фундус камере ZEISS CLARUS 500, офтальмоскопию глазного дна с помощью бесконтактной линзы 78 дптр и контактной трехзеркальной линзы Гольдмана (Ocular Instrument, США). Специальные методы исследования проводились при помощи мультимодальной диагностической платформы Spectralis HRA+OCT (Heidelberg Engineering, Германия), позволяющей проводить современные

неинвазивные высокоинформативные методы исследования, взаимодополняющие друг друга: оптическую когерентную томографию с модулем улучшенной глубины изображения (ОКТ-EDI), аутофлуоресценцию и инфракрасный снимок глазного дна. Исследование хориоидального кровотока выполнялось с помощью лазерной спекл-флоуграфии (LSFG RetFlow) на приборе LSFG-NAVI (NIDEK, Япония). Оценивались значения MBR (Mean Blur Rate) – средняя степень размытости изображения/количественный показатель относительной скорости кровотока.

МКОЗ на OD пациента составила 0,1, некорригируемая (н/к); МКОЗ на OS 0,01 без коррекции, с sph –4,0 дптр, cyl –3,0 дптр ax 165 = 0,05. ВГД: OD – 16 мм рт.ст., OS – 16 мм рт.ст. Исследование поля зрения выявило центральные и парацентральные скотомы.

При офтальмоскопии обоих глаз (рис. 1) выявлено депигментированное, бледное глазное дно с неравномерным отложением пигмента на средней и крайней периферии. ДЗН деколорирован, границы четкие, артерии сужены, и их соотношение к венам составляло 1/3, выраженная атрофия и исчезновение хориокапилляров и средних хориоидальных сосудов, с частичным сохранением склерозированных крупных сосудов Галлера. Отмечалось выраженное «просвечивание» склеры.

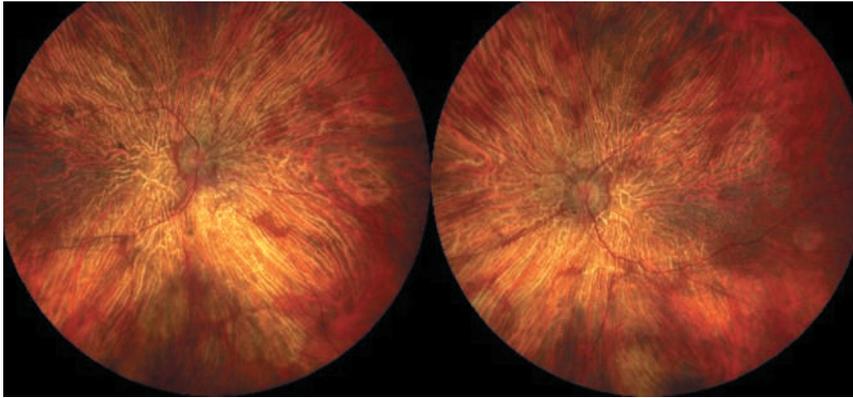
На инфракрасном изображении глазного дна определялось усиление рисунка парацентральных сосудов хориоидеи, а также «пятнистый» характер центральной зоны, обусловленный слабовыраженными пигментными изменениями (рис. 2).

Аутофлуоресценция глазного дна (рис. 3) выявила характерную для хориоидеремии картину в виде центрального остаточного островка сохраненного пигментного эпителия с зубчатыми (фестончатыми) краями. Четкое ограничение зон атрофии – отличительная особенность заболевания по сравнению с пигментным ретинитом. При этом области хориоидальной атрофии соответствовали областям потери полей зрения.

По данным ОКТ-EDI (рис. 4 а, б) на обоих глазах выявлена полная потеря наружных ретинальных слоев, отсутствие слоя ПЭС (эффект обратного затенения), полная атрофия и склерозирование хориоидеи с сохранением единичных склерозированных просветов крупных сосудов слоя Галлера. Над пораженными областями в слоях сетчатки визуализируются небольшие интратретинальные кисты (рис. 4 а) и наружные тубуляции (рис. 4 б). Хориосклеральная граница практически отсутствует.

При проведении лазерной спекл-флоуграфии относительная скорость кровотока была значительно снижена. Так, средние значения MBR на OD составили 4,8 (рис. 5 а), а на OS равны 5,6 (рис. 5 б).

В результате использования мультимодального подхода к диагностике, с учетом жалоб и анамнеза



**Рис. 1.** Цветная фотография глазного дна правого и левого глаза. Определяется депигментированное, бледное глазное дно с неравномерным отложением пигмента на средней и крайней периферии. Диск зрительного нерва деколорирован, границы четкие. Отмечается выраженная атрофия и исчезновение хориокапилляров и средних хориоидальных сосудов, «просвечивание» склеры

**Fig. 1.** Color photograph of the fundus of the right and left eye. A depigmented, pale fundus with uneven pigment deposition on the middle and extreme periphery is determined. Optic disc is decolorized, the borders are clear. Marked atrophy and disappearance of the choriocapillaries and middle choroidal vessels, «translucency» of the sclera are noted



**Рис. 2.** Инфракрасное изображение глазного дна правого и левого глаза. Определяется усиление рисунка парацентральных сосудов хориоидеи, а также «пятнистый» характер центральной зоны

**Fig. 2.** Infrared image of the fundus of the right and left eye. An increase in the pattern of paracentral vessels of the choroid is determined, as well as the «spotty» nature of the central zone



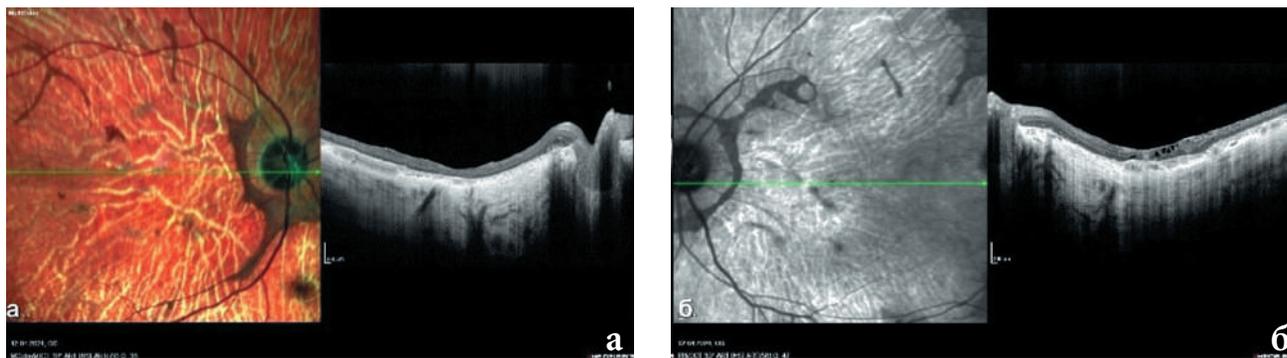
**Рис. 3.** Аутофлуоресценция глазного дна правого и левого глаза. Выявлена картина в виде центрального остаточного островка сохранного пигментного эпителия с зубчатыми (фестончатыми) краями

**Fig. 3.** Autofluorescence of the fundus of the right and left eye. A picture in the form of a central residual island of preserved pigment epithelium with serrated (scalloped) edges is revealed

пациента, был выставлен диагноз: OU – хороидеремия. Частичная атрофия зрительного нерва. Миопия средней степени. Сложный миопический астигматизм. Для уточнения диагноза пациент направлен в медико-генетический центр.

