

ТЕКУЩИЕ ТЕНДЕНЦИИ В ЭТИОЛОГИИ И УПРАВЛЕНИИ МИОПИЕЙ

Последние данные об исследованиях близорукости, от нового биомаркера до стратегий замедления прогрессирования.

Статья доктора СКОТТА А. РИДА

1 сентября 2018 г.



В последние десятилетия поступают свидетельства о резком росте и распространении близорукости во многих странах мира, из-за чего сегодня **миопия** превращается в стремительно растущую глобальную проблему. И хотя наиболее высокие уровни развития близорукости обычно наблюдаются в развитых странах Восточной Азии, значительное увеличение распространенности миопии замечено также в Европе и США. Повышение уровня распространенности миопии сопровождается повышенным риском возникновения многочисленных патологических осложнений, таких как отслоение сетчатки и миопическая макулопатия.

Значительные последствия для здоровья, которые возникают в связи с ростом уровня миопии, привели к возобновлению исследовательского интереса в этой области. Важной недавней тенденцией исследований в области этиологии и управления миопией является применение оптической когерентной томографии с высоким разрешением (ОКТ), которая предоставила важные новые сведения о механизмах, регулирующих рост глаз и развитие миопии в человеческом глазу с улучшенным пониманием ряда различных вариантов управления развитием миопии.

РОЛЬ ХОРОИДЕИ В ЭТИОЛОГИИ МИОПИИ У ЛЮДЕЙ

Исследования на животных показывают, что хороидея играет важную роль в процессе регулирования роста глаз, а также развитии и прогрессировании миопии; предсказуемые изменения толщины хороидеи имеют тенденцию возникать в качестве реакции в ответ на зрительные стимулы, которые также, как известно, влияют на рост глаз и развитие рефракционных аномалий⁵. Исследования на животных в широком видовом диапазоне показали, что визуальные стимулы, которые вызывают увеличение роста глаз и развитие близорукости (например, гиперметропическую потерю чёткости) последовательно приводят к быстрому хороидальному ответному истончению, тогда как стимулы, которые замедляют рост глаз (например, потеря чёткости при миопии), сопровождаются быстрым утолщением сосудистой оболочки. Хотя точная роль хороидеи в зрительно-опосредованном развитии глаз понята еще не до конца, имеется предположение, что хороидея может ретранслировать сигналы или факторы роста от сетчатки к склере, или же хороидея может быть источником факторов роста, которые влияют на склеральный рост и в конечном итоге приводят к развитию рефракционных аномалий.

Недавние исследования с использованием методов высокого разрешения для изображения хороидеи подтвердили, что хороидея человека также демонстрирует быстрые изменения толщины в ответ на размытость изображения сетчатки^{6,7}, по крайней мере, в краткосрочном периоде, аналогично изменениям, которые ранее были задокументированы в исследованиях на животных (хотя они значительно меньше по величине). На Рис. 1 приведен обзор этих хороидальных изменений, наблюдаемых как реакцию на оптическое размытие. Хотя эти хороидальные реакции на размытие изображения в человеческом глазу поддерживают роль хороидеи в механизмах, регулирующих рост человеческого глаза, кратковременный характер этих изменений не безусловно указывает на связь между хороидальными изменениями и миопией. Относительно небольшая величина этих изменений позволяет предположить, что эти краткосрочные хороидальные реакции могут представлять собой биомаркер для сигналов, лежащих в основе изменений в долгосрочном росте глаз.

