

РОССИЙСКАЯ ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ ОФТАЛЬМОЛОГИЯ

RUSSIAN PEDIATRIC OPHTHALMOLOGY



4

Том 16

2021

VOLUME 16 • ISSUE 4 • 2021

ISSN 1993-1859



9 771993 185005

ISSN 1993-1859 (Print)
ISSN 2412-432X (Online)

УЧРЕДИТЕЛЬ:

ОАО «Издательство «Медицина»»
ЛР № 010215 от 29.04.97 г.

ИЗДАТЕЛЬ

ООО «Эко-Вектор Ай-Пи»
Адрес: 191186, г. Санкт-Петербург,
Аптекарский переулок, д. 3, литера А,
помещение 1Н
E-mail: info@eco-vector.com
WEB: https://eco-vector.com

РЕКЛАМА

Отдел рекламы
Тел.: +7 (495) 308 83 89

РЕДАКЦИЯ

Зав. редакцией
Наталья Алексеевна Тарасова
E-mail: rpo@eco-vector.com
Тел.: +7 (495) 607 21 03

ПОДПИСКА

Подписка на печатную версию:
Объединенный каталог «Пресса России»
<https://www.pressa-rf.ru>
подписной индекс:
• 81602 — полугодие
• 81619 — год

Подписка на электронную версию
журнала:
<https://journals.eco-vector.com>

ИНДЕКСАЦИЯ

- РИНЦ
- Google Scholar
- Ulrich's International Periodicals Directory
- WorldCat

Оригинал-макет

подготовлен в издательстве Эко-Вектор.
Литературный редактор: *О.Н. Гаенко*
Корректор: *О.Н. Гаенко*
Вёрстка: *Ф.А. Игнащенко*

Сдано в набор 20.02.2022.
Подписано в печать 11.03.2022.
Формат 60 × 88 1/8. Печать офсетная.
Печ. л. 7,0. Усл. печ. л. 6,5.
Уч.-изд. л. 3,8. Тираж 500 экз.
Заказ No 2-1603-lv

Отпечатано в ООО «Типография Фурсова»
196105, Санкт-Петербург, ул. Благодатная, 69.
Тел.: (812) 646-33-77

ISSN 1993-1859 (Print)
ISSN 2412-432X (Online)

Российская педиатрическая офтальмология

Том 16 | Выпуск 4 | 2021

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Основан в 2006 г.

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Людмила Анатольевна Катаргина — доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе
ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, Москва, Россия

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Эльвира Ирековна Сайдашева — доктор медицинских наук, профессор, доцент кафедры офтальмологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Елена Петровна Тарутта — доктор медицинских наук, профессор, начальник отдела патологии рефракции, бинокулярного зрения и офтальмоэргоники ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, Москва, Россия

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

Наталья Николаевна Арестова — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела патологии глаз у детей
ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, Москва, Россия

ЗАВ. РЕДАКЦИЕЙ

Наталья Алексеевна Тарасова — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела патологии рефракции, бинокулярного зрения и офтальмоэргоники ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, Москва, Россия

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Бровкина А.Ф. — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, профессор кафедры ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования Минздрава России, Москва, Россия

Гусева М.Р. — доктор медицинских наук, профессор кафедры офтальмологии педиатрического факультета ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

Коголева Л.В. — доктор медицинских наук, заведующая детским консультативно-поликлиническим отделением ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, Москва, Россия

Круглова Т.Б. — доктор медицинских наук, старший научный сотрудник отдела патологии глаз у детей ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, Москва, Россия

Маркова Е.Ю. — доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделом микрохирургии и функциональной реабилитации глаза у детей ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, Москва, Россия

Мосин И.М. — доктор медицинских наук, профессор, руководитель офтальмологического отделения ГБУЗ «Детская городская клиническая больница имени З.А. Бажаловой ДЗМ», Москва, Россия

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

Аветисов С.Э., д.м.н., проф., академик РАН (Москва)

Алиев А.-Г.Д., д.м.н., проф., академик Международной академии наук (Махачкала)

Астахов С.Ю., д.м.н., проф. (Санкт-Петербург)

Бикбов М.М., д.м.н., проф. (Уфа)

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

Галимова В.У., д.м.н., проф. (Уфа)

Голубев С.Ю., к.м.н., доц. (Москва)

Проскурин О.В. — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела патологии рефракции, бинокулярного зрения и офтальмоэргоники ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, Москва, Россия

Рябцева А.А. — доктор медицинских наук, профессор, ведущий специалист отделения организационного обеспечения ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, Москва, Россия

Саакян С.В. — доктор медицинских наук, профессор, начальник отдела офтальмоонкологии и радиологии ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, Москва, Россия

Филатова И.А. — доктор медицинских наук, начальник отдела пластической хирургии и глазного протезирования ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, Москва, Россия

Шефер К.К. — кандидат медицинских наук, заведующая 6-м офтальмологическим (детским) отделением ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Зубарева Л.Н., д.м.н. (Москва)

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

Мошкетов Л.К., д.м.н., проф., академик РАН (Москва)

Нероев В.В., д.м.н., проф., академик РАН (Москва)

Серова Н.К., д.м.н., проф. (Москва)

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

Судовская Т.В., д.м.н. (Москва)

Чеснокова Н.Б., д.б.н., проф. (Москва)

МЕЖДУНАРОДНЫЙ РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

Хамраева Л.С. — к.м.н., доцент Ташкентского педагогического медицинского института (Ташкент, Узбекистан)

May Bolchakova I.Yu. — Md, Phd, Director of the Ophthalmology International Center Flandrin (France)

Hideyuki Hayashi — MD, Ph.D. Professor in Fukuoka University (Japan)

Ian George Morgan — BSc, Ph.D. Professor in Australian National University (Australia)

Damian Czeplita — Md, Ph.D. Professor Emeritus in Pomeranian Medical University (Poland)

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

FOUNDER:

Izdatel'stvo "MEDITSINA"
LR №010215, 29.04.1997 г.

PUBLISHER

Eco-Vector
Address: 3 liter A, 1H, Aptekarsky
pereulok, 191186, Saint Petersburg
Russian Federation
E-mail: info@eco-vector.com
WEB: <https://eco-vector.com>

ADVERTISE

Adv. department
Phone: +7 (495) 308 83 89

EDITORIAL

Executive editor
Natalia A. Tarasova
E-mail: rpo@eco-vector.com
Phone: +7 (495) 607 21 03

SUBSCRIPTION

For print version:
www.journals.eco-vector.com/
www.pressa-rf.ru

INDEXATION

- Russian Science Citation Index
- Google Scholar
- Ulrich's International Periodicals Directory
- WorldCat

TYPESET

complete in Eco-Vector
Copyeditor: *O.N. Gaenko*
Proofreader: *O.N. Gaenko*
Layout editor: *Ph.A. Ignashchenko*

ISSN 1993-1859 (Print)
ISSN 2412-432X (Online)

Russian Pediatric Ophthalmology

Volume 16 | Issue 4 | 2021

QUARTERLY PEER-REVIEW MEDICAL JOURNAL

Published since 2006

EDITOR-IN-CHIEF

Lyudmila A. Katargina — MD, PhD, Dr.Sci, Professor, Deputy Director for Science, Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, Moscow, Russia

DEPUTY EDITOR

Elvira I. Sajdasheva — MD, PhD, Dr.Sci, Professor, associate professor of the Department of Ophthalmology, I.I. Mechnikov North-West State Medical University, St. Petersburg, Russia

Elena P. Tarutta — MD, PhD, Dr.Sci, Professor, Head of the Department of Refraction Pathology, Binocular Vision and Ophthalmoeconomics, Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, Moscow, Russia

SCIENTIFIC EDITOR

Nataliya N. Arestova — MD, PhD, Dr.Sci, Leading researcher of the Department of pediatric Eye Pathology, Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, Moscow, Russia

MANAGING EDITOR

Natalia A. Tarasova — MD, PhD, Senior researcher of the Department of Pediatric Eye Pathology, Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, Moscow, Russia

EDITORIAL BOARD

Alevtina F. Brovkina — MD, PhD, Dr.Sci, Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, professor of the Department of Ophthalmology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Marina R. Guseva — MD, PhD, Dr.Sci, Professor, Professor of the Department of Ophthalmology, Pediatric Faculty, Pirogov Medical University, Moscow, Russia

Lyudmila V. Kogoleva — MD, PhD, Dr.Sci, Head of Pediatric Out-patient Department, Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, Moscow, Russia

Tat'yana B. Kruglova — MD, PhD, Dr.Sci, Leading researcher of the Department of Pediatric Eye Pathology, Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, Moscow, Russia

Elena Yu. Markova — MD, PhD, Dr.Sci, Professor, Head of the Department of Pediatric Eye Microsurgery and Functional Rehabilitation of the Eye, S.N. Fyodorov "Eye microsurgery" Federal State Institution, St. Petersburg, Russia

Ilya M. Mosin — MD, PhD, Dr.Sci, Professor, Head of the Ophthalmology Department in Z.A. Bashlyayeva Children's City Hospital, Moscow, Russia

EDITORIAL ADVISORY BOARD:

Avetisov S.E., MD, PhD, Dr.Med.Sci., prof., Academician of Russian Academy of Science (Moscow)

Aliev A.-G.D., MD, PhD, Dr.Med.Sci., prof., Academician of Acad. International Science (Makhachkala)

Astahov Yu.S., MD, PhD, Dr.Med.Sci., prof. (Sankt-Peterburg)

Bikbov M.M., MD, PhD, Dr.Med.Sci., prof. (Ufa)

Brzheskij V.V., MD, PhD, Dr.Med.Sci., prof. (Sankt-Peterburg)

Galimova V.U., MD, PhD, Dr.Med.Sci., prof. (Ufa)

Golubev S.Yu., MD, PhD, cl. assistant prof. (Moscow)

Zubareva L.N., MD, PhD (Moscow)

Olga V. Proskurina — MD, PhD, Dr.Sci, leading reasearched of the Department of Refraction Pathology, Binocular Vision and Ophthalmoeconomics, Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, Moscow, Russia

Alla A. Rjabceva — MD, PhD, Dr.Sci, Professor, Leading specialist at Management Department Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, Moscow, Russia

Svetlana V. Saakjan — MD, PhD, Dr.Sci, Professor, Head of the Department of Ophthalmic Oncology and Radiology, Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, Moscow, Russia

Irina A. Filatova — MD, PhD, Dr.Sci, Head of the Department of Plastic Surgery and Eye Prosthetics Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, Moscow, Russia

Kristina K. Shefer — MD, PhD, Head of the Pediatric ophthalmology department No. 6, S.N. Fyodorov "Eye microsurgery" Federal State Institution, St. Petersburg, Russia

Korotkih S.A., MD, PhD, Dr.Med.Sci. prof. (Ekaterinburg)

Moshetova L.K., MD, PhD, Dr.Med.Sci., prof., Academician of Russian Academy of Science (Moscow)

Neroev V.V., MD, PhD, Dr.Med.Sci., prof., Academician of Russian Academy of Science (Moscow)

Serova N.K., MD, PhD, Dr.Med.Sci., prof. (Moscow)

Strahov V.V., MD, PhD, Dr.Med.Sci., prof. (Yaroslavl)

Sudovskaya T.V., MD, PhD, Dr.Med.Sci. (Moscow)

Chesnokova N.B., MD, PhD, Dr.Biol.Sci., prof. (Moscow)

INTERNATIONAL MEMBERS OF EDITORIAL BOARD:

Khamraeva L.S. — MD, PhD Tashkent pediatric medical institute (Tashkent, Uzbekistan)

May Bolchakova I.Yu. — Md, PhD, Director of the Ophthalmology International Center Flandrin (France)

Hideyuki Hayashi — MD, Ph.D. Professor in Fukuoka University (Japan)

Ian George Morgan — BSc, Ph.D. Professor in Australian National University (Australia)

Damian Czepita — Md, Ph.D. Professor Emeritus in Pomeranian Medical University (Poland)

The editors are not responsible for the content of advertising materials. The point of view of the authors may not coincide with the opinion of the editors. Only articles prepared in accordance with the guidelines are accepted for publication. By sending the article to the editor, the authors accept the terms of the public offer agreement. The guidelines for authors and the public offer agreement can be found on the website: <https://ruspoj.com>. Full or partial reproduction of materials published in the journal is allowed only with the written permission of the publisher — the Eco-Vector publishing house.



СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

И.Р. Мамакаева, А.В. Плескова, Л.А. Катаргина

Нозологическая структура помутнений роговицы у детей
в практике специализированного стационара. 5

С.В. Саакян, О.А. Иванова, С.С. Ревшвили, А.Ю. Цыганков

Оценка соматического состояния здоровья больных ретинобластомой
в отдалённом периоде наблюдения. 13

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ



Л.В. Коголева, Ю.А. Бобровская, С.В. Милаш

Глазные проявления болезни Гоше 21



Е.В. Денисова, И.В. Мышко, М.С. Иванова

Токсическая ретинопатия и оптическая нейропатия у ребёнка
на фоне длительного приёма такролимуса. 27

НАУЧНЫЙ ОБЗОР

А.В. Апаев

Нистагм: клиника, диагностика 37

ТЕХНИЧЕСКИЙ ОТЧЁТ



Л.А. Михайлова, Л.А. Катаргина

Ресурсы детской офтальмологической службы и эффективность их использования. 47



CONTENTS

ORIGINAL STUDY ARTICLE

I.R. Mamakaeva, A.V. Pleskova, L.A. Katargina

Structure of corneal opacities in children in a specialized hospital practice 5

S.V. Saakyan, O.A. Ivanova, S.S. Revishvili, A.I. Tsygankov

Somatic state assessment of the health of patients with retinoblastoma in a long-term follow-up..... 13

CASE REPORTS



E.V. Denisova, I.V. Myshko, M.S. Ivanova

Toxic retinopathy and optic neuropathy in long-term tacrolimus intake..... 21



L.V. Kogoleva, Ju.A. Bobrovskaja, S.V. Milash

Eye manifestations of Gaucher's disease 27

REVIEW

A.V. Apaev

Clinical pathology and diagnostics of nystagmus..... 37

TECHNICAL REPORT



L.A. Mikhailova, L.A. Katargina

Resources of Children's Ophthalmological Service in the Russian Federation and their effectiveness 47



DOI: <https://doi.org/10.17816/rpoj84509>

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Нозологическая структура помутнений роговицы у детей в практике специализированного стационара

И.Р. Мамакаева, А.В. Плескова, Л.А. Катаргина

НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Цель. Оценить нозологическую структуру помутнений роговицы (ПР) различной этиологии в специализированном детском офтальмохирургическом центре за 5 лет (с 2016 по 2020 год).

Материал и методы. В ретроспективном исследовании, проводившемся в отделе патологии глаз у детей ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» с 01.01.2016 по 31.12.2020 год, собрали и обобщили клинические наблюдения у детей с ПР различной этиологии. Были проанализированы статистические годовые отчеты и истории болезни детей, находившихся на стационарном лечении в детском хирургическом отделении. Анализ выписных эпикризов проводился только у детей с изменениями роговицы различного характера.

Результаты. Доля детей с помутнениями роговицы с 2016 по 2020 год составляла 13,5% (954 ребёнка из 7066 госпитализированных). Установлено, что вторичные ПР определялись в большинстве случаев и составили 75,2%. В структуре нозологий ведущими были врождённые помутнения роговицы (24,8%), посттравматические изменения (33,6%), и поствоспалительные дегенерации роговицы (37,1%). Сквозная кератопластика чаще проводилась при врождённой патологии (55,8%), а скарификация чаще применялась в группе детей с постuveальными ПР (96,3%).

Заключение. Помутнения роговицы у детей имеют значимый удельный вес в общей структуре патологии органа зрения у детей и обладают большим полиморфизмом. У подавляющего большинства детей ПР носили вторичный характер, что является основанием для поиска методов профилактики ПР. Общая нозологическая структура не претерпевала значимых колебаний на протяжении всего исследуемого периода.

Ключевые слова: помутнение роговицы (ПР); нозологическая структура; удельный вес.

Как цитировать:

Мамакаева И.Р., Плескова А.В., Катаргина Л.А. Нозологическая структура помутнений роговицы у детей в практике специализированного стационара // Российская педиатрическая офтальмология. 2021. Т.16, №4. С. 5–11. DOI: <https://doi.org/10.17816/rpoj84509>

DOI: <https://doi.org/10.17816/rpoj84509>

ORIGINAL STUDY ARTICLE

Structure of corneal opacities in children in a specialized hospital practice

Indira R. Mamakaeva, Alla V. Pleskova, Lyudmila A. Katargina

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

AIM: To evaluate the nosological structure of various etiologies in a specialized pediatric ophthalmosurgical center for 5 years (from 2016 to 2020)

MATERIAL AND METHODS: This prospective study was conducted at the Department of Eye Pathology in Children of the Helmholtz Moscow Research Institute of Eye Diseases from January 01, 2016, to December 31, 2020, and collected and summarized clinical observations in children with corneal opacity (CO) of various etiologies. Statistical annual reports and case histories of children who were hospitalized in the pediatric surgical department were analyzed. The analysis of discharge epicrisis was conducted only in children with corneal changes of various natures.

RESULTS: The proportion of children with corneal opacities from 2016 to 2020 was 13.5% (954 children out of 7066 hospitalized). Secondary CO was determined in most cases and amounted to 75.2%. The leading nosologies were congenital corneal opacities (24.8%), post-traumatic changes (33.6%), and post-inflammatory corneal degenerations (37.1%). Penetrating keratoplasty was more often performed in congenital pathology (55.8%), and scarification was more often used in the group of children with postuveal CO (96.3%).

CONCLUSION: Corneal opacities in children have a significant role in the overall structure of the visual organ pathology in children and have a large polymorphism. CO was secondary in the vast majority of children. Therefore, methods of CO prevention were searched. The general nosological structure did not undergo significant fluctuations throughout the study period.

Keywords: corneal opacity; nosological structure; specific gravity.

To cite this article

Mamakaeva IR, Pleskova AV, Katargina LA. Structure of corneal opacities in children in a specialized hospital practice. *Russian pediatric ophthalmology*. 2021;16(4):5–11. DOI: <https://doi.org/10.17816/rpoj84509>

Received: 01.11.2021

Accepted: 10.11. 2021

Published: 02.02.2022

ВВЕДЕНИЕ

Помутнения роговицы (ПР) — полиморфный клинический симптом, сопровождающий широкий круг заболеваний глаз у детей, нередко приводящий к существенному снижению зрения. Перечень заболеваний, приводящих к ПР, и, как следствие, к стойкому снижению зрения у детей, достаточно обширен. Он включает в себя несколько десятков заболеваний воспалительной, наследственной, инфекционной, врожденной и травматической природы. Список заболеваний существенно различается в разных странах и регионах, а также в пределах одной популяции, оказывается весьма динамичным и переменчивым во времени [1–15].

Цель. Оценить нозологическую структуру помутнения роговицы различной этиологии в специализированном детском офтальмохирургическом центре за 5 лет (с 2016 по 2020 год).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В ретроспективном исследовании, проводившемся в отделе патологии глаз у детей ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» с 01.01.2016 по 31.12.2020 год, собрали и обобщили клинические наблюдения у детей с ПР различной этиологии. Были проанализированы статистические годовые отчёты и истории болезни детей, находившихся на стационарном лечении в детском хирургическом отделении. Анализ выписных эпикризов проводился только у детей с изменениями роговицы различного характера.

РЕЗУЛЬТАТЫ

За 5 лет (с 01.01. 2016 по 31.12 2020 год) в отделе патологии глаз у детей было обследовано и пролечено 7066 детей, из них 954 ребёнка (13,5%) были с помутнениями роговицы (ПР) различной этиологии.

В большинстве случаев (717 детей/75,2%) ПР носили вторичный характер и развивались как осложнение различных заболеваний (кератиты, увеиты, травмы и др.). У 237 пациентов (24,8%) ПР носили первичный характер (аномалия Петерса, склерокорнея, наследственные дистрофии роговицы, дермоиды роговицы) (табл. 1).

За 5 лет было проведено обследование и лечение 237 детей с врожденной патологией роговицы (24,8%). Группа врожденной патологии роговицы и переднего отрезка глаза (ПОГ) вызвала особо пристальное внимание, так как именно детям этой группы было проведено наибольшее количество операций сквозной кератопластики (СКП).

Достаточно большой удельный вес имели изолированные помутнения роговицы — 86 детей (36,3%) (табл. 2), в том числе кератоконус 4-й степени и кератоглобус у 22 детей (9,3%).

Доля ПР, сочетанных с другими изменениями переднего отдела глаза, составила 38,0% (90 детей). Наряду с патологией роговицы в этих случаях выявляли кисты радужки, синдром фетальной персистирующей васкулатуры, колобому радужки, микрокорнею и др. Реже наблюдали аномалию Петерса — у 18 детей (7,6%), склерокорнею — у 18 детей (7,6%), синдром Аксенфельда-Ригера — у 15 детей (6,3%), наследственные дистрофии роговицы (ДР) — у 6 детей (2,5%) и доброкачественные новообразования роговицы (дермоид) — у 4 детей (1,7%) (табл. 2).

Таблица 1. Нозологическая структура помутнений роговицы у детей, госпитализированных в 2016–2020 гг.

Table 1. Nosological structure of corneal opacities in children hospitalized in the period 2016–2020

Годы/кол-во детей Years/number of children	Врожденная патология роговицы/ congenital pathology	Воспалительные заболевания/ inflammatory diseases		Травмы/ injuries	Количество детей (%)/ total number of children
		Кератиты/ keratitis	Увеиты/ uveitis		
2016	62	5	63	67	197 (20,6%)
2017	50	9	80	70	209 (21,9%)
2018	56	8	59	86	209 (21,9%)
2019	28	11	62	55	156 (16,3%)
2020	41	9	90	43	183 (19,2%)
Всего Количество детей (%)/ Total number of children	237 (24,8%)	42 (4,4%)	354 (37,1%)	321 (33,6%)	954 (100%)

Таблица 2. Структура врождённой патологии роговицы в 2016–2020 гг. (237 детей)**Table 2.** The structure of congenital corneal pathology in the period 2016–2020 (237 children)

Виды врождённой патологии/types of congenital pathology	Количество детей, (%) / number of children
Изолированные ПР / isolated CO	86 (36,3%)
ПР+другие изменения переднего отдела глаза/ CO+ other changes in the anterior segment of the eye	90 (38%)
Аномалия Петерса /Peters anomaly	18 (7,6%)
Склерокорнеа/ Sclerocornea	18 (7,6%)
Синдром Аксенфельда-Ригера/ Axenfeld-Rieger syndrome	15 (6,3%)
Наследственные дистрофии роговицы/ hereditary corneal dystrophy	6 (2,5%)
Дермоид роговицы/ corneal dermoid	4 (1,7%)
Всего/Total	237 (100%)

По поводу кератитов и язв роговицы было пролечено 42 ребёнка, что составило 4,4% от общего количества детей с ПР. Преобладали кератиты неясной этиологии у 20 детей (47,6 %), реже токсико-аллергические кератиты и кератоконъюнктивиты у 10 детей (23,8%). Туберкулёзный, трофический и герпетический кератиты встречались не часто, по 4 ребёнка с каждой нозологией, всего 12 детей (28,6%).

Воспалительные заболевания сосудистой оболочки и их осложнения, повлёкшие за собой ПР, выявлены у 354 детей (37,1%) и были самой многочисленной группой на протяжении всего исследуемого периода. Несмотря на большое количество пациентов с роговичными осложнениями различной степени выраженности, у большинства детей (255 детей/72,0%) с поствоспалительной патологией ПР располагалось по периферии, паралимбально и не затрагивали оптическую зону, а значит, не влияли на остроту зрения, и, соответственно, не требовали хирургического вмешательства.

Спектр изменений роговицы при воспалительных заболеваниях глаз включал в себя начальные дистрофические изменения в паралимбальной зоне на 3 и 9 часах, эндотелиопатию различной степени выраженности. При тяжёлом поражении роговицы отмечалась лентовидная дистрофия (интенсивное помутнение роговицы в проекции глазной щели) и эпителиально-эндотелиальная дистрофия.

Анализ этиологии воспалительного процесса при увеитах показал, что преобладающим был увеит неясной этиологии — 191 ребёнок (53,9%). Большой удельный вес составили увеиты ревматоидной этиологии — 130 детей (36,7%). На долю увеитов, ассоциированных с другими заболеваниями, пришлось 33 ребёнка (9,3%).

Травматические поражения глаз с повреждением роговицы выявлены у 321 ребёнка и составили 33,6% от общего числа детей. Среди них преобладали центральные и парацентральные проникающие рубцы роговицы, которые выявлены у 172 детей (53,6%), корнеосклеральные рубцы обнаружены у 128 детей (39,9%).

Постожоговые помутнения роговицы встречались у 9 детей (2,8%), постконтузионные — у 8 детей (2,5%) и посттравматические эрозии роговицы отмечены у 4 детей (1,2%).

Таким образом, в нозологической структуре ПР у детей, госпитализированных в отдел патологии глаз за период 2016–2020 гг., преобладали врождённые помутнения роговицы, посттравматические изменения и постувеальные дегенерации роговицы.

Отмечалась тенденция к снижению количества госпитализаций по поводу травматических поражений ПОГ, что может косвенно свидетельствовать об улучшении офтальмологической помощи детям в регионах по месту жительства. Характер помутнений роговицы был разнообразным и при различных патологиях имел свои особенности. Однако общая структура распределения по нозологиям не претерпевала значительных колебаний в исследуемый период.

Сквозная кератопластика (СКП) была выполнена в 104 случаях. В среднем выполнялось 21,4 (от 15 до 31) сквозных кератопластик в год. В большинстве случаев операция проводилась при врождённой патологии роговицы, проведено 58 операций (55,8%).

Показаниями к проведению СКП служили следующие проявления: интенсивное помутнение роговицы в оптической зоне, через которое не визуализировались подлежащие структуры; поражение обоих глаз; отсутствие патологических изменений заднего отрезка глаза при нормальных показателях зрительно-вызванных потенциалов (ЗВП) и электроретинограммы (ЭРГ). Критериями исключения СКП являлись наличие выраженных плоскостных иридо-корнеальных сращений по данным ультразвуковой биомикроскопии (УБМ), грубых изменений заднего отрезка глазного яблока (деструкция стекловидного тела, отслойка сетчатки) по данным ультразвукового исследования (УЗИ), а также микрофтальм 2-й и 3-й степеней. Из-за плохого прогноза по зрению вследствие обскуриционной амблиопии и высоких рисков послеоперационных осложнений от хирургического вмешательства воздерживались

Таблица 3. Количество проведённых хирургических операций (СКП, скарификация роговицы), выполненных при помутнении роговицы у детей в 2016–2020 гг.

Table 3. The number of surgeries (penetrating keratoplasty, corneal scarification) performed for corneal opacity in children in 2016–2020

Годы (years)/ патология (pathology)	Врождённая патология роговицы / congenital corneal pathology		Воспалительные заболевания / inflammatory diseases		Травмы/ injuries		Всего (количество/%)/ total (number,%)	
	СКП/ penetrating keratoplasty	Скари- фикация/ scarification	СКП/ penetrating keratoplasty	Скари- фикация/ scarification	СКП/ penetrating keratoplasty	Скари- фикация/ scarification	СКП/ penetrating keratoplasty	Скари- фикация/ scarification
2016	9	-	2	9	4	-	15 (14,4%)	9 (16,7%)
2017	14	-	7	3	9	-	30 (28,8%)	3 (5,5%)
2018	16	-	1	15	7	-	24 (23,1%)	15 (27,8%)
2019	9	-	4	12	2	-	15 (14,4%)	12 (22,2%)
2020	10	-	2	13	8	2	20 (19,3%)	15 (27,8%)
ВСЕГО (кол-во/%)/ total (number %)	58 (55,8%)	- (0%)	16 (15,4%)	52 (96,3%)	30 (28,8%)	2 (3,7%)	104 (100%)	54 (100%)

при односторонней патологии, когда имелось предметное зрение на парном глазу.

Анализ количества хирургических операций при ПР у детей представлен в таблице 3.

Сквозная кератопластика была проведена у 35 пациентов с врождёнными ПР, в том числе у всех детей с кератоконусом, у 10 пациентов со склерокорнеа, у 9 детей с сочетанной патологией, у 3 пациентов с наследственными дистрофиями роговицы. Одна сквозная кератопластика была проведена после удаления дермоида.

Острота зрения до операции сквозной кератопластики составляла от светоощущения до 0,05 (в среднем 0,02). После операции скорректированная острота зрения варьировала от 0,05 до 0,8 (в среднем 0,3).

При кератитах ПР имели различный размер, локализацию и интенсивность. Острота зрения до операции СКП была от правильной светопроекции до 0,1 (в среднем 0,08). После операции скорректированная острота зрения составляла от 0,1 до 0,8 (в среднем 0,3).

В большинстве случаев (72%) изменения роговицы при увеитах не требовали хирургического вмешательства и существенно не влияли на остроту зрения. В случаях развития лентовидной дистрофии операцией выбора была скарификация роговицы, так как помутнение затрагивало поверхностные слои. Часто скарификацию роговицы проводили в сочетании с другими лазерными или хирургическими вмешательствами. Изолированная скарификация роговицы была сделана в 13 из 52 случаев (25%). В среднем до операции острота зрения составляла 0,02 (от 0,005 до 0,2), после операции — 0,08 (от 0,02 до 0,4).

При посттравматических ПР была проведена 30 операций (28,8%) СКП. Такое небольшое количество операций связано с тем, что пациенты, как правило, были госпитализированы для хирургических вмешательств на других

структурах глазного яблока. У значительной доли пациентов операции по восстановлению прозрачности роговицы были нецелесообразны в связи с грубыми посттравматическими изменениями заднего отрезка глаза: фиброз стекловидного тела, отслойка сетчатки, вторичная глаукома, атрофия зрительного нерва и др.

При травматических поражениях глаз острота зрения до операции во всех случаях составляла правильная светопроекция. После операции (СКП) скорректированная острота зрения была 0,2–1,0 (в среднем 0,4).

При поствоспалительных ПР сквозная кератопластика в исследуемый период была проведена в 16 случаях (15,4%). Из них в 14 случаях ПР было следствием кератита неясной этиологии и только в двух — исходом увеита. Было выполнено 54 скарификации роговицы. В 52 случаях (96,3%) показанием явилось наличие лентовидной дистрофии роговицы и только в двух — посттравматическое помутнение роговицы. Среднее количество скарификаций роговицы составило 12,4 (от 3 до 17 операций в год). При врождённой патологии этот вид лечения не применялся.

При новообразованиях роговицы (липодермоид) выполнено 4 успешные операции по их удалению (3,8 %).