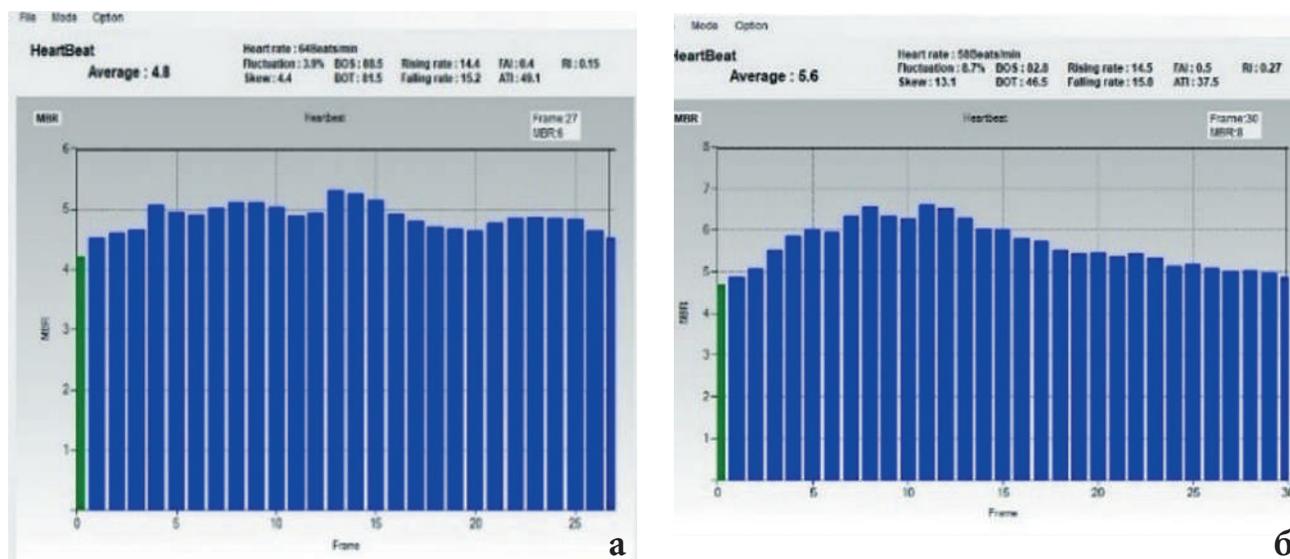
### ОБСУЖДЕНИЕ

Хороидеремию необходимо дифференцировать с другими наследственными хориоретинальными заболеваниями, в частности с пигментным ретинитом, атрофией Гирате, миопической дегенерацией сетчатки, дистрофией Биетти, синдромом Ашера 1-го типа и изменениями глазного дна при альбинизме. Диагноз хороидеремии можно предположить на основании характерных изменений глазного дна и семейного анамнеза и подтвердить прямым генетическим тестированием или иммунологическим исследованием с антителом против REP-1. Возможна



**Рис. 4.** Сканы ОКТ-ЕДИ правого и левого глаза. а – сканы ОКТ-ЕДИ левого глаза (срез через область предполагаемой фовеа). Над пораженными областями в слоях сетчатки визуализируются небольшие интравитреальные кисты; б – сканы ОКТ-ЕДИ правого глаза (срез через область предполагаемой фовеа). Над пораженными областями в слоях сетчатки визуализируются небольшие наружные тубулации

**Fig. 4.** OCT-EDI scans of the left of the right eye. а – OCT-EDI scans of the left eye (section through the area of the presumed fovea). Small intraretinal cysts are visualized in the retinal layers above the affected areas; б – OCT-EDI scans of the right eye (section through the area of the presumed fovea). Small external tubulations are visualized in the retinal layers above the affected areas



**Рис. 5.** Лазерная спекл-флоуграфия правого и левого глаза с измерением средней MBR (относительная скорость кровотока). а – лазерная спекл-флоуграфия правого глаза с измерением средней MBR (относительная скорость кровотока). Средние значения MBR на OD составили 4,8; б – лазерная спекл-флоуграфия левого глаза с измерением средней MBR (относительная скорость кровотока) средние значения MBR на OS равны 5,6

**Fig. 5.** Laser speckle flowgraphy of the right and left eye with measurement of the mean MBR (relative blood velocity). а – laser speckle flowgraphy of the right eye. The mean MBR values at OD were 4.8; б – laser speckle flowgraphy of the left eye with measurement of the average MBR (relative blood velocity) average MBR values on OS are 5.6

и пренатальная диагностика заболевания методом полимеразной цепной реакции. Доступного специфического лечения в настоящий момент не разработано. Пациентам рекомендуется проведение регулярных обследований у офтальмолога, соблюдение

диеты, богатой овощами и фруктами, прием витаминных комплексов с лютеином и проведение курсов консервативного лечения, для обеспечения максимально высокого качества жизни назначается коррекция сопутствующих аномалий рефракции [18].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В связи с низкой распространенностью в популяции, медленным прогрессирующим снижением зрительных функций представляется важным наблюдение за пациентами с данным наследственным заболеванием. В представленном клиническом случае пациент с хориоидеремией был обследован с длительным временным интервалом (35 лет), наглядно продемонстрирована динамика заболевания и необходимость применения мультимодального подхода с целью дифференциальной диагностики редких наследственных хориоидеальных дистрофий. Необходимость медико-генетического консультирования, регулярного обследования пациентов на предмет изменений зрительных функций, состояния сетчатки и хориоидеи позволяет поставить правильный диагноз и определить функциональный зрительный прогноз.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Cremers FP, Sankila EM, Brunsmann F, Jay M, Jay B, Wright A, Pinckers AJ, Schwartz M, Van De Pol DJ, Wieringa B. Deletions in patients with classical choroideremia vary in size from 45 kb to several megabases. *Am J Hum Genet.* 1990;47: 622–628.
2. Pennesi ME, Birch DG, Duncan JL, Bennett J, Girach A. Choroideremia: Retinal Degeneration with an Unmet Need. *Retina.* 2019 Nov;39(11): 2059–2069. doi: 10.1097/IAE.0000000000002553
3. Khan KN, Islam F, Moore AT, Michaelides M. Clinical and Genetic Features of Choroideremia in Childhood. *Ophthalmology.* 2016;123(10): 2158–2165.
4. Heon E, Alabduljalil T, Iii DB, et al. Visual Function and Central Retinal Structure in Choroideremia. *Investigative ophthalmology & visual science.* 2016;57(9): 377–387.
5. Coussa RG, Kim J, Traboulsi EI. Choroideremia: effect of age on visual acuity in patients and female carriers. *Ophthalmic genetics.* 2012;33(2): 66–73.
6. Jolly JK, Groppe M, Birks J, Downes SM, MacLaren RE. Functional Defects in Color Vision in Patients with Choroideremia. *American journal of ophthalmology.* 2015;160(4): 822–831.e823.
7. Dugel PU, Zimmer CN, Shahidi AM. A case study of choroideremia carrier – Use of multi-spectral imaging in highlighting clinical features. *Am J Ophthalmol Case Rep.* 2016;2: 18–22. doi: 10.1016/j.ajoc.2016.04.003
8. Jauregui R, Park KS, Tanaka AJ, et al. Spectrum of disease severity and phenotype in choroideremia carriers. *American journal of ophthalmology.* 2019 Nov;207: 77–86.
9. Xue K, Jolly JK, Barnard AR, Rudenko A, Salvetti AP, Patrício MI, Edwards TL, Groppe M, Orlans HO, Tolmachova T, et al. Beneficial effects on vision in patients undergoing retinal gene therapy for choroideremia. *Nat Med.* 2018;24: 1507–1512.
10. Xue K, Groppe M, Salvetti AP, MacLaren RE. Technique of retinal gene therapy: Delivery of viral vector into the subretinal space. *Eye.* 2017;31: 1308–1316.
11. Patrício MI, Barnard AR, Orlans HO, McClements ME, MacLaren RE. Inclusion of the Woodchuck Hepatitis Virus Posttranscriptional Regulatory Element Enhances AAV2-Driven Transduction of Mouse and Human Retina. *Mol Ther Nucleic Acids.* 2017;6: 198–208.
12. Fry LE, Patrício MI, Williams J, Aylward JW, Hewitt H, Clouston P, Xue K, Barnard AR, MacLaren RE. Association of Messenger RNA Level with Phenotype in Patients with Choroideremia. *JAMA Ophthalmol.* 2020;138: 128–135.
13. Хзарджан Ю.Ю., Балалина М.А., Балалин А.С., Мелихова И.А. Клинический случай хориоидеремии. *Современные технологии в офтальмологии.* 2023;1: 160–161. [Khazardzhan YuYu, Balalina MA, Balalin AS, Melikhova IA. Clinical case of choroideremia. *Modern technologies in ophthalmology.* 2023;1: 160–161. (In Russ.)] doi: 10.25276/2312-4911-2023-1-160-166
14. Сафоненко А.Ю., Иойлева Е.Э., Гаврилова Н.А. Результаты исследования параметров диска зрительного нерва и перипапиллярной сетчатки методом спектральной оптической когерентной томографии с функцией ангиографии у лиц старшей возрастной группы. *Саратовский научно-медицинский журнал.* 2020;1: 265–268. [Safonenko AYU, Ioileva EE, Gavrilova NA. Results of a study of the parameters of the optic nerve head and peripapillary retina using spectral optical coherence tomography with angiography function of the streets of the older age group. *Saratov scientific and medical journal.* 2020;1: 265–268. (In Russ.)]
15. Клепинина О.Б., Володин П.Л., Колесник А.И. Мультимодальный подход в диагностике и оценке эффективности лечения полипоидной хориоидальной васкулопатии (клинический случай). *Современные технологии в офтальмологии.* 2020;4: 351–351. [Klepinina OB, Volodin PL, Kolesnik AI. Multimodal approach in diagnosing and assessing the effectiveness of treatment of polypoidal choroidal vasculopathy (clinical case). *Modern technologies in ophthalmology.* 2020;4: 351–351. (In Russ.)] doi: 10.25276/2312-4911-2020-4-348-349
16. Дога А.В., Клепинина О.Б., Педанова Е.К., Мушкова И.А. Дифференциально-диагностические ОКТ – критерии острой и хронической форм центральной серозной хориоретинопатии. *Вестник офтальмологии.* 2017;6: 10–15. [Doga AV, Klepinina OB, Pedanova EK, Mushkova IA. Differential diagnostic OCT – criteria for acute and chronic forms of central serous chorioretinopathy. *Bulletin of Ophthalmology.* 2017;6: 10–15. (In Russ.)] doi: 10.17116/oftalma2017133610-15
17. Дога А.В., Качалина Г.Ф., Клепинина О.Б. Центральная серозная хориоретинопатия: современные аспекты диагностики и лечения. М.: Офтальмология; 2017. [Doga AV, Kachalina GF, Klepinina OB. Tsentral'naya seroznaya khorioretinopatiya: sovremennyye aspekty diagnostiki i lecheniya. M.: Oftal'mologiya; 2017. (In Russ.)]
18. Cehajic Kapetanovic J, Barnard AR, MacLaren RE. Molecular Therapies for Choroideremia. *Genes (Basel).* 2019;10(10): 738. doi: 10.3390/genes10100738