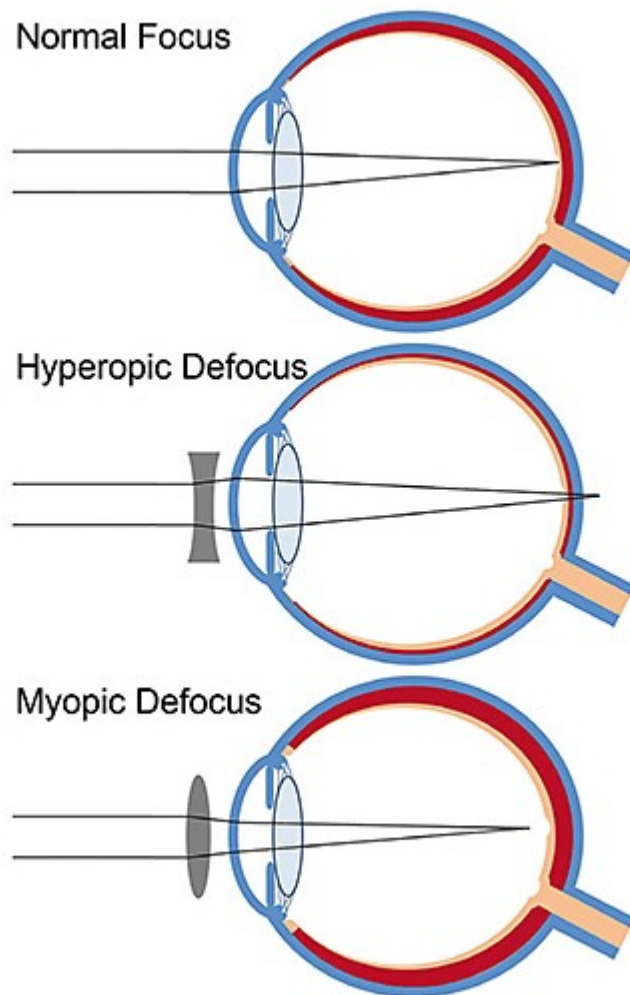


Рисунок 1. Схематическая диаграмма, иллюстрирующая кратковременные изменения хороидальной толщины (красная ткань), которые происходят в человеческом глазу как реакция на оптическое размытие. При нормальном фокусе (сверху) изображение резко фокусируется на сетчатке, а хороидальная толщина остается стабильной. При гиперметропическом дефокусе (в середине) изображение фокусируется за сетчаткой, и происходит небольшое истончение хороида. При миопическом дефокусе изображение фокусируется перед сетчаткой, а хороида утолщается незначительно. Эти хороидальные изменения перемещают сетчатку в направлении расфокусированной плоскости изображения. В моделях развития миопии у животных эти хороидальные реакции предшествуют более долгосрочным изменениям роста глаз и развитию рефракционных аномалий как реакции в ответ на оптическое размытие.

Большое количество недавнего одномоментно проведенных пересекающихся углублённых исследований здоровых взрослых с использованием изображений OCT также показало, что наличие рефракционных аномалий связано с изменениями толщины хороида, причем рефракционные аномалии с большим уровнем развития миопии (и большей длиной оптической оси глаза) последовательно связаны с наличием более тонкой сосудистой оболочки. Совершенно аналогично, дети, страдающие близорукостью, также имеют более тонкую хороида по сравнению с нормально видящими детьми, что указывает на то, что хороидальное истончение, связанное с развитием миопии, вероятно, происходит на ранних этапах процесса развития рефракционных аномалий (Рисунок 2) .