ВЫВОДЫ

1. Среди пациентов специализированного детского офтальмохирургического центра (ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России) доля детей с помутнениями роговицы с 2016 по 2020 год составляла 13,5%.
2. Помутнения роговицы вторичного характера выявлены в большинстве случаев и составили 75,2%. Этот факт является поводом для поиска эффективных методов профилактики помутнений роговицы при различной

патологии. Доля первичных помутнений роговицы составила 24,8%, детям этой группы наиболее часто проводили сквозную кератопластику.

3. В нозологической структуре помутнений роговицы преобладали врождённые помутнения роговицы (24,8%), посттравматические изменения (33,6%) и постувеальные дегенерации роговицы (37,1%).
4. В группе врождённых помутнений роговицы удельный вес изолированных и помутнений роговицы, сочетанной с другими патологиями переднего отдела глаза, были практически равны и составили 36,3% и 38%, соответственно.
5. У 72% детей с постувеальными помутнениями роговицы изменения роговицы значимо не влияли на остроту зрения и не являлись показанием к хирургическому вмешательству. При выраженном помутнении роговицы в оптической зоне операцией выбора была скарификация роговицы, так как помутнение затрагивало только поверхностные слои роговицы.
6. Доля посттравматических помутнений роговицы составила 33,6% от общего числа детей, а в структуре

локализации заболевания наибольший удельный вес был у центральных и парацентральных рубцов роговицы и составил 53,6%.

7. Ограниченное количество проведённых операций сквозной кератопластики было обусловлено широким спектром критериев исключения.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ADDITIONAL INFO

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Катаргина Л.А., Михайлова Л.А. Состояние детской офтальмологической службы в Российской Федерации (2012–2013 гг.) // Российская педиатрическая офтальмология. 2015. Т. 10, № 1. С. 5–10.
2. Катаргина Л.А., Бржеский В.В., Гусева М.Р. и др. Федеральные клинические рекомендации «Диагностика и лечение увеитов, ассоциированных с ювенильным идиопатическим артритом» // Российская педиатрическая офтальмология. 2016. Т. 11, № 2. С. 102–111.
3. Плескова А.В., Мазанова Е.В., Сорокин А.А. Актуальные вопросы дифференциальной диагностики и тактика лечения врождённых помутнений роговицы у детей // Офтальмохирургия. 2021. № 1. С. 73–81. doi: 10.25276/0235-4160-2021-1-73-81.
4. Созуракова Е.А., Громакина Е.В., Мозес В.Г. Современные представления о воспалении и регенерации при проникающих ранениях роговицы // Офтальмология. 2020. Т. 17, № 2. С. 181–187. doi: 10.18008/1816-5095-2020-2-181-187
5. Плескова А.В. Нозологическая структура помутнений роговицы у детей: экскурс в историю // Российская педиатрическая офтальмология. — 2014. — № 2. С. 39–43.
6. Hovlykke M., Hjortdal J., Ehlers N., Nielsen K. Clinical results of 40 years of paediatric keratoplasty in a single university eye clinic // Acta Ophthalmol. 2014. Vol. 92, N 4. P. 370–377. doi: 10.1111/aos.12198x
7. Yang L.L., Lambert S.R., Drews-Botsch C., Stulting R.D. Long-term visual outcome of penetrating keratoplasty in infants and children with Peters anomaly // J AAPOS. 2009. Vol. 13, N 2. P. 175–180. doi: 10.1016/j.jaapos.2008.10.007
8. Nischal K.K. Congenital corneal opacities — a surgical approach to nomenclature and classification // Eye (Lond). 2007. Vol. 21, N 10. P. 1326–1337. doi: 10.1038/sj.eye.6702840
9. Elbaz U., Strungaru H., Mireskandari K., et al. Long-Term Visual Outcomes and Clinical Course of Patients With Peters Anomaly // Cornea. 2021. Vol. 40, N 7. P. 822–830. doi: 10.1097/ICO.0000000000002577
10. Aab E.L., Aaby A., Bloom J.N., et al. Diseases of the cornea, anterior segment, and Iris // Basic and Clinical Science Course, Section 6. Pediatric Ophthalmology and Strabismus. 2014.
11. Karadag R., Rapuano C.J., Hammersmith K.M., Nagra P.K. Causes of congenital corneal opacities and their management in a tertiary care center // Arq Bras Oftalmol. 2020. Vol. 83, N 2. P. 98–102. doi: 10.5935/0004-2749.20200023
12. Cillino S., Casuccio A., Di Pace F., et al. A five-year retrospective study of the epidemiological characteristics and visual outcomes of patients hospitalized for ocular trauma in a Mediterranean area // BMC Ophthalmol. 2008. Vol. 8. P. 6. doi: 10.1186/1471-2415-8-6
13. Pohlmann D., Rossel M., Salchow D.J., Bertelmann E. Outcome of a penetrating keratoplasty in a 3-month-old child with sclerocornea // GMS Ophthalmol Cases. 2020. Vol. 10. P. Doc35. doi: 10.3205/oc000162
14. Nascimento H., Yasuta M.K., Marquezan M.C., et al. Uveitic band keratopathy: child and adult // J Ophthalmic Inflamm Infect. 2015. Vol. 5, N 1. P. 35. doi: 10.1186/s12348-015-0062-z
15. Maharana P.K., Nawaz S., Singhal D., et al. Causes and Management Outcomes of Acquired Corneal Opacity in a Preschool Age (0–5 Years) Group: A Hospital-Based Study // Cornea. 2019. Vol. 38, N 7. P. 868–872. doi: 10.1097/ICO.0000000000001962

REFERENCES

1. Katargina LA, Mikhaylova LA. The state of the children's ophthalmological service in the Russian Federation (2012–2013). *Russian pediatric ophthalmology*. 2015;10(1):5–10. (In Russ).
2. Katargina LA, Brzheshkij VV, Guseva MR, et al. Federal clinical guidelines «Diagnosis and treatment of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis». *Russian pediatric ophthalmology*. 2016;11(2):2–111. (In Russ).
3. Pleskova AV, Mazanova EV, Sorokin AA. Topical issues of differential diagnosis and tactics of treatment of congenital corneal opacities in children. *Oftal'mokhirurgiya*. 2021;(1):73–81. (In Russ). doi: 10.25276/0235-4160-2021-1-73-81
4. Sozurakova EA, Gromakina EV, Mozes VG. Modern concepts of inflammation and regeneration in penetrating corneal injuries. *Oftal'mologiya*. 2020;17(2):181–187. (In Russ). doi: 10.18008/1816-5095-2020-2-181-187
5. Pleskova AV. The nosological structure of corneal opacities in children: an excursion into history. *Russian pediatric ophthalmology*. 2014;(2):39–43 (In Russ).
6. Hovlykke M, Hjortdal J, Ehlers N, Nielsen K. Clinical results of 40 years of paediatric keratoplasty in a single university eye clinic. *Acta Ophthalmol*. 2014;92(4):370–377. doi: 10.1111/aos.12198x
7. Yang LL, Lambert SR, Drews-Botsch C, Stulting RD. Long-term visual outcome of penetrating keratoplasty in infants and children with Peters anomaly. *J AAPOS*. 2009;13(2):175–180. doi: 10.1016/j.jaapos.2008.10.007
8. Nischal KK. Congenital corneal opacities — a surgical approach to nomenclature and classification. *Eye (Lond)*. 2007;21(10):1326–1337. doi: 10.1038/sj.eye.6702840
9. Elbaz U, Strungaru H, Mireskandari K, et al. Long-Term Visual Outcomes and Clinical Course of Patients With Peters Anomaly. *Cornea*. 2021;40(7):822–830. doi: 10.1097/ICO.0000000000002577
10. Aab EL, Aaby A, Bloom JN, et al. Diseases of the cornea, anterior segment, and Iris. *Basic and Clinical Science Course, Section 6. Pediatric Ophthalmology and Strabismus*. 2014.
11. Karadag R, Rapuano CJ, Hammersmith KM, Nagra PK. Causes of congenital corneal opacities and their management in a tertiary care center. *Arq Bras Oftalmol*. 2020;83(2):98–102. doi: 10.5935/0004-2749.20200023
12. Cillino S, Casuccio A, Di Pace F, et al. A five-year retrospective study of the epidemiological characteristics and visual outcomes of patients hospitalized for ocular trauma in a Mediterranean area. *BMC Ophthalmol*. 2008;8:6. doi: 10.1186/1471-2415-8-6
13. Pohlmann D, Rossel M, Salchow DJ, Bertelmann E. Outcome of a penetrating keratoplasty in a 3-month-old child with sclerocornea. *GMS Ophthalmol Cases*. 2020;10:Doc35. doi: 10.3205/oc000162
14. Nascimento H, Yasuta MK, Markezan MC, et al. Uveitic band keratopathy: child and adult. *J Ophthalmic Inflamm Infect*. 2015;5(1):35. doi: 10.1186/s12348-015-0062-z
15. Maharana PK, Nawaz S, Singhal D, et al. Causes and Management Outcomes of Acquired Corneal Opacity in a Preschool Age (0–5 Years) Group: A Hospital-Based Study. *Cornea*. 2019;38(7):868–872. doi: 10.1097/ICO.0000000000001962

ОБ АВТОРАХ

***Мамакаева Индира Рахимжановна**, кандидат медицинских наук, адрес: Россия, 105062, Москва, ул. Садовая-Черногрозская, 14/19; e-mail: imamakaeva@mail.ru; ORCID ID – <https://orcid.org/0000-0003-0874-6504>

Плескова Алла Вячеславовна, доктор медицинских наук, e-mail: dho@igb.ru; ORCID ID – orcid.org/0000-0002-4458-4605

Катаргина Людмила Анатольевна, доктор медицинских наук, профессор, e-mail: katargina@igb.ru; ORCID ID – orcid.org/0000-0002-4857-0374

AUTHORS INFO

***Indira R. Mamakaeva**, MD, PhD, Researcher, address: 14/19 Sadovaya-Chernogriazskaya street, 105062 Moscow, Russia; e-mail: imamakaeva@mail.ru; ORCID ID – <https://orcid.org/0000-0003-0874-6504>

Alla V. Pleskova, MD, Dr. Med. Sciences, e-mail: dho@igb.ru; ORCID ID – orcid.org/0000-0002-4458-4605

Lyudmila A. Katargina, MD, Dr. Med. Sciences, Professor, e-mail: katargina@igb.ru; ORCID ID – orcid.org/0000-0002-4857-0374

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



В книгу включено 36 лекций из цикла «Эндогенные увеиты», предназначенного для последипломного образования офтальмологов. В лекциях представлены данные отечественной и зарубежной литературы, опыт кафедры офтальмологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова и результаты собственных многолетних исследований автора

Издание рекомендовано врачам-офтальмологам общей лечебной и противотуберкулёзной сетей для использования в повседневной работе и на курсах сертификации и повышения квалификации, а также клиническим ординаторам, аспирантам и студентам старших курсов медицинских вузов, врачам общей практики



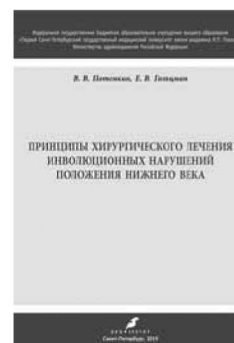
В.П. Николаенко, А.В. Антонова,
Ю.И. Пирогов
**Осложнения гипотензив-
ных операций в офталь-
мологии**



Е.Л. Акопов, С.Ю. Астахов
Гониоскопия



С.Ю. Астахов, С.Н. Тульцева
**Окклюзии вен
сетчатки**



В.В. Потемкин, Е.В. Гольцман
**Принципы хирургического
лечения инволюционных
нарушений положения
нижнего века**

Эти и другие книги, учебники и учебно-методические пособия можно приобрести в интернет-магазине издательства «Эко-Вектор» по адресу:
www.eco-vector.com/books

DOI: <https://doi.org/10.17816/rpoj83408>

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка соматического состояния здоровья больных ретинобластомой в отдалённом периоде наблюдения

С.В. Саакян^{1,2}, О.А. Иванова¹, С.С. Ревшвили¹, А.Ю. Цыганков^{1,2}¹ НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца», Москва, Российская Федерация² Московский Государственный медико-стоматологический университет, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Цель. Комплексная оценка частоты и характера хронических заболеваний больных ретинобластомой в отдалённом периоде наблюдения.

Материал и методы. Работа основана на анализе отдалённых результатов лечения 176 пациентов с ретинобластомой. В группу I вошли 46 пациентов до 18 лет. В группу II включены 88 пациентов старше 18 лет, но до 35 лет. Для оценки эндокринной функции выживших пациентов до 18 лет проводили консультацию гинеколога, уролога, сбор анамнеза, физикальный осмотр с акцентом на наличие вторичных половых признаков, лабораторные исследования. У больных старше 18 лет использовали анамнестические данные.

Результаты. При анализе данных о соматическом состоянии 46 выживших подростков у 29 (63%) из них выявлены нарушения. В структуре болезней желудочно-кишечного тракта преобладает хронический гастрит и гастродуоденит, дискинезия желчевыводящих путей, жировой гепатоз, лактазная недостаточность. Болезни органов дыхания представлены хроническими заболеваниями носоглотки у 13,0% детей. Вторичное иммунодефицитное состояние диагностировано у трёх (6,5%) пациентов. Патология костно-мышечной системы и соединительной ткани в виде деформирующих дорсопатий выявлены в 10,9% случаев, боли в костях и суставах выявлены в 8,7%. Из 88 больных старше 18 лет группы 2 хронические состояния выявлены у 42 больных (47,7%). Соматические расстройства выявлены в 95,2% случаев, гормональные нарушения — в 11,9% случаев, нарушения психоэмоционального состояния — 9,5%, сочетанная патология — 9,5%. Эндокринная патология отмечена у 14 больных (30,4%) до 18 лет.

Заключение. У пациентов, перенёсших ретинобластому, выявлен высокий риск развития нарушений соматического статуса и эндокринных осложнений. Главные факторы риска — дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) и алкилирующие агенты. Необходимо регулярное пожизненное диспансерное наблюдение за этими пациентами для создания системы медицинской реабилитации детей с ретинобластомой.

Ключевые слова: ретинобластома; химиотерапия; лучевая терапия; соматические нарушения; эндокринные осложнения.

Как цитировать:

Саакян С.В., Иванова О.А., Ревшвили С.С., Цыганков А.Ю. Оценка соматического состояния здоровья больных ретинобластомой в отдалённом периоде наблюдения // Российская педиатрическая офтальмология. 2021. Т.16, №4. С. 13–20. DOI: <https://doi.org/10.17816/rpoj83408>

DOI: <https://doi.org/10.17816/rpoj83408>

ORIGINAL STUDY ARTICLE

Somatic state assessment of the health of patients with retinoblastoma in a long-term follow-up

Svetlana V. Saakyan^{1,2}, Olga A. Ivanova¹, Syuzanna S. Revishvili¹, Alexander I. Tsygankov^{1,2}

¹ Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, Moscow, Russian Federation

² Moscow State Medical and Dental University

ABSTRACT

AIM: To comprehensively assess the incidence and nature of the chronic diseases in patients with retinoblastoma in the long-term follow-up

MATERIAL AND METHODS: The study analyzed the long-term treatment results of 176 patients with retinoblastoma. Group 1 included 46 patients aged <18 years and Group 2 included 88 patients aged >18 and <35 years. A gynecologist and a urologist were consulted, a medical history was taken, and a physical examination with emphasis on the presence of secondary sexual characteristics and laboratory tests were performed to assess the endocrine function in surviving patients aged <18 years. Anamnestic data were used in patients aged >18 years.

RESULTS: The somatic status data analysis of 46 surviving adolescents revealed that 29 (63%) have abnormalities. Chronic gastritis and gastroduodenitis, biliary dyskinesia, fatty hepatosis, and lactase deficiency predominate in gastrointestinal structure diseases. Respiratory diseases are represented by chronic nasopharyngeal diseases in 13.0% of children. Secondary immunodeficiency condition was diagnosed in 3 (6.5%) patients. Musculoskeletal system and connective tissue pathologies in deforming dorsopathies were identified in 10.9% of cases and bone and joint pain were identified in 8.7%. Chronic conditions were found in 42 (47.7%) of 88 patients in Group 2. Somatic disorders were found in 95.2%, hormonal disorders in 11.9%, psycho-emotional disorders in 9.5%, and combined pathology in 9.5% of cases. Endocrine pathology was detected in 14 patients (30.4%) aged <18 years.

CONCLUSION: Retinoblastoma survivors have a high risk of somatic and endocrine disorders. The main risk factors are distance radiation therapy and alkylating agents. Regular lifelong follow-up of these patients is necessary to establish a medical rehabilitation system for children with retinoblastoma.

Keywords: retinoblastoma; chemotherapy; radiation therapy; somatic disorders; endocrine complications.

To cite this article

Saakyan SV, Ivanova OA, Revishvili SS, Tsygankov AI. Somatic state assessment of the health of patients with retinoblastoma in a long-term follow-up. *Russian pediatric ophthalmology*. 2021;16(4):13–20. DOI: <https://doi.org/10.17816/rpoj83408>

Received: 21.10.2021

Accepted: 25.11.2021

Published: 02.02.2022

ВВЕДЕНИЕ

Ретинобластома (РБ) является самым распространённым внутриглазным новообразованием у пациентов детского возраста, развивающимся из нейроэктодермы [1].

В последнее время большой интерес в общей онкологии представляет общее состояние детей, перенёсших злокачественную опухоль и получивших системную химиолучевую терапию [2–7]. Важность данного вопроса была подтверждена созданием в 1994 году специальной международной группы по изучению отдалённых результатов лечения злокачественных опухолей (The Childhood Cancer Survivor Study — CCSS) [8]. Задачами исследования являлись разработка протоколов лечения с целью повышения выживаемости и сведения к минимуму последствий для здоровья и реализация программ по профилактике и раннему выявлению поздних эффектов от проведённого лечения. Исследование, проведённое в 2006 году в рамках CCSS, показало, что почти у трёх четвертей выживших после онкологического заболевания в детском возрасте в течение 30 лет после первичного диагноза диагностируют хроническое заболевание. В результате исследования у 42,4% больных выявлено серьёзное, угрожающее жизни, инвалидизирующее или смертельное состояние в течение этого времени [6]. По сравнению с группой контроля (братьев и сестёр) у переживших рак детского возраста вероятность возникновения хронического заболевания в три раза выше. У таких больных вероятность возникновения тяжёлого, инвалидизирующего или опасного для жизни состояния в 8 раз выше, почти в 5 раз больше риск развития двух и более хронических заболеваний [7].

Данные CCSS и других исследований сыграли важную роль в выяснении долгосрочных рисков для здоровья в общей онкологии [8]. В то же время важно отметить, что пациенты с РБ не были включены в когорту CCSS. Данные о хронических заболеваниях выживших больных РБ в отдалённом периоде наблюдения ограничены, представлены в единичных публикациях. Hudson M.M. и соавт. в исследование (n=1713) включили 66 пациентов с ретинобластомой (3,9%) [4]. Однако отдельные данные и рекомендации, связанные с РБ, ими не представлены [4].

Ткаченко И.В. и соавт. провели анализ историй болезней 2722 детей и подростков со злокачественными новообразованиями из 73 регионов Российской Федерации, лечившихся в российских центрах онкологии и гематологии и находящихся в стойкой ремиссии [9]. Полученные данные свидетельствовали о кардинальном отличии структуры заболеваемости детей и подростков, вошедших в исследование, от таковой в детской популяции Российской Федерации. Преобладание органных и тканевых дефектов, психических расстройств, болезней желудочно-кишечного тракта и системы кровообращения, а также время их появления и динамика развития свидетельствовали о принадлежности этих заболеваний к отдалённым последствиям противоопухолевого лечения. Под их

наблюдением находилось 30 детей и подростков, излеченных от РБ, в возрасте от 6,1 до 18,5 лет, медиана — 10,1 года. В возрастной группе до 14 лет было 23 ребёнка, в возрастной группе от 15 лет и старше — 7 подростков. Продолжительность ремиссии ретинобластомы составила от 1 до 12 лет, медиана — 5,3 года. Среди исследуемых пациентов было 13 мальчиков и 17 девочек. По данным Ткаченко И.В. и соавт., у детей и подростков, излеченных от РБ, по сравнению с популяционными данными достоверно выше распространённость эндокринной патологии, функциональных психических расстройств и расстройств поведения, болезней нервной системы, болезней системы кровообращения и болезней желудочно-кишечного тракта. Все обследуемые дети и подростки, излеченные от ретинобластомы, имели сочетанную соматическую патологию, в среднем 2,8 соматических заболевания [9].

Эндокринные осложнения, развивающиеся у детей и молодых взрослых, после противоопухолевой терапии в настоящее время стали проблемой для этой группы пациентов и обратили на себя внимание как онкологов, так и эндокринологов [10]. Основными факторами риска являются лучевая терапия, алкилирующие агенты, высокодозная полихимиотерапия с последующей трансплантацией костного мозга/периферических стволовых клеток [10]. Эти виды лечения могут оказывать прямое повреждающее воздействие на органы эндокринной системы. Страдают как центральные, так и периферические органы эндокринной системы (гипоталамо-гипофизарная система, щитовидная железа, надпочечники, половые органы). Следствием нарушения нормального функционирования эндокринной системы у детей являются нарушение роста и развития, нарушение всех видов обмена (белкового, углеводного, липидного, минерального), нарушение полового развития, бесплодие. Токсические эффекты могут проявляться как на фоне проводимой терапии, так и спустя годы после окончания лечения и значимо ухудшать качество жизни пациентов [10].

Цель. Комплексная оценка частоты и характера хронических заболеваний больных ретинобластомой в отдалённом периоде наблюдения.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Работа основана на анализе отдалённых результатов лечения 176 пациентов с ретинобластомой, отобранных случайным образом. Данные о проведённом лечении больных по поводу ретинобластомы получены ретроспективно. Для изучения соматического статуса больных в отдалённом периоде наблюдения исключены пациенты со вторыми злокачественными опухолями, так как их лечение могло спровоцировать нарушения эндокринной функции или непосредственно влиять на гонадную функцию, что маскировало бы поздние эффекты лечения по поводу РБ или ложно свидетельствовало бы о них. По причине отказа родителей обследовать ребёнка исключены

Таблица. Характеристики больных

Table. Clinical features

Характеристики Features	Группа 1 До 18 лет Group I Under 18 years	Группа 2 Старше 18 лет Group II More than 18 years
Количество пациентов Number of patients	46	88
Средний возраст на момент начала лечения Mean age at treatment start	22,0±2 мес.	22,4±2 мес.
Средний возраст на момент исследования Mean age at time of the study	♂ 15,4 лет ♀ 15,6 лет	♂ 27,9±1,2 лет ♀ 29,3±0,9 лет
Монокулярная РБ Monocular RB	63,0% (n=29)	69,3% (n=61)
Бинокулярная РБ Binocular RB	37,0% (n=17)	30,7% (n=27)

ещё 30 детей, в том числе пациентка с сопутствующей психоневрологической патологией (аутизмом), поздним менархе в 16 лет, нерегулярным менструальным циклом и задержкой развития органов малого таза. Пациенты разделены на две группы по возрасту (табл.).

В группу 1 вошли 46 пациентов до 18 лет, чьи родители дали согласие на обследование: 21 пациент мужского пола, 25 пациентов женского пола. В группу 2 включены 88 пациентов старше 18 лет и до 35 лет. Основные характеристики больных представлены в таблице.

Для оценки эндокринной функции выживших пациентов до 18 лет проводили консультацию гинеколога, уролога, сбор анамнеза и физикальный осмотр с акцентом на наличие вторичных половых признаков. Помимо этого, проводили лабораторные методы исследования пациентов, а именно, девочек старше 12 лет и мальчиков старше 14 лет. Исследование включало клинический анализ крови с лейкоцитарной формулой, биохимический анализ крови (глюкоза, билирубин, мочевины, креатинин, общий белок, кальций общий, Ca²⁺, натрий, хлориды, аланинаминотрансфераза, аспаратаминотрансфераза, щелочная фосфатаза, липопротеиды высокой плотности, липопротеиды низкой плотности, триглицериды). Исследование гормонального фона включало определение уровня антител к рецепторам тиреотропного гормона (анти рТТГ), антител к рецепторам тиреопероксидазы (анти ТПО), антител к тиреоглобулину (анти ТГ), тиреотропного гормона (ТТГ), соматотропного гормона, бета хорионического гонадотропина (для мальчиков), тестостерона (для мальчиков), эстрадиола (для девочек). Для оценки костного метаболизма, помимо кальция и щелочной фосфатазы, определяли уровень паратиреоидного гормона и 25-ОН-витамина D. Инструментальная диагностика включала ультразвуковое исследование щитовидной железы и предстательной железы (для мальчиков).

У больных старше 18 лет использовали анамнестические данные. Исследуемые параметры включали

анамнестические данные о наличии или отсутствии хронического состояния, о характере имеющегося заболевания.

Статистическая обработка результатов исследования выполнена с использованием приложения Microsoft Excel 2010 и статистической программы IBM SPSS Statistics 23.0 с применением традиционных статистических инструментов. Для оценки достоверности полученных результатов при сравнении средних показателей использовался t-критерий Стьюдента. Для сравнения частот встречаемости признака использовали точный критерий Фишера. Различия между выборками считали достоверными при $p < 0,05$, доверительный интервал 95%. Проведён расчёт среднего арифметического значения (M), стандартной ошибки среднего арифметического значения (m). В качестве центра распределения была посчитана медиана, а в качестве показателей вариации — интерквартильный размах (25-й и 75-й процентиля) и размах вариации (минимальных и максимальных значений). Результаты качественных признаков выражены в абсолютных числах с указанием долей (%).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ соматического и эндокринного статуса больных РБ в отдалённом периоде наблюдения

Общее количество пациентов в группе I составило 46 детей до 18 лет. У 80,4% из них проведена энуклеация (37 из 46 детей, 39 из 63 глаз). В двух случаях проведена бинокулярная энуклеация. Адьювантная химиотерапия препаратами циклофосфамид и винкристин проведена у 76,1% детей ($n=35$). Неoadьювантная химиотерапия препаратами винкристин и карбоплатин проведена у 58,7% больных РБ ($n=27$). Один ребёнок не получал

химиотерапию по причине высокого титра антител к токсоплазме, а другому пациенту провели высокодозную химиотерапию алкилирующими цитостатиками с последующей трансплантацией аутогемопоетических стволовых клеток. Дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) на орбиту параллельно с химиотерапией в послеоперационном периоде проведена четырём пациентам (8,7%). На момент исследования средний возраст больных составил у девочек 187,0 месяцев, у мальчиков — 184,3 месяца.

При анализе данных о соматическом состоянии 46 выживших подростков у 29 (63%) из них выявлены нарушения. В структуре болезней желудочно-кишечного тракта преобладает хронический гастрит и гастроудоденит ($n=6$; 10,9%), дискинезия желчевыводящих путей ($n=3$; 6,5%), жировой гепатоз ($n=1$; 2,2%), лактазная недостаточность ($n=1$; 2,2%).

Болезни органов дыхания представлены в основном хроническими заболеваниями носоглотки (тонзиллит, фарингит, синусит), они выявлены у 6 детей (13,0%). У трёх детей (4,3%) выявлен атопический дерматит. Инфекционный синдром отмечен у 6 детей (13,0%). Вторичное иммунодефицитное состояние диагностировано у 3 пациентов (6,5%).

Патология костно-мышечной системы и соединительной ткани в виде деформирующих дорсопатий (сколиоза, остеохондроза, нарушений осанки) выявлены в 10,9% случаев ($n=5$), боли в костях и суставах выявлены в 8,7% случаев ($n=4$). Врождённая косолапость обнаружена в 2,2% случаев ($n=1$). Снижение уровня ПТГ, кальция выявлено у 13,0% подростков ($n=6$). Недостаточность витамина D выявлена в 69,6% случаев ($n=32$), тяжёлый дефицит — в 13,0% ($n=6$), погранично низкие значения — в 10,9% ($n=5$), оптимальные значения — в 6,5% случаев ($n=3$). По данным литературы, дефицит витамина D у детей и подростков варьирует от 88% до 99% в зависимости от различных факторов [11].

Функциональные психические расстройства и расстройства поведения отмечены в двух случаях ($n=2$; 4,3%). Болезни нервной системы представлены соматоформной

дисфункцией вегетативной нервной системы у 6,5% детей ($n=3$), головная боль отмечалась у двух пациентов, что составило 4,3% наблюдений. Отставание в физическом и половом развитии зафиксированы в 8,7% случаев ($n=4$). Отставание в психомоторном развитии с когнитивными нарушениями в виде минимальной мозговой дисфункции отмечены в 2,2% случаев ($n=1$). Болезни системы кровообращения (варикозное расширение вен нижней конечности), требующие хирургического лечения, отмечены у одного подростка (2,2%).

Во вторую группу вошли 88 больных старше 18 лет. Из них 4 пациента не получали системную химиотерапию по причине аллергической реакции ($n=1$), в связи с периодом лечения, когда химиотерапия не являлась золотым стандартом лечения ($n=3$). Энуклеация проведена в 90,1% случаев ($n=80$), из них бинокулярную энуклеацию провели четырём пациентам. ДЛТ получали 52,3% больных группы II ($n=46$).

Из 88 больных старше 18 лет группы II хронические состояния выявлены у 42 (47,7%). Соматические расстройства выявлены в 95,2% случаев, гормональные нарушения — в 11,9%, нарушения психо-эмоционального состояния — в 9,5%, сочетанная патология — в 9,5% случаев (рис.).

Эндокринная патология отмечена у 14 больных (30,4%) до 18 лет и, в основном, была представлена гиперпролактинемией ($n=12$; 26,1%), изменением уровня гонадотропных гормонов ($n=8$; 17,4%).