### Информация об авторах

**Елена Эдуардовна Иойлева**, профессор, д.м.н., ученый секретарь ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, профессор кафедры глазных болезней Института непрерывного профессионального образования ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза»

им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, nauka@mntk.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5943-2463>

**Ольга Борисовна Клепинина**, к.м.н., научный сотрудник отдела лазерной хирургии сетчатки ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, olya-klepinina@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4348-3973>

**Арина Александровна Засыпкина**, ординатор ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, arina.zasypkina@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8768-1950>

#### Information about the authors

**Elena E. Ioyleva**, Doctor of Science in Medicine, Professor; Scientific Secretary, nauka@mntk.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5943-2463>

**Olga B. Klepinina**, PhD in Medicine, Researcher, Ophthalmologist, olya-klepinina@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4348-3973>

**Arina A. Zasypkina**, Clinical Resident, arina.zasypkina@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8768-1950>

#### Вклад авторов в работу:

**Е.Э. Иойлева:** разработка концепции и дизайна работы, ведение и лечение пациента, анализ и интерпретация данных.

**О.Б. Клепинина:** существенный вклад в концепцию и дизайн работы, проведение диагностических исследований; финальная подготовка статьи к публикации.

**А.А. Засыпкина:** сбор, анализ и интерпретация данных, написание статьи.

#### Author's contribution:

**E.E. Yoileva:** development of the concept and design of the work, management and treatment of the patient, analysis and interpretation of data.

**O.B. Klepinina:** significant contribution to the concept and design of the work, conducting diagnostic studies; final preparation of the article for publication.

**A.A. Zasypkina:** collection, analysis and interpretation of data, writing 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.

**Информированное согласие на публикацию:** Авторы получили письменное согласие пациента на публикацию медицинских данных и фотографий.

**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.

**Informed consent for publication:** The authors obtained written consent from the patient for the publication of medical data and photographs.

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

*Поступила: 17.07.2024*

*Переработана: 29.09.2024*

*Принята к печати: 25.10.2024*

*Originally received: 17.07.2024*

*Final revision: 29.09.2024*

*Accepted: 25.10.2024*

Обзор

УДК 617.753.1

DOI: <https://doi.org/10.25276/2307-6658-2024-4-52-60>

## История развития лазерных технологий в коррекции аметропий: от идей к технологиям

И.С. Малышев<sup>1, 2</sup>, Н.В. Майчук<sup>2, 3</sup>, Х.П. Тахчиди<sup>1</sup>, А.В. Тихов<sup>4</sup>, Н.Ш. Сархадов<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup>Федеральный центр офтальмологии и микрохирургии глаза «YourMed», Химки

<sup>3</sup>Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко Минздрав России,  
Воронеж

<sup>4</sup>Клиника лазерной микрохирургии глаза А. Тихова, Ярославль

### РЕФЕРАТ

История развития лазерных технологий насчитывает порядка 100 лет. Для практического использования лазерных систем в медицине исследователям потребовалось более полувека. Несмотря на общеизвестный факт о создании первого лазера на основе твердотельного источника излучения — рубина Меймана, сегодня с целью проведения субламеллярного кератомилеза подавляющее большинство рефракционных хирургов для перепрофилирования формы роговицы используют газовые эксимерные лазеры. Современные установки данного типа являются высокотехнологичными устройствами, однако имеют ряд недостатков. В связи с этим параллельно продолжают поиски и усовер-

шенствование альтернативных источников генерации УФ-излучения, к ним относятся твердотельные лазерные системы. Чтобы отследить тенденции технологического развития лазерной кераторефракционной хирургии, был проведен анализ литературы, посвященной истории этапов становления современных абляционных лазерных систем. Также были выполнены поиск и техническое сравнение доступных к применению в клинической практике твердотельных лазерных установок, выявление их преимуществ и недостатков по сравнению с эксимерными лазерными системами.

**Ключевые слова:** кераторефракционная хирургия, твердотельный лазер, эксимерный лазер, история развития, лазерная коррекция зрения, абляция, УФ-излучение

**Для цитирования:** Малышев И.С., Майчук Н.В., Тахчиди Х.П., Тихов А.В., Сархадов Н.Ш. История развития лазерных технологий в коррекции аметропий: от идей к технологиям. Российская детская офтальмология. 2024;5(50): 52–60.

DOI: <https://doi.org/10.25276/2307-6658-2024-4-52-60>

**Автор, ответственный за переписку:** Илья Сергеевич Малышев, [Malyshev\\_science@mail.ru](mailto:Malyshev_science@mail.ru)

### ABSTRACT

Original article

#### Development's history of laser technologies in the correction of ametropia: from ideas to technologies

I.S. Malyshev<sup>1, 2</sup>, N.V. Maychuk<sup>2, 3</sup>, Kh. P. Tahchidi<sup>1</sup>, A.V. Tihov<sup>4</sup>, N.Sh. Sarhadov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup>Federal Center for Ophthalmology and Eye Microsurgery «YourMed», Khimki, Russian Federation

<sup>3</sup>Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russian Federation

<sup>4</sup>A. Tikhov Laser Eye Microsurgery Clinic, Yaroslavl, Russian Federation

The history of the development of laser technologies goes back about 100 years. It took researchers more than half a century to practically use laser systems in medicine. Despite the well-known fact about the creation of the first laser based on a solid-state radiation source — Meiman ruby, today, in order to perform sublamellar keratomileusis, the vast majority

of refractive surgeons use gas excimer lasers to reshape the cornea. Modern installations of this type are high-tech devices, but have a number of disadvantages. In this regard, the search and improvement of alternative sources of UV radiation generation continues in parallel, these include solid-state laser systems. To track trends in the technological development of

laser keratorefractive surgery, an analysis of the literature devoted to the history of the stages of development of modern ablative laser systems was carried out. A search and technical comparison of solid-state laser systems available for use in clinical practice was also carried out, identifying their

advantages and disadvantages compared to excimer laser systems.