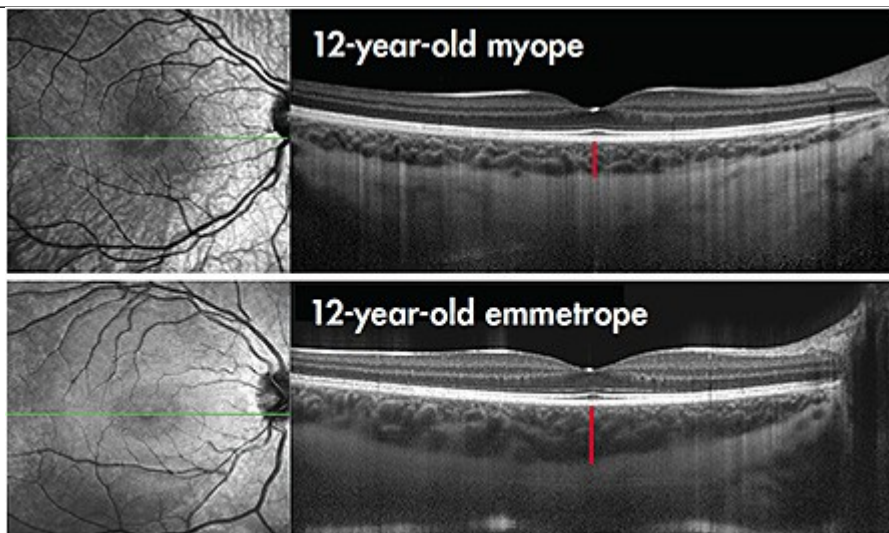


Рисунок 2. Пример фовеально-центрированных сканов ОСТ с высоким разрешением 12-летнего ребенка с миопией (сферозэквивалент $-2,00D$, осевая длина 24,17 мм) [верх] и 12-летнего ребенка с нормальным зрением (сфероциклярный эквивалент $+0,25D$, осевая длина 23,87 [низ]). Обратите внимание на существенно уменьшенную толщину сосудистой оболочки у ребенка с миопией (средняя субфовеальная толщина хороидеи 238 мкм) по сравнению со здоровым ребенком (в среднем 392 мкм). Красная линия иллюстрирует субфовеальные измерения толщины хороидеи.

Недавно проводилось небольшое количество долгосрочных исследований толщины хороидеи у детей, которые помогли установить более четкую связь между изменениями хороидеи и ростом глаза человека. В ходе долгосрочных исследований, которые проходили на протяжении 18-месячного периода, у 101 австралийских школьников (от 10 до 15 лет, включая как детей с миопией, так и здоровых детей) с течением времени толщина сосудистой оболочки подверглась значительному увеличению. Было также установлено, что продольные изменения толщины хороидеи оказались в значительной степени связаны со скоростью роста глаз в детском возрасте, причем более медленный рост глаз связывают с большим утолщением хороидеи, а более быстрый рост глаз - с меньшим утолщением в динамике. Рост глаз у детей с близорукостью происходит быстрее (т. е. в данном случае быстрее происходит прогрессирование), поэтому часто проявляется истончение сосудистой оболочки (рис. 3).

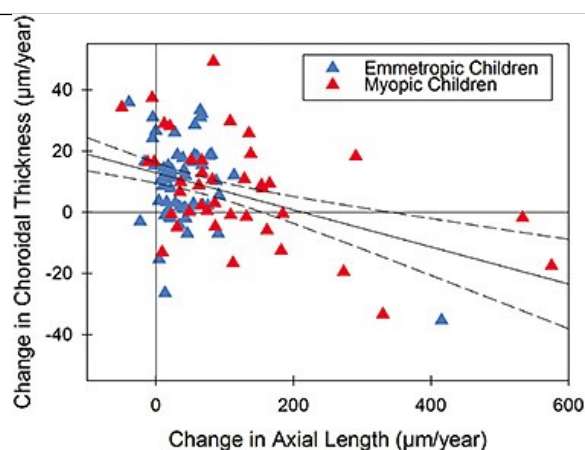


Рисунок 3. Связь между изменениями толщины хороидеи и скоростью осевого роста глаза в детском возрасте. Обратите внимание на значительную обратную зависимость между изменениями толщины сосудистой оболочки и осевой длины с более быстрым ростом глаза, связанным с истончением хороидеи.

Другие лонгитюдные исследования толщины хороидеи в педиатрии также сообщают о подобных изменениях у детей, причем прогрессирование близорукости обычно связано со значительным истончением сосудистой оболочки. После проведения 15-месячного лонгитюдного исследования европейских детей (Фонтейн и др.,) также сообщается, что толщина хороидеи при их исходном обследовании, была связана со скоростью роста глаз, при этом толщина более тонкой сосудистой оболочки

была связана с более быстрым ростом глаз. Эти лонгитюдные исследования показывают, что толщина хороидеи, по-видимому, является маркером роста глаз и прогрессирования близорукости в человеческом глазу, что свидетельствует о том, что клинический мониторинг толщины хороидеи, вероятно, даст полезные подсказки для выявления детей, подверженных риску развития и прогрессирования миопии. Поскольку нормальный рост глаз, как правило, связан с малой величиной утолщения сосудистой оболочки в динамике, дети, у которых проявляется истончение хороидеи, по-видимому, подвержены повышенному риску увеличенной скорости роста глаз и, следовательно, развитию и прогрессированию миопии.