Изменение размеров и объёма щитовидной железы в группе I в виде увеличения (гиперплазии) и уменьшения выявлены в 58,7% ($n=27$) и 2,2% ($n=1$), соответственно. Гипотиреоз вторичного генеза отмечен у 6,5% детей ($n=3$). Стоит отметить, что уровень антирТТГ, антиТГ и антиТПО были повышены у 15,2% больных ($n=7$), при этом уровень ТТГ был в пределах референсных значений, что говорит о повышенном риске развития нарушений функции щитовидной железы и требует наблюдения в динамике и контроля уровня ТТГ не менее 1 раза в год. По данным литературы, частота эндемического зоба у школьников

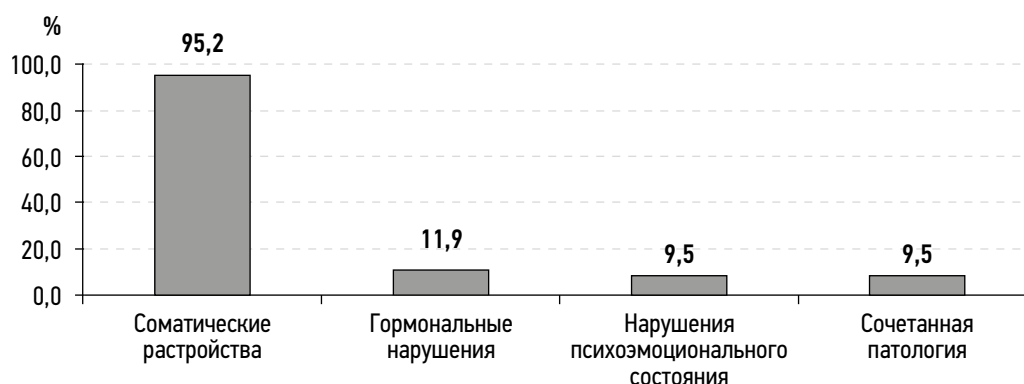


Рис. Хронические состояния у больных старше 18 лет.

Fig. Chronic conditions in patients over 18 years of age.

в России составляет 15–25%, а по отдельным регионам — до 40% [12], что ниже полученных нами данных.

Монокулярная форма выявлена у 63 пациентов группы II, у 6 из них есть по одному здоровому ребёнку, у 10 пациентов — по два ребёнка, среди них 4 больных РБ, у двоих — по три ребёнка, среди них два больных ребёнка, беременность проходила с осложнениями. Бинокулярная форма наблюдалась у 27 пациентов, у 10 из них по одному ребёнку, среди которых 6 больных РБ, у двоих больных по два ребёнка, из которых двое больны РБ.

Таким образом, подтверждён высокий риск развития соматических и эндокринных заболеваний у больных, переживших РБ. Главные факторы риска — ДЛТ и алкоголирующие агенты.

ОБСУЖДЕНИЕ

Изучению общего состояния и гормонального фона выживших пациентов с РБ подросткового возраста в последнее время в общей онкологии уделяется особое внимание [1–6]. Однако данные о соматическом статусе и состоянии эндокринной системы у выживших с РБ весьма ограничены и разноречивы. Friedman D.N. и соавт. отметили наличие, по крайней мере, одного хронического заболевания, и у 71,1% выявили тяжёлое или опасное для жизни заболевание (3–4 степени) [13]. Но исследование имело ряд ограничений. Основными из них являлись получение информации об общем состоянии от самих больных и включение в исследование пациентов, получавших лечение в эпоху ДЛТ. Seth R. и соавт. в своей работе утверждают, что ДЛТ не только влияет на растущие орбитальные кости, вызывая гипоплазию лица и сокращение полости, но и может привести к дисфункции гипофиза [14]. Однако срок наблюдения за пациентами в исследовании Seth R. и соавт. колебался от 24 месяцев до 15 лет [14]. По данным Ткаченко И.В. и соавт., у детей и подростков, излеченных от РБ, по сравнению с популяционными данными, достоверно выше распространённость эндокринной патологии, функциональных психических расстройств и расстройств поведения, болезней нервной системы, болезней системы кровообращения и болезней ЖКТ. Все обследуемые дети и подростки, излеченные от ретинобластомы, имели сочетанную соматическую патологию [9]. По данным Schündeln M.M. и соавт. [15], эндокринная гипоталамо-гипофизарная функция не была нарушена в столь раннем возрасте в исследуемой группе выживших пациентов с РБ. Однако средний возраст пациентов составлял 4,4 года, а развитие эндокринных осложнений ожидается в более позднем возрасте. В связи с вышеизложенным в наше исследование включены 46 выживших подростков (группа I), средний возраст которых составил 15,5 лет, и 88 пациентов старше 18 лет (группа II).

По нашим данным, у 63% пациентов до 18 лет выявлены нарушения соматического статуса. Эндокринная

патология нами отмечена у 30,4% больных группы I и, в основном, была представлена гиперпролактинемией ($n=12$; 26,1%), изменением уровня гонадотропных гормонов ($n=8$; 17,4%). Изменение размеров и объёма щитовидной железы нами выявлены в 60,9% случаев ($n=28$). Гипотиреоз вторичного генеза отмечен у 6,5% детей ($n=3$). Повышенный риск развития нарушений функции щитовидной железы наблюдался в 15,2% случаев ($n=7$). Среди хронических воспалительных состояний преобладали заболевания органов желудочно-кишечного тракта (23,9%) и дыхания (13,0%). У трёх детей (4,3%) выявлен атопический дерматит. Инфекционный синдром отмечен у шести детей (13,0%). Вторичное иммунодефицитное состояние диагностировано у трёх пациентов (6,5%).

По данным Schündeln M.M. и соавт. [15], дефицит витамина D выявлен у 51,7% пациентов с РБ, а в 13,7% случаев отмечался тяжёлый дефицит витамина D. Гиперпаратиреоз, определяемый при уровне паратиреоидного гормона больше 65 пг/мл, обнаружен у 14,8% пациентов ($n=4$). У 9% пациентов в анамнезе отмечены боли в костях или переломы длинных костей после первичного диагноза [16]. По нашим данным, недостаточность витамина D выявлена в 69,6% случаев ($n=32$), тяжёлый дефицит — в 13,0% ($n=6$), погранично низкие значения — в 10,9% ($n=5$), оптимальные значения — в 6,5% случаев ($n=3$), что подтверждает данные литературы. Снижение уровня ПТГ, кальция выявлено у 13,0% подростков ($n=6$). Патология костно-мышечной системы и соединительной ткани в виде деформирующих дорсопатий в настоящем исследовании выявлены в 10,9% случаев ($n=5$), боли в костях и суставах выявлены в 8,7% ($n=4$), врожденной косолапости — в 2,2% случаев ($n=1$).

Нейрокогнитивные расстройства, по данным Nahum M.P. и соавт. [17], выявлены у 6 из 21 пациента с РБ, а по данным Seth R. и соавт. [14], — в 17% случаев. По нашим данным, отставание в психомоторном развитии с когнитивными нарушениями в виде минимальной мозговой дисфункции отмечена в 2,2% случаев ($n=1$), что значительно ниже литературных данных. Однако, помимо этого, нами выявлены болезни нервной системы в виде соматоформной дисфункции вегетативной нервной системы ($n=3$; 6,5%) и цефалгии ($n=2$; 4,3%), функциональные психические расстройства и расстройства поведения ($n=2$; 4,3%). У настоящего исследования существуют ограничения: невозможность провести многофакторный анализ отдалённых осложнений в зависимости от вида проведённого лечения из-за малой выборки ввиду редкости РБ. Однако полученные данные можно использовать в качестве ориентира для последующего изучения поздних эффектов у выживших с РБ для создания базы реабилитационных и профилактических мероприятий.

У пациентов старше 18 лет в группе II соматические расстройства выявлены в 95,2% случаев, гормональные

нарушения — в 11,9% случаев, нарушения психоэмоционального состояния — в 9,5%, сочетанная патология — в 9,5% случаев. Таким образом, подтверждён высокий риск развития соматических и эндокринных заболеваний у больных, переживших РБ, в том числе нарушений репродуктивной функции у 28% пациентов. Главные факторы риска — ДЛТ и алкилирующие агенты.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выявлен высокий риск развития нарушений соматического статуса и эндокринных осложнений. Главные факторы риска — ДЛТ и алкилирующие агенты. Эти нарушения возникают как во время лечения, так и в ранние и отдалённые сроки после завершения терапии, чаще в пубертатном возрасте. Необходимо регулярное пожизненное диспансерное наблюдение за этими пациентами

ЛИТЕРАТУРА

1. Саакян С.В., Тадевосян С.С., Цыганков А.Ю. Анализ структуры заболеваемости ретинобластомой у детей. Российская педиатрическая офтальмология. 2020. Т. 15, № 4. С. 5–10. doi: 10.17816/rpo2020-15-4-5-10
2. Diller L., Chow E.J., Gurney J.G., et al. Chronic disease in the Childhood Cancer Survivor Study cohort: a review of published findings // *J Clin Oncol*. 2009. Vol. 27, N 14. P. 2339–2355. doi: 10.1200/JCO.2008.21.1953
3. Geenen M.M., Cardous-Ubbink M.C., Kremer L.C., et al. Medical assessment of adverse health outcomes in long-term survivors of childhood cancer // *JAMA*. 2007. Vol. 297, N 24. P. 2705–2715. doi: 10.1001/jama.297.24.2705
4. Hudson M.M., Ness K.K., Gurney J.G., et al. Clinical ascertainment of health outcomes among adults treated for childhood cancer // *JAMA*. 2013. Vol. 309, N 22. P. 2371–2381. doi: 10.1001/jama.2013.6296
5. Hudson M.M., Mulrooney D.A., Bowers D.C., et al. High-risk populations identified in Childhood Cancer Survivor Study investigations: implications for risk-based surveillance // *J Clin Oncol*. 2009. Vol. 27, N 14. P. 2405–2414. doi: 10.1200/JCO.2008.21.1516
6. Mertens A.C., Liu Q., Neglia J.P., et al. Cause-specific late mortality among 5-year survivors of childhood cancer: the Childhood Cancer Survivor Study // *J Natl Cancer Inst*. 2008. Vol. 100, N 19. P. 1368–1379. doi: 10.1093/jnci/djn310
7. Oeffinger K.C., Mertens A.C., Sklar C.A., et al. Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer // *N Engl J Med*. 2006. Vol. 355, N 15. P. 1572–1582. doi: 10.1056/NEJMsa060185
8. Robison L.L., Mertens A.C., Boice J.D., et al. Study design and cohort characteristics of the Childhood Cancer Survivor Study: a multi-institutional collaborative project // *Med Pediatr Oncol*. 2002. Vol. 38, N 4. P. 229–239. doi: 10.1002/mpo.1316
9. Ткаченко И.В., Тесленко Б.В., Рогачева Е.Р., и др. Состояние здоровья детей, излеченных от онкогематологических

для создания системы медицинской реабилитации детей с РБ, включая диспансерный и санаторно-курортный этапы лечения.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ADDITIONAL INFO

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

заболеваний // Вопросы практической педиатрии. 2009. Т. 4, № 5. С. 22–27.

10. Радулеску Г.Г., Матченкова Н.В., Белогурова М.Б. Эндокринологические осложнения у пациентов, получивших противоопухолевую терапию в детском возрасте // *Педиатр*. 2016. Т. 7, № 1. С. 120–128. doi: 10.17816/PED71120-128

11. Петрушкина А.А., Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я. Эпидемиология дефицита витамина D в Российской Федерации // *Остеопороз и остеопатии*. 2018. Т. 21, № 3. С. 15–20. doi: 10.14341/oste010038

12. Бурлуцкая А.В., Шадрин С.А., Статова А.В. Эндокринная патология у подростков города Краснодара // *Международный научно-исследовательский журнал*. 2016. № 11. С. 130–134. doi: 10.18454/IRJ.2016.53.197

13. Friedman D.N., Chou J.F., Oeffinger K.C., et al. Chronic medical conditions in adult survivors of retinoblastoma: Results of the Retinoblastoma Survivor Study // *Cancer*. 2016. Vol. 122, N 5. P. 773–781. doi: 10.1002/cncr.29704

14. Seth R., Singh A., Guru V., et al. Long-term follow-up of retinoblastoma survivors: Experience from India // *South Asian J Cancer*. 2017. Vol. 6, N 4. P. 176–179. doi: 10.4103/sajc.sajc_179_16

15. Schundeln M.M., Hauffa P.K., Bauer J.J., et al. Pediatric Survivors of Retinoblastoma Are at Risk for Altered Bone Metabolism After Chemotherapy Treatment Early in Life // *Pediatr Hematol Oncol*. 2015. Vol. 32, N 7. P. 455–466. doi: 10.3109/08880018.2015.1048912

16. Peylan-Ramu N., Bin-Nun A., Skleir-Levy M., et al. Orbital growth retardation in retinoblastoma survivors: work in progress // *Med Pediatr Oncol*. 2001. Vol. 37, N 5. P. 465–470. doi: 10.1002/mpo.1231

17. Nahum M.P., Gdal-On M., Kuten A., et al. Long-term follow-up of children with retinoblastoma // *Pediatr Hematol Oncol*. 2001. Vol. 18, N 3. P. 173–179. doi: 10.1080/08880010151114769

REFERENCES

1. Saakjan SV, Tadevosjan SS, Cygankov AJ. Analysis of retinoblastoma incidence in children. *Rossijskaja pedi-atricheskaja oft'al'mologija*. 2020; 15(4): 5–10. (In Russ). doi: 10.17816/rpo2020-15-4-5-10
2. Diller L, Chow EJ, Gurney JG, et al. Chronic disease in the Childhood Cancer Survivor Study cohort: a review of published findings. *J Clin Oncol*. 2009;27(14):2339–2355. doi: 10.1200/JCO.2008.21.1953
3. Geenen MM, Cardous-Ubbink MC, Kremer LC, et al. Medical assessment of adverse health outcomes in long-term survivors of childhood cancer. *JAMA*. 2007;297(24):2705–2715. doi: 10.1001/jama.297.24.2705
4. Hudson MM, Ness KK, Gurney JG, et al. Clinical ascertainment of health outcomes among adults treated for childhood cancer. *JAMA*. 2013;309(22):2371–2381. doi: 10.1001/jama.2013.6296
5. Hudson MM, Mulrooney DA, Bowers DC, et al. High-risk populations identified in Childhood Cancer Survivor Study investigations: implications for risk-based surveillance. *J Clin Oncol*. 2009;27(14):2405–2414. doi: 10.1200/JCO.2008.21.1516
6. Mertens AC, Liu Q, Neglia JP, et al. Cause-specific late mortality among 5-year survivors of childhood cancer: the Childhood Cancer Survivor Study. *J Natl Cancer Inst*. 2008;100(19):1368–1379. doi: 10.1093/jnci/djn310
7. Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, et al. Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer. *N Engl J Med*. 2006;355(15):1572–1582. doi: 10.1056/NEJMsa060185
8. Robison LL, Mertens AC, Boice JD, et al. Study design and cohort characteristics of the Childhood Cancer Survivor Study: a multi-institutional collaborative project. *Med Pediatr Oncol*. 2002;38(4):229–239. doi: 10.1002/mpo.1316
9. Tkachenko IV, Teslenko BV, Rogacheva ER, et al. Health status of children treated for oncohematological diseases. *Voprosy prakticheskoy pediatrii*. 2009; 4(5): 22–27 (In Russ).
10. Radulescu GG, Matchenkova NV, Belogurova MB. The endocrinological complications in children after anticancer treatment. *Pediatr*. 2016;7(1):120–128. (In Russ). doi: 10.17816/PED71120-128
11. Petrushkina AA, Pigarova EA, Rozhinskaja LY. The prevalence of vitamin D deficiency in Russian Federation. *Osteoporoz i osteopatii*. 2018;21(3):15–20. (In Russ). doi: 10.14341/osteo10038
12. Burluckaja AV, Shadrin SA, Statova AV. Endocrine pathology in adolescents in Krasnodar. *Mezhdunarodnyj nauchno-issledovatel'skij zhurnal*. 2016;11(53):130–134. (In Russ). doi: 10.18454/IRJ.2016.53.197
13. Friedman DN, Chou JF, Oeffinger KC, et al. Chronic medical conditions in adult survivors of retinoblastoma: Results of the Retinoblastoma Survivor Study. *Cancer*. 2016;122(5):773–781. doi: 10.1002/cncr.29704
14. Seth R, Singh A, Guru V, et al. Long-term follow-up of retinoblastoma survivors: Experience from India. *South Asian J Cancer*. 2017;6(4):176–179. doi: 10.4103/sajc.sajc_179_16
15. Schundeln MM, Hauffa PK, Bauer JJ, et al. Pediatric Survivors of Retinoblastoma Are at Risk for Altered Bone Metabolism After Chemotherapy Treatment Early in Life. *Pediatr Hematol Oncol*. 2015;32(7):455–466. doi: 10.3109/08880018.2015.1048912
16. Peylan-Ramu N, Bin-Nun A, Skleir-Levy M, et al. Orbital growth retardation in retinoblastoma survivors: work in progress. *Med Pediatr Oncol*. 2001;37(5):465–470. doi: 10.1002/mpo.1231
17. Nahum MP, Gdal-On M, Kuten A, et al. Long-term follow-up of children with retinoblastoma. *Pediatr Hematol Oncol*. 2001;18(3):173–179. doi: 10.1080/08880010151114769

ОБ АВТОРАХ

Саакян Светлана Ваговна, доктор медицинских наук, профессор; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8591-428X>; eLibrary SPIN: 4783-9193; e-mail: svsaakyan@yandex.ru

***Иванова Ольга Андреевна**, кандидат медицинских наук, врач отдела офтальмоонкологии и радиологии ФГБУ «НМИЦ глазных болезней имени Гельмгольца» Минздрава России; адрес: Россия, 105062, Москва, ул. Садовая Черногорязская, д. 14/19; SPIN: 8332-3661; e-mail: ivola2003@list.ru

Ревивили Сюзанна Сережаевна, аспирант; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9098-5912>; e-mail: syuzanna9.05@mail.ru

Цыганков Александр Юрьевич, кандидат медицинских наук; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9475-3545>; eLibrary SPIN: 6476-4740; e-mail: alextsygankov1986@yandex.ru

AUTHORS INFO

Svetlana V. Saakyan, MD, Dr of Med. Sci, Professor; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8591-428X>; eLibrary SPIN: 4783-9193; e-mail: svsaakyan@yandex.ru

***Olga A. Ivanova**, MD, PhD, Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases; address: 14/19, Sadovaya Chernogryazskaya Street, 105062 Moscow, Russia; SPIN: 8332-3661; e-mail: ivola2003@list.ru

Syuzanna S. Revishvili, MD; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9098-5912>; e-mail: syuzanna9.05@mail.ru

Alexander I. Tsygankov, MD, PhD; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9475-3545>; eLibrary SPIN: 6476-4740; e-mail: alextsygankov1986@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <https://doi.org/10.17816/rpoj87436>

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

Глазные проявления болезни Гоше

Л.В. Коголева, Ю.А. Бобровская, С.В. Милаш

НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Болезнь Гоше — редкое аутосомно-рецессивное заболевание, относящееся к группе сфинголипидозов. Данная патология вызвана дефицитом лизосомального фермента глюкоцереброзидазы, что приводит к накоплению его субстрата, глюкозилцерамида, в макрофагах и ведёт к поражению нервной системы, паренхиматозных органов, нарушению кроветворной системы. В литературе имеются единичные случаи описания поражения органа зрения в виде нарушения глазодвигательной функции, нарушения структуры стекловидного тела, сетчатки, роговицы, сосудистой оболочки, конъюнктивы. При диагностике данные клинические симптомы могут вызвать трудности в интерпретации и, возможно, в оценке эффективности заместительной терапии.

Изменения сетчатки при болезни Гоше мало изучены, но являются важным симптомом этого заболевания, который позволяет визуализировать и оценивать в динамике отложение субстрата в преретинальных и интратретинальных слоях. Вопрос оценки эффективности заместительной терапии по наличию поражения сетчатки в настоящее время остаётся открытым.

Представлено описание клинического случая глазных проявлений болезни Гоше у мальчика 10 лет. В результате комплексного офтальмологического обследования выявлены преретинальные изменения в виде беловатых фокусов в парамакулярной зоне, микроструктурные изменения в центральных отделах сетчатки по данным оптической когерентной томографии, умеренные изменения функций сетчатки по данным электроретинограммы, а также дефекты полей зрения и снижение световой чувствительности. Выявленные изменения свидетельствуют о нарушении обменных процессов в слоях сетчатки глаза, что приводит к формированию ретинальных фокусов (гошером). Неинвазивная визуализация данных отложений может помочь в оценке течения заболевания и эффективности заместительной терапии. Ведение пациентов с болезнью Гоше требует междисциплинарного подхода с обязательным привлечением офтальмолога.

Ключевые слова: болезнь Гоше; гошеромы; сетчатка; сфинголипидоз.

Как цитировать

Коголева Л.В., Бобровская Ю.А., Милаш С.В. Глазные проявления болезни Гоше // *Российская педиатрическая офтальмология*. 2021. Т.16, №4. С. 21–26. DOI: <https://doi.org/10.17816/rpoj87436>

DOI: <https://doi.org/10.17816/rpoj87436>

CASE REPORTS

Eye manifestations of Gaucher's disease

Ljudmila V.Kogoleva, Julija A.Bobrovskaja, Sergey V. Milash

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Gaucher's disease is a rare autosomal recessive disease that belongs to the group of sphingolipidoses. This pathology is caused by a lysosomal enzyme glucocerebrosidase deficiency, which leads to its substrate, glucosylceramide, accumulation in macrophages, and leads to damage to the nervous system, parenchymal organs, and the hematopoietic system. The literature reported isolated cases of vision organ damages such as oculomotor function disorders and violations of the structure of the vitreous, retina, cornea, choroid, and conjunctiva. During diagnosis, these clinical symptoms may cause interpretation and, possibly, substitution therapy evaluating difficulties. Retinal changes in Gaucher's disease are poorly understood, but they are an important symptom of this disease, which dynamically visualizes and evaluates the substrate deposition in the preretinal and intraretinal layers. The effectiveness of replacement therapy based on the presence of retinal lesions remains controversial.

Herein, presented the description of a clinical case of a 10-year-old boy with ocular manifestations of Gaucher's disease, a rare orphan disease. The comprehensive ophthalmological examination results revealed preretinal changes in whitish foci in the paramacular zone, microstructural changes in the central retina according to optical coherence tomography, and moderate changes in retinal functions according to electroretinogram, as well as visual field defects and decreased light sensitivity. The revealed changes indicate a violation of metabolic processes in the retinal layers of the eye, which leads to retinal foci (gusher) formation. Noninvasive visualization of these deposits helps assess the disease course and the substitution therapy effectiveness. The management of patients with Gaucher's disease requires an interdisciplinary approach with the mandatory involvement of an ophthalmologist.

Keywords: Gaucher's disease; gaucheromas; retina; sphingolipidosis.

To cite this article

Kogoleva LV, Bobrovskaja JuA, Milash SV. Eye manifestations of Gaucher's disease. *Russian pediatric ophthalmology*. 2021;16(4):21–26.

DOI: <https://doi.org/10.17816/rpoj87436>

Received: 09.11. 2021

Accepted: 25.11.2021

Published: 02.02.2022

В клинической практике детского офтальмолога бывают случаи, когда необходимо определить глазные проявления редких орфанных заболеваний и синдромов. Это требует знаний особенностей основного заболевания и офтальмологических проявлений. К таким заболеваниям относится болезнь Гоше.

Болезнь Гоше — орфанное заболевание, относящееся к группе сфинголипидозов. Частота встречаемости болезни Гоше составляет от 1:450 до 1:70000.

Заболевание названо в честь французского врача Филиппа Гоше, который первым описал его в 1882 году у пациента с массивной спленомегалией без лейкемии [1, 2]. Это хроническое прогрессирующее заболевание с варьирующим сроком манифестации и гетерогенностью клинических проявлений от бессимптомных до перинатально-летальных форм.

Данная патология является наиболее частой формой лизосомных болезней, при которой реализуется генетически детерминированный дефект лизосомального фермента бета-гликозидазы.

Болезнь Гоше наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Причиной заболевания является мутация в гене GBA1, расположенном на хромосоме 1 (1q21). В гене GBA1 описано более 300 мутаций GBA. Очень редко болезнь Гоше также может быть вызвана дефицитом активатора GCase, сапозина С. [1, 3]. Мутация в указанном гене приводит к заметному снижению активности лизосомального фермента глюкоцереброзидазы, которая гидролизует глюкозилцерамид до церамида и глюкозы.

При дефиците фермента происходит накопление глюкозилцерамидов в лизосомах макрофагов и моноцитах ретикулоэндотелиальной системы. При этом формируются, так называемые, клетки Гоше.

При световой микроскопии клетки Гоше обычно увеличены, с эксцентрическими ядрами, конденсированным хроматином и цитоплазмой с неоднородным внешним видом «мятой папиросной бумаги». Клетки Гоше в основном проникают в костный мозг, селезёнку и печень, но они также проникают в другие органы и считаются основными факторами, влияющими на симптомы болезни [3–6].

Основными клиническими проявлениями являются гематологические нарушения (панцитопения), гепатоспленомегалия, скелетная патология, задержка роста, симптомы поражения ЦНС.

Редким клиническим проявлением является формирование псевдоопухолей (гошером), которые представляют собой скопления клеток Гоше с фиброзным компонентом [6].

Принятая в настоящее время классификация болезни Гоше основывается на времени манифестации и степени тяжести поражения нервной системы.

Выделяют 3 основных типа болезни Гоше:

1) ненейропатический тип; это самый частый тип заболевания, наиболее распространёнными симптомами

являются спленомегалия, гепатомегалия, костные и гематологические изменения;

2) острый нейропатический тип; он дебютирует в первое полугодие жизни, характеризуется тяжёлой прогрессирующей неврологической симптоматикой, часто приводящей к летальным исходам,

3) подострый нейропатический тип; характеризуется более поздним началом, неврологическая симптоматика появляется после висцеральных, костных и гематологических проявлений. Основными и ранними неврологическими его проявлениями являются глазодвигательные расстройства в виде косоглазия и (или) окуломоторной апраксии с нарушением саккадических движений глазных яблок, а также с нарушением вергенционных движений [6].

Поражение глаз, как правило, встречается реже и имеет различные клинические проявления.

Глазные особенности болезни Гоше включают помутнение роговицы, изменения стекловидного тела, преретинальные, субретинальные отложения. Описаны единичные случаи «коатсоподобного» синдрома, хронического увеита, отслойки сетчатки на фоне болезни Гоше. При проведении оптической когерентной томографии можно наблюдать гиперрефлективные преретинальные отложения между задним гиалоидным интерфейсом и слоем нервных волокон сетчатки в средней периферической и перимакулярной области, а также субретинальные отложения, которые коррелируют с более тяжёлым течением заболевания. Преретинальные отложения возникают из-за накопления глюкоцереброзида в гистиоцитах и могут коррелировать со степенью системной инфильтрации [3–6].

Редкость болезни Гоше и выраженный полиморфизм клинических проявлений нередко приводят к задержкам в диагностике. Для уменьшения необратимых проявлений необходима максимально ранняя диагностика и адекватная заместительная терапия [6].

Диагноз подтверждается выявлением дефицита активности глюкоцереброзидазы в лейкоцитах при биохимическом исследовании крови и путём идентификации дуаллельных патогенных вариантов в гене GBA1 [6].

Патогенетическим лечением болезни Гоше является пожизненная ферментная заместительная терапия рекомбинантной глюкоцереброзидазой при 1 и 3 типах заболевания, при 2 типе данная терапия неэффективна. Также можно использовать пероральные ингибиторы биосинтеза глюкозилцерамидов (миглустат или элиглустат) [5, 6].

Нами представлен клинический случай поражения сетчатки у ребёнка с болезнью Гоше 1 типа.

Мама ребёнка обратилась в детское консультативно-поликлиническое подразделение ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России для оценки зрительных функций и уточнения характера изменений на глазном дне, выявленных офтальмологом по месту жительства. Ребёнок мужского пола, на момент обращения возраст составлял 10 лет.

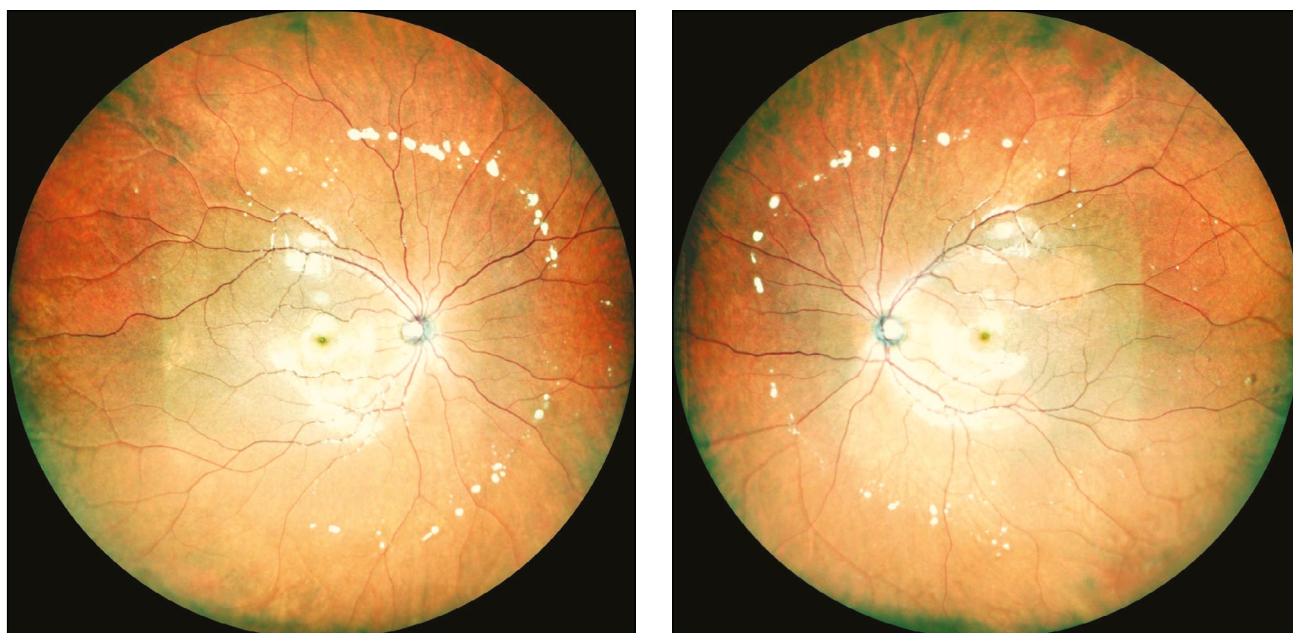


Рис. 1. OU преретинальные отложения на средней периферии глазного дна у пациента с болезнью Гоше.

Fig. 1. OU preretinal deposits in the middle periphery of the fundus in a patient with Gaucher disease.

Из анамнеза известно, что болезнь Гоше выявлена у ребёнка в возрасте 4 лет. Первыми симптомами заболевания были сплено- и гепатомегалия. Диагноз подтверждён с помощью оценки активности фермента β -D-глюкозидазы, которая была снижена в 3 раза по сравнению с нормой. С момента верификации диагноза ребёнок получает заместительную ферментную терапию.

Результаты проведённого нами офтальмологического обследования были следующие.

Острота зрения правого глаза с коррекцией составляла 0,9, левого глаза с коррекцией — 1,0. По данным авторефрактометрии, имеет место простой миопический астигматизм прямого типа.