Key words: keratorefractive surgery, solid-state laser, excimer laser, history of development, laser vision correction, ablation, UV radiation

**For citation:** Malyshev I.S., Maychuk N.V., Tahchidi Kh.P., Tihov A.V., Sarhadov N.Sh. Development's history of laser technologies in the correction of ametropia: from ideas to technologies. *Rossiyskaya detskaya oftalmologiya*. 2024;4(50): 52–60.

DOI: <https://doi.org/10.25276/2307-6658-2024-4-52-60>

**Corresponding author:** Ilya S. Malyshev, [malyshev\\_science@mail.ru](mailto:malyshev_science@mail.ru)

## ВВЕДЕНИЕ

Технологии субламеллярной кератоабляции, подразумевающие перепрофилирование формы роговицы путем испарения части ее стромы после формирования роговичного клапана с помощью микрокератома или фемтосекундного лазера, являются наиболее распространенными методами лазерной коррекции зрения.

Абляционные технологии коррекции зрения основаны на эффекте фотодекомпозиции роговичной ткани, обусловленной воздействием ультрафиолетовых фотонов (ультрафиолетовое излучение). Наиболее распространенными в рефракционной хирургии оптическими квантовыми генераторами ультрафиолетового излучения являются эксимерные газовые системы.

Современные эксимерные лазерные установки характеризуются высокой скоростью кератоабляции, высококачественной системой слежения EyeTracker, предсказуемостью рефракционных результатов, имеют отработанные номограммы, эргономичны в использовании. Несмотря на несомненные положительные аспекты и свою популярность, данные лазерные установки имеют ряд недостатков, освещенных ниже.

Возможной альтернативой эксимерным лазерным системам могут быть твердотельные оптические квантовые генераторы, интерес к которым возобновился в последнее время как со стороны крупных компаний – производителей офтальмологического оборудования, так и со стороны практикующих офтальмохирургов.

В рамках проводимого анализа истории развития лазерных систем в кераторефракционной хирургии (КРХ) мы подтверждаем высказывание древнегреческого философа и историка афинского происхождения Ксенофонта: «История развивается по спирали».

## ЦЕЛЬ

Анализ литературы, посвященной истории этапов становления современных абляционных лазерных технологий, применяемых в рефракционной

хирургии, а также поиск и техническое сравнение доступных к применению в клинической практике твердотельных лазерных установок, выявление их преимуществ и недостатков по сравнению с эксимерными лазерными системами.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

*История создания лазера.* Развитие современных кераторефракционных технологий неразрывно связано с созданием оптического квантового генератора, или лазера (от англ. laser – акроним от Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation). Это устройство, преобразующее какой-либо вид энергии (световую, электрическую, тепловую, химическую энергию и т.п.) в энергию когерентного монохроматического, т.е. с постоянной длиной волны светового излучения.

Первые теоретические основы работы лазера были заложены Альбертом Эйнштейном в 1905 г. в статьях по квантовой теории фотоэффекта и теплоемкости. Он же дал определение «светового кванта» как наименьшей порции световой энергии, позднее названного «фотоном» (Гилберт Льюис, 1929). В 1917 г. А. Эйнштейном были опубликованы основы теории индуцированного (вынужденного) излучения. Согласно его гипотезе, атом или молекула под действием электромагнитного поля может переходить из одного энергетического состояния в другое, при этом излучая или поглощая кванты света.

От момента теоретических предположений о существовании лазерного излучения до его контролируемого генерирования и практического использования в медицине исследователям потребовалось более полувека [1].

Первую практическую реализацию научные изыскания А. Эйнштейна нашли в работе американца Чарльза Таунса, который впервые в 1954 г. продемонстрировал первый мазер (от англ. microwave amplification by stimulated emission of radiation – усиление микроволн с помощью вынужденного излучения) – двухуровневый квантовый генератор, излучающий когерентные волны в радиодиапазоне. В 1955 г. советские ученые Н.Г. Басов и А.М. Прохоров предложили использовать вынужденное излучение «актив-

ных» молекул аммиака в целях усиления и генерации электромагнитных колебаний СВЧ-диапазона, создав трехуровневую схему лазера, позволившую существенно повысить эффективность генерации [2].

Мазеры в то время имели два серьезных практических недостатка. Главная трудность состояла в том, что твердотельный мазер требовал для своей работы очень низких температур. Другая проблема заключалась в том, что в обычном мазере использовался огромный магнит весом около 2 т. Он был нужен, чтобы получить Зеемановские уровни (энергетические уровни атома или молекулы, которые появляются в результате расщепления спектральных линий в магнитном поле), требуемые для работы лазера [3].

В связи с описанными недостатками мазеров, в первой половине 1960 г. начался поиск наиболее эффективных материалов, позволяющих преодолеть вышеописанные проблемы. В первую очередь были изучены пары щелочных металлов, возбуждаемых оптическим излучением, а также инертные газы, возбуждаемые электрическим разрядом. Также Ирвин Видер опубликовал работу, в которой указал, что квантовая эффективность рубина (т.е. число фотонов люминесцентного излучения на каждый поглощенный фотон) была всего лишь около 1%. Несмотря на это, в 1960 г. Т.Х. Мейманом был создан первый в мире твердотельный лазер с использованием открытого резонатора, источником излучения которого являлся рубин Меймана. Ученый рассчитал и доказал, что практически каждый поглощенный «зеленый» фотон приводит к испусканию одного «красного» фотона. В декабре 1961 г. в США провели первую операцию на сетчатке с использованием рубинового лазера. После демонстрации первого работающего прибора последовало огромное число других независимых друг от друга исследований, направленных на создание лазеров с использованием активных сред из твердотельных материалов, газов и жидкостей [4].

*История развития современных эксимерных лазеров.* Эксимерный лазер – разновидность ультрафиолетового газового лазера, в котором активная среда, представленная в виде неустойчивого соединения ионов, в результате электрической накачки преобразуется в димеры, так называемые эксимеры, и при их диссоциации (распаде) формируется сильное ультрафиолетовое излучение.

Впервые в 1960 г. Фритсом Хоутермансом было выдвинуто первое предположение о возможности создания данного типа лазера.

Прародителем эксимерного лазера можно считать газодинамический углекислотный ( $\text{CO}_2$ ) лазер, который реализовали в 1966 г. В.К. Конюхов, О.М. Прохоров, Р. Кантровитц и др.  $\text{CO}_2$ -лазер – один из самых мощных лазеров, активной средой которого является газообразная смесь углекислого газа ( $\text{CO}_2$ ), азота ( $\text{N}_2$ ), гелия (He), излучающий в инфракрасном диапазоне, с длиной волны от 9,4 до 10,6 мкм.