Толщина хороидеи также значительно снижается у пациентов с высокой степенью миопии (как правило, более 6,00D миопии или осевой длины > 26 мм) (рис. 4). Имеются также данные, свидетельствующие о том, что это отмеченное истончение хороидеи играет роль в патогенезе снижения зрения и развитии некоторых патологий, связанных с наличием высокой степени миопии (например, стафиломы, миопической макулопатии и разрывов). Клинический мониторинг толщины хороидеи у людей с высокой степенью близорукости также, вероятно, будет полезен для идентификации рисков развития глазных патологий, связанных с близорукостью. Ванг и его коллеги сообщили о значительной связи между наличием разрывов и истончением хороидеи при высокой степени миопии, при этом центральная толщина хороидеи менее 59 мкм является полезным биомаркером для прогнозирования наличия разрывов с хорошей чувствительностью и специфичностью.

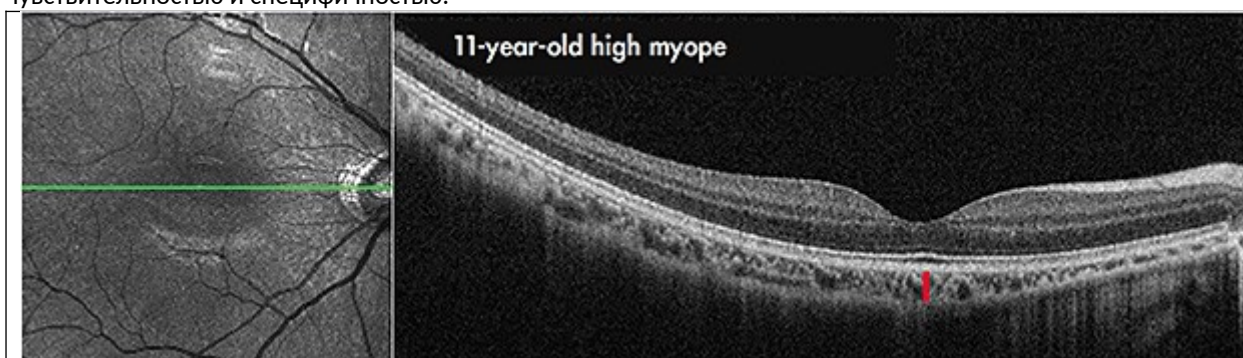


Рисунок 4. Пример фовеально-центрированного сканирования ОСТ у 11-летнего мальчика с высокой степенью развития миопии (эквивалентная сферическая рефракция -7,00D, осевая длина 26,86 мм). Обратите внимание на существенное истончение сосудистой оболочки, наблюдаемой у этого пациента (средняя субфовеальная толщина хороидеи 117 мкм). Красная линия показывает субфовеальную толщину хороидеи.

МЕХАНИЗМЫ, ОСУЩЕСТВЛЯЮЩИЕ ПРОЦЕССЫ КОНТРОЛИРОВАНИЯ МИОПИИ

Множество клинических вмешательств, проведенных недавно, были направлены на замедление роста глаз и, следовательно, снижение прогрессирования близорукости с помощью экологических, оптических или фармакологических средств. Клинические испытания показали, что многие из этих методов значительно уменьшают развитие и / или прогрессирование миопии среди детей. Исследования, использующие высокоэффективную визуализацию ОКТ, также предоставляют важные сведения о потенциальных механизмах, лежащих в основе этих вмешательств.

Активный отдых на открытом воздухе и миопия. С момента получения первого сообщения в 1990-х годах о связи между временем, проведенным на открытом воздухе и меньшей прогрессией миопии у финских детей, в значительном количестве эпидемиологических исследований были получены новые данные, свидетельствующие о том, что в детстве продолжительное время, проведенное на открытом воздухе, защищает от развития миопии. Исследования, которые проводились с группой австралийских детей (исследование роли пребывания на открытом воздухе и его воздействия на развитие миопии [ROAM]) определяло объем индивидуального воздействия естественного освещения (замеры освещения производились при помощи переносных светочувствительных датчиков) и осевого увеличения глаза в течение 18 месяцев. Это исследование показало, что дети, которые обычно подвергались не интенсивному воздействию естественного освещения в течение дня (в среднем менее 60 минут в день при ярком наружном освещении), также демонстрировали более быстрый осевой рост глаз по сравнению с детьми, получавшим более высокое количество яркого дневного света. В этом исследовании детский (объективно измеряемый) уровень физической активности не был связан с ростом глаза, что указывает на то, что воздействие яркого света (видимого) на открытом воздухе включено в защитные эффекты активности на