Изменений переднего отрезка, а также оптических сред не выявлено.

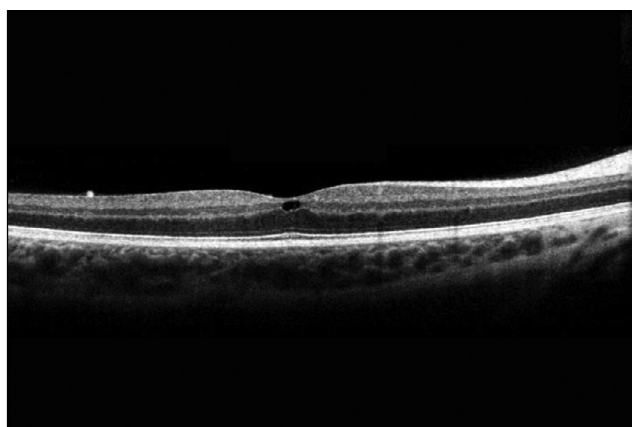


Рис. 2. Оптическая когерентная томограмма сетчатки OD, гипорефлективная полость на уровне внутренней сетчатки.

Fig. 2. Optical coherence tomogram of the retina OD, hyporeflexive cavity at the level of the inner retina.

При офтальмоскопии на глазном дне выявлены преретинальные отложения молочно-белого цвета, размером около 0,2 диаметра ДЗН, расположенные на средней периферии, концентрично макуле, более выражено с носовой стороны (рис. 1).

С помощью оптической когерентной томографии на правом глазу в зоне фовеа выявлена микрокиста во внутренних слоях сетчатки, на левом глазу изменений сетчатки в центральных отделах не выявлено (рис. 2).

При проведении скана через зону субретинальных отложений, расположенных перимакулярно на средней периферии, за пределами сосудистых аркад, визуализируется дискретный гиперрефлективный фокус с чёткими границами, располагающийся в слое нервных волокон, простирающийся в сторону стекловидного тела и экранирующий более поверхностные структуры (рис. 3).

Для уточнения функциональной активности зрительного нерва и сетчатки проведены электрофизиологические исследования.

Зрительно-вызванные потенциалы на все три размера паттернов не изменены, что свидетельствует об отсутствии нарушения проведения возбуждения по зрительному пути.

Смешанная и ритмическая (фликер на 30 Гц) электроретинограммы были умеренно снижены, это говорит о признаках умеренного угнетения функций преимущественно периферических отделов сетчатки.

При проведении статической компьютерной периметрии выявлено снижение общей световой чувствительности, а также единичные абсолютные скотомы, расположенные парацентрально в 20–30° от точки фиксации

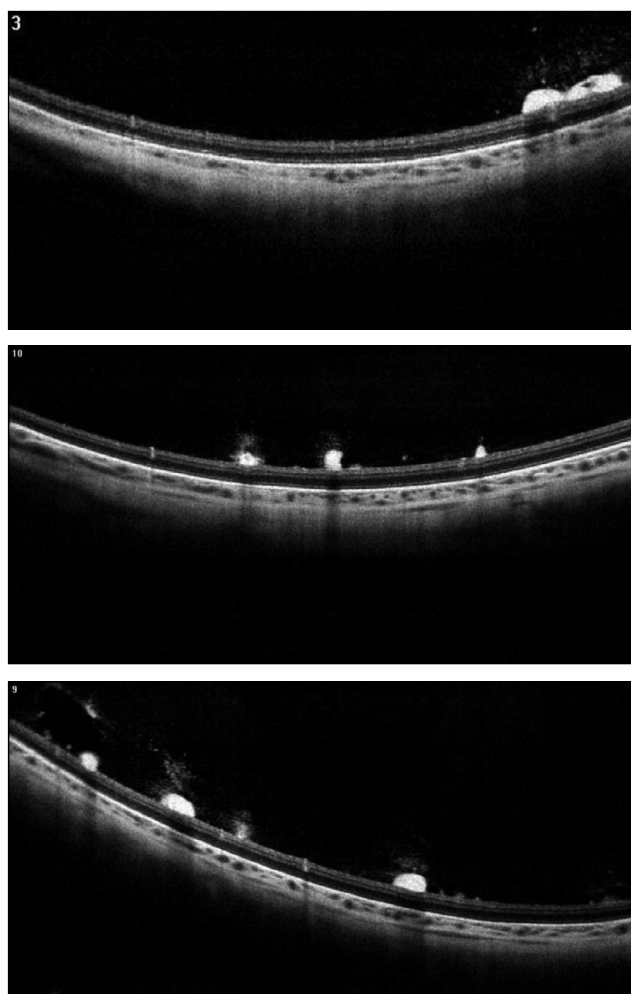


Рис. 3. OU Оптическая когерентная томограмма сетчатки в зоне дискретных отложений.

Fig. 3. OU Optical coherence tomogram of the retina in the area of discrete deposits.

(рис. 4), что свидетельствует о функциональных изменениях зрительного анализатора даже при минимальных изменениях на глазном дне и достаточно высокой остроте зрения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, комплексное офтальмологическое обследование и использование современных методов визуализации позволили выявить микроструктурные изменения сетчатки у ребёнка с болезнью Гоше. Офтальмоскопически визуализируемые преретинальные фокусы, вероятно, являются очагами отложения клеток Гоше. Учитывая данные дополнительных методов исследования (периметрия, электроретинография), можно предположить негативное влияние обменных нарушений не только на нервную ткань, но также и на клетки нейроэпителия сетчатки.

Оценить взаимосвязь данных изменений с компенсацией заболевания и эффективностью заместительной терапии возможно только при длительном динамическом наблюдении пациента и наборе клинического материала при выявлении других случаев болезни Гоше.

Пациенты с болезнью Гоше, независимо от формы заболевания, обязательно должны находиться под динамическим наблюдением офтальмолога с проведением фоторегистрации глазного дна, проведением оптической когерентной томографии, электрофизиологических и психофизических методов исследования.

Включение офтальмологических осмотров в алгоритм обследования при болезни Гоше позволит вовремя оценить состояние органа зрения, а также, возможно, поможет скорректировать заместительную терапию.

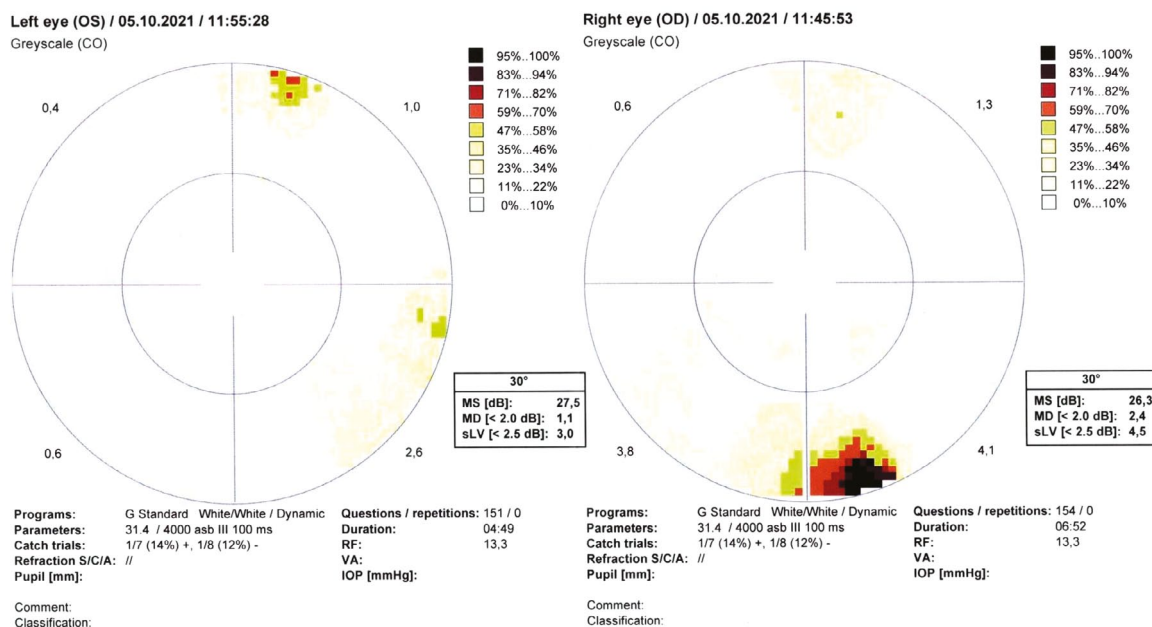


Рис. 4. Результаты статической периметрии в пределах 30° от точки фиксации.

Fig. 4. Results of static perimetry within 30° of the fixation point.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ADDITIONAL INFO

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Stirnemann J., Belmatoug N., Camou F., et al. A Review of Gaucher Disease Pathophysiology, Clinical Presentation and Treatments // *Int J Mol Sci.* 2017. Vol. 18, N 2. P. doi: 10.3390/ijms18020441
2. Anand S., Kidd D., Hughes D. Photo Essay: Retinal Changes in Type 3 Gaucher Disease // *Neuroophthalmology.* 2018. Vol. 42, N 6. P. 402–403. doi: 10.1080/01658107.2017.1420084
3. Sawicka-Gutaj N., Machaczka M., Kulinska-Niedziela I., et al. The appearance of newly identified intraocular lesions in Gaucher disease type 3 despite long-term glucocerebrosidase replacement therapy // *Ups J Med Sci.* 2016. Vol. 121, N 3. P. 192–195. doi: 10.3109/03009734.2016.1158756

4. Jaime S., Dalmás M.F. [A case of Gaucher's disease associated with peripheral retinal ischemia] // *J Fr Ophtalmol.* 1989. Vol. 12, N 6–7. P. 461–463.
5. Hopf S., Pfeiffer N., Liesenfeld M., et al. A comprehensive monocentric ophthalmic study with Gaucher disease type 3 patients: vitreoretinal lesions, retinal atrophy and characterization of abnormal saccades // *Orphanet J Rare Dis.* 2019. Vol. 14, N 1. P. 257. doi: 10.1186/s13023-019-1244-9
6. Федеральные клинические рекомендации «Болезнь Гоше у детей». 2016. Режим доступа: <http://astgm.ru/wp-content/uploads/2018/10/Bolezn-Goshe-u-detej-2016.pdf>

REFERENCES

1. Stirnemann J., Belmatoug N., Camou F., et al. A Review of Gaucher Disease Pathophysiology, Clinical Presentation and Treatments. *Int J Mol Sci.* 2017;18(2). doi: 10.3390/ijms18020441
2. Anand S, Kidd D, Hughes D. Photo Essay: Retinal Changes in Type 3 Gaucher Disease. *Neuroophthalmology.* 2018;42(6):402–403. doi: 10.1080/01658107.2017.1420084
3. Sawicka-Gutaj N, Machaczka M, Kulinska-Niedziela I, et al. The appearance of newly identified intraocular lesions in Gaucher disease type 3 despite long-term glucocerebrosidase replacement therapy. *Ups J Med Sci.* 2016;121(3):192–195. doi: 10.3109/03009734.2016.1158756

4. Jaime S, Dalmás MF. [A case of Gaucher's disease associated with peripheral retinal ischemia]. *J Fr Ophtalmol.* 1989;12(6-7):461–463.
5. Hopf S, Pfeiffer N, Liesenfeld M, et al. A comprehensive monocentric ophthalmic study with Gaucher disease type 3 patients: vitreoretinal lesions, retinal atrophy and characterization of abnormal saccades. *Orphanet J Rare Dis.* 2019;14(1):257. doi: 10.1186/s13023-019-1244-9
6. Federal clinical guidelines. «Gaucher disease in children». 2016. Available at: <http://astgm.ru/wp-content/uploads/2018/10/Bolezn-Goshe-u-detej-2016.pdf> (In Russ).

ОБ АВТОРАХ

Коголева Людмила Викторовна, доктор медицинских наук; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2768-0443>

***Бобровская Юлия**, врач-офтальмолог детского консультативно-поликлинического отделения ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России; адрес: Россия, 105062, Москва, ул. Садовая-Черногрозская, 14/19; ORCID: <http://orcid.org/0000-00019855-2345>; e-mail: bobrula1980@mail.ru

Милаш Сергей Викторович, кандидат медицинских наук; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3553-9896>; eLibrary SPIN: 5224-4319; e-mail: sergey_milash@yahoo.com

AUTHORS INFO

Ljudmila V.Kogoleva, Dr of Med.Sci.; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2768-0443>

***Julija A.Bobrovskaja**, doctor-ophthalmologist, pediatric clinic; address: 14/19 Sadovaya-Chernogriazskaya street, 105062 Moscow, Russia; ORCID: <http://orcid.org/0000-00019855-2345>; e-mail: bobrula1980@mail.ru

Sergey V. Milash, MD, PhD, Cand. Sci. Med.; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3553-9896>; eLibrary SPIN: 5224-4319; e-mail: sergey_milash@yahoo.com

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <https://doi.org/10.17816/rpoj89586>

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

Токсическая ретинопатия и оптическая нейропатия у ребёнка на фоне длительного приёма такролимуса

Е.В. Денисова, И.В. Мышко, М.С. Иванова

НМИЦ им. Гельмгольца, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Такролимус — эффективный иммунодепрессант, широко используемый в трансплантологии. Редким осложнением его применения может быть развитие оптической нейропатии или макулопатии.

Цель. Представить клинический случай такролимус-индуцированной ретинопатии и оптической нейропатии.

Клинический случай. В НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца обратилась семья с мальчиком 17 лет с жалобами на внезапное безболезненное снижение зрения правого глаза. Максимально скорректированная острота зрения составила справа $-0,3$, слева $-1,0$. При офтальмоскопии справа выявлено перераспределение пигмента в макуле и парамакулярно, очаговое отложение пигмента на средней периферии глазного дна соответственно двум, четырём и восьми часам, в левом глазу патологии не обнаружено. Из анамнеза следует, что 15 лет назад пациенту выполнена трансплантация печени (синдром Алажиля), с момента оперативного вмешательства получает такролимус. Оптическая когерентная томография показала справа сглаженность фовеального профиля, дезорганизацию фоторецепторов и деструкцию пигментного эпителия, уменьшение толщины хориоидеи в проекции макулы и парамакулярно, увеличение толщины нейроретинального пояса. Микропериметрия продемонстрировала выраженное снижение чувствительности центральной области сетчатки справа. По данным аутофлюоресценции, наблюдались множественные точечные участки гипоаутофлюоресценции в макуле и парамакулярно справа, а также зоны гипераутофлюоресценции в области заднего полюса обоих глаз. При электрофизиологическом исследовании справа выявлено снижение показателей общей электроретинограммы (ЭРГ) и амплитуды пика P100 зрительных вызванных потенциалов коры головного мозга на вспышку света, слева наблюдалось снижение амплитуды а-волны общей ЭРГ. По представленным родителями данным, целевая концентрация такролимуса в плазме ребёнка незадолго до появления жалоб на снижение зрения была превышена в 2 раза. Дифференциальный диагноз включал неинфекционные и инфекционные задние увеиты.

Заключение. Впервые описан случай сочетанной ретинопатии и оптической нейропатии, индуцированных длительным лечением такролимусом у подростка.

Ключевые слова: такролимус; ретинопатия; макулопатия; оптическая нейропатия; трансплантация печени; дети.

Как цитировать:

Денисова Е.В., Мышко И.В., Иванова М.С. Токсическая ретинопатия и оптическая нейропатия у ребёнка на фоне длительного приёма такролимуса // Российская педиатрическая офтальмология. 2021. Т.16, №4. С. 27–36. DOI: <https://doi.org/10.17816/rpoj89586>

DOI: <https://doi.org/10.17816/rpoj89586>

CASE REPORTS

Toxic retinopathy and optic neuropathy in long-term tacrolimus intake

Ekaterina V. Denisova, Ilya V. Myshko, Margarita S. Ivanova

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Tacrolimus is an effective immunosuppressive agent that is widely used in transplant surgery. Rare complications of its usage include optic neuropathy or maculopathy development.

AIM: To present a clinical case of tacrolimus-induced optic neuropathy and retinopathy

CLINICAL CASE. A family with a 17-year-old boy was referred to Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases with complaints of sudden painless decreased vision in his right eye. The best-corrected visual acuity was the right eye of 0.3 and the left eye of 1.0. Ophthalmoscopy of his right eye revealed pigment mottling in the macula and paramacular region, mid-peripheral patchy pigment deposition in 2, 4, and 8 clock meridians. No pathological findings were revealed in his fellow eye. From the anamnesis, 15 years ago, the patient underwent liver transplantation (Alagille syndrome). From the moment of surgery to the date he received tacrolimus. Optical coherence tomography highlighted foveal smoothing, ellipsoid zone and retinal pigment epithelium disruption, macular and paramacular choroid thinning, and neuroretinal rim thickening. Computed microperimetry revealed a significantly decreased sensitivity in the central retinal zone of the right eye. Autofluorescence examination showed multiple punctate hypoautofluorescent spots in the macula and paramacula in the right eye, as well as hyperautofluorescent zones in the posterior pole in both eyes. Electric activity analysis has revealed decreased full-field electroretinogram parameters and P100 amplitude in visually-evoked potentials in the right eye and a decreased a-wave full-field electroretinogram of the left eye. The data provided by the parents suggest that the target tacrolimus concentration in plasma was exceeded 2 times just before the patient noticed vision impairment. Differential diagnoses included infectious and non-infectious posterior uveitis.

CONCLUSION: The first case of combined retinopathy and optic neuropathy in adolescents induced by long-term tacrolimus treatment was described.

Keywords: tacrolimus, retinopathy, maculopathy; optic neuropathy; liver transplantation, children.

To cite this article

Denisova EV, Myshko IV, Ivanova MS. Toxic retinopathy and optic neuropathy in long-term tacrolimus intake. *Russian pediatric ophthalmology*. 2021;16(4):27–36. DOI: <https://doi.org/10.17816/rpoj89586>

Особый интерес в офтальмологической практике представляет изучение негативных эффектов системной терапии основного заболевания в отношении органа зрения. Прямое или опосредованное токсическое воздействие на структуры глаза может оказывать широкий круг препаратов, в частности, иммунодепрессанты [1–3].

В настоящее время в трансплантологии успешно применяется такролимус-иммунодепрессант из группы ингибиторов кальциневрина, подавляющий активацию Т-клеток и образование цитокинов [4, 5]. Кроме того, препарат используется off label при лечении ряда аутоиммунных заболеваний (миастения, воспалительная миопатия, язвенный колит, волчаночный нефрит, нефротический синдром, оптический нейромиелит и др.), а в офтальмологии для терапии тяжёлых рефрактерных увеитов [6–12].

Однако при лечении такролимусом могут наблюдаться побочные эффекты, в том числе со стороны органа зрения. К ним относятся синдром сухого глаза, конъюнктивальная интраэпителиальная неоплазия, трихомегалия. Редкими, но серьёзными осложнениями являются цитомегаловирусный ретинит, токсическая макулопатия, оптическая нейропатия (ОН), корковая слепота [13].

Описанные случаи такролимус-индуцированной оптической нейропатии или макулопатии немногочисленны [14–26]. Данные о сочетании этих симптомов и их возникновении в детском возрасте нами в доступной литературе не найдено.

Цель. Описание клинического случая токсической ретинопатии и оптической нейропатии, возникших у ребенка на фоне длительной системной терапии такролимусом.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

В ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России обратилась семья с ребёнком 17 лет с жалобами на внезапное безболезненное снижение остроты зрения и серое пятно перед правым глазом, возникшие около двух недель назад. Из анамнеза известно, что ребёнок от второй беременности и вторых срочных родов, протекавших без осложнений. В двухлетнем возрасте пациенту выполнена аллотрансплантация печени по поводу синдрома Алажиля-Ватсона (артериопеченочная дисплазия), являющегося генетически обусловленным заболеванием с аутосомно-доминантным типом наследования. Наследственность отягощена по материнской линии. В ранний послеоперационный период наблюдалась реакция отторжения трансплантата, по поводу чего проводилась системная терапия глюкокортикоидами и иммунодепрессантами, а именно, такролимусом. В дальнейшем терапия такролимусом была продолжена. На момент обращения в Центр доза составила 2,5 мг/сутки. Со слов родителей, концентрация препарата в плазме определялась регулярно, и лишь единственный раз (незадолго до появления жалоб на снижение зрения) превысила индивидуальную

пороговую (до 5 нг/мл), составив 11,6 нг/мл. Показатели биохимического анализа крови, общего анализа крови и мочи всегда были в пределах нормы.

У офтальмолога ребёнок ранее не наблюдался, поэтому оценка состояния органа зрения в динамике затруднительна. За 5 дней до обращения в Центр пациент был обследован в другой офтальмологической клинике, где показатели максимально скорректированной остроты зрения были следующими: OD=0,4, OS=1,0. Передний отрезок обоих глаз не изменён, внутриглазное давление (ВГД) в норме. На глазном дне OD наблюдались невысокая проминенция диска зрительного нерва (ДЗН), умеренное сужение артерий, полнокровие и извитость вен, перипапиллярный отёк, ступенчатость фовеолярного рефлекса, крапчатость сетчатки в макуле. Слева (OS) артерии ДЗН умеренно сужены, вены полнокровны; макула и периферия без патологии.

По данным оптической когерентной томографии (ОКТ), OD фовеолярная депрессия сглажена за счёт диффузного отека, субфовеолярная толщина сетчатки 305 мкм, в комплексе пигментный эпителий сетчатки/нейроэпителий (ПЭС/НЭ) очаговая деструкция НЭ с гиперрефлективными включениями в ПЭС, отёк слоя нервных волокон сетчатки парапапиллярно. OS патологических изменений не выявлено. Был поставлен диагноз «OU ретинопатия неясного генеза».

При обращении в НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца максимально скорректированная острота зрения составила: OD=0,06 sph –1,0 cyl –0,75 ax 155=0,3–0,4; OS=0,8 cyl –1,0 ax 15=1,0. Передний отрезок обоих глаз не изменён, ВГД в норме. При офтальмоскопии OD в макулярной области и по ходу сосудистых аркад выявлено перераспределение пигмента, фовеолярный рефлекс ступенчат, ДЗН визуально не изменён, на средней периферии глазного дна соответственно двум, четырём и восьми часам, обнаружено очаговое отложение пигмента. OS без патологии (рис. 1).

По данным ОКТ, толщина сетчатки в макуле в правом и левом глазу была в пределах нормы (рис. 2) [27]. По данным 9-секторной карты ETDRS с концентрическими кольцами диаметром 1, 3 и 6 мм изменений толщины сетчатки не выявлено.

Однако в правом глазу пациента были выявлены структурные изменения сетчатки (рис. 3А). Пунктирная линия синего цвета указывает на сглаженность фовеальной депрессии, синие стрелки — на относительную сохранность комплекса НЭ/ПЭС парацентрально снаружи; фигуры зелёного цвета — на гиперрефлективные включения на уровне ганглиозных клеток сетчатки и наружного ядерного слоя, красные стрелки — на диффузную дезорганизацию эллипсоидной зоны и очаговую деструкцию ПЭС, жёлтая стрелка — на истончение хориоидеи в проекции макулы (субфовеолярная толщина хориоидеи OD=110 мкм, OS=213 мкм) и в области папиломакулярного пучка. В OD, кроме того, обнаружено увеличение толщины

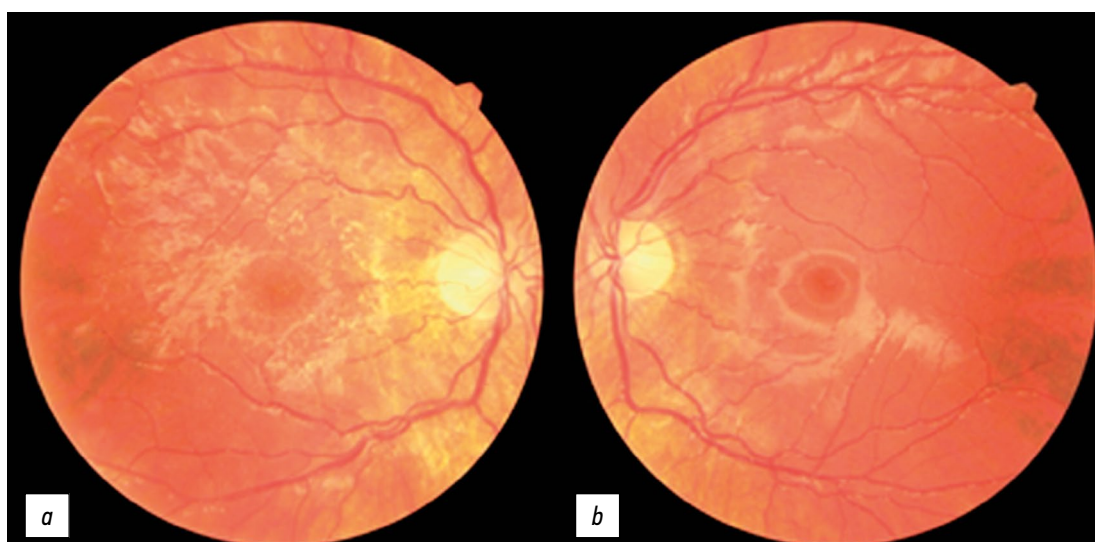


Рис. 1. Фотографии глазного дна правого (а) и левого (б) глаза пациента. Справа отмечается перераспределение пигмента в макуле и парамакулярно.

Fig. 1. Fundus photos of the right (a) and left (b) eye of the patient. Pigment mottling in macula and paramacula is seen in the right eye.

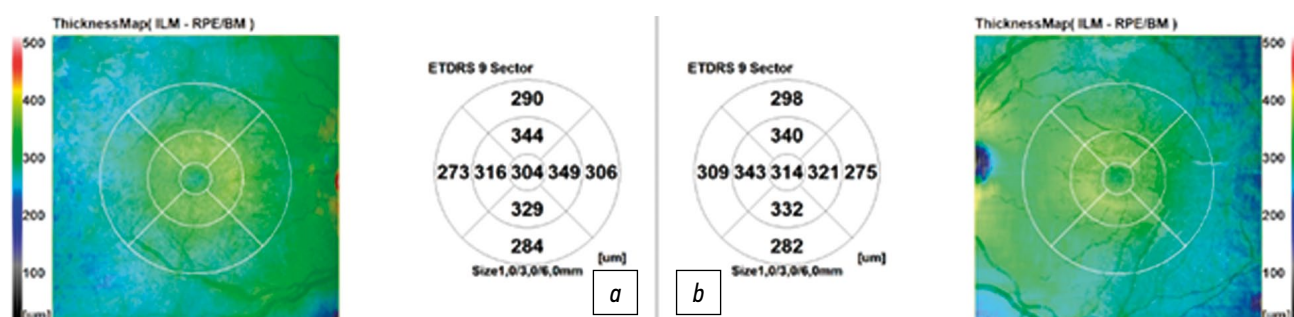


Рис. 2. ОКТ. Толщина сетчатки в макуле правого (а) и левого (б) глаза.

Fig. 2. OCT. Macular thickness map of the right (a) and left (b) eye.

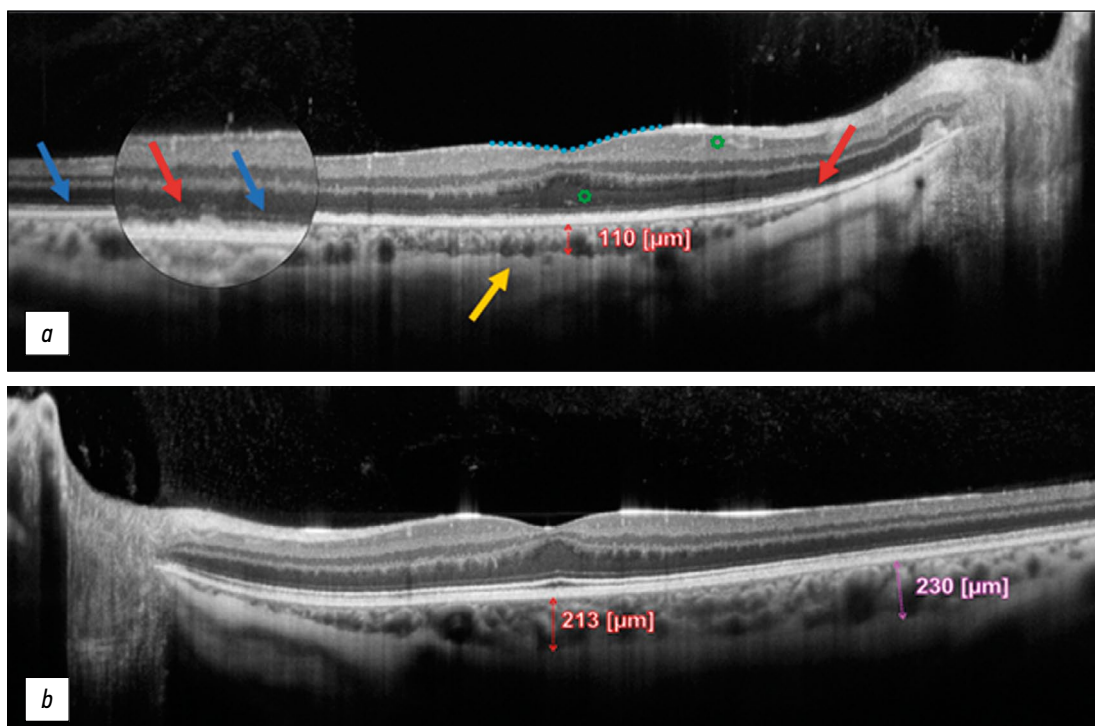


Рис. 3. ОКТ сетчатки. а — правый глаз. б — левый глаз без патологии.

Fig. 3. OCT of the retina. a — right eye. b — left eye is normal.

нейроретинального пояса (НРП) (рис. 4). Средняя толщина OD=143 мкм, OS=108 мкм. Слева все слои сетчатки в центре структурны, изменения ДЗН отсутствуют (рис. 3Б, рис. 4).

По данным ОКТ-ангиографии, справа наблюдались изменения фовеальной аваскулярной зоны (ФАЗ): на уровне поверхностного капиллярного сплетения ФАЗ не определяется, на уровне глубокого сплетения она уменьшена и имеет неправильную форму. Хориокапилляры в области наружной сетчатки без патологии. На уровне слоев

Саттлера и Галлера отмечаются «пустоты» тока (рис. 5). В левом глазу изменений не выявлено.

Компьютерная микропериметрия показала стабильную центральную фиксацию и выраженное снижение чувствительности сетчатки в области макулы и парамакулярно справа с минимальным значением 3 дБ (рис. 6).

В левом глазу показатели световой чувствительности сетчатки в пределах нормы.