В конце 1960-х гг. в работах S. Fine (1968), R.R. Peabody (1970), R.J. Borland (1971), L.T. Gallaqher (1975) были опубликованы единичные упоминания воздействия лазерного излучения  $\text{CO}_2$ -лазера на роговицу. Ими отмечено стойкое изменение рефракции роговицы в результате воздействия  $\text{CO}_2$ -лазера. Увеличение мощности излучения, по данным R.R. Peabody (1970), D. McKeen (1970) и R.J. Borland (1971), приводило к повреждению стромы роговицы, радужки и хрусталика [5–7]. Эти экспериментальные данные позволили установить безопасные для роговицы уровни энергии [8, 9]. С помощью данных систем была разработана первая технология лазерной коррекции зрения – лазерная термокератопластика. Благодаря воздействию лазерного излучения на переднюю поверхность роговицы изменялся радиус ее кривизны и, как следствие, рефракция. Технология развивалась параллельно с техническим развитием лазерной техники как продолжение используемой ранее термокератопластики по технологии С.Н. Фёдорова [6, 10].

Спустя почти 10 лет, в 1970 г., идея эксимерного лазера получила практическую реализацию в Физическом институте им. П.Н. Лебедева АН СССР благодаря Н.Г. Басову в виде эксимерного лазера на жидком ксеноне (длина волны 176 нм) с накачкой электронным пучком [11].

В 1976 г. отечественными учеными А.М. Ражевским и соавт. были опубликованы результаты работы, в ходе которой был разработан эксимерный ArF-лазер с длиной волны 193 нм, который является основным эксимерным лазером в современной офтальмологической практике, использующимся для коррекции аномалий рефракции [12].

В 1981 г. Rangaswamy Srinivasan обнаружил, что эксимерный лазер можно использовать для травления рисунков на полимерах. Taboado в том же году описал реакцию эпителия роговицы кролика и образование углублений на ней после воздействия излучения эксимерного лазера с длиной волны 248 и 193 нм.

В 1983 г. проведены первые экспериментальные работы по применению эксимерного лазера для абликации роговицы [13].

Первые клинические исследования использования ультрафиолетового эксимерного лазера для субламеллярной кератоабликации с целью уменьшения кривизны роговицы были выполнены в Новосибирске. В.В. Лантух, заведующий кафедрой офтальмологии Новосибирского государственного медицинского института, в соавторстве с учеными института лазерной физики СО РАН В.П. Чеботаевым и А.М. Ражевским в 1986 г. провели экспериментальную операцию, целью которой являлась коррекция близорукости высокой степени. Трепаном диаметром 5,0 мм была проведена круговая резекция роговицы, и скальпелем срезан роговичный клапан с перешейком на

12 часах, а затем выполнена абляция на ультрафиолетовом эксимерном лазере с длиной волны 248 нм.

27 мая 1988 г. с помощью первой отечественной эксимерлазерной установки «Профиль-200», допущенной для использования в клинической практике, была проведена фоторефрактивная кератэктомия (ФРК) у пациента с высокой близорукостью [14]. После данного события началось активное внедрение в клиническую практику процедуры ЛАЗИК. Лазеры конца XX в. имели достаточно высокую плотность энергии в пучке, что приводило к высокому повреждающему действию роговицы и, соответственно, к значительному риску развития послеоперационных осложнений регенеративного характера при больших объемах абляции, неминуемо выполняемых при поверхностных операциях [15].

С момента создания первого эксимерного лазера было проведено множество исследований и доработок установок, целью которых было отработать безопасные и эффективные параметры энергии, частоты генерации импульсов, были разработаны различные принципы слежения за произвольными движениями глаз. Однако доступные в 1990-х гг. лазерные системы имели ряд недостатков. Они были ограничены размером зоны абляции и формировали простые сферические или сфероцилиндрические поверхности.

Параллельно с поиском оптимальных параметров лазерного излучения, проводились разработки в области способов доставки сгенерированного лазерного излучения к поверхности роговицы. Выделяют три основных типа: полноапертурная, полусканирующая и сканирующая.

В полноапертурных установках для абляции использовался максимальный диаметр луча, а зона воздействия определялась диаметром используемой диафрагмы или абляционной маской формирующей системы. Основными преимуществами данных лазеров являются короткое время проведения операции, невысокая частота следования импульсов, меньшая критичность к децентрации, отсутствие необходимости в следящей системе.

В 1986 г. в ГУ МНТК «МГ» была создана полноапертурная эксимерлазерная офтальмологическая установка «Профиль-100», которая в результате применения вращающихся масок-диафрагм, сменяющихся по определенному алгоритму с использованием мальтийского механизма, воздействовала сразу на всю необходимую зону роговицы для коррекции аметропий (Федоров С.Н., Семенов А.Д. с соавт., 1989). Технологической особенностью данной системы было то, что излучение лазера после прохождения через устройство для выравнивания его распределения по интенсивности (линзу и световод) направлялось в ячейку с газом (например, медицинская закись азота), в которой толщина слоя газа была минимальна в центре и возрастала к ее краям по параболиче-

скому закону. Таким образом, в зависимости от объема газа, через который проходило излучение, происходило его ослабление, и на выходе ячейки излучение приобретало гауссово распределение энергии (Алисов И.А., 2001).

Однако данный тип лазеров имеет ряд существенных недостатков, таких как: необходимость использования мощных источников лазерного излучения и в связи с этим больших габаритов установки; большое число оптических элементов в системе (повышенный риск деградации оптики); высокие требования к качеству излучения (необходимость дополнительной гомогенизации); невозможность коррекции иррегулярных поверхностей роговицы; большая ударная волна и нагрев роговичной поверхности в процессе операции (повышенный риск послеоперационных помутнений и неправильного астигматизма); трудоемкое и сложное сервисное обслуживание (значительные расходы по эксплуатации) (Machet J., 1999).

В следующем поколении установок «Профиль» – «Профиль-500», созданном в ГУ МНТК «МГ» совместно с Центром физического приборостроения института общей физики Российской академии наук им. академика А.М. Прохорова, формирование пучка с распределением Гаусса проводилось уже без промежуточного получения пучка с равномерным распределением (Семенов А.Д., 1994, Качалина Г.Ф., 2000). Изменение положения и ориентации цилиндрической линзы в формирующей системе установки «Профиль-500» давало возможность получать эллиптический пучок излучения на роговице с необходимыми расчетными параметрами при операциях по поводу коррекции миопического астигматизма. При этом формируемая асферическая поверхность не имела перепадов, ступенек и переходных зон (Алисов И.А., 2001).

Полусканирующие лазеры производят фотоабляцию роговицы с помощью щели, которая постоянно перемещается, постепенно обрабатывая всю аблируемую область роговицы. Однако в литературе данные установки широко не описаны.

Наибольшего внимания заслуживает технология «летающего пятна», впервые реализованная на твердотельном абляционном лазере, запатентованная J.T. Lin в 1992 г. [16, 17].

В отечественной практике впервые технология летающего пятна была применена в 2000 г. Центром физического приборостроения Института общей физики РАН совместно с Центром лазерной хирургии МНТК «Микрохирургия глаза» в сканирующей установке «Микроскан-2000» [18].

Разработка летающего микропятна (0,5 мм) лазерных импульсов позволила проводить не только сферическую коррекцию (близорукость или дальнозоркость), но и асферическую форму роговицы. Основные преимущества сканирующих лазеров:

более гладкая абляционная поверхность, отсутствие центральных островков, уменьшение акустической волны, уменьшенные требования к гомогенности луча, возможность использования в установках в качестве источника менее мощных, компактных лазеров, возможность персонализированной коррекции иррегулярного астигматизма по данным кератотопографии.

Благодаря развитию технологий, многие технические несовершенства эксимерных лазеров в настоящее время удалось решить. Но остались проблемы, связанные с их устройством и принципом работы, такие как необходимость использования и регулярной замены дорогостоящих газовых смесей, поглощение производимого излучения молекулами кислорода, озона и парами воды, образующимися в результате воздействия лазера на влажную поверхность роговицы, что требует корректировки номограмм, потенциальный риск выделения паров фтора во время абляции, оказывающих токсичное воздействие на биологические ткани, использование системы слежения за микродвижениями глазного яблока в инфракрасном спектре, необходимость строгого соблюдения параметров влажности и температуры в операционной для обеспечения высокоточного результата, громоздкие размеры аппарата, требующие стационарной установки, и в связи с этим отсутствие возможности оперативного перемещения его в клинику. Все эти негативные аспекты применения эксимерных лазерных систем диктуют дальнейший поиск более совершенных технологических решений [19].