открытом воздухе при росте глаз. Это также согласуется с исследованиями на животных, показывающими, что экспериментальная близорукость может быть предотвращена воздействием яркого света.

Недавнее рандомизированное контролируемое исследование в Тайване, во время которого детям из экспериментальной группы было рекомендовано ежедневно увеличивать время, проведенное на открытом воздухе (примерно на 80 минут каждый день при проведении школьных занятий), показало, что увеличение времени, проведенного на улице, значительно снижает осевое удлинение и прогрессию близорукости по сравнению с контрольной группой. Эти исследователи также оценивали индивидуальную светочувствительность с помощью переносных датчиков и обнаружили, что в течение 12 месяцев большее воздействие яркого света в течение дня было связано с меньшим миопическим сдвигом рефракции. В совокупности эти результаты свидетельствуют о том, что при пребывании на ярком солнце менее 60 минут в день появляется фактор риска увеличенной скорости роста глаз и, следовательно, развития и прогрессирования миопии, и что пребывание на открытом воздухе не менее двух часов в день вероятно, уменьшит риск развития миопии. Исследования на животных дают основания для предположения, что эффект от воздействия дневного света, скорее всего, происходит от видимого наружного света, а не воздействия ультрафиолета (УФ) (поскольку искусственный яркий свет без ультрафиолетовых волн все же защищает от развития миопии), поэтому должны поощряться стратегии защиты от ультрафиолетового излучения. Высокоинтенсивная яркость наружного света (до 100 000 люкс в солнечный день) предполагает, что даже при наличии шляпы и солнцезащитных очков уровень освещенности на открытом воздухе значительно ярче по сравнению с теми, которые встречаются в помещении.

Исследования на животных также указывают на то, что наряду с замедлением роста глаз ежедневное воздействие яркого света связано и с утолщением сосудистой оболочки, и отсюда было высказано предположение, что утолщение хороидеи (потенциальное выделение дофамина в сетчатке, вызванное реакцией на свет) может быть вовлечено в механизмы, лежащие в основе воздействия яркого света на рост глаз. Хотя для понимания влияния яркого света на сосудистую оболочку глаза человека требуется ещё много работы, недавние исследования показали, что ежедневная утренняя терапия ярким светом в течение семидневного периода (с использованием светотерапевтических очков, которые эффективны при лечении нарушений сна и сезонных депрессий, по-видимому, благодаря воздействию света на циркадные ритмы) приводила к небольшому, но значительному увеличению толщины хороидеи, которое наиболее заметно наблюдалось днем / вечером после проведения светотерапии.

ОРТОКЕРАТОЛОГИЯ И МИОПИЯ

Ортокератологические контактные линзы носятся в ночное время суток и намеренно уплощают роговицу для коррекции миопических рефракционных аномалий. Кроме того, эти контактные линзы также эффективны для уменьшения прогрессирования миопии (то есть, при ортокератологическом лечении скорость осевого удлинения значительно замедляется). Рандомизированные клинические испытания демонстрируют замедление осевого удлинения до ~ 50%, связанное с ношением ортокератологических линз у детей с близорукостью по сравнению с контрольными группами.

Было высказано предположение о том, что эффект контроля развития миопии посредством ортокератологических линз возникает в результате появления размытия периферического изображения при миопии, связанного с применением Орто-К; чтобы сгладить центральную роговицу, эти линзы также усиливают среднюю периферию, что вызывает периферическую миопическую дефокусировку. Чтобы лучше понимать потенциальные механизмы, лежащие в основе влияния ортокератологии на прогрессирование миопии, в ряде недавних исследований было рассмотрено, влияет ли ортокератологическое лечение на изменения толщины хороидеи.