Исследование аутофлюоресценции глазного дна выявило справа множественные точечные участки

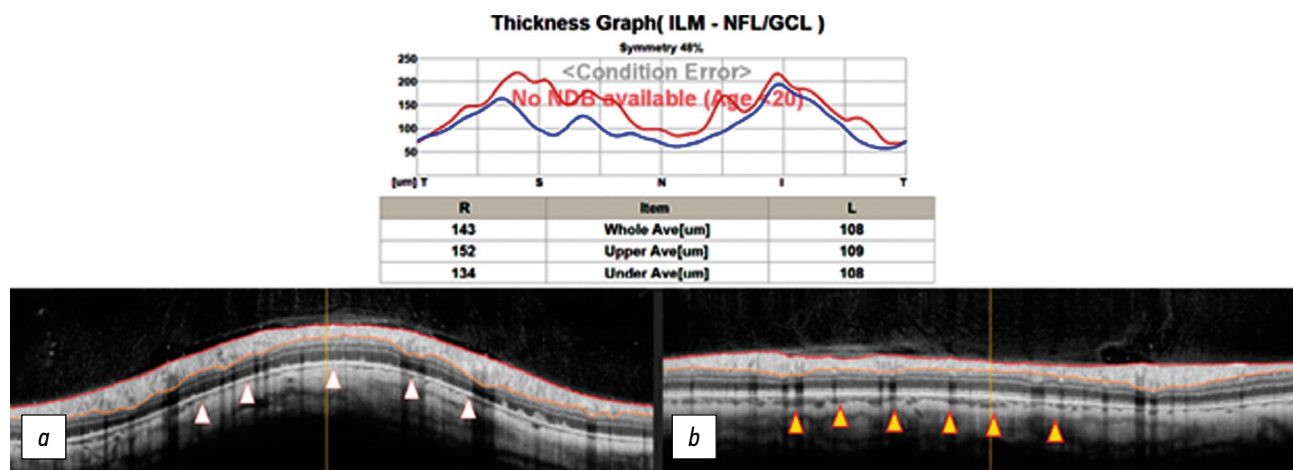


Рис. 4. ОКТ. Сравнительная карта толщины нейроретинального пояса правого (а) и левого (б) глаза. Справа наблюдается увеличение толщины нейроретинального пояса, значительное истончение хориоидеи (белые стрелки) в сравнении с левым глазом (жёлтые стрелки).

Fig. 4. OCT. Comparative map of the neuroretinal rim thickness profile of the right (a) and left (b) eye. Neuroretinal rim thickening in the right eye is seen. White arrows represent significant thinning of the choroid comparing to left eye (yellow arrows).

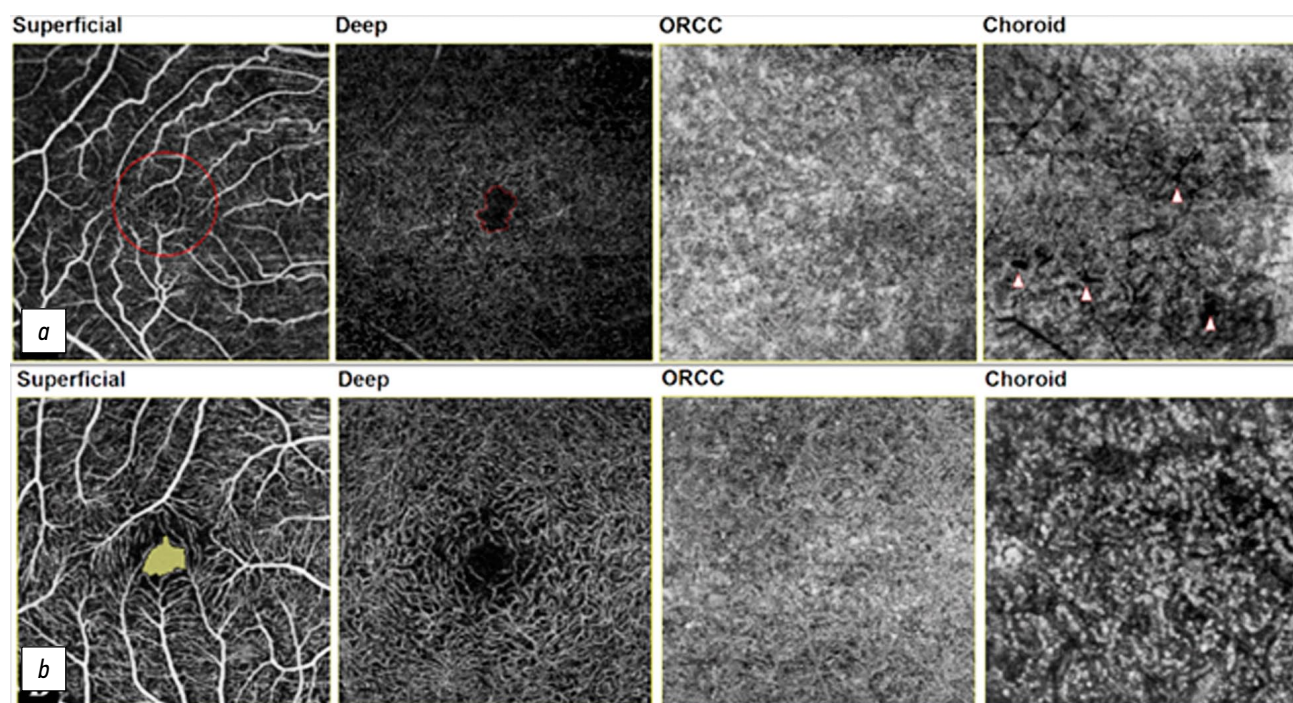


Рис. 5. ОКТ-ангиограмма правого глаза (а), левого глаза (б): красная линия — ФАЗ в правом глазу, стрелки белого цвета — «пустоты» тока на уровне хориоидеи.

Fig. 5. OCT-angiography of the right (a) and left eye (b), respectively.

red line — foveal avascular zone In the right eye; white arrows indicate flow voids.

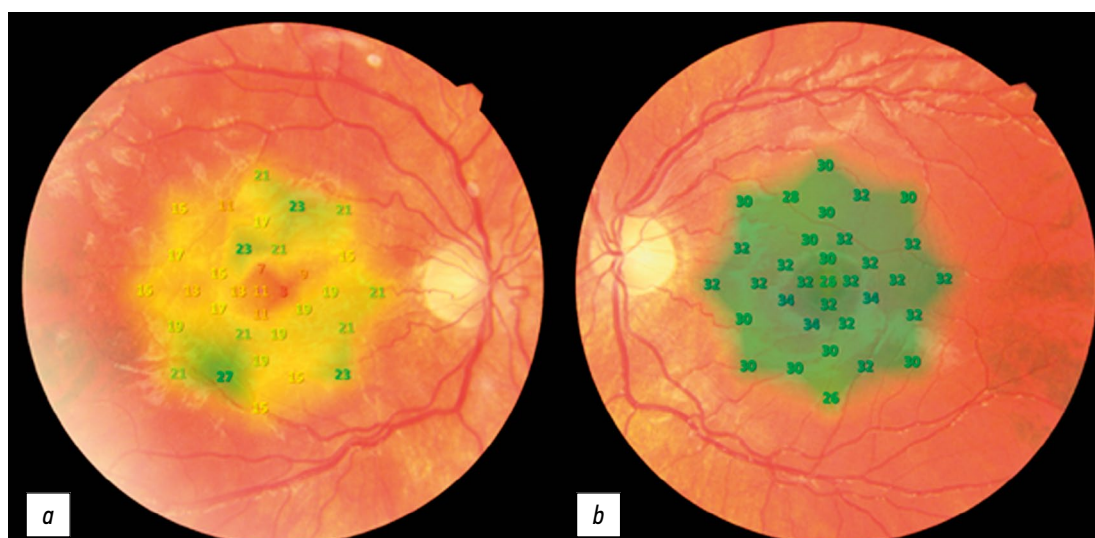


Рис. 6. Компьютерная микропериметрия правого (а) и левого (b) глаза. Стандартный паттерн.

Fig. 6. Computed microperimetry of the right (a) and left (b) eye of the patient. Standard screening pattern.

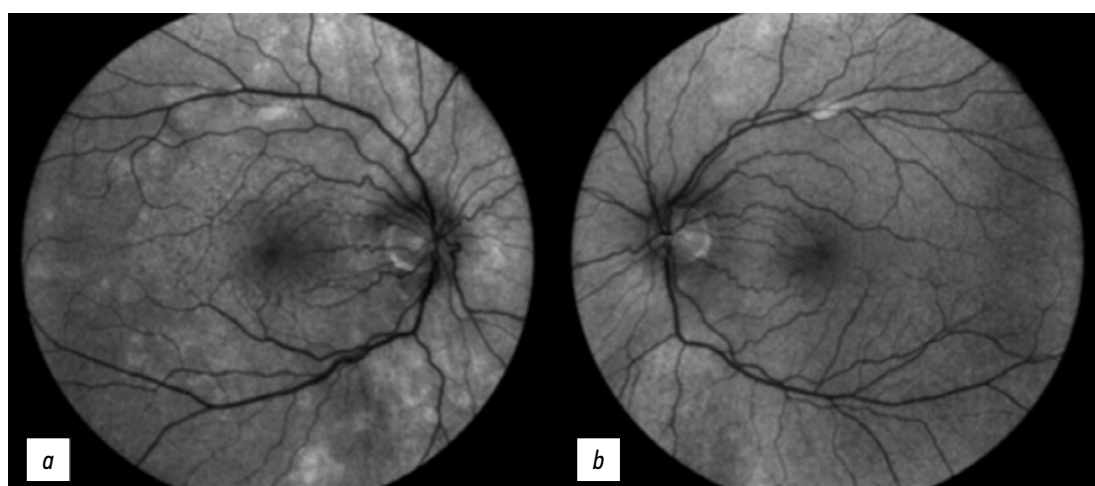


Рис. 7. Аутофлюоресценция глазного дна правого (а) и левого (b) глаза.

Fig. 7. Fundus autofluorescence of the right (a) and left (b) eye.

гипоаутофлюоресценции в макуле и парамакулярно, в обоих глазах обнаружены зоны гипераутофлюоресценции на средней периферии (рис. 7), что свидетельствует о нарушениях ПЭС.

Электрофизиологическое исследование показало снижение показателей общей электроретинограммы (ЭРГ) справа. В левом глазу выявлено снижение амплитуды а-волны общей ЭРГ. Амплитуда высокочастотной ритмической ЭРГ на 30 Гц обоих глаз на нижней границе нормы. При исследовании зрительных вызванных потенциалов коры головного мозга (ЗВП) на вспышку света обнаружено снижение амплитуды пика P100 справа, что свидетельствовало о снижении проведения сигнала по зрительным путям.

По техническим причинам флюоресцентную ангиографию выполнить не представлялось возможным.

Пациенту были назначены парабюльбарные инъекции глюкокортикоидов справа с целью уменьшения отека НРП

и консультация гепатолога для коррекции дозы или замены препарата, динамическое наблюдение в НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца, однако, пациент на повторный приём не явился.

ОБСУЖДЕНИЕ

В литературе имеются сведения о возможном токсическом действии на сетчатку и зрительный нерв препаратов разных групп [1–3], в частности, такролимуса-высокоэффективного иммуносупрессивного препарата, широко используемого в трансплантологии и других областях медицины [5–12].

Такролимус-индуцированные поражения сетчатки и зрительного нерва наблюдаются очень редко. В доступной литературе обнаружены описания лишь двух случаев изолированной макулопатии [20, 21] и менее 20 случаев оптической нейропатии [14–19, 22–26], возникших

у взрослых пациентов и, как правило, характеризовавшихся билатеральной симптоматикой.

У наблюдавшегося ребёнка отмечено сочетание симптомов преимущественно правосторонней ретинопатии с изменениями в области заднего полюса глаза, таких как перераспределение пигмента в макуле и парамакулярно, диффузная дезорганизация эллипсоидной зоны и очаговая ПЭС, истончение хориоидеи, снижение чувствительности сетчатки в области заднего полюса глаза, показателей общей ЭРГ.

Отмечена также ОН (увеличение толщины нейроретинального пояса) с преобладанием симптомов макулопатии и, очевидно, её ведущей ролью в снижении остроты зрения.

Макулопатия характеризовалась поражением наружной сетчатки (слой контакта), ПЭС и сосудистой оболочки. В левом, клинически здоровом глазу, выявлено снижение «а» волны общей ЭРГ и зоны гиперавтофлуоресценции глазного дна, что свидетельствует о наличии субклинической ретинопатии и риске манифестации клинических проявлений.

Токсическая ОН обычно проявляется отёком диска зрительного нерва различной интенсивности с последующей его атрофией, внезапным или постепенным снижением остроты зрения варьирующим от небольшого до полной слепоты, дисхроматопсией и наличием цеко-центральной скотомы при исследовании поля зрения. Согласно опубликованным данным, такролимус-индуцированная ОН развивалась в сроки от двух месяцев до 5 лет после начала лечения препаратом, в большинстве случаев у пациентов, которым проводилась трансплантация органов. Описан лишь один случай её возникновения у пациента с нефротическим синдромом [18].

Точный механизм такролимус-индуцированного поражения зрительного нерва и сетчатки остается неясным. Данные об отсутствии или замедлении кровотока по ДЗН у пациентов с такролимус-индуцированной ОН подтверждают ишемическую теорию её возникновения [18, 24, 26]. Предполагается, что кальциневриновые ингибиторы нарушают взаимодействие между простаглицлином и тромбосаном, что приводит к повышению уровня тромбосана А2, вазоконстрикции и ишемии тканей [15, 23]. В пользу хронической ишемии свидетельствует наблюдаемое у нашего пациента истончение сосудистой оболочки и наличие зон гипоперфузии в слое средних и крупных сосудов хориоидеи. Другим возможным механизмом является нейротоксичность ингибиторов кальциневрина, обусловленная липофильностью препаратов, что приводит к повреждению миелиновых оболочек и отёку нервов [18] и было подтверждено при биопсии зрительного нерва у пациента с такролимус-индуцированной ОН [25]. Имеются данные также о генетической предрасположенности к нейротоксическому действию такролимуса [28, 29].

Одним из факторов риска развития ОН считается превышение допустимой концентрации препарата

в сыворотке крови, что устанавливается индивидуально и не превышает 15–20 нг/мл [13], однако, описаны случаи её возникновения на фоне терапевтических и субтерапевтических (менее 5 нг/мл) концентраций такролимуса [14, 19]. Очевидно, имеет место влияние комплекса факторов. В частности, другими значимыми факторами нейротоксичности такролимуса являются нарушение функции печени, почек, болезнь трансплантата [23, 28].

Кроме того, установлено, что продукты метаболизма такролимуса (дидеметил и гидроксид дидеметила такролимуса) обладают биологической активностью [30], поэтому считают, что концентрация препарата в крови не является предиктором развития осложнений [13].

Наш пациент принимал такролимус на протяжении 15 лет, однако, оценить кумулятивный эффект препарата и его метаболитов не представляется возможным. С увеличением продолжительности терапии риск развития нежелательных явлений, несомненно, возрастает. В нашем случае изменения хориоидеи справа, очевидно, имеют хронический характер. Следует отметить, что незадолго до появления жалоб на снижение зрения концентрация такролимуса в плазме была превышена в два раза по сравнению с целевым значением, что, возможно, послужило «толчком» к развитию клинических проявлений.

Можно предположить, что в результате декомпенсации длительно персистирующей гипоперфузии развился отёк аксонов ганглиозных клеток справа, проявившийся увеличением толщины НРП. При этом офтальмоскопические признаки отёка ДЗН не определялись, что следует расценивать как субклиническую ОН. Возможно, деструктивные изменения наружных сегментов фоторецепторов и ПЭС также являются следствием циркуляторных нарушений в хориоидее. Следует отметить, что наличие асимметричных симптомов не исключает диагноз такролимус — индуцированного поражения: описаны случаи асимметричной [25] и односторонней ОН у пациентов, получающих такролимус [14, 18].

Стандартными методами инструментальной диагностики при поражении сетчатки и зрительного нерва являются ОКТ, компьютерная периметрия, исследование аутофлуоресценции, флуоресцентная ангиография и электрофизиологические исследования. Однако изменения, выявляемые при такролимус-индуцированной ОН и макулопатии, неспецифичны, а диагноз ставится на основании соответствующего анамнеза и исключения других причин поражения сетчатки и зрительного нерва, включая инфекционные, аутоиммунные, метаболические, ишемические, опухолевые процессы, дефицит витаминов и микроэлементов, наследственные заболевания.

Дифференциальный диагноз у нашего пациента включал неинфекционные и инфекционные задние

увеиты. Однако нами не наблюдалось витреита и очагов ретинита, характерных для воспалительного процесса. Клиническая картина также была не типична для острого пигментного эпителиита сетчатки, синдрома множественных быстро исчезающих белых пятен, острой зональной скрытой наружной ретинопатии [31] в виду наличия диффузных изменений эллипсоидной зоны и ПЭС, а также истончения сосудистой оболочки в период манифестации заболевания.

В настоящее время эффективные методы лечения такролимус-индуцированных ОН и ретинопатии не разработаны. Рекомендуется ранняя диагностика до развития необратимых изменений зрительного нерва и сетчатки и отмена препарата.

М. Gupta и соавт. отметили купирование отёка ДЗН при назначении преднизолона пациентке с такролимус-индуцированной ОН [18]. В другом случае эффект глюкокортикостероидов отсутствовал, однако, лечение было начато при атрофии ДЗН и отсутствии светоощущения [14].

K.K. Gokoffski и V.R. Patel сообщили о повышении остроты зрения у пациента с такролимус-индуцированных ОН на фоне лечения ибеденоном [17]. Однако на основании единичного наблюдения невозможно судить, обусловлено ли улучшение зрительных функций отменой такролимуса или назначением дополнительной терапии. Следует отметить, что после отмены такролимуса у 1/3 пациентов наблюдается различная степень повышения остроты зрения, но может продолжаться и её снижение [15].

Учитывая риск необратимой потери зрения, пациенты, принимающие такролимус, должны осматриваться

офтальмологом. Оптимальная частота наблюдения у специалиста в настоящее время не определена.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Впервые представлен случай сочетания асимметричной ретинопатии и субклинической ОН индуцированных длительным лечением такролимусом у подростка 17 лет, перенёвшего трансплантацию печени. Специалисты, проводящие терапию такролимусом, должны быть насторожены, а пациенты осведомлены о риске и симптомах поражения сетчатки и зрительного нерва и необходимости срочного обращения к офтальмологу при их появлении. Актуальными являются дальнейшие исследования патогенеза, факторов риска и разработка мер профилактики такролимус-индуцированного поражения сетчатки и зрительного нерва.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ADDITIONAL INFO

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Lloyd M.J., Fraunfelder F.W. Drug-induced optic neuropathies // *Drugs Today (Barc)*. 2007. Vol. 43, N 11. P. 827–836. doi: 10.1358/dot.2007.43.11.1157621
2. Moorthy R.S., London N.J., Garg S.J., Cunningham E.T., Jr. Drug-induced uveitis // *Curr Opin Ophthalmol*. 2013. Vol. 24, N 6. P. 589–597. doi: 10.1097/01.icu.0000434534.32063.5c
3. eyewiki.aao.org [интернет]. Shah V., Tripathy K., Zhu I., et al. Drug induced maculopathy [доступ от: 02.01.2022]. Доступно по ссылке: https://eyewiki.aao.org/w/index.php?title=Drug_induced_maculopathy&oldid=64708
4. Clipstone N.A., Crabtree G.R. Calcineurin is a key signaling enzyme in T lymphocyte activation and the target of the immunosuppressive drugs cyclosporin A and FK506 // *Ann N Y Acad Sci*. 1993. Vol. 696. P. 20–30. doi: 10.1111/j.1749-6632.1993.tb17138.x
5. Hooks M.A. Tacrolimus, a new immunosuppressant—a review of the literature // *Ann Pharmacother*. 1994. Vol. 28, N 4. P. 501–511. doi: 10.1177/106002809402800414
6. Chen B., Wu Q., Ke G., Bu B. Efficacy and safety of tacrolimus treatment for neuromyelitis optica spectrum disorder // *Sci Rep*. 2017. Vol. 7, N 1. P. 831. doi: 10.1038/s41598-017-00860-y
7. Gulati A., Sinha A., Gupta A., et al. Treatment with tacrolimus and prednisolone is preferable to intravenous cyclophosphamide as the initial therapy for children with steroid-resistant nephrotic syndrome // *Kidney Int*. 2012. Vol. 82, N 10. P. 1130–1135. doi: 10.1038/ki.2012.238
8. Hogan A.C., McAvoy C.E., Dick A.D., Lee R.W. Long-term efficacy and tolerance of tacrolimus for the treatment of uveitis // *Ophthalmology*. 2007. Vol. 114, N 5. P. 1000–1006. doi: 10.1016/j.opht.2007.01.026
9. Ishioka M., Ohno S., Nakamura S., et al. FK506 treatment of non-infectious uveitis // *Am J Ophthalmol*. 1994. Vol. 118, N 6. P. 723–729. doi: 10.1016/s0002-9394(14)72551-6
10. Islam F., Westcott M., Rees A., et al. Safety profile and efficacy of tacrolimus in the treatment of birdshot retinochoroiditis: a retrospective case series review // *Br J Ophthalmol*. 2018. Vol. 102, N 7. P. 983–990. doi: 10.1136/bjophthalmol-2017-310436
11. Kilmartin D.J., Forrester J.V., Dick A.D. Tacrolimus (FK506) in failed cyclosporin A therapy in endogenous posterior uveitis // *Ocul Immunol Inflamm*. 1998. Vol. 6, N 2. P. 101–109. doi: 10.1076/ocii.6.2.101.4051
12. Murphy C.C., Greiner K., Pliskova J., et al. Cyclosporine vs tacrolimus therapy for posterior and intermediate uveitis // *Arch Ophthalmol*. 2005. Vol. 123, N 5. P. 634–641. doi: 10.1001/archophth.123.5.634

13. eyewiki.aao.org [Интернет]. Kini A., Lee A., Othman B. Tacrolimus optic neuropathy [доступ от: 02.01.2022]. Доступно по ссылке: https://eyewiki.aao.org/Tacrolimus_Optic_Neuropathy
14. Ascaso F.J., Mateo J., Huerva V., Cristobal J.A. Unilateral tacrolimus-associated optic neuropathy after liver transplantation // *Cutan Ocul Toxicol.* 2012. Vol. 31, N 2. P. 167–170. doi: 10.3109/15569527.2011.629325
15. Brazis P.W., Spivey J.R., Bolling J.P., Steers J.L. A case of bilateral optic neuropathy in a patient on tacrolimus (FK506) therapy after liver transplantation // *Am J Ophthalmol.* 2000. Vol. 129, N 4. P. 536–538. doi: 10.1016/s0002-9394(99)00443-2
16. Devine S.M., Newman N.J., Siegel J.L., et al. Tacrolimus (FK506)-induced cerebral blindness following bone marrow transplantation // *Bone Marrow Transplant.* 1996. Vol. 18, N 3. P. 569–572.
17. Gokoffski K.K., Patel V.R. A case of reversible toxic optic neuropathy from tacrolimus (FK506) // *Am J Ophthalmol Case Rep.* 2020. Vol. 20. P. 100932. doi: 10.1016/j.ajoc.2020.100932
18. Gupta M., Bansal R., Beke N., Gupta A. Tacrolimus-induced unilateral ischaemic optic neuropathy in a non-transplant patient // *BMJ Case Rep.* 2012. Vol. 2012. P. doi: 10.1136/bcr-2012-006718
19. Kessler L., Lucescu C., Pinget M., et al. Tacrolimus-associated optic neuropathy after pancreatic islet transplantation using a sirolimus/tacrolimus immunosuppressive regimen // *Transplantation.* 2006. Vol. 81, N 4. P. 636–637. doi: 10.1097/01.tp.0000188946.82239.68
20. Koh T., Baek S.H., Han J.I., Kim U.S. Maculopathy associated with tacrolimus (FK 506) // *Korean J Ophthalmol.* 2011. Vol. 25, N 1. P. 69–71. doi: 10.3341/kjo.2011.25.1.69
21. Markan A., Ayyadurai N., Singh R. Tacrolimus Induced Thrombotic Microangiopathy (TMA) Presenting as Acute Macular Neuroretinopathy // *Ocul Immunol Inflamm.* 2021. P. 1–2. doi: 10.1080/09273948.2021.1998549
22. Nanda T., Rasool N., Bearely S. Tacrolimus induced optic neuropathy in post-lung transplant patients: A series of 3 patients // *Am J Ophthalmol Case Rep.* 2021. Vol. 22. P. 101056. doi: 10.1016/j.ajoc.2021.101056
23. Rasool N., Boudreault K., Lessell S., et al. Tacrolimus Optic Neuropathy // *J Neuroophthalmol.* 2018. Vol. 38, N 2. P. 160–166. doi: 10.1097/WNO.0000000000000635
24. Shao X., He Z., Tang L., Gao L. Tacrolimus-associated ischemic optic neuropathy and posterior reversible encephalopathy syndrome after small bowel transplantation // *Transplantation.* 2012. Vol. 94, N 9. P. e58–60. doi: 10.1097/TP.0b013e31826dde21
25. Venneti S., Moss H.E., Levin M.H., et al. Asymmetric bilateral demyelinating optic neuropathy from tacrolimus toxicity // *J Neurol Sci.* 2011. Vol. 301, N 1–2. P. 112–115. doi: 10.1016/j.jns.2010.10.014
26. Yun J., Park K.A., Oh S.Y. Bilateral ischemic optic neuropathy in a patient using tacrolimus (FK506) after liver transplantation // *Transplantation.* 2010. Vol. 89, N 12. P. 1541–1542. doi: 10.1097/TP.0b013e3181d2fe83
27. Al-Haddad C., Barikian A., Jaroudi M., et al. Spectral domain optical coherence tomography in children: normative data and biometric correlations // *BMC Ophthalmol.* 2014. Vol. 14. P. 53. doi: 10.1186/1471-2415-14-53
28. Yamauchi A., Ieiri I., Kataoka Y., et al. Neurotoxicity induced by tacrolimus after liver transplantation: relation to genetic polymorphisms of the ABCB1 (MDR1) gene // *Transplantation.* 2002. Vol. 74, N 4. P. 571–572. doi: 10.1097/00007890-200208270-00024
29. Sy S.K., Heuberger J., Shilbayeh S., et al. A Markov chain model to evaluate the effect of CYP3A5 and ABCB1 polymorphisms on adverse events associated with tacrolimus in pediatric renal transplantation // *AAPS J.* 2013. Vol. 15, N 4. P. 1189–1199. doi: 10.1208/s12248-013-9528-9
30. Gonschior A.K., Christians U., Winkler M., et al. Tacrolimus (FK506) metabolite patterns in blood from liver and kidney transplant patients // *Clin Chem.* 1996. Vol. 42, N 9. P. 1426–1432.
31. Crawford C.M., Igboeli O. A review of the inflammatory chorioretinopathies: the white dot syndromes // *ISRN Inflamm.* 2013. Vol. 2013. P. 783190. doi: 10.1155/2013/783190

REFERENCES

1. Lloyd MJ, Fraunfelder FW. Drug-induced optic neuropathies. *Drugs Today (Barc).* 2007;43(11):827–836. doi: 10.1358/dot.2007.43.11.1157621
2. Moorthy RS, London NJ, Garg SJ, Cunningham ET, Jr. Drug-induced uveitis. *Curr Opin Ophthalmol.* 2013;24(6):589–597. doi: 10.1097/01.icu.0000434534.32063.5c
3. eyewiki.aao.org [Internet]. Shah V, Tripathy K, Zhu I, et al. Drug induced maculopathy [cited 02 January 2022]. Available from: https://eyewiki.aao.org/w/index.php?title=Drug_induced_maculopathy&oldid=64708
4. Clipstone NA, Crabtree GR. Calcineurin is a key signaling enzyme in T lymphocyte activation and the target of the immunosuppressive drugs cyclosporin A and FK506. *Ann N Y Acad Sci.* 1993;696:20–30. doi: 10.1111/j.1749-6632.1993.tb17138.x
5. Hooks MA. Tacrolimus, a new immunosuppressant—a review of the literature. *Ann Pharmacother.* 1994;28(4):501–511. doi: 10.1177/106002809402800414
6. Chen B, Wu Q, Ke G, Bu B. Efficacy and safety of tacrolimus treatment for neuromyelitis optica spectrum disorder. *Sci Rep.* 2017;7(1):831. doi: 10.1038/s41598-017-00860-y
7. Gulati A, Sinha A, Gupta A, et al. Treatment with tacrolimus and prednisolone is preferable to intravenous cyclophosphamide as the initial therapy for children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Kidney Int.* 2012;82(10):1130–1135. doi: 10.1038/ki.2012.238
8. Hogan AC, McAvoy CE, Dick AD, Lee RW. Long-term efficacy and tolerance of tacrolimus for the treatment of uveitis. *Ophthalmology.* 2007;114(5):1000–1006. doi: 10.1016/j.ophtha.2007.01.026
9. Ishioka M, Ohno S, Nakamura S, et al. FK506 treatment of noninfectious uveitis. *Am J Ophthalmol.* 1994;118(6):723–729. doi: 10.1016/s0002-9394(14)72551-6
10. Islam F, Westcott M, Rees A, et al. Safety profile and efficacy of tacrolimus in the treatment of birdshot retinochoroiditis: a retrospective case series review. *Br J Ophthalmol.* 2018;102(7):983–990. doi: 10.1136/bjophthalmol-2017-310436
11. Kilmartin DJ, Forrester JV, Dick AD. Tacrolimus (FK506) in failed cyclosporin A therapy in endogenous posterior uveitis. *Ocul Immunol Inflamm.* 1998;6(2):101–109. doi: 10.1076/ocii.6.2.101.4051
12. Murphy CC, Greiner K, Plskova J, et al. Cyclosporine vs tacrolimus therapy for posterior and intermediate uveitis. *Arch Ophthalmol.* 2005;123(5):634–641. doi: 10.1001/archophth.123.5.634