*Твердотельные абляционные лазеры.* Несмотря на достигнутые результаты применения газовых лазеров в промышленности и клинической практике, работа над твердотельными лазерными установками не прекращалась и продолжается в наши дни.

В 1960-е гг. было известно, что стеклянное волокно может поддерживать моды электромагнитного излучения, а значит, его можно превратить в лазерный резонатор, если на его концах разместить зеркала. Если стекло допировать (модифицировать) редкоземельными металлами и накачать требуемые энергетические уровни ионов неодима ( $\text{Nd}^{3+}$ ) с помощью некогерентного света, посылаемого либо через поверхность, либо через торец волокна, то стекло само по себе может стать источником лазерного излучения в инфракрасном спектре [4]. Элиас Снитцер в октябре 1961 г. получил генерацию лазерного излучения на стеклянном стержне, допированного неодимом. Затем была предпринята удачная попытка введения трехвалентного иона неодима в решетку кристалла  $\text{Y}_3\text{Al}_5\text{O}_{12}$  с созданием лазерного генератора, который обычно обозначается как YAG (сокращение для иттрий-алюминиевого граната). В результате стало возможным клиническое использование эффекта фоторазрыва и, как следствие, выполнение фотоде-

структивных операций: лазерной иридэктомии и дисцизии вторичной катаракты. М.М. Красновым в 1972 г. была выполнена первая лазерная гониопунктура с помощью наносекундных (нс) лазерных импульсов.

Лазер YAG работает как в импульсном режиме (излучение проходит при нажатии на педаль/кнопку), при этом подается один импульс с фиксированной длительностью, так и в режиме серии импульсов с фиксированной длительностью и паузой между импульсами, продолжительность которых регулируется прибором автоматически. При этом само излучение характеризуется средней мощностью. Однако отсутствие достаточно длинных кристаллов было проблемой для дальнейшего развития технологии. Благодаря сотрудничеству с отделением Union Carbide удалось разработать длинные кристаллы высокого оптического качества и продемонстрировать преимущества этого лазера, который являлся на тот момент альтернативой другим мощным лазерам (рубин и  $\text{CO}_2$ ).

В начале 90-х гг. Т. Кейн и Р. Бэйр создали монолитный кольцевой YAG-лазер с диодной накачкой, с удвоенной частотой и с длиной волны 532 нм. В его спектре излучения отсутствовала синяя составляющая, что позволило проводить коагуляцию в макулярной зоне [20].

С помощью нового класса лазерных нелинейных кристаллов стало возможным множество схем преобразования частоты, охватывающих широкий диапазон длин волн: от глубокого ультрафиолетового до среднего инфракрасного диапазона [21].

В 1993 г. было продемонстрировано, что благодаря использованию методов умножения частоты неодимовый YAG (Nd:YAG) лазер с 5-кратным увеличением частоты при длине волны 213 нм способен проводить абляцию ткани роговицы со степенью точности и повреждением тканей, сравнимыми с эксимерным ArF-лазером с длиной волны 193 нм.

Данные открытия привели к первым попыткам создания твердотельных абляционных лазерных систем. Компания LaserSight разработала первую систему под названием LaserHarmonics, а другая система, LightBlade, была разработана компанией Novatec [22–24].

Авторы системы LaserHarmonics в своем исследовании отмечали технические проблемы, возникающие из-за относительно низкой общей эффективности преобразования гармоник и низкой частоты повторения (10 Гц). Однако отметили возможность повышения эффективности за счет использования более длинных и качественных кристаллов для преобразования частоты. Кроме того, на тот момент новая технология твердотельного лазера с диодной лазерной накачкой должна была позволить создать более компактную и эффективную систему с килогерцовой частотой повторения, что могло сократить время лечения [22].

В 1996 г. командой Novatec были представлены первые многообещающие клинические результаты коррекции гиперметропии с использованием лазерной установки LightBlade, оснащенной системой сканирования по типу летающего пятна малого диаметра (0,3 мм) и активной системой слежения за движением глаза. Авторы также отмечали большую длительность выполнения процедуры [24].

Несмотря на технологичность данных систем, использование технологии летающего пятна и активной системы слежения, недоступной на тот момент в эксимерных лазерах, твердотельные лазеры не получили широкого клинического использования, так как энергия в импульсе была меньше, а длина волны длиннее, чем у эксимерных лазеров, соответственно абляция протекает менее интенсивно. Однако ряд компаний продолжали исследования и усовершенствование параметров абляции, навязывая конкуренцию популярным на тот момент эксимерлазерным системам. В 2001 г. компания Katana technologies опубликовала свои первые клинические данные коррекции миопии на установке LaserSoft с частотой повторения импульсов 1 кГц [25]. Затем в 2004 г. появились публикации от команды CustomVis об успешном применении лазерной установки Pulzar Z1 (Balcatta, Австралия) в клинической практике [26]. В России первыми результатами выполнения ФРК поделились А.А. Тихов и соавт. в 2009 г. [27]. Однако твердотельные абляционные лазеры до сих пор не обрели популярности у офтальмохирургов по сравнению с эксимерлазерными системами, несмотря на значительные преимущества данных установок, а именно:

1. Отсутствие необходимости использования газовых смесей.
2. Отсутствие токсичного воздействия паров фтора.
3. Отсутствие зависимости от температуры и влажности помещения, в котором находится лазер.
4. Длина волны лазерного излучения твердотельного лазера составляет 213 нм, она имеет меньшую поглощаемость молекулами кислорода и парами воды, что приводит к меньшему образованию озона, который поглощает ультрафиолетовое излучение, и, как следствие, снижаются экранирование лазерного излучения и зависимость от оводненности роговицы.
5. Твердотельный лазер не нуждается в продувке оптического тракта азотом, не требует специальной подготовки к началу работы.
6. Величина энергии импульса, необходимая для выполнения абляции в твердотельном лазере, значительно меньше, чем в эксимерном (0,9 мДж в твердотельной установке OLIMP-2000/213; 1,6 мДж – в эксимерном лазере Schwind AMARIS 1050rs).
7. Портативность.
8. Компактность.
9. Мобильность.

Стоит отметить, что в 2019 г. компания Ziemer, один из крупных разработчиков офтальмологических лазерных систем, представила многообещающий по заявленным техническим характеристикам твердотельный абляционный лазер Aquariuz.

В 2023 г. твердотельная абляционная технология предстает в новом качестве в комбинации с фемто-секундными лазерами при выполнении субламеллярного кератомилеза. Об этом свидетельствует два проведенных независимых исследования. В январе 2023 г. группа исследователей опубликовала результаты 5 выполненных операций по технологии ФемтоЛАЗИК с использованием твердотельных установок: Aquariuz для проведения абляции роговицы и Femto LDV Z8 для формирования роговичного клапана. В июне 2023 г. Н.В. Майчук и соавт. поделились первыми клинико-функциональными результатами субламеллярной коррекции миопии с использованием твердотельной лазерной установки ОЛИМП – 2000/213 нм для абляции роговицы в комбинации с Femto LDV Z8 [28].

Стоит отметить продолжающееся развитие твердотельных систем и приближение их медико-технических характеристик к эксимерлазерным лазерам на примере твердотельной лазерной установки LaserSoft. Исследователи поделились результатами выполнения ФРК на данной установке с длиной волны 210 нм и частотой повторения импульсов 2 кГц, что является на сегодня самой быстрой лазерной установкой для коррекции аметропий. Однако авторы не уточнили временные параметры проведения абляции.

Таким образом, на сегодняшний день на рынке представлены 3 работающие модели твердотельных абляционных лазеров. Сравнительную характеристику возможно провести между двумя лазерами (*таблица*), так как производитель системы Aquariuz не опубликовал технические характеристики лазера, также нет достаточных данных по клинико-функциональным результатам выполнения КРХ на данной установке.