Два последних доклада о наблюдениях за группой детей из Китая указывают на то, что во время ношения ортокератологических линз происходит значительное утолщение хороидеи. Интересно, что изменения толщины хороидеи в этих исследованиях локализованы не только в периферических зонах, при этом наблюдалось увеличение толщины субфовеальной хороидеи. Эти исследования показывают, что увеличение толщины хороидеи проявляется после трех недель ношения линз Орто-К и все еще присутствует после шести месяцев ношения. Хотя необходимы дальнейшие исследования, чтобы лучше понять связь между утолщением хороидеи при применении Орто-К и долгосрочными эффектами этого лечения при росте глаз, данные результаты подтверждают потенциальную роль хороидеи в механизмах, лежащих в основе эффектов контроля за развитием миопии при использовании Орто-К.

МЯГКИЕ МУЛЬТИФОКАЛЬНЫЕ ЛИНЗЫ И МИОПИЯ

В последние годы в клинических испытаниях также проводились исследования в отношении ряда различных мягких контактных линз для изучения их потенциальной эффективности для контроля прогрессирования миопии в детском возрасте. Хотя были испытаны различные конструкции контактных линз, в том числе заказные конструкции линз и коммерчески доступные бифокальные или мультифокальные линзы (как правило, изготовленные с центром для дали), действие этих линз, обыкновенно, направлено на введение периферического миопического дефокуса в качестве подхода к замедлению прогрессирования миопии. Клинические исследования, изучающие влияние этих контактных линз на прогрессирование миопии и осевое удлинение у детей (по сравнению с монофокальными очками или контактными линзами для контрольной группы) показали значительные положительные эффекты контроля за развитием миопии с замедлением осевого удлинения от 30 % до 50%, которое наблюдалось в ходе этих испытаний. Будем надеяться, что последующие исследования покажут, приводят ли эти мягкие линзы для контроля за развитием миопии, которые используют периферическую близорукую расфокусировку, к хороидальным изменениям, которые, как упоминалось ранее, недавно наблюдались при применении ортокератологических линз.

АТРОПИН И МИОПИЯ

Фармацевтические агенты, которые блокируют парасимпатические системы (например, антихолинергические препараты), такие как атропин, также продемонстрировали эффективность в рандомизированных клинических испытаниях для замедления прогрессирования миопии у детей. Хотя точные механизмы того, как эти фармакологические агенты оказывают влияние на рост глаз, до сих пор до конца не понятны, метаанализы, изучающие результаты различных вмешательств по контролю миопии, обычно указывают на то, что лечение атропином имеет наибольшие последствия для замедления прогрессирования миопии.

Клинические исследования, включающее ежевечернее употребление 1,0% атропина детьми с диагнозом «миопия» из Сингапура, показало 77%-ое замедление прогрессирования близорукости по сравнению с контрольной группой. Однако, из-за своих циклоплегических и мидриатических эффектов, атропин в этой дозировке приводит к ряду значительных побочных эффектов для глаз, в том числе размытию объектов, находящихся вблизи, появлению бликов и светобоязни.

Более поздние исследования показали, что пониженные дозировки атропина (с меньшим количеством нежелательных побочных эффектов для глаз) также показывают эффективность при контроле за прогрессированием миопии. При проведении рандомизированного контролируемого исследования детям с близорукостью назначалось по 0,5%, 0,25%, 0,1% или 0,01% атропина один раз в сутки. В течение первых двух лет этого исследования наблюдался эффект контроля развития близорукости, который зависел от дозировки (при этом более высокие дозы препарата показывали более сильный эффект); однако клинически значимые (~ 50%-ное замедление прогрессирования близорукости) эффекты контроля прогрессирования миопии по-прежнему наблюдались при самой низкой дозировке (0,01%), которая применялась в исследовании. Низкая дозировка (0,01%) атропина также приводила к значительно более низким побочным эффектам (т. е. меньшим мидриатическим и циклоплегическим эффектам) и, кроме того, также проявляла ограниченный эффект отмены (т. е. существенное увеличение прогрессирования миопии после прекращения лечения, что обычно наблюдается для более высоких доз атропина) после прекращения лечения. Это говорит о том, что 0,01% атропина обеспечивает клинически значимое замедление прогрессирования миопии, одновременно уменьшая многие нежелательные эффекты, которые проявляются при назначении более высоких дозировок атропина.