13. eyewiki.aao.org [Internet]. Kini A, Lee A, Othman B. Tacrolimus optic neuropathy [cited 02 January 2022]. Available from: https://eyewiki.aao.org/Tacrolimus_Optic_Neuropathy
14. Ascaso FJ, Mateo J, Huerva V, Cristobal JA. Unilateral tacrolimus-associated optic neuropathy after liver transplantation. *Cutan Ocul Toxicol*. 2012;31(2):167–170. doi: 10.3109/15569527.2011.629325
15. Brazis PW, Spivey JR, Bolling JP, Steers JL. A case of bilateral optic neuropathy in a patient on tacrolimus (FK506) therapy after liver transplantation. *Am J Ophthalmol*. 2000;129(4):536–538. doi: 10.1016/s0002-9394(99)00443-2
16. Devine SM, Newman NJ, Siegel JL, et al. Tacrolimus (FK506)-induced cerebral blindness following bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 1996;18(3):569–572.
17. Gokoffski KK, Patel VR. A case of reversible toxic optic neuropathy from tacrolimus (FK506). *Am J Ophthalmol Case Rep*. 2020;20:100932. doi: 10.1016/j.ajoc.2020.100932
18. Gupta M, Bansal R, Beke N, Gupta A. Tacrolimus-induced unilateral ischaemic optic neuropathy in a non-transplant patient. *BMJ Case Rep*. 2012;2012. doi: 10.1136/bcr-2012-006718
19. Kessler L, Lucescu C, Pinget M, et al. Tacrolimus-associated optic neuropathy after pancreatic islet transplantation using a sirolimus/tacrolimus immunosuppressive regimen. *Transplantation*. 2006;81(4):636–637. doi: 10.1097/01.tp.0000188946.82239.68
20. Koh T, Baek SH, Han JI, Kim US. Maculopathy associated with tacrolimus (FK 506). *Korean J Ophthalmol*. 2011;25(1):69–71. doi: 10.3341/kjo.2011.25.1.69
21. Markan A, Ayyadurai N, Singh R. Tacrolimus Induced Thrombotic Microangiopathy (TMA) Presenting as Acute Macular Neuroretinopathy. *Ocul Immunol Inflamm*. 2021;1–2. doi: 10.1080/09273948.2021.1998549
22. Nanda T, Rasool N, Bearely S. Tacrolimus induced optic neuropathy in post-lung transplant patients: A series of 3 patients. *Am J Ophthalmol Case Rep*. 2021;22:101056. doi: 10.1016/j.ajoc.2021.101056
23. Rasool N, Boudreault K, Lessell S, et al. Tacrolimus Optic Neuropathy. *J Neuroophthalmol*. 2018;38(2):160–166. doi: 10.1097/WNO.0000000000000635
24. Shao X, He Z, Tang L, Gao L. Tacrolimus-associated ischemic optic neuropathy and posterior reversible encephalopathy syndrome after small bowel transplantation. *Transplantation*. 2012;94(9):e58–60. doi: 10.1097/TP.0b013e31826dde21
25. Venneti S, Moss HE, Levin MH, et al. Asymmetric bilateral demyelinating optic neuropathy from tacrolimus toxicity. *J Neurol Sci*. 2011;301(1–2):112–115. doi: 10.1016/j.jns.2010.10.014
26. Yun J, Park KA, Oh SY. Bilateral ischemic optic neuropathy in a patient using tacrolimus (FK506) after liver transplantation. *Transplantation*. 2010;89(12):1541–1542. doi: 10.1097/TP.0b013e3181d2fe83
27. Al-Haddad C, Barikian A, Jaroudi M, et al. Spectral domain optical coherence tomography in children: normative data and biometric correlations. *BMC Ophthalmol*. 2014;14:53. doi: 10.1186/1471-2415-14-53
28. Yamauchi A, Ieiri I, Kataoka Y, et al. Neurotoxicity induced by tacrolimus after liver transplantation: relation to genetic polymorphisms of the ABCB1 (MDR1) gene. *Transplantation*. 2002;74(4):571–572. doi: 10.1097/00007890-200208270-00024
29. Sy SK, Heuberger J, Shilbayeh S, et al. A Markov chain model to evaluate the effect of CYP3A5 and ABCB1 polymorphisms on adverse events associated with tacrolimus in pediatric renal transplantation. *AAPS J*. 2013;15(4):1189–1199. doi: 10.1208/s12248-013-9528-9
30. Gonschior AK, Christians U, Winkler M, et al. Tacrolimus (FK506) metabolite patterns in blood from liver and kidney transplant patients. *Clin Chem*. 1996;42(9):1426–1432.
31. Crawford CM, Igboeli O. A review of the inflammatory chorioretinopathies: the white dot syndromes. *ISRN Inflamm*. 2013;2013:783190. doi: 10.1155/2013/783190

ОБ АВТОРАХ

***Денисова Екатерина Валерьевна**, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела патологии глаз у детей ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России; адрес: Россия, 105062, Москва, ул. Садовая-Черногрозская, 14/19; Москва; e-mail: deale_2006@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3735-6249>

Мышко Илья Владимирович, врач-ординатор; <https://orcid.org/0000-0002-1354-6390>

Иванова Маргарита Сергеевна, врач-офтальмолог; <https://orcid.org/0000-0001-6567-0708>

AUTHORS INFO

***Ekaterina V. Denisova**, MD, PhD Researcher. Department of children's eye pathology. Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases; address: 14/19 Sadovaya-Chernogriazskaya street, 105062 Moscow, Russia; e-mail: deale_2006@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3735-6249>

Ilya V. Myshko, resident doctor; <https://orcid.org/0000-0002-1354-6390>

Margarita S. Ivanova, ophthalmologist; <https://orcid.org/0000-0001-6567-0708>

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <https://doi.org/10.17816/rpoj84461>

НАУЧНЫЙ ОБЗОР

Нистагм: клиника, диагностика

А.В. Апаев

НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Оптический нистагм — это непроизвольные колебательные движения глаз высокой частоты. Нистагм может встречаться как изолированная нозология, так и в сочетании с другой патологией, приводящей к снижению зрительных функций. У многих пациентов с оптическим нистагмом отмечается снижение зрительных функций, в том числе остроты зрения. У пациентов с оптическим нистагмом офтальмологи отмечают значительную разницу в остроте монокулярного и бинокулярного зрения, во втором случае она значительно выше. Как правило, существует разница в остроте зрения в прямом и вынужденном положении головы. Нередко нистагм сочетается с аномалиями рефракции. Некоторые авторы считают астигматизм наиболее частой формой аметропии при нистагме, а сам нистагм, предрасполагающим фактором к наличию астигматизма. Важной задачей в диагностике является количественная оценка движений глаз, так как от этого зависят тактика лечения и прогноз течения заболевания. Одной из проблем в обследовании пациентов с нистагмом является оценка состояния глазного дна. Благодаря современным оптическим когерентным томографам стала доступна объективная диагностика ретинальных структур заднего полюса глаза, а усовершенствованное программное обеспечение, система «Eye Tracking» и повышение скорости сканирования позволяют проводить достоверные исследования даже при самопроизвольных колебательных движениях глаз и значительном снижении остроты зрения. При нистагмической относительной амблиопии имеется нарушение и светочувствительности, и фиксации, что может указывать на наличие органических изменений в центральных отделах сетчатки и первичное нарушение фиксации.

Ключевые слова: клиника; диагностика нистагма; острота зрения; аномалии рефракции; тортиколлис; микропериметрия; нистагмография; оптическая когерентная томография.

Как цитировать:

Апаев А.В. Нистагм: клиника, диагностика // *Российская педиатрическая офтальмология*. 2021. Т.16, №4. С. 37–46.DOI: <https://doi.org/10.17816/rpoj84461>

DOI: <https://doi.org/10.17816/rpoj84461>

REVIEW

Clinical pathology and diagnostics of nystagmus

Aleksander V. Apaev

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Optical nystagmus is an involuntary oscillatory movement. Nystagmus can occur as an isolated nosology and lead to decreased visual functions in combination with other pathologies. A decreased visual function, including visual acuity, is observed in many patients with optic nystagmus. Patients with optical nystagmus were noted by ophthalmologists with a significant difference in the acuity of monocular and binocular vision, which is much higher in the second case. As a rule, a difference is observed in visual acuity in the straight and forced position of the head. Frequently, nystagmus is combined with refractive errors. Some authors consider astigmatism the most common form of ametropia in nystagmus, and nystagmus itself, a predisposing factor for the presence of astigmatism. An important task in diagnostics is the quantitative eye movement assessments since the tactics of treatment and the prognosis of the course of the disease depend on this. One of the problems in the examination of patients with nystagmus is the assessment of the fundal condition. Modern optical coherence tomographs are helpful in the objective diagnostics of retinal structures of the posterior pole of the eye, as well as improved software, such as the "Eye Tracking" system, and an increased scanning speed allowed reliable studies even with spontaneous oscillatory eye movements and a significantly decreased visual acuity. With nystagmic relative amblyopia, both photosensitivity and fixation were violated, which may indicate the presence of organic changes in the central parts of the retina and a primary fixation violation.

Keywords: clinical picture; nystagmus diagnosis; visual acuity, refractive errors; torticollis; microperimetry; nystagmography; optical coherence tomography.

To cite this article

Apaev AV. Clinical pathology and diagnostics of nystagmus. *Russian pediatric ophthalmology*. 2021;16(4):37–46. DOI: <https://doi.org/10.17816/rpoj84461>

Received: 18.11. 2021

Accepted: 25.12. 2021

Published: 02.02.2022

Оптический нистагм — это произвольные колебательные движения глаз высокой частоты. Нистагм может встречаться как изолированная нозология, так и в сочетании с другой патологией, приводящей к снижению зрительных функций.

Острота зрения и нистагм

Многие офтальмологи считают, что острота зрения существенно снижена у пациентов с нистагмом. Однако это мнение нельзя назвать правильным. Э.С. Аветисов с соавторами [1] при обследовании 187 больных с оптическим нистагмом определил остроту зрения 0,01–0,05 на 26 глазах, 0,06–0,09 — на 16 глазах, 0,1 — на 109 глазах, 0,2 — на 83 глазах, 0,3 — на 66, 0,4 — на 40, 0,5 — на 12 глазах. Острота зрения 0,6 и выше была обнаружена на 16 глазах. При этом в большинстве случаев, разницы между остротой зрения правым и левым глазами выявлено не было. Только в 37 случаях разница в остроте зрения составила 0,2 и более. Похожие данные получили В.Ю. Арчулене и Р. Чапонене [2], определившие остроту зрения вдаль до 0,1 у 35,3% обследованных больных с нистагмом, остроту зрения 0,2 — у 23,7% больных, а с минимальной остротой зрения 0,04 было 15,3% обследованных глаз.

У пациентов с оптическим нистагмом офтальмологи, как правило, отмечают значительную разницу в остроте монокулярного и бинокулярного зрения: во втором случае она значительно выше. Так, А.С. Сенякина [3] выявила, что у 21,6% больных разница в монокулярной и бинокулярной остроте зрения составила 0,12–0,3, а у 11,1% больных — 0,35–0,6. У всех обследуемых острота зрения была обратно пропорциональна интенсивности нистагма. Похожие результаты были получены в работе N. Haase и С.Р. Shulz [4] при исследовании монокулярной остроты зрения по методике eye-binocularbioften. Эти данные говорят о необходимости определения не только монокулярной, но и бинокулярной остроты зрения у пациентов с нистагмом.

Как правило, существует разница в остроте зрения в прямом и вынужденном положении головы. Величина её может варьировать в значительных пределах от 0,12 до 0,2 у 11,8% больных с толчкообразным нистагмом и у 10,6% больных с латентным нистагмом: до 0,3–0,6 в 10,9% у первых, в 10,7% — у вторых [5].

Обычно острота зрения пациента с нистагмом при фиксации вблизи часто бывает лучше, чем вдаль. Объяснялось это уменьшением интенсивности нистагма в условиях конвергенции при рассматривании предметов на близком расстоянии. Однако не у всех пациентов отмечается уменьшение нистагма при увеличивающейся остроте зрения, что не совсем соответствует данному предположению. У ряда больных отмечается усиление интенсивности нистагма, но при этом в обоих случаях острота зрения при фиксации вблизи повышается. Конвергенция может вызвать такое изменение в форме волны,

при котором существенно улучшается фовеолярная фиксация. Эта форма волны определяет ту остроту зрения, которая является лучшей в течение жизни. Можно считать доказанным тот факт, что время фовеолярной фиксации у пациентов с нистагмом коррелирует с остротой зрения. В то же время не выявлено прямой корреляции между глазными осцилляциями и остротой зрения [6].

Т. Michael с соавторами [7] согласен с тем, что интенсивность врождённого нистагма снижается при фиксации вблизи. Тем не менее, проведя обследование четверых пациентов с нистагмом, они не обнаружили повышения остроты зрения с расстояния 40 см ни у одного из них. Авторы считают, что параметры врождённого нистагма не всегда улучшаются, а в некоторых случаях ухудшаются при ближайшем зоре. Несмотря на уменьшение нистагма на близком расстоянии, у многих пациентов с врождённым нистагмом острота зрения на близком расстоянии существенно не улучшается. Эти результаты предполагают, что острота зрения у пациентов с врождённым нистагмом определяется в первую очередь ограничением со стороны сенсорных функций, а не характеристики движений глаз этих пациентов в момент исследования [8].

Амметропии

В литературе встречается много работ, посвящённых аномалиям рефракции у пациентов с оптическим нистагмом [9–14]. Отмечается взаимосвязь между низкой остротой зрения, наличием аномалии рефракции с отсутствием коррекции при нормальной картине глазного дна. Одни авторы отмечают у детей с оптическим нистагмом преобладание гиперметропической рефракции с астигматизмом [15, 16].

Michela Fresina с соавторами [17], сравнивая различные возрастные группы с нистагмом и без него, установили, что астигматизм был обнаружен в 65,37% случаев в группе с оптическим нистагмом. Для 6,97% пациентов была характерна гиперметропия, а у 3,48% больных была миопия. В группе контроля астигматизм встречался в 11,47% случаев, гиперметропия в 33,81% и миопия — в 9,84% случаев. Авторы приходят к выводу, что астигматизм является наиболее частой формой амметропии при нистагме, а сам нистагм, предрасполагающим фактором к наличию астигматизма. N. Healey с соавторами [18], изучая истории болезней 147 детей с нистагмом, приходят к выводу, что наиболее распространённой рефракцией является гиперметропическая. У других авторов показана связь между врождённой миопией высокой и средней степени или гиперметропией слабой с оптическим нистагмом [19–22].

Оценка движений глаз при нистагме

Количественная оценка движений глаз при нистагме является важной составляющей в диагностике данного состояния, так как от этого зависят тактика лечения и прогноз течения заболевания. Методы исследования глазных

движений условно можно разделить на две группы. Первая группа методов — элетрофизиологические методы, основанные на биоэлектрических свойствах глаза, такие как динамическая электроокулография или функциональная магнитно-резонансное томография (ФМРТ) [23–25]. Вторая группа методов — окулографические: видео- и инфракрасная окулография. В практике наиболее широкое распространение получили окулографические методы ввиду своей малой инвазивности. Группа авторов [26], провоцируя нистагм у 20 здоровых людей, выявила его у 17 с помощью видео-окулографии. А. Kumar и G. Krol [27], используя инфракрасную окулографию у пациентов с нистагмом, говорят о простоте использования и необходимости минимальных практических навыков. Чувствительность метода равна одной минуте с возможной амплитудой движений до 30 градусов по горизонтали и 20 градусов по вертикали. Однако они отмечают высокое соотношение сигнал-шум в полученных результатах.

М. Mezawa и соавторы [28], используя телевизионную инфракрасную камеру, изучали движения глаз при врожденном нистагме. Рассматриваемая точка находилась в камере и фокусировалась на сетчатку пациента. Регистрация движений глаз и точки фиксации велась на видеотайпере. Видеозапись позволяла определить амплитуду, частоту, интенсивность (амплитуда, умноженная на частоту), скорость медленной фазы (минимальная и максимальная), фовеолярное время. Максимальная корреляция была выявлена между фовеолярным временем и максимальной скоростью медленной фазы, между амплитудой и интенсивностью и между скоростью медленной фазы и интенсивностью. Однако связь между остротой зрения и параметрами нистагма не была определена. Авторы пришли к выводу, что они являются неспецифическими показателями, применяемые в количественной оценке врожденного нистагма для определения положения нейтральной зоны и оценки результатов лечения.

К похожему выводу пришли R. Reccia, G. Roberti, P. Russo [29], анализируя спектральные особенности электронистагмографических показателей. Авторы утверждают следующее: 1) для маятникообразного нистагма характерны колебательные движения амплитудой до 40 градусов с частотой от 2 до 8 Гц; 2) для нистагма с нулевой зоной характерны нестабильные и большие маятникообразные колебания, а в случаях с отсутствием зоны покоя, меньшая и стабильная амплитуда; 3) убывающая зависимость между амплитудой и частотой колебаний глаза; 4) маятниковые движения возможны по обе стороны от зоны покоя. Утверждается, что маятникообразный нистагм может возникать независимо от толчкообразного в той же позиции взора.

Глазной тортиколлис и нистагм

Оптический нистагм является одной из главных причин вынужденного положения головы, так называемого тортиколлиса [30]. Исследование положения головы

у пациентов с нистагмом имеет большое значение, так как от этого может зависеть тактика лечения. При повороте или наклоне головы нистагм полностью прекращается или уменьшается его амплитуда, что приводит к улучшению зрительных функций, в том числе к повышению остроты зрения. Это состояние называется зоной покоя или нейтральной зоной (null zone). По направлению поворота или наклона головы различают горизонтальный и вертикальный тортиколлис, а также косой (комбинированный), сочетающий в себе оба компонента. Наиболее часто встречается горизонтальный тортиколлис [31, 32]. Учитывая необходимость с раннего детства держать взор в определенном положении, при котором улучшаются зрительные функции, у пациентов развивается вынужденный поворот головы, а затем кривошея (torticollos ocularis). При этом, может быть одна или несколько нейтральных зон, то есть положений головы [33].

Abadi R.V. и Whittle J. [34] исследовали положение головы и движения глаз у 16 пациентов. У пяти пациентов определили одно вынужденное положение головы, а у четырех — несколько различных. В шести случаях из девяти положение головы соответствовало зоне минимальной интенсивности колебательных движений.

В дальнейшем R.V. Abadi и A. Bjerre [35] установили, что у 73% пациентов с нистагмом наблюдается вынужденный поворот головы.

По данным A. Spielmann [36], только у 6% обследованных им больных с нистагмом (у 3 из 47) не было обнаружено аномального положения головы. У 12 пациентов (26%) отмечен горизонтальный односторонний поворот, у 6 пациентов (13%) — альтернирующий право- и левосторонний поворот. У пяти больных (10%) наблюдалось блокирование нистагма при конвергенции. Вертикальный наклон отмечен у семи больных (15%), смешанная форма зафиксирована у 13 пациентов (28%).

Однако R.W. Hertle с соавторами [37] показали, что в возрасте от 3,5 до 6 месяцев только у 19% детей наблюдался вынужденный поворот головы, что свидетельствует о более позднем развитии данного симптома, в первые годы жизни.

Оптическая когерентная томография

Одной из важных проблем в обследовании пациентов с нистагмом является оценка состояния глазного дна. Благодаря современным оптическим когерентным томографам стала доступна объективная диагностика ретинальных структур заднего полюса глаза, а усовершенствованное программное обеспечение, система «Eye Tracking» и повышение скорости сканирования позволяют получать достоверные результаты даже при самопроизвольных колебательных движениях глаз и значительном снижении остроты зрения.

Внедрение оптической когерентной томографии в диагностику нистагма произошло относительно недавно, что объясняет небольшое количество литературы,

затрагивающей данную тематику. Как зарубежные, так и отечественные авторы связывают более гладкий профиль центральной ямки при нистагме с увеличением толщины внутренних слоёв сетчатки, внешнего сегмента фоторецепторного слоя, а также изменениями в наружном ядерном слое, но однозначного мнения на этот счёт нет [38, 39]. Ряд исследователей обнаружили значимую корреляционную взаимосвязь между остротой зрения и толщиной фовеа у пациентов с нистагмом [40, 41]. Однако некоторые авторы опровергают вовлечение заднего полюса в патогенез данного заболевания и подчёркивают, что при обнаружении нарушения характерной центральной депрессии стоит продолжить диагностический поиск среди наследственных заболеваний, которым может сопутствовать нистагм [42].

M.G. Thomas с соавторами в 2011 году [43] провели исследование макулярной области при помощи ОКТ у пациентов с нистагмом и альбинизмом и предложили систему структурной классификации нарушения дифференцировки фовеа, которая включает 4 степени, а также предоставляет прогностический индекс на основе морфологического состояния центральной ямки сетчатки. Согласно предложенной классификации, при фовеальной гипоплазии 1-й степени экстрюзия плексиформных слоёв сетчатки отсутствует, присутствует неглубокая фовеальная депрессия, расширение наружного ядерного слоя. Гипоплазия фовеальной ямки 2-й степени включает все признаки 1-й степени, но депрессия в фовеа полностью отсутствуют. При фовеальной гипоплазии 3-й степени имеются все признаки 2-й степени за исключением расширения внешнего сегмента конуса. 4-я степень гипоплазии включает все морфологические признаки 3-й степени, кроме расширения наружного ядерного слоя.

S.R. Rufai с соавторами в 2019 году [44] провели исследование пациентов младенческого возраста с нистагмом и сообщили о возможности успешного использования ОКТ как диагностического и прогностического маркера при данной патологии. Авторами обнаружена гипоплазия фовеальной области различной степени и предложена схема прогнозирования будущей остроты зрения на основе полученных снимков. Одно из последних ретроспективных исследований F.B. Wang [45] с использованием оптического когерентного томографа показало его диагностическую ценность в прогнозировании степени гипоплазии фовеа при нистагме и сопутствующих ему патологиях. Авторами было выявлено, что при сочетании нистагма с альбинизмом или врождённой аниридией отсутствует нормальная фовеальная депрессия, и именно нистагм вносит свой вклад в нарушение дифференцировки жёлтого пятна.

Микропериметрия

Появились новые диагностические приборы с возможностью оценки функциональной способности сетчатки в строгой корреляции с её морфологией. Микропериметрия

(МП) — инновационный метод, имеющий также высокоскоростную систему «Eye Tracking», которая непрерывно регистрирует положение глаза относительно анатомического ориентира и корректирует расположение проекции стимула. Данный метод позволяет создавать карты светочувствительности сетчатки и детально оценить параметры фиксации, такие как её стабильность и амплитуда, а также локализация точки фиксации, которая автоматически накладывается на изображение глазного дна, полученное с помощью инфракрасной фундус-камеры. Полученные результаты могут служить надёжным критерием устойчивости фиксации и косвенно отражать функциональную организацию центрального зрения [46].

Работы, посвященные исследованию параметров фиксации и светочувствительности сетчатки с использованием микропериметрии при нистагме, являются единичными. В одном из первых сообщений Ainhoa Molina с соавторами в 2013 году [47] была продемонстрирована возможность успешного использования микропериметра MAIA (Centervue, Италия) у пациентки 14 лет с врождённым горизонтальным нистагмом. Авторы соотносили данные микропериметрического тестирования с результатами видеоокулографии и отметили, что эти методики позволяют клиницисту подробно охарактеризовать паттерн фиксации и могут быть ценными при динамическом наблюдении пациентов.

Позднее, в 2015 году, этой же группой исследователей были обследованы 8 пациентов с нистагмом в возрасте от 12 до 80 лет [48]. В результате 6 глаз показали фиксацию, классифицированную как стабильную, 6 глаз показали относительно нестабильную фиксацию и 3 глаза продемонстрировали нестабильную фиксацию. Выявлены статистически значимые различия между горизонтальными и вертикальными нистагмоидными движениями, а также их диапазоном, различия результатов при монокулярном и бинокулярном проведении исследования.

Данные светочувствительности сетчатки в центральной области не отличались в зависимости от условий проведения. В одном из последних исследований Тарутты Е.П. и соавторов в 2020 году [49] были обследованы пациенты детского возраста с амблиопией различного генеза, в том числе и с нистагмом, на микропериметре MP-3 Nidek (Япония), а также проведён корреляционный анализ полученных результатов со степенью амблиопии. Выявлено, что при нистагмической относительной амблиопии имеется нарушение и светочувствительности, и фиксации, что может указывать на наличие органических изменений в центральных отделах сетчатки и первичное нарушение фиксации.

Электрофизиологические исследования

Электрофизиологические исследования больных с оптическим нистагмом играют важную роль в оценке функционального состояния зрительного анализатора. При исследовании частотно-контрастных характеристик

у людей с нистагмом было отмечено изменение пороговой чувствительности в области высоких частот у детей с оптическим нистагмом [50, 51].

В работах R.W. Hertle с соавторами [52] показано значительное снижение частотно-контрастной чувствительности в группе детей 5–11 лет с оптическим нистагмом по сравнению с контрольной. Другие авторы отмечали, что у лиц с горизонтальным нистагмом контрастная чувствительность хуже при исследовании вертикальными линиями, чем горизонтальными [53]. В свою очередь, C.M. Dickinson и H.E. Bedell [54] отмечают отсутствие изменений частотно-контрастных характеристик у лиц при блокировании нистагма в условиях конвергенции, что указывает на отсутствие влияния глазных осцилляций на частотно-контрастную чувствительность.

Электроретинография является высокочувствительным методом оценки функционального состояния сетчатки. Данное исследование позволяет исключить ряд нозологических форм, таких как палочковый монохроматизм, стационарную ночную слепоту, пигментный ретинит, клиническим проявлением которых может быть нистагм. Как правило, для исследования электрогенеза сетчатки при нистагме регистрируют общую и локальную макулярную ЭРГ [50].

По ряду данных, при изолированном нистагме ЭРГ и ЗВП бывают нормальными или субнормальными, а при альбинизме, патологии зрительного нерва и сетчатки всегда имеют место изменения электрофизиологических показателей, которые, как правило, коррелируют с остротой зрения [55].

Результаты электроретинографии при оптическом нистагме, сочетающемся с низкой остротой зрения, показывают достоверное снижение показателей волны «в» общей и локальной макулярной ЭРГ. Многие авторы отмечают значительное снижение способности сетчатки при нистагме к воспроизведению ритма световых мельканий, изменение кинетики биопотенциалов сетчатки и удлинение латентных временных характеристик. Вероятно, замедленное проведение электрического возбуждения связано с произвольным движением глаза, приводящим к изменению его постоянного потенциала, что отражается на интеграции биоэлектрических ответов сетчатки. Нельзя исключить и тормозящее влияние центральных отделов зрительного анализатора. Возможно, функциональное снижение общей и локальной ЭРГ обусловлено нистагмической депривацией [56–60].

У детей с оптическим нистагмом при нормальной картине глазного дна вне зависимости от зрительных функций, по данным ряда авторов, ЭРГ была в пределах нормы в 30–50% случаев. Биоэлектрическую активность сетчатки оценивали как норму при показателях волны «в» 200–350 мкВ общей ЭРГ и 10–15 мкВ макулярной ЭРГ; при показателях 100–200 мкВ общей и 5–10 мкВ локальной макулярной ЭРГ диагностировались функциональные нарушения [61–65].

По данным Дактаравичене Э.Ю. и Арчулене Ю.В. [66] у 38,0% больных с нистагмом отмечались изменения электрофизиологических показателей при отсутствии видимой патологии со стороны органа зрения. Свидетельством функциональной неполноценности сетчатки являлись снижение показателей электроретинограммы и электрической чувствительности. Шамшиновой А.М. [61] установлено, что в 22,5% случаев нистагм сочетается с патологией сетчатки и зрительного нерва. У этой категории больных отмечено снижение амплитудных и временных характеристик общей и локальной ЭРГ, обусловленное, по мнению автора, нистагмической амблиопией. Кроме того, наблюдается значительное изменение биопотенциалов сетчатой оболочки, свидетельствующее об органических нарушениях её структур, что говорит в пользу сенсорного механизма возникновения нистагма. Результат лечения этих больных всегда хуже.

Сочетание нистагма с атрофией зрительного нерва на ЭРГ может характеризоваться нормальной или сниженной волной «в» при нормальной волне «а». Эти изменения авторы объясняют транссинаптической дегенерацией с включением биполярных клеток, принимающих участие в происхождении ЭРГ [59].

Метод регистрации зрительных вызванных корковых потенциалов коры головного мозга применяют при диагностике поражений зрительных путей, патологии центрального отдела зрительного анализатора. Регистрация ЗВКП позволяет количественно оценить функциональное состояние зрительной системы, чего нельзя получить с помощью других клинических методов исследования [67].

А.М. Шамшинова полагает, что ЗВКП не являются точным методом оценки остроты зрения, но могут быть использованы для определения степени зрелости и функционального состояния ретинокортикального пути. Компонент P100 является основным при анализе паттерн ЗВКП, это самый большой по амплитуде и наиболее воспроизводимый компонент, генерируемый в первичных и вторичных зрительных центрах. Данный компонент характеризует функциональное состояние и передачу информации от макулы. Увеличение латентности говорит о замедлении проведения возбуждения. Выраженное снижение амплитуды P100 может свидетельствовать о дистрофическом процессе в макулярной области. В своих работах А.М. Шамшинова установила, что у детей с оптическим нистагмом результаты исследований ЗВКП были неспецифичны, не носили закономерного характера, но в целом биоэлектрическая активность коркового отдела зрительного анализатора была снижена [50, 61]. Авторы одной работы сравнивали ЗВКП у пациентов в периоды уменьшения и увеличения амплитуды и частоты нистагма. Используя метод селективного усреднения полученных результатов, было получено повышение амплитуды P100 на 59%, что свидетельствует о негативном влиянии осцилляций на результаты исследования [68].