Последние публикации вселяют надежду на дальнейшее развитие и популяризацию твердотельных абляционных систем. Однако в литературе отсутствуют данные сравнения получаемых клинико-функциональных результатов при проведении КРХ с использованием твердотельных абляционных лазеров и классических эксимерлазерных систем.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, за вековую историю развития лазерных систем было совершено несколько технологических переходов между разными типами веществ, используемых в качестве сред для генерации лазерного излучения в ультрафиолетовом спектре. Несмотря на то что первый лазер был собран с использованием твердого источника излучения –

Сравнительная характеристика лазеров ОЛИМП – 2000/213 нм и Lasersoft

Comparative characteristics of lasers OLIMP – 2000/213 nm and Lasersoft

Лазерная установка laser machine	ОЛИМП – 2000/213 нм OLIMP 2000/213 nm	Lasersoft
Длина волны, нм Wavelength, nm	213	210
Частота генерации импульсов, Гц Pulse generation frequency, Hz	300	2000/~4000
Диаметр лазерного луча в фокусе, мм Diameter of laser beam at focus, mm	0.5	0.2
Максимальная выходная энергия излучения, мДж Maximum radiation output energy, MJ	1	Нет информации (меньше, чем у эксимерного лазера) No information (less than excimer laser)
Автотрекер Auto tracker	По лимбу и радужке Along the limbus and iris	По лимбу On the limb
Выход в рабочий режим, мин Entering operating mode, minute	30	23
Масса, кг Mass, kg	160	200
Система охлаждения лазера Laser cooling system	Жидкостная, термостабилизированная Liquid, heat-stabilized	Жидкостная, с замкнутым контуром Liquid, closed loop
Контроль над конечной сферической аберрацией глаза (Q-фактор) Control of the final spherical aberration of the eye (Q-factor)	Нет No	Да Yes

рубина, для создания твердотельного абляционного лазера, применяемого в КРХ, в связи с сложной природой применяемых кристаллов, потребовалось значительно больше времени, чем для создания газовой абляционной системы. Сегодня на рынке для использования в клинической практике доступно два абляционных твердотельных лазера – OLIMP-2000/213 и LaserSoft. Однако, несмотря на длительный период применения данных машин, до сих пор нет сравнительных результатов между выполнением КРХ на твердотельных лазерных установках и на эксимер-лазерных системах, в частности при выполнении субламелярного кератомилеза с фемтосекундным сопровождением.

#### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ньютон Л.Г. Большая советская энциклопедия в 30 томах под ред. А.М. Прохорова, 3-е изд. М.: Советская энциклопедия; 1969–1978. [N'yuton LG. Bol'shaya sovetskaya ehntsiklopediya v 30 tomakh pod red. A.M. Prokhorova, 3-e izd. M.: Sovetskaya ehntsiklopediya; 1969–1978. (In Russ.)]
2. Прохоров А.М., Басов Н.Г. Молекулярный генератор и усилитель. УФН. 1955;57(3): 485–501. [Prokhorov AM, Basov NG. Molekulyarnyi generator i usilitel'. UFN. 1955;57(3): 485–501.

(In Russ.)] doi: 0.3367/UFNr.0057.195511d.0485

3. Sorokin P, Lasher G, Gelles I. Cross relaxation studies in diamond. Phys. Rev. 1960;118: 939–945. doi: 10.1103/PhysRev.118.939
4. Бертолотти М. История лазера: Научное издание. Долгопрудный: Издательский дом «Интеллект»; 2011: 248–253. [Bertolotti M. Istoriya lazera: Nauchnoe izdanie. Dolgoprudnyi: Izdatel'skii Dom «Intellect»; 2011: 248–253. (In Russ.)]
5. Peabody RR, Zweng C, Rose HW, Peppers NA, Vassiliadis A. Threshold damage from CO2 lasers. Archives of ophthalmology (Chicago, Ill.: 1960). 1969;82(1): 105–107. doi: 10.1001/archoph.1969.00990020107025
6. Borland RG, Brennan DH, Nicholson AN. Threshold Levels for Damage of the Cornea following Irradiation by a Continuous Wave Carbon Dioxide (10.6 μm) Laser. Nature. 1971;234: 151–152.
7. McKeen D., Fine S., Feiqen L. et al. Anterior chamber measurements an CO2 laser corneal irradiation. Invest Ophthalmol Vis Science. 1970;9: 366–371.
8. Fine S, Feigen L, MacKeen D. Corneal injury threshold to carbon dioxide laser irradiation. American journal of ophthalmology. 1968;66(1): 1–15. doi: 10.1016/0002-9394(68)91779-0