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Автор заявляет об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ADDITIONAL INFO

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аветисов Э.С., Шаповалов С.Л., Аникина Е.Б. К вопросу о ретинальной остроте зрения у больных нистагмом. В кн.: Тезисы докладов VII Республиканской конференции Литовской ССР «Актуальные вопросы офтальмологии». Каунас, 1980. С. 88–89.
2. Арчулене В.Ю., Чяпонене Р. Некоторые клинические аспекты врожденного нистагма. В кн.: Тезисы докладов VII Республиканской конференции Литовской ССР «Актуальные вопросы офтальмологии». Каунас, 1980. С. 92–93.
3. Сенякина А.С. Клинико-диагностическое значение нистагма и особенности обследования больных оптическим нистагмом // Офтальмологический журнал. 1970. № 2. С. 85–90.
4. Haase W., Schulz C.P. A simple method of assessing monocular visual acuity in nystagmus // Ophthalmologica. 1982. Vol. 185, N 2. P. 90–93. doi: 10.1159/000309229
5. Сенякина А.С. Клинические особенности и результаты хирургического и плеоптического лечения больных с нистагмом: автореф. ... дис. канд. мед. наук. Одесса, 1970.
6. Проскурина О.В. Аккомодационная способность глаз у больных оптическим нистагмом и возможности её восстановления: автореф. ... дис. канд. мед. наук. Москва, 1994.
7. Ukwade M.T., Bedell H.E. Variation of congenital nystagmus with viewing distance // Optom Vis Sci. 1992. Vol. 69, N 12. P. 976–985. doi: 10.1097/00006324-199212000-00012
8. Hanson K.S., Bedell H.E., White J.M., Ukwade M.T. Distance and near visual acuity in infantile nystagmus // Optom Vis Sci. 2006. Vol. 83, N 11. P. 823–829. doi: 10.1097/01.opx.0000238650.33150.73
9. Аветисов Э.С., Смольянинова И.Л., Шаповалов С.Л. Новые возможности улучшения зрительных функций при нистагме // Вестник офтальмологии. 1979. Т. 95, № 3. С. 26–32.
10. Dell'Osso L.F. Nystagmus and other opto-motor oscillations. *Neuroophthalmology*. 1983: 172–210.
11. Сенякина А.С. Характер оптикинетического нистагма при нарушениях рефлекса монокулярной зрительной фиксации // Офтальмологический журнал. 1978. № 1. С. 45–50.
12. Cebon L., West R.H. A syndrome involving congenital cataracts of unusual morphology, microcornea, abnormal irides, nystagmus and congenital glaucoma, inherited as an autosomal dominant trait // Aust J Ophthalmol. 1982. Vol. 10, N 4. P. 237–242. doi: 10.1111/j.1442-9071.1982.tb01623.x
13. Coll J. Nystagmographie et pathologie cervicale // Rev Otoneuroophthalmol. 1982. N 5. P. 417–445.
14. Douche C., Zenatti C. Results of early treatment of congenital strabismus // J Fr Ophtalmol. 1992. Vol. 15, N 10. P. 525–528.
15. Boniver R. Systematization des nystagmus de position // J Fr Otorhinolaryngol. 1982. N 10. P. 747–752.
16. Ciuffreda K.J., Rumpf D. Contrast and accommodation in amblyopia // Vision Res. 1985. Vol. 25, N 10. P. 1445–1457. doi: 10.1016/0042-6989(85)90223-8
17. Fresina M., Benedetti C., Marinelli F., et al. Astigmatism in patients with idiopathic congenital nystagmus // Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2013. Vol. 251, N 6. P. 1635–1639. doi: 10.1007/s00417-013-2290-y
18. Healey N., McClelland J.F., Saunders K.J., Jackson A.J. Longitudinal study of spherical refractive error in infantile nystagmus syndrome // Ophthalmic Physiol Opt. 2014. Vol. 34, N 3. P. 369–375. doi: 10.1111/opo.12117
19. Смольянинова И.Л. Состояние аккомодации при нистагме и возможности её улучшения и компенсации // Офтальмологический журнал. 1998. № 2. С. 89–93.
20. Burke J.P., West N.F., Strachan I.M. Congenital nystagmus, anisomyopia, and hemimegalencephaly in the Klippel-Trenaunay-Weber syndrome // J Pediatr Ophthalmol Strabismus. 1991. Vol. 28, N 1. P. 41–44.
21. de Vries J. Anisometropia in children: analysis of a hospital population // Br J Ophthalmol. 1985. Vol. 69, N 7. P. 504–507. doi: 10.1136/bjo.69.7.504
22. Guo S. Visual acuity determinants in infantile nystagmus // Invest Ophthalmol. Vis Sci. 1990. N 31. P. 83–84.
23. Arden G.B., Constable P.A. The electro-oculogram // Prog Retin Eye Res. 2006. Vol. 25, N 2. P. 207–248. doi: 10.1016/j.preteyeres.2005.11.001
24. Lambert S.R., Taylor D., Kriss A. The infant with nystagmus, normal appearing fundi, but an abnormal ERG // Surv Ophthalmol. 1989. Vol. 34, N 3. P. 173–186. doi: 10.1016/0039-6257(89)90101-x
25. Harris C. Infantile nystagmus syndrome: what can FMRI tell us? // J Pediatr Ophthalmol Strabismus. 2012. Vol. 49, N 3. P. 189. doi: 10.3928/01913913-20120403-02
26. Levo H., Aalto H., Petheri Hirvonen T. Nystagmus measured with video-oculography: methodological aspects and normative data // ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec. 2004. Vol. 66, N 3. P. 101–104. doi: 10.1159/000079327
27. Kumar A., Krol G. Binocular infrared oculography // Laryngoscope. 1992. Vol. 102, N 4. P. 367–378. doi: 10.1288/00005537-199204000-00002
28. Mezawa M., Yamada T., Ukai K., Ishikawa S. Congenital nystagmus waveform and foveation observed using infrared television fundus camera // Nippon Ganka Gakkai Zasshi. 1987. Vol. 91, N 2. P. 270–276.
29. Reccia R., Roberti G., Russo P. Spectral analysis of pendular waveforms in congenital nystagmus // Ophthalmic Res. 1989. Vol. 21, N 2. P. 83–92. doi: 10.1159/000266783
30. Boricean I.D., Barar A. Understanding ocular torticollis in children // Oftalmologia. 2011. Vol. 55, N 1. P. 10–26.
31. Dell'Osso L.F., Daroff R.B. Abnormal head position and head motion associated with nystagmus. In: *Adaptive Processes in Visual and Oculomotor Systems*. Pergamon Press; 1986. P. 473–478.
32. Abel L.A. Infantile nystagmus: current concepts in diagnosis and management // Clin Exp Optom. 2006. Vol. 89, N 2. P. 57–65. doi: 10.1111/j.1444-0938.2006.00024.x

33. Dahan A., Spielman A. Nystagmus aves double torticollis. *Bull. Soc. Ophthalmol.* 1988;(2):287–290.
34. Abadi R.V., Whittle J. The nature of head postures in congenital nystagmus // *Arch Ophthalmol.* 1991. Vol. 109, N 2. P. 216–220. doi: 10.1001/archophth.1991.01080020062044
35. Abadi R.V., Bjerre A. Motor and sensory characteristics of infantile nystagmus // *Br J Ophthalmol.* 2002. Vol. 86, N 10. P. 1152–1160. doi: 10.1136/bjo.86.10.1152
36. Spielmann A. Clinical rationale for manifest congenital nystagmus surgery // *J AAPOS.* 2000. Vol. 4, N 2. P. 67–74. doi: 10.1067/mpa.2000.103433
37. Hertle R.W., Maldonado V.K., Maybodi M., Yang D. Clinical and ocular motor analysis of the infantile nystagmus syndrome in the first 6 months of life // *Br J Ophthalmol.* 2002. Vol. 86, N 6. P. 670–675. doi: 10.1136/bjo.86.6.670
38. Holmstrom G., Eriksson U., Hellgren K., Larsson E. Optical coherence tomography is helpful in the diagnosis of foveal hypoplasia // *Acta Ophthalmol.* 2010. Vol. 88, N 4. P. 439–442. doi: 10.1111/j.1755-3768.2009.01533.x
39. Lee H., Sheth V., Bibi M., et al. Potential of handheld optical coherence tomography to determine cause of infantile nystagmus in children by using foveal morphology // *Ophthalmology.* 2013. Vol. 120, N 12. P. 2714–2724. doi: 10.1016/j.ophtha.2013.07.018
40. Seo J.H., Yu Y.S., Kim J.H., et al. Correlation of visual acuity with foveal hypoplasia grading by optical coherence tomography in albinism // *Ophthalmology.* 2007. Vol. 114, N 8. P. 1547–1551. doi: 10.1016/j.ophtha.2006.10.054
41. Healey N., McLoone E., Mahon G., et al. Investigating the relationship between foveal morphology and refractive error in a population with infantile nystagmus syndrome // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013. Vol. 54, N 4. P. 2934–2939. doi: 10.1167/iows.12-11537
42. Lee H., Sheth V., Bibi M., et al. Potential of handheld optical coherence tomography to determine cause of infantile nystagmus in children by using foveal morphology // *Ophthalmology.* 2013. Vol. 120, N 12. P. 2714–2724. doi: 10.1016/j.ophtha.2013.07.018
43. Thomas M.G., Kumar A., Mohammad S., et al. Structural grading of foveal hypoplasia using spectral-domain optical coherence tomography a predictor of visual acuity? // *Ophthalmology.* 2011. Vol. 118, N 8. P. 1653–1660. doi: 10.1016/j.ophtha.2011.01.028
44. Rufai S.R., Thomas M.G., Purohit R., et al. Can Structural Grading of Foveal Hypoplasia Predict Future Vision in Infantile Nystagmus?: A Longitudinal Study // *Ophthalmology.* 2020. Vol. 127, N 4. P. 492–500. doi: 10.1016/j.ophtha.2019.10.037
45. Wang F.B. Nystagmus associated with macular dysplasia // *Strabismus.* 2020. Vol. 28, N 1. P. 17–19. doi: 10.1080/09273972.2019.1668028
46. Longhin E., Convento E., Pilotto E., et al. Static and dynamic retinal fixation stability in microperimetry // *Can J Ophthalmol.* 2013. Vol. 48, N 5. P. 375–380. doi: 10.1016/j.jcjo.2013.05.021
47. Molina A., Perez-Cambrodi R.J., Ruiz-Fortes P., et al. Utility of microperimetry in nystagmus: a case report // *Can J Ophthalmol.* 2013. Vol. 48, N 5. P. e103–105. doi: 10.1016/j.jcjo.2013.07.017
48. Molina-Martin A., Pinero D.P., Perez-Cambrodi R.J. Fixation pattern analysis with microperimetry in nystagmus patients // *Can J Ophthalmol.* 2015. Vol. 50, N 6. P. 413–421. doi: 10.1016/j.jcjo.2015.07.012
49. Тарутта Е.П., Хубиева Р.Р., Апаев А.В., и др. Изучение взаимосвязи параметров зрительной фиксации, светочувствительности сетчатки и остроты зрения при различных видах амблиопии // *Вестник офтальмологии.* 2021;. Т. 137, № 3. С. 32–38. doi: 10.17116/oftalma202113703132
50. Шамшинова А.М. Функциональные методы исследования в офтальмологии. Москва, Медицина. 2001.
51. Stang H.J. Developmental disabilities associated with congenital nystagmus // *J Dev Behav Pediatr.* 1991. Vol. 12, N 5. P. 322–323.
52. Hertle R.W., Reese M. Clinical contrast sensitivity testing in patients with infantile nystagmus syndrome compared with age-matched controls // *Am J Ophthalmol.* 2007. Vol. 143, N 6. P. 1063–1065. doi: 10.1016/j.jajo.2007.02.028
53. Abadi R.V., King-Smith P.E. Congenital nystagmus modifies orientational detection // *Vision Res.* 1979. Vol. 19, N 12. P. 1409–1411. doi: 10.1016/0042-6989(79)90215-3
54. Dickinson C.M., Bedell H.E. The elucidation and use of the effect of near fixation in congenital nystagmus // *Ophthalmic Physiol Opt.* 1986. N 6. P. 303–311.
55. Weiss A.H., Biersdorf W.R. Visual sensory disorders in congenital nystagmus // *Ophthalmology.* 1989. Vol. 96, N 4. P. 517–523. doi: 10.1016/s0161-6420(89)32864-8
56. Abadi R.V., Pascal E. Incremental light detection thresholds across the central visual field of human albinos // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1993. Vol. 34, N 5. P. 1683–1690.
57. Bedell H.E. Variability of foveation congenital nystagmus // *Clin Vis Sci.* 1989. N 4. P. 247–252.
58. Bedell H.E., Currie D.C. Extraretinal signals for congenital nystagmus // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1993. Vol. 34, N 7. P. 2325–2332.
59. Good P.A., Searle A.E., Campbell S., Crews S.J. Value of the ERG in congenital nystagmus // *Br J Ophthalmol.* 1989. Vol. 73, N 7. P. 512–515. doi: 10.1136/bjo.73.7.512
60. Zhang W., Zhao K. Multifocal electroretinography in central serous chorio-retinopathy and assessment of the reproducibility of the multifocal electroretinography // *Doc Ophthalmol.* 2003. Vol. 106, N 2. P. 209–213. doi: 10.1023/a:1022592310917
61. Шамшинова А.М. Роль биопотенциалов сетчатки в изучении механизмов возникновения нистагма // *Вестник офтальмологии.* 1991. № 6. С. 46–51.
62. Abadi R.V., Worfolk R. Retinal slip velocities in congenital nystagmus // *Vision Res.* 1989. Vol. 29, N 2. P. 195–205. doi: 10.1016/0042-6989(89)90124-7
63. Abadi R.V., Whittle J. The nature of head postures in congenital nystagmus // *Arch Ophthalmol.* 1991. Vol. 109, N 2. P. 216–220. doi: 10.1001/archophth.1991.01080020062044
64. Holder G.E., Robson A.G., Hogg C.R., et al. Pattern ERG: clinical overview, and some observations on associated fundus autofluorescence imaging in inherited maculopathy // *Doc Ophthalmol.* 2003. Vol. 106, N 1. P. 17–23. doi: 10.1023/a:1022471623467
65. Marmor M.F., Hood D.C., Keating D., et al. Guidelines for basic multifocal electroretinography (mfERG) // *Doc Ophthalmol.* 2003. Vol. 106, N 2. P. 105–115. doi: 10.1023/a:1022591317907
66. Дактаравичене Э.Ю., Арчулене Ю.В. Клиническое изучение и возможности комплексного (консервативного и хирургического) лечения при врождённом нистагме // *Офтальмологический журнал.* 1989. Т. 44, № 3. С. 150–154.
67. Шамшинова А.М. Наследственные и врождённые заболевания сетчатки и зрительного нерва. Москва: Медицина, 2001.
68. Kelly J.P., Phillips J.O., Weiss A.H. The relationship of nystagmus waveform on the VEP response in infantile nystagmus syndrome: a small case series // *Doc Ophthalmol.* 2017. Vol. 134, N 1. P. 37–44. doi: 10.1007/s10633-016-9568-4

REFERENCES

1. Avetisov ES, Shapovalov SL, Anikina EB. K voprosu o retinal'noi ostrote zreniya u bol'nykh nistagmom. In: *Tezisy dokladov VII Respublikanskoi konferentsii Litovskoi SSR «Aktual'nye voprosy oftal'mologii»*. Kaunas; 1980. P:88–89. (In Russ).
2. Archulene VY, Chyaponene R. Nekotorye klinicheskie aspekty vrozhdennogo nistagma. In: *Tezisy dokladov VII Respublikanskoi konferentsii Litovskoi SSR «Aktual'nye voprosy oftal'mologii»*. Kaunas; 1980. P:92–93. (In Russ).
3. Senyakina AS. Kliniko-dagnosticheskoe znachenie nistagma i osobennosti obsledovaniya bol'nykh opticheskim nistagmom. *Journal of ophthalmology*. 1970;(2):85–90. (In Russ).
4. Haase W, Schulz CP. A simple method of assessing monocular visual acuity in nystagmus. *Ophthalmologica*. 1982;185(2):90–93. doi: 10.1159/000309229
5. Senyakina AS. Klinicheskie osobennosti i rezul'taty khirurgicheskogo i pleopticheskogo lecheniya bol'nykh s nistagmom [dissertation]. Odessa; 1970. (In Russ).
6. Proskurina OV. Akkomodatsionnaya sposobnost' glaz u bol'nykh opticheskim nistagmom i vozmozhnosti ee vosstanovleniya [dissertation]. Moscow; 1994. (In Russ).
7. Ukwade MT, Bedell HE. Variation of congenital nystagmus with viewing distance. *Optom Vis Sci*. 1992;69(12):976–985. doi: 10.1097/00006324-199212000-00012
8. Hanson KS, Bedell HE, White JM, Ukwade MT. Distance and near visual acuity in infantile nystagmus. *Optom Vis Sci*. 2006;83(11):823–829. doi: 10.1097/01.opx.0000238650.33150.73
9. Avetisov ES, Smol'yaninova IL, Shapovalov SL. Novye vozmozhnosti uluchsheniya zritel'nykh funktsii pri nistagme. *The Russian Annals Of Ophthalmology*. 1979;95(3):26–32. (In Russ).
10. Dell'Osso LF. Nystagmus and other opto-motor oscillations. In: *Neuroophthalmology*. 1983. P:172–210.
11. Senyakina AC. Kharakter optokineticheskogo nistagma pri narusheniyakh refleksa monokulyarnoi zritel'noi fiksatsii *Oftal'mologicheskij zhurnal*. 1978;33(1):45–50. (In Russ).
12. Cebon L, West RH. A syndrome involving congenital cataracts of unusual morphology, microcornea, abnormal irides, nystagmus and congenital glaucoma, inherited as an autosomal dominant trait. *Aust J Ophthalmol*. 1982;10(4):237–242. doi: 10.1111/j.1442-9071.1982.tb01623.x
13. Coll J. Nystagmographie et pathologie cervicale. *Rev Otoneuroophthalmol*. 1982;(5):417–445.
14. Douche C, Zenatti C. Results of early treatment of congenital strabismus. *J Fr Ophthalmol*. 1992;15(10):525–528.
15. Boniver R. Systematization des nystagmus de position. *J Fr Otorhinolaryngol*. 1982;(10):747–752.
16. Ciuffreda KJ, Rumpf D. Contrast and accommodation in amblyopia. *Vision Res*. 1985;25(10):1445–1457. doi: 10.1016/0042-6989(85)90223-8
17. Fresina M, Benedetti C, Marinelli F, et al. Astigmatism in patients with idiopathic congenital nystagmus. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2013;251(6):1635–1639. doi: 10.1007/s00417-013-2290-y
18. Healey N, McClelland JF, Saunders KJ, Jackson AJ. Longitudinal study of spherical refractive error in infantile nystagmus syndrome. *Ophthalmic Physiol Opt*. 2014;34(3):369–375. doi: 10.1111/opo.12117
19. Smol'yaninova IL. Sostoyanie akkomodatsii pri nistagme i vozmozhnosti ee uluchsheniya i kompensatsii. *Oftal'mologicheskij zhurnal*. 1998;(2):89–93. (In Russ).
20. Burke JP, West NF, Strachan IM. Congenital nystagmus, anisomyopia, and hemimegalencephaly in the Klippel-Trenaunay-Weber syndrome. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 1991;28(1):41–44.
21. de Vries J. Anisometropia in children: analysis of a hospital population. *Br J Ophthalmol*. 1985;69(7):504–507. doi: 10.1136/bjo.69.7.504
22. Guo S. Visual acuity determinants in infantile nystagmus. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1990;(31):83–84.
23. Arden GB, Constable PA. The electro-oculogram. *Prog Retin Eye Res*. 2006;25(2):207–248. doi: 10.1016/j.preteyeres.2005.11.001
24. Lambert SR, Taylor D, Kriss A. The infant with nystagmus, normal appearing fundi, but an abnormal ERG. *Surv Ophthalmol*. 1989;34(3):173–186. doi: 10.1016/0039-6257(89)90101-x
25. Harris C. Infantile nystagmus syndrome: what can FMRI tell us? *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2012;49(3):189. doi: 10.3928/01913913-20120403-02
26. Levo H, Aalto H, Petteri Hirvonen T. Nystagmus measured with video-oculography: methodological aspects and normative data. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*. 2004;66(3):101–104. doi: 10.1159/000079327
27. Kumar A, Krol G. Binocular infrared oculography. *Laryngoscope*. 1992;102(4):367–378. doi: 10.1288/00005537-199204000-00002
28. Mezawa M, Yamada T, Ukai K, Ishikawa S. Congenital nystagmus waveform and foveation observed using infrared television fundus camera. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi*. 1987;91(2):270–276.
29. Reccia R, Roberti G, Russo P. Spectral analysis of pendular waveforms in congenital nystagmus. *Ophthalmic Res*. 1989;21(2):83–92. doi: 10.1159/000266783
30. Boricean ID, Barar A. Understanding ocular torticollis in children. *Oftalmologia*. 2011;55(1):10–26.
31. Dell'Osso LF, Daroff RB. Abnormal head position and head motion associated with nystagmus. In: *Adaptive Processes in Visual and Oculomotor Systems*. Pergamon Press; 1986. P:473–478
32. Abel LA. Infantile nystagmus: current concepts in diagnosis and management. *Clin Exp Optom*. 2006;89(2):57–65. doi: 10.1111/j.1444-0938.2006.00024.x
33. Dahan A, Spielman A. Nystagmus aves double torticollis. *Bull Soc Ophthalmol*. 1988;(2):287–290.
34. Abadi RV, Whittle J. The nature of head postures in congenital nystagmus. *Arch Ophthalmol*. 1991;109(2):216–220. doi: 10.1001/archophth.1991.01080020062044
35. Abadi RV, Bjerre A. Motor and sensory characteristics of infantile nystagmus. *Br J Ophthalmol*. 2002;86(10):1152–1160. doi: 10.1136/bjo.86.10.1152
36. Spielmann A. Clinical rationale for manifest congenital nystagmus surgery. *J AAPOS*. 2000;4(2):67–74. doi: 10.1067/mpa.2000.103433
37. Hertle RW, Maldonado VK, Maybodi M, Yang D. Clinical and ocular motor analysis of the infantile nystagmus syndrome in the first 6 months of life. *Br J Ophthalmol*. 2002;86(6):670–675. doi: 10.1136/bjo.86.6.670
38. Holmstrom G, Eriksson U, Hellgren K, Larsson E. Optical coherence tomography is helpful in the diagnosis of foveal hypoplasia. *Acta Ophthalmol*. 2010;88(4):439–442. doi: 10.1111/j.1755-3768.2009.01533.x
39. Lee H, Sheth V, Bibi M, et al. Potential of handheld optical coherence tomography to determine cause of infantile nystagmus in children by using foveal morphology. *Ophthalmology*. 2013;120(12):2714–2724. doi: 10.1016/j.ophtha.2013.07.018

40. Seo JH, Yu YS, Kim JH, et al. Correlation of visual acuity with foveal hypoplasia grading by optical coherence tomography in albinism. *Ophthalmology*. 2007;114(8):1547–1551. doi: 10.1016/j.ophtha.2006.10.054
41. Healey N, McLoone E, Mahon G, et al. Investigating the relationship between foveal morphology and refractive error in a population with infantile nystagmus syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54(4):2934–2939. doi: 10.1167/iovs.12–11537
42. Lee H, Sheth V, Bibi M, et al. Potential of handheld optical coherence tomography to determine cause of infantile nystagmus in children by using foveal morphology. *Ophthalmology*. 2013;120(12):2714–2724. doi: 10.1016/j.ophtha.2013.07.018
43. Thomas MG, Kumar A, Mohammad S, et al. Structural grading of foveal hypoplasia using spectral-domain optical coherence tomography a predictor of visual acuity? *Ophthalmology*. 2011;118(8):1653–1660. doi: 10.1016/j.ophtha.2011.01.028
44. Rufai SR, Thomas MG, Purohit R, et al. Can Structural Grading of Foveal Hypoplasia Predict Future Vision in Infantile Nystagmus?: A Longitudinal Study. *Ophthalmology*. 2020;127(4):492–500. doi: 10.1016/j.ophtha.2019.10.037
45. Wang FB. Nystagmus associated with macular dysplasia. *Strabismus*. 2020;28(1):17–19. doi: 10.1080/09273972.2019.1668028
46. Longhin E, Convento E, Pilotto E, et al. Static and dynamic retinal fixation stability in microperimetry. *Can J Ophthalmol*. 2013;48(5):375–380. doi: 10.1016/j.jcjo.2013.05.021
47. Molina A, Perez-Cambrodi RJ, Ruiz-Fortes P, et al. Utility of microperimetry in nystagmus: a case report. *Can J Ophthalmol*. 2013;48(5):e103–105. doi: 10.1016/j.jcjo.2013.07.017
48. Molina-Martin A, Pinero DP, Perez-Cambrodi RJ. Fixation pattern analysis with microperimetry in nystagmus patients. *Can J Ophthalmol*. 2015;50(6):413–421. doi: 10.1016/j.jcjo.2015.07.012
49. Tarutta EP, Khubieva RR, Apaev AV, et al. Correlations between visual fixation parameters, photosensitivity of the retina and visual acuity in various types of amblyopia. *Vestn Oftalmol*. 2021;137(3):32–38. (In Russ). doi: 10.17116/oftalma202113703132
50. Shamshinova AM. *Funktsional'nye metody issledovaniya v oftal'mologii*. Moscow: Meditsina; 2001. (In Russ).
51. Stang HJ. Developmental disabilities associated with congenital nystagmus. *J Dev Behav Pediatr*. 1991;12(5):322–323.
52. Hertle RW, Reese M. Clinical contrast sensitivity testing in patients with infantile nystagmus syndrome compared with age-matched controls. *Am J Ophthalmol*. 2007;143(6):1063–1065. doi: 10.1016/j.ajo.2007.02.028
53. Abadi RV, King-Smith PE. Congenital nystagmus modifies orientational detection. *Vision Res*. 1979;19(12):1409–1411. doi: 10.1016/0042-6989(79)90215-3
54. Dickinson CM, Bedell HE. The elucidation and use of the effect of near fixation in congenital nystagmus. *Ophthalmic Physiol Opt*. 1986;6(6):303–311.
55. Weiss AH, Biersdorf WR. Visual sensory disorders in congenital nystagmus. *Ophthalmology*. 1989;96(4):517–523. doi: 10.1016/s0161-6420(89)32864-8
56. Abadi RV, Pascal E. Incremental light detection thresholds across the central visual field of human albinos. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1993;34(5):1683–1690.
57. Bedell HE. Variability of foveation congenital nystagmus. *Clin Vis Sci*. 1989;4(4):247–252.
58. Bedell HE, Currie DC. Extraretinal signals for congenital nystagmus. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1993;34(7):2325–2332.
59. Good PA, Searle AE, Campbell S, Crews SJ. Value of the ERG in congenital nystagmus. *Br J Ophthalmol*. 1989;73(7):512–515. doi: 10.1136/bjo.73.7.512
60. Zhang W, Zhao K. Multifocal electroretinography in central serous chorio-retinopathy and assessment of the reproducibility of the multifocal electroretinography. *Doc Ophthalmol*. 2003;106(2):209–213. doi: 10.1023/a:1022592310917
61. Shamshinova AM. Rol' biopotentsialov setchatki v izuchenii mekhanizmov vozniknoveniya nistagma. *The Russian Annals of Ophthalmology*. 1991;6(6):46–51. (In Russ).
62. Abadi RV, Worfolk R. Retinal slip velocities in congenital nystagmus. *Vision Res*. 1989;29(2):195–205. doi: 10.1016/0042-6989(89)90124-7
63. Abadi RV, Whittle J. The nature of head postures in congenital nystagmus. *Arch Ophthalmol*. 1991;109(2):216–220. doi: 10.1001/archophth.1991.01080020062044
64. Holder GE, Robson AG, Hogg CR, et al. Pattern ERG: clinical overview, and some observations on associated fundus autofluorescence imaging in inherited maculopathy. *Doc Ophthalmol*. 2003;106(1):17–23. doi: 10.1023/a:1022471623467
65. Marmor MF, Hood DC, Keating D, et al. Guidelines for basic multifocal electroretinography (mfERG). *Doc Ophthalmol*. 2003;106(2):105–115. doi: 10.1023/a:1022591317907
66. Daktaravichene EY, Archulene YV. Klinicheskoe izuchenie i vozmozhnosti kompleksnogo (konservativnogo i khirurgicheskogo) lecheniya pri vrozhdennom nistagme. *Journal Of Ophthalmology*. 1989;44(3):150–154. (In Russ).
67. Shamshinova AM. *Hereditary and congenital diseases of the retina and optic nerve*. Moscow: Medicina; 2001. (In Russ).
68. Kelly JP, Phillips JO, Weiss AH. The relationship of nystagmus waveform on the VEP response in infantile nystagmus syndrome: a small case series. *Doc Ophthalmol*. 2017;134(1):37–44. doi: 10.1007/s10633-016-9568-4

ОБ АВТОРЕ

Апаев Александр Вячеславович, научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России; адрес: Россия, 105062, Москва, ул. Садовая-Черногрозская, д. 14/19; e-mail: doc229@mail.ru.

AUTHOR INFO

Aleksander V. Apaev, researcher, Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases; address: 14/19, Sadovaya Chernogryazskaya Street, 105062 Moscow, Russia; e-mail: doc229@mail.ru.

DOI: <https://doi.org/10.17816/rpoj84931>

ТЕХНИЧЕСКИЙ ОТЧЁТ

Ресурсы детской офтальмологической службы в Российской Федерации и эффективность их использования

Л.А. Михайлова, Л.А. Катаргина

НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Несмотря на комплексный подход к системе организации офтальмологической службы в Российской Федерации существует ряд проблем, касающихся офтальмологической помощи детям в возрасте от 0 до 17 лет. Изучение статистических данных позволяет оценить доступность и качество оказания медицинской помощи больным в каждом регионе Российской Федерации, планировать распределение ресурсов, объёмы лекарственного и технического обеспечения. В основе статьи лежат материалы федерального статистического наблюдения в части ресурсов здравоохранения и их деятельности: Форма №12, Форма №14, Форма №30, Форма №47.

Проведён сравнительный анализ состояния офтальмологической службы в субъектах Российской Федерации в динамике за 2019–2020 гг., включая движение коечного фонда, кадры врачей-офтальмологов, структуру офтальмологической службы у детей. Дана объективная оценка состояния здоровья детского населения Российской Федерации в возрасте 0–17 лет в части заболеваемости, распространённости болезней глаза и его придаточного аппарата. Особое внимание обращено на значимость и качество профилактических осмотров, их связь с заболеваемостью, в том числе с первичной. Рассмотрено взаимодействие структурных подразделений медицинских организаций, осуществляющих профилактические осмотры и ведущих приём пациентов по месту жительства.

Представленный материал может использоваться в работе руководителями офтальмологической службы, главными внештатными специалистами-офтальмологами, специалистами по организационно-методической работе, практическими врачами.

Ключевые слова: заболеваемость; эпидемиология; статистические показатели; распространённость; коечный фонд; занятость койки; укомплектованность; профилактические осмотры; посещения; ретинопатия недоношенных.

Как цитировать

Михайлова Л.А., Катаргина Л.А. Ресурсы детской офтальмологической службы и эффективность их использования // *Российская педиатрическая офтальмология*. 2021. Т.16, №4. С. 47–54. DOI: <https://doi.org/10.17816/rpoj84931>

DOI: <https://doi.org/10.17816/rpoj84931>

TECHNICAL REPORT

Resources of Children's Ophthalmological Service in the Russian Federation and their effectiveness

Lyudmila A. Mikhailova, Lyudmila A. Katargina

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Despite the comprehensive approach to the organizational system of ophthalmological services in the Russian Federation, several problems occurred concerning ophthalmological care for children aged 0–17 years. The statistical data study makes the availability and quality of medical care assessment possible in patients in each Russian Federation region, as well as planning the resource allocation, medicinal volume, and technical support. The article is based on the materials of the federal statistical observation in health resources and their activities: Forma No. 12, 14, 30, and 47. A comparative analysis of the state of the ophthalmological service in the subjects of the Russian Federation in dynamics for 2019–2020 was conducted on the activities of the bed fund, the staff of ophthalmologists, and the structure of ophthalmology in children. An objective health status assessment of the children of the Russian Federation aged 0–17 years was conducted in morbidity, the prevalence of eye diseases, and its accessory apparatus. Special attention is paid to the importance and the quality of preventive examinations and their connection with morbidity, including primary interaction of structural units of medical organizations that carry out occupational examinations and conduct patient admissions at the place of residence.

The presented material is useful in the work of the ophthalmological service, chief freelance ophthalmologists, specialists in organizational and methodological work, and practicing doctors.

Keywords: morbidity; epidemiology; statistical indicators; prevalence; bed stock; bed occupancy; staffing; preventive examinations; visits; retinopathy of prematurity.

To cite this article

Mikhailova LA, Katargina LA. Resources of Children's Ophthalmological Service in the Russian Federation and their effectiveness. *Russian pediatric ophthalmology*. 2021;16(4):47–54. DOI: <https://doi.org/10.17816/rpoj84931>

Received: 02.11.2021

Accepted: 30.11.2021

Published: 02.02.2022

Несмотря на комплексный подход к системе организации офтальмологической службы в Российской Федерации существует ряд проблем, касающихся офтальмологической помощи детям в возрасте от 0 до 17 лет. Изучение статистических данных позволяет оценить доступность и качество оказания медицинской помощи больным в каждом регионе Российской Федерации, планировать распределение ресурсов, объёмы лекарственного и технического обеспечения.

В основе статьи лежат материалы федерального статистического наблюдения в части ресурсов здравоохранения и их деятельности:

- Форма №12 «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у пациентов, проживающих в районе обслуживания медицинской организации»;
- Форма №14 «Сведения о деятельности подразделений медицинских организаций, оказывающих медицинскую помощь в стационарных условиях»;
- Форма №30 «Сведения о медицинской организации»;
- Форма №47 «Сведения о деятельности и сети медицинских организаций».

В Российской Федерации к началу 2021 года насчитывалось 30,7 млн. детей в возрасте от 0 до 17 лет. Офтальмологическую помощь детскому населению в Российской Федерации оказывали 22 специализированные офтальмологические больницы, 6264 офтальмологических кабинета (в 2019 году — 6263), 12 841 врач-офтальмолог,

(в 2019 году — 13 082). Обеспеченность врачами-офтальмологами на 10 тыс. совокупного населения составила 0,88 (в 2019 году — 0,9). В круглосуточных стационарах медицинских организаций всех уровней системы здравоохранения развёрнуто 2049 (в 2019 году — 2288) детских офтальмологических коек, обеспеченность койками составила 0,67 на 10 тысяч детского населения (в 2019 году — 0,75). Количество детских офтальмологических коек в Российской Федерации в динамике за 10 лет представлено на рисунке 1.

Наибольшее количество детских офтальмологических коек (всего 749) развёрнуто в детских областных, краевых, республиканских, окружных больницах [1, 2].

Коечный фонд детской офтальмологии Российской Федерации за 10 лет сократился на 979 коек и к 2020 году составил 2049. Самое большое сокращение коек произошло в 2020 году, когда этот показатель уменьшился на 239 по сравнению с 2019 годом, т.е. на 11,5% [2].

Обеспеченность койками составила 0,67 на 10 тысяч детского населения. Разброс показателей обеспеченности по регионам колеблется от 0,15 в Московской области до 1,84 в Смоленской области.

Низкая обеспеченность койками, в 3–5 раз ниже среднероссийского показателя, сохраняется на протяжении ряда лет в Московской, Тверской, Оренбургской областях, в Республиках Коми, Адыгея, Кабардино-Балкария, Тыва, Хакасия, Якутия, в Приморском крае.

Высокие показатели обеспеченности койками, в 2–3 раза выше среднероссийских, отмечаются

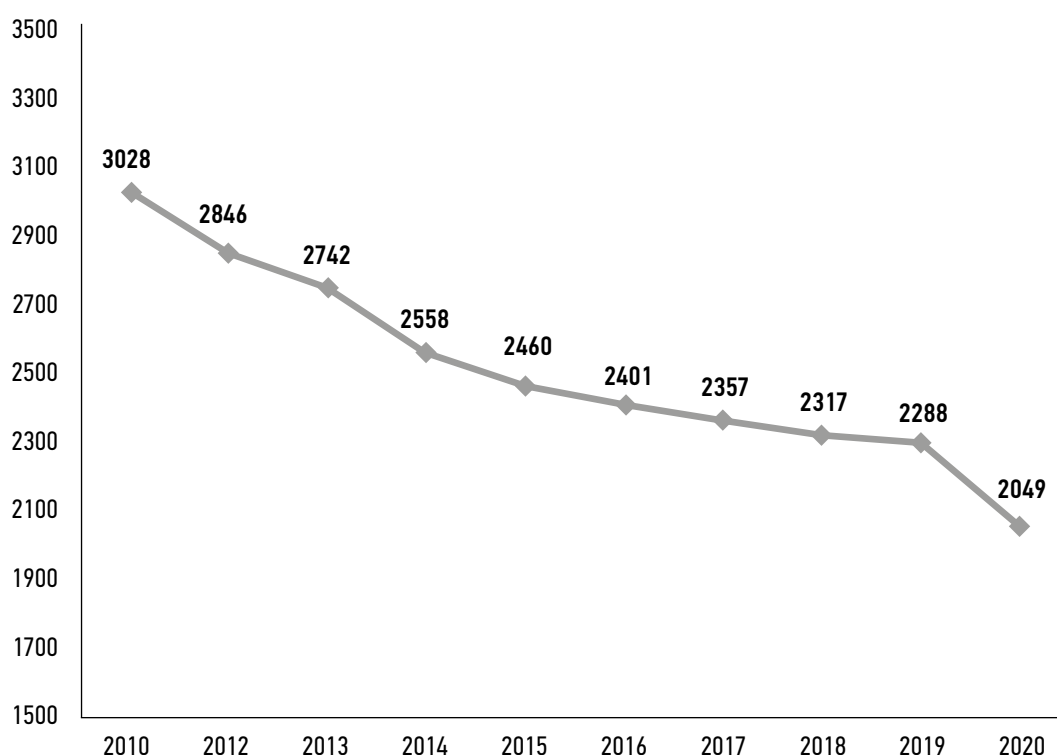


Рис. 1. Динамика количества детских офтальмологических коек за 10 лет.

Fig. 1. Dynamics of the number of children's ophthalmological beds over 10 years.

в следующих областях: Смоленская (1,84), Брянская (1,77), Орловская (1,71), Марий Эл (1,35), Нижегородская (1,53), Магаданская (1, 23).

В 2020 году наиболее значительное сокращение коек произошло в таких регионах как, Московская область (с 40 коек до 23), Ленинградская область (с 62 до 40 коек), Кабардино-Балкарская Республика (с 21 до 3 коек), Забайкальский край (с 40 до 25), Приморский край (с 30 до 10 коек) [2].

Занятость детской офтальмологической койки в 2020 году снизилась по сравнению с 2019 годом на 74 дня и составила 237 дней в году против 311 дней в 2019 году [1].

Особенно низкий показатель занятости койки в 2020 году отмечался в ряде республик, таких как Калмыкия (80 дней), Карачаево-Черкесия (106 дней), Башкортостан (112 дней) и др.

В то же время в ряде регионов койка работала активно, и показатель её занятости в 2020 году был не ниже, чем в 2019 году. К таким регионам относятся Белгородская область (319 дней), Калининградская (319 дней), Псковская (362 дня) и другие. Число пролеченных пациентов в возрасте 0–17 лет на койках круглосуточных стационаров с 2018 года снизилось на 32 тысячи (–32%) и составило в 2020 году 66 353 [3]. При этом хирургическая активность детских офтальмологических коек возросла с 83,1% до 99,6%, что свидетельствует об обоснованности госпитализаций в круглосуточные стационары. На работу коечного фонда в 2020 году, как и на деятельность всей службы оказали влияние противоэпидемические мероприятия, связанные с предотвращением распространения новой коронавирусной инфекции COVID-19. Перепрофилирование офтальмологических стационаров под инфекционные отделения снизили показатель занятости офтальмологической койки. Однако значительная вариабельность данного показателя в субъектах Российской Федерации может свидетельствовать о региональных различиях организации работы коечного фонда в период пандемии. Так, в ряде регионов при высокой обеспеченности койками, выше среднероссийского показателя в два и более раза, койка работала неудовлетворительно, а именно, ниже среднероссийского показателя. Это свидетельствует о нецелесообразности развёртывания чрезмерного количества коек, неэффективной их работе и необходимости оптимизации коечного фонда.

В Российской Федерации продолжает снижаться количество врачей-офтальмологов, в 2020 году этот показатель составил 12 841 [2], что на 241 меньше, чем в 2019 году. Соответственно, уменьшилась обеспеченность населения врачами, и в 2020 году этот показатель составил 0,88 на 10 000 населения против 0,9 в 2019 году. В обеспеченности населения Российской Федерации врачами-офтальмологами отмечаются значительные региональные различия. Так, этот показатель колеблется от 0,1 в Республике Адыгея до 1,84 на 10 000 населения

в Смоленской области. Почти во всех субъектах данный показатель не имеет тенденции к росту.

Уровень профессиональной подготовки врачей-офтальмологов в Российской Федерации практически не изменился в 2020 году. Доля врачей, имеющих квалификационные категории (высшую и первую), составила 40,1%, в 2019 году этот показатель составлял 40,6%.

Сертификат специалиста в 2020 году имели 97,8% врачей-офтальмологов, в 2019 году — 99,4% [2].

Номенклатурой специальностей детские офтальмологи не предусмотрены, поэтому показатели о ресурсах офтальмологической службы приведены в целом по всей службе. В 2020 году число штатных должностей врачей-офтальмологов увеличилось на 134 единицы и составило 17 936. Число занятых должностей в 2020 году, напротив, существенно уменьшилось (на 237 единиц) и составило 114 902. Обращает на себя внимание то, что на 164 человека уменьшилось число врачей-офтальмологов, работающих в подразделениях, оказывающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях, и составило 9599 [2].

Результатом отставания роста числа физических лиц относительно штатных должностей в медицинских организациях (МО) стало снижение укомплектованности штатных должностей врачей-офтальмологов до 83% в 2020 году, в 2019 году этот показатель составлял 85%.

Укомплектованность штатов МО первичного звена снизилась до 82%, в 2019 году она составляла 83%.

Коэффициент совместительства в среднем по Российской Федерации сохранился на прежнем уровне и составил 1,1, как в целом по МО, так и по МО, оказывающим медицинскую помощь в амбулаторных условиях).

В то же время в ряде регионов отмечается значительная вариабельность данного показателя: от очень высокого коэффициента совместительства 3,45 в Еврейской АО до очень низкого — 0,87 в республике Ингушетия.

Снижение численности врачей-офтальмологов в субъектах РФ может повлечь за собой снижение доступности офтальмологической помощи для населения в целом и для детей в том числе. Представляется необходимым продолжение работы по привлечению врачей-офтальмологов в амбулаторно-поликлиническое звено субъектов за счёт целевой ординатуры, а также по разработке новых мер социальной поддержки молодых специалистов.

Амбулаторная офтальмологическая служба осуществляется медицинскими организациями первого уровня, которые оказывают первичную специализированную помощь больным с глазной патологией.

В 2020 году офтальмологическую помощь населению в первичном звене здравоохранения оказывали 6264 офтальмологических кабинета, число которых практически не изменилось. Число физических лиц врачей-офтальмологов, работающих на занятых должностях в амбулаторном звене, значительно уменьшилось (на 164 человека)

и составило 9435 [2]. Это повлекло за собой снижение укомплектованности должностей врачей-офтальмологов первичного звена с 83% до 82%, коэффициент совместительства остался на прежнем уровне — 1,1. В данном случае укомплектованность штатов не сопровождалась увеличением занятости врачей-офтальмологов, т.е. увеличением совместительства.

Число посещений к детям в 2020 году снизилось более чем на 6 млн., составив 14,8 млн. против 20,4 млн. в 2019 году [2].

Число посещений на одного ребёнка в году составило 116 посещений в год (взрослых 3229), т.е. 0,47 посещений в день. В 2019 году эти показатели составили 165 посещений в год и 0,67 посещений в день. Большое влияние на этот показатель оказали противоэпидемические мероприятия, связанные с предотвращением распространения коронавирусной инфекции COVID-19 в субъектах Российской Федерации.

Самые высокие показатели посещений на одного ребёнка, т.е. выше среднероссийского показателя в полтора раза, зарегистрированы в Удмуртской и Чувашской республиках, г. Санкт-Петербурге, Ярославской, Волгоградской, Ульяновской и Омской областях.

Самые низкие показатели посещений, которые в два и более раз ниже среднероссийского показателя, отмечены в регионах: Чеченская Республика, Республики Калмыкия, Алтай, Тыва, а также в Новгородской, Владимирской, Псковской областях. Доля посещений по заболеваниям составляет 42%.

В структуре заболеваний, выявленных при профосмотрах детского населения из числа вновь выявленных заболеваний, находятся:

- болезни мышц глаза и сопровождающие их состояния (30,49%);
- на втором — глаукома (29,5%);
- на третьем — ретинопатия недоношенных (20,38%);
- на четвёртом — дегенеративная миопия (8,93%);
- на пятом — катаракта (8,64%).

Всего в ходе профилактических осмотров в среднем по России доля выявленных заболеваний у детей в 2020 году составила 18,65%, первичная заболеваемость составила 4023,5 на 100 тыс. детского населения. В случае хорошо организованной профилактической работы, направленной на раннее выявление заболеваний, эффективных профилактических осмотрах, рост показателей доли заболеваний, выявленных во время профосмотров, коррелирует с ростом показателя первичной заболеваемости населения [4].

Однако прослеживается и обратная связь, когда высокий процент, выявленных во время профосмотров заболеваний, сопровождается низким уровнем показателя первичной заболеваемости. В данной ситуации необходимо обратить внимание на качество профилактических осмотров и качество учёта заболеваний.

В большинстве регионов отмечается на фоне низкой эффективности профилактической работы низкий уровень первичной заболеваемости.

В 2020 году среди детского населения было зарегистрировано 3 615 193 всего болезней глаза и его придаточного аппарата (11 903,7 на 100 тысяч детского населения). Из общего числа заболеваний впервые выявлено (в ходе профосмотров и при обращении пациентов) 1 122 966 (4023,5 на 100 тысяч детского населения) [4]. В сравнении с 2019 годом показатель общей заболеваемости снизился на 14,4%, а первичной — на 25,8%. В динамике показатель первичной заболеваемости за 10 лет (с 2010 по 2020 год) снизился на 30% и составил в 2010 году 5812,7 случаев; в 2012 — 6135,7; в 2015 — 6045,6; в 2017 — 5811,0; в 2019 — 5425,3; в 2020 — 4023,5 случаев.

В структуре всей заболеваемости детского населения болезни глаза и его придаточного аппарата занимают 4-е место и составляют 6,7% от всех зарегистрированных болезней. Из общего количества болезней глаза и его придаточного аппарата почти 29% случаев заболеваний приходится на детское население в возрасте 0–17 лет. Снижение показателя в 2020 году отмечено практически во всех регионах.

Обращает на себя внимание высокая вариабельность среди регионов показателя первичной заболеваемости ретинопатии недоношенных. В среднем по России этот показатель составил 10,6 на 100 тысяч детского населения, против 11,8 в 2019 году.

Высокие показатели первичной заболеваемости ретинопатии недоношенных зарегистрированы: в Белгородской области (32,0), Курской (38,7), Смоленской (28,9), Астраханской (55,8), Саратовской (26,2), Свердловской (34,7), Тюменской (24,0) областях, Ставропольском крае (41,9), в г. Санкт-Петербурге (17,8),

Незначительное количество пациентов с ретинопатией недоношенных и, соответственно, низкие показатели заболеваемости зарегистрированы в Брянской (2,2), Костромской (0,8), Липецкой (2,3), Рязанской (2,5), Архангельской (2,2), Калининградской областях (2,0), Чувашской Республике (1,2), Республике Дагестан (2,4), Красноярском крае (2,8).

В структуре заболеваний глаза и его придаточного аппарата (рис. 2) на протяжении ряда лет на первом месте находятся болезни мышц глаза, нарушение содружественного движения глаз, аккомодации и рефракции — 71,4% (2,6 млн. случаев), в том числе миопия 54,9% (1,4 млн. случаев). На втором месте находится заболеваемость конъюнктивитом (12,4%; 4,5 млн. случаев), на 3 месте — болезни зрительного нерва (0,85%; 27,8 тысяч случаев), в том числе атрофия зрительного нерва (0,6%; 22,8 тысяч случаев), на 4 месте травма глаза (0,6%; 22,5 тысяч случаев), на 5 месте — слепота и пониженное зрение (0,5%; 18,9 тысяч случаев), на 6 месте — ретинопатия недоношенных (0,3%; 10,4 тысяч случаев) [3].

В целом количество зарегистрированных болезней глаза и его придаточного аппарата в течение 2020 года

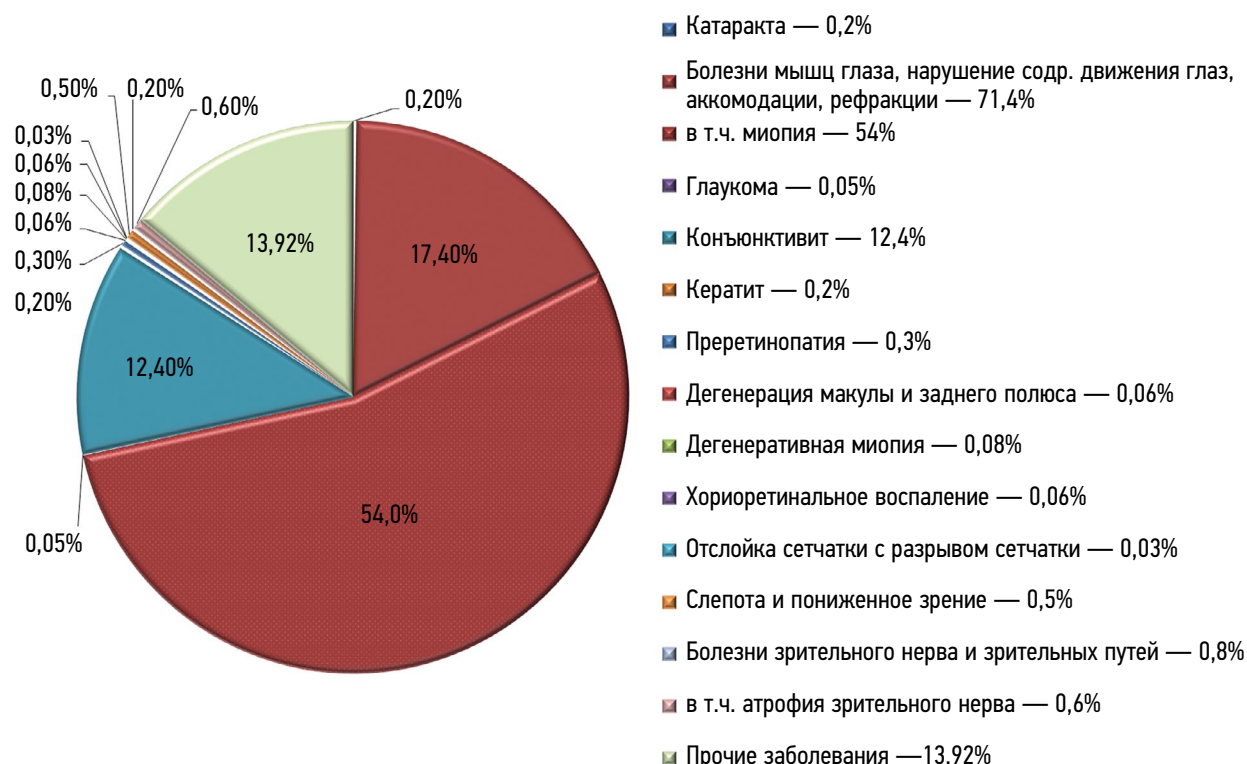


Рис. 2. Нозологическая структура общей заболеваемости болезнями глаза, его придаточного аппарата и орбиты детского населения.
Fig. 2. Nosological structure of the general incidence of diseases of the eye, its appendage and orbit of the child population.

уменьшилось на 14,2%. Отмечено наибольшее снижение следующих заболеваний: конъюнктивит (снижение на 31%), слепота и пониженное зрение (на 21%), болезни мышц глаз (на 10%), язва роговицы (10%), катаракта (на 9,6%), отслойка сетчатки с разрывом сетчатки (на 6,8%), кератит (на 7,7%). Только число случаев ретинопатии недоношенных увеличилось на 3,1%, несмотря на снижение показателя первичной заболеваемости, что свидетельствует о дефектах первичного учета.

В 2020 году наиболее высокие показатели детской заболеваемости болезнями глаза и его придаточного аппарата (на 100 тыс. соответствующего населения), превышающие среднероссийский уровень в 1,5–2 раза, отмечались в Ямало-Ненецком АО (22 784), Курганской (21 311,1) и Архангельской (21 067,7) областях, городе Санкт-Петербург (19 362), Чувашской Республике (19 221,4).

Наиболее низкие показатели детской заболеваемости отмечались в Республике Тыва, где этот показатель ниже среднероссийского уровня в 2,4 раза). Детская заболеваемость ниже среднероссийского уровня в 1,5–2,2 раза в таких регионах, как Кабардино-Балкарская Республика (5671,8), Чеченская (5527,6), Адыгея (7401,4), Хакасия (7434,9), Крым (7507,0), а также Ленинградская (7770,3), Томская (7885,0), Псковская (7927,6) области и Еврейская автономная область (7786,3) (рис. 3).

На сегодняшний день основные сложности в использовании офтальмологических ресурсов в стране, связаны с неравномерным их распределением между структурами, оказывающими медицинскую помощь в амбулаторных и стационарных условиях в регионах. Наибольшее число

проблем по-прежнему сосредоточено в первичном амбулаторно-поликлиническом звене.

Приоритетными направлениями повышения эффективности, доступности и качества офтальмологической помощи населению Российской Федерации являются:

- привлечение кадров в амбулаторно-поликлиническое звено офтальмологической службы, что позволит укомплектовать штаты и, соответственно повысить эффективность его работы в условиях постоянно возрастающей потребности населения в первичной помощи,
- повышение качества профессиональной подготовки врачей-офтальмологов, стимулирование последипломного образования,
- повышение качества профилактической работы и учёта выявленных заболеваний в ходе профосмотров, улучшение преемственности работы между медицинскими организациями,
- оптимизация коечного фонда с учётом рекомендаций «Программы государственных гарантий оказания гражданам Российской Федерации бесплатной медицинской помощи», на основе ежегодных информационных писем Минздрава России «О формировании и экономическом обосновании территориальной программы государственных гарантий оказания гражданам Российской Федерации бесплатной медицинской помощи».
- оптимизация использования стационарного ресурса, повышение хирургической активности стационаров и развитие стационарозамещающих технологий.

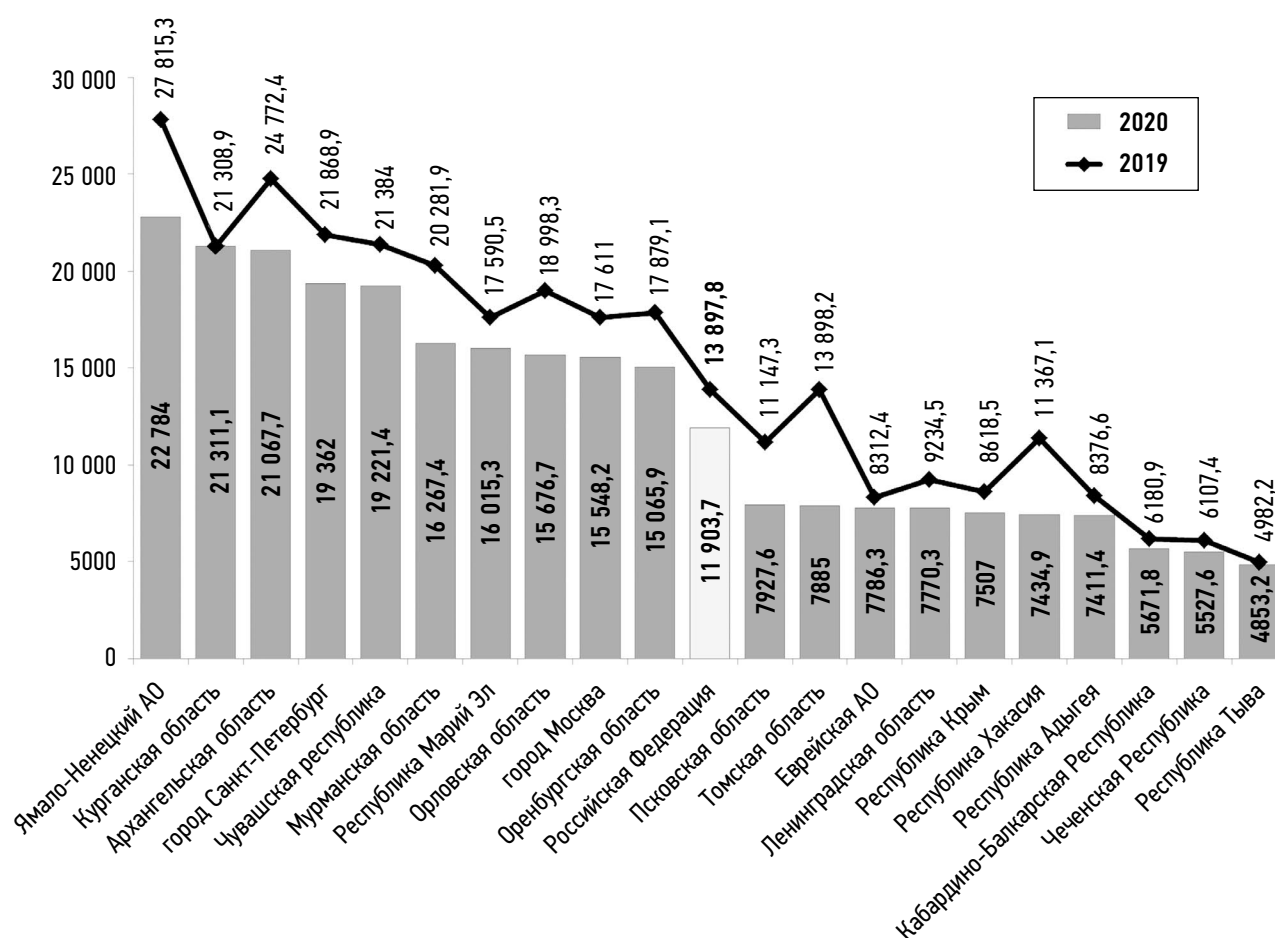


Рис. 3. Динамика общей заболеваемости болезнями глаза и его придаточного аппарата на 100 000 населения в возрасте 0–17 лет (включительно) в 2019–2020 гг.

Fig. 3. Dynamics of the total incidence of diseases of the eye and its accessory apparatus per 100,000 population aged 0–17 years (inclusive) in 2019–2020.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ADDITIONAL INFO

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Competing interests. The authors declare that they have no competing.

ЛИТЕРАТУРА

1. Приказ Росстата России № 876 от 31 декабря 2020 . Форма № 47 «Сведения о сети и деятельности медицинских организаций». Режим доступа: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=381971>
2. Приказ Росстата России № 830 от 30 декабря 2019 . Форма №30 «Сведения о медицинской организации». Режим доступа: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_342915/
3. Приказ Росстата России № 812 от 18 декабря 2020. Форма №14 «Сведения о деятельности подразделений медицинской

организации, оказывающих медицинскую помощь в стационарных условиях». Режим доступа: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_52009/4b5d11e2863a28258df6d255f1360e88a93368a3/

4. Приказ Росстата России № 679 от 22 ноября 2019 . Форма №12 «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у пациентов, проживающих в районе обслуживания медицинской организации». Режим доступа: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_338995/

REFERENCES

1. Order of Rosstat Russia N 876 of 31 December 2020. Form No. 47 "Svedeniya o seti i deyatel'nosti meditsinskikh organizatsii". Available from: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=381971> (In Russ).
2. Order of Rosstat Russia N 830 of 30 December 2019. Form No. 30 "Svedeniya o meditsinskoi organizatsii". Available from: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_342915/ (In Russ).
3. Order of Rosstat Russia N 812 of 18 December 2020. Form No. 14 "Svedeniya o deyatel'nosti podrazdelenii meditsinskoi organizatsii, okazyvayushchikh meditsinskuyu pomoshch' v statsionarnykh usloviyakh". Available from: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_52009/4b5d11e2863a28258df6d255f1360e88a93368a3/ (In Russ).
4. Order of Rosstat Russia N 679 of 22 November 2019. Form No. 12 "Svedeniya o chisle zabolevanii, zaregistrirovannykh u patsientov, prozhivayushchikh v raione obsluzhivaniya meditsinskoi organizatsii". Available from: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_338995/ (In Russ).

ОБ АВТОРАХ

***Михайлова Людмила Анатольевна**, государственный советник Российской Федерации 3 класса, помощник директора по лечебно-организационной работе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России; адрес: Россия, 105062, Москва, ул. Садовая-Черногрозская, 14/19; ORCID:<https://orcid.org/0000-0003-0523-9734>; E-mail: mila.mi@inbox.ru

Катаргина Людмила Анатольевна, доктор медицинских наук, профессор, главный внештатный специалист детский офтальмолог Минздрава России, начальник отдела патологии глаз у детей, заместитель директора по научной работе ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России; адрес: Россия, 105062, Москва, ул. Садовая-Черногрозская, 14/19; E-mail: katargina@igb.ru; ORCID ID – orcid.org/0000-0002-4857-0374

AUTHORS INFO

***Lyudmila A. Mikhailova**, State Councilor of the Russian Federation third grad Assistant Director for Medical and organizational work Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases; address: 14/19 Sadovaya-Chernogriazskaya street, 105062 Moscow, Russia; E-mail: mila.mi@inbox.ru; ORCID:<https://orcid.org/0000-0003-0523-9734>

Lyudmila A. Katargina, MD, Dr. Med. Sciences, Professor, Head of the Department of children's eye pathology, Deputy Director for Research. Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases; address: 14/19 Sadovaya-Chernogriazskaya street, 105062 Moscow, Russia; E-mail: katargina@igb.ru; ORCID ID – orcid.org/0000-0002-4857-0374

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