9. Peabody RR, Zweng C, Rose HW, Peppers NA, Vassiliadis A. Threshold damage from CO2 lasers. *Archives of ophthalmology* (Chicago, Ill.: 1960). 1969;82(1): 105–107. doi: 10.1001/archophth.1969.00990020107025
10. Gallagher LT. Corneal curvature changes due to exposure to carbon dioxide laser: a preliminary report USAF. *Seh Aerospace Med J.* 1975;175(4): 13–16.
11. Хамптон Ф.Р. Рефракционная хирургия (Хирургические техники в офтальмологии). Пер. с англ.; под науч. ред. С.Э. Аветисова, В.П. Еричева, И.А. Бубновой. М.: Логосфера; 2016: 248. [Khampton FR. Refraktsionnaya khirurgiya (Khirurgicheskie tekhniki v oftal'mologii); per. s angl.; pod nauch. red. S.Eh. Avetisova, V.P. Elicheva, I.A. Bubnovoi. M.: Logosfera; 2016: 248. (In Russ.)]
12. Семенов А.Д., Кишкин Ю.И., Майчук Н.В., Бранчевская Е.С., Макаров А.В. Результаты коррекции децентрации зоны абляции роговицы по технологии «Топографически ориентированная ФРК». *Практическая медицина.* 2012;1(4 (59)): 49–52. [Semenov AD, Kishkin YuI, Maichuk NV, Branchevskaya ES, Makarov AV. Rezul'taty korrektsii detsentratsii zony ablyatsii rogovitsy po tekhnologii «Topograficheski orientirovannaya FRK». *Prakticheskaya meditsina.* 2012;1(4 (59)): 49–52. (In Russ.)]
13. Trokel SL, Srinivasan R, Braren B. Excimer Laser Surgery of the Cornea. *American Journal of Ophthalmology.* 1983;96(6): 710–715. doi: 10.1016/s0002-9394(14)71911-7
14. Razhev AM. Cornea microsurgery by UV radiation from an excimer laser. *Summaries of papers. Conference CLEO-88. Anaheim, California; 1988: 334.*
15. Эскина Э.Н., Паршина В.А., Степанова М.А. Результаты коррекции миопии высокой степени методом трансэпителиальной ФРК на установке Amaris (Schwind). *Российская офтальмология онлайн.* 2013;3. Доступно по <https://eyepress.ru/article/rezul-taty-korrektsii-miopii-vysokoystepeni-metodom-transepitolial-noy-frk-na-u> [Ссылка активна на 5.06.2024] [Ehskina EhN, Parshina VA, Stepanova MA. Rezul'taty korrektsii miopii vysokoi stepeni metodom transehpitolial'noi FRK na ustanovke Amaris (Schwind). *Rossiiskaya oftal'mologiya onlain.* 2013;3. Available from: <https://eyepress.ru/article/rezul-taty-korrektsii-miopii-vysokoystepeni-metodom-transepitolial-noy-frk-na-u> [Accessed 5th June 2024]
16. Arba-Mosquera S, Vinciguerra P, Verma S. Review of technological advancements in calibration systems for laser vision correction. *J Biomed Opt.* 2018;23(2). doi: 10.1117/1.JVO.23.2.020901
17. Lin JT. Critical review on refractive surgical lasers. *Opt Eng.* 1995;34(3): 668–676.
18. Вартапетов С.К., Дога А.В. Эксиммерный лазер «Микроскан-2000» – первый отечественный эксимерный лазер сканирующего типа. *Международный съезд офтальмологов по рефракционной и катарактальной хирургии: тез. докл. М.; 2002.* [Vartapetov SK, Doga AV. Ehksimernyi lazer «Mikroskan-2000» – pervyi otechestvennyi ehksimernyi lazer skaniruyushchego tipa. *Mezhdunarodnyi s'ezd oftal'mologov po refraktsionnoi i kataraktal'noi khirurgii: tez. dokl. M.; 2002.* (In Russ.)]
19. Тихов А.В., Сулова А.Ю., Сулов С.И., Страхова Г.Ю. Применение твердотельных лазеров ультрафиолетового диапазона в рефракционной хирургии роговицы. *Обзор литературы. Рефракционная хирургия и офтальмология.* 2010;10(3): 11–15. [Tikhov AV, Suslova AYu, Suslov SI, Strahova GYu. Application of solidstate ultra-violet lasers in corneal refractive surgery. *Literature review. Refractive surgery and ophthalmology.* 2010;10(3): 11–15. (In Russ.)]
20. Балашевич Л.И., Измайлов А.С. Глазные проявления диабета. СПб.: Изд. дом СПб. МАПО; 2004: 145–392. [Balashevich LI, Izmailov AS. *Glaznye proyavleniya diabeta.* SPb.: Izd. dom SPb. MAPO; 2004: 145–392. (In Russ.)]
21. Lin JT. Non-linear crystals for tunable coherent sources. *Opt Quantum Electron.* 1990;22: 283–313.
22. Ren QS, Gailitis RP, Tompson KP, Lin JT. Ablation of the cornea and synthetic polymers using a UV (213 nm) solid state laser. *IEEE J Quantum Electron.* 1990;26: 2284–2288.
23. Ren QS, Simon G, Parel JM. Ultraviolet Solid-state Laser (213-nm) Photorefractive Keratectomy: In Vitro Study. *Ophthalmology.* 1993;100: 1828–1834.
24. Swinger C, Lai S, Johnson D, Gimbel H, Lai M, Zheng W. Surface photorefractive keratectomy for correction of hyperopia using the Novatec laser – 3 month follow-up. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 1996: 37–55.
25. Roszkowska AM, De Grazia L, Ferreri P, Ferreri G. One-year clinical results of photorefractive keratectomy with a solid-state laser for refractive surgery. *J Refract Surg.* 2006 Jun;22(6): 611–613. doi: 10.3928/1081-597X-20060601-15
26. Pajic B, Pajic-Eggspuehler B, Cvejic Z, Rathjen C, Ruff V. First Clinical Results of a New Generation of Ablative Solid-State Lasers. *J Clin Med.* 2023;12(2): 731. doi: 10.3390/jcm12020731
27. Тихов А.В., Тихов А.О., Сулова А.Ю., Сулов С.И. Десятилетний опыт применения твердотельной лазерной технологии в рефракционной хирургии. *Современные технологии в офтальмологии.* 2017;6(19): 206–208. [Tikhov AV, Tikhov AO, Suslova AYu, Suslov SI. Ten years of experience in the application of solid-state laser technology in refractive surgery. *Modern technologies in ophthalmology.* 2017;6(19): 206–208. (In Russ.)]
28. Майчук Н.В., Тихов А.В., Тахчиди Х.П. и др. Первые клинико-функциональные результаты коррекции миопии с использованием твердотельной лазерной установки. *Офтальмология.* 2023;20(3): 444–450. [Maychuk NV, Tikhov AV, Takhchidi KhP, Sarkhadov NSh, Malyshev IS. The First Clinical and Functional Results of Myopia Correction Using a Solid-State Laser Unit. *Ophthalmology in Russia.* 2023;20(3): 444–450. (In Russ.)] doi: 10.18008/1816-5095-2023-3-444-450

**Информация об авторах**

**Илья Сергеевич Малышев**, аспирант кафедры офтальмологии педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, врач-офтальмолог ФЦОМГ YourMed, malyshev\_science@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1035-1037>

**Наталья Владимировна Майчук**, к.м.н., доцент кафедры офтальмологии ВГМУ, руководитель ФЦОМГ YourMed, заместитель генерального директора и главный офтальмолог сети клиник «Гиппократ» и YourMed, [drmaichuk@yandex.ru](mailto:drmaichuk@yandex.ru), <https://orcid.org/0000-0001-8740-3766>

**Христо Периклович Тахчиди**, д.м.н., профессор, академик РАН, проректор по лечебной работе, директор Научно-исследовательского центра офтальмологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова, hpt1301@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0000-3545-9899>

**Александр Викторович Тихов**, главный врач, генеральный директор Клиники лазерной микрохирургии глаза А. Тихова, j33@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0002-8719-951X>

**Назир Шихмирзаевич Сархадов**, к.м.н., генеральный директор сети клиник Yourmed и «Гиппократ», uro-sarkhadov@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0004-3528-4733>

#### Information about the authors

**Pyia S. Malyshev**, PhD Student; Ophthalmologist, malyshev\_science@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1035-1037>

**Natalia V. Maichuk**, PhD in Medicine, Associate Professor, Deputy General Director and Chief Ophthalmologist, drmaichuk@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8740-3766>

**Khristo P. Takhchidi**, Doctor of Science in Medicine, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Vice-Rector for Medical Work, Director of the Eye Research Center, hpt1301@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0000-3545-9899>

**Alexander V. Tikhov**, Chief Physician, General Director, j33@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0002-8719-951X>

**Nazir S. Sarkhadov**, PhD in Medicine, General Director, uro-sarkhadov@mail.ru <https://orcid.org/0009-0004-3528-4733>

#### Вклад авторов в работу:

**И.С. Малышев:** существенный вклад в замысел и дизайн исследования сбор данных анализ и интерпретация данных, написание рукописи.

**Н.В. Майчук:** существенный вклад в замысел и дизайн исследования, написание рукописи, редактирование рукописи.

**Х.П. Тахчиди:** существенный вклад в замысел и дизайн исследования, редактирование рукописи.

**А.В. Тихов:** существенный вклад в замысел и дизайн исследования редактирование рукописи.

**Н.Ш. Сархадов:** существенный вклад в замысел и дизайн исследования, редактирование рукописи.

#### Author's contribution:

**I.S. Malyshev:** significant contribution to the concept and design of the study, data collection, analysis and interpretation of data, writing the manuscript.

**N.V. Maichuk:** significant contribution to the conception and design of the study, writing the manuscript, editing the manuscript.

**Kh.P. Takhchidi:** significant contribution to the concept and design of the study, editing the manuscript.

**A.V. Tikhov:** significant contribution to the concept and design of the study; editing the manuscript.

**N.Sh. Sarkhadov:** significant contribution to the concept and design of the study, editing the manuscript.

**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 doesn't contain any personally identifying information.

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

*Поступила: 03.06.2024*

*Переработана: 29.09.2024*

*Принята к печати: 25.10.2024*

*Originally received: 03.06.2024*

*Final revision: 29.09.2024*

*Accepted: 25.10.2024*



# ОФТАЛЬМОФЕРОН®

Интерферон альфа-2b + дифенгидрамин

капли глазные

## ЛЕЧЕНИЕ ВИРУСНЫХ И АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ГЛАЗ У ВЗРОСЛЫХ И ДЕТЕЙ

- лечение герпетических поражений глаз и аденовирусных инфекций глаз
- лечение синдрома сухого глаза
- лечение и профилактика осложнений после эксимерлазерной рефракционной хирургии роговицы
- профилактика герпетической инфекции при кератопластике
- содержит интерферон альфа-2b человеческий рекомбинантный и противоаллергический компонент



Реклама

Рег. уд. Р N 002902/01



БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКАЯ КОМПАНИЯ  
ФИРН М [www.firm.ru](http://www.firm.ru)

Отпуск без рецепта  
Информация для специалистов



ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ, ПОЖАЛУЙСТА, С ТЕКСТОМ ИНСТРУКЦИИ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