Хотя большинство доказательств получения значительных эффектов контроля за развитием миопии при помощи атропина поступают из исследований восточноазиатских групп детского населения, имеются также некоторые данные, свидетельствующие о том, что атропин (по крайней мере, в более высоких дозах, таких как 0,5%) также эффективен при контроле прогрессирования миопии не азиатских детей. В настоящее время также проводится ряд рандомизированных контролируемых исследований, изучающих эффективность применения атропина в малых дозах для детей, которые не являются азиатами.

Недавние исследования также показали, что в краткосрочной перспективе антихолинергические агенты, такие как атропин и гоматропин, приводят к значительному утолщению хороидеи.^{33,34} Также изучено взаимодействие между антихолинергическими агентами и реакцией хороидеи на оптическое размытие. Недавно Чанг и Филлипс сообщили, что 0,5% атропин (применённого примерно за один день до воздействия оптического размытия) прекратили нормальное течение истончения сосудистой оболочки, которая возникает как реакция на оптическое размытие при дальнозоркости.³⁵ Аналогичные результаты были получены при исследовании, изучающем изменения хороидеи после 2 % гоматропина, когда

инстилляцией гоматропина также устраняла эффект истончения хороидеи после воздействия монокулярного размытия при дальнозоркости в течение 60 минут. Эти результаты подтверждают потенциальное участие сосудистой оболочки в механизмах, лежащих в основе эффектов антимускариновых препаратов, применяемых для борьбы с близорукостью, и результаты предполагают, что эти агенты, по-видимому, ингибируют реакцию глаза на размытие при дальнозоркости.

ВЫВОДЫ

Использование методов диагностической визуализации глаза с высоким разрешением в исследованиях близорукости в последние годы позволило значительно продвинуться нашему пониманию механизмов, регулирующих развитие глаза и миопии в человеческом глазу. В соответствии с результатами исследований на животных появились существенные доказательства, подтверждающие важную роль сосудистой оболочки в регуляции роста человеческого глаза. Изменения толщины хороидеи, по-видимому, представляют собой биомаркер для роста глаз, с истончением хороидеи, обычно связанным с более быстрым ростом глаза (и, следовательно, более быстрой прогрессией близорукости) и утолщением сосудистой оболочки, связанной с замедлением роста глаз. Связь между ростом глаз и толщиной хороидеи позволяет предположить, что клинический мониторинг толщины хороидеи, вероятно, предоставит важную информацию для выявления пациентов с повышенным риском развития и прогрессирования близорукости.

В последние годы также появился ряд многообещающих мер по борьбе с близорукостью, при этом широкомасштабные клинические испытания продемонстрировали значительные эффекты при ряде методов лечения, имеющих целью замедление роста глаза и влияния развития и прогрессирования миопии в детском возрасте. Связи между толщиной хороидеи и ростом глаз в сочетании с быстрым характером изменений толщины хороидеи в ответ на зрительные стимулы свидетельствуют о том, что исследования, изучающие краткосрочные изменения в толщине хороидеи как реакцию на вмешательство для осуществления контроля за прогрессированием миопии, могут предоставить полезную информацию об их механизмах действия и, возможно, их долгосрочном влиянии на рост глаз. Исследования, изучающие краткосрочную реакцию сосудистой оболочки на воздействие яркого света, ортокератологию и антимускариновые агенты, задокументировали утолщение сосудистой оболочки, связанное с каждым из этих вмешательств для осуществления контроля за прогрессированием миопии, что указывает на потенциальный вклад или реакцию сосудистой оболочки в их действия, направленные на борьбу с развитием миопии. Дополнительные исследования, использующие методы диагностической визуализации глаза с высоким разрешением для более четкого понимания процессов изменений хороидеи, связанных с медицинским вмешательством, направленным на борьбу с близорукостью, могут улучшить наше понимание механизмов этих вмешательств. Также, вероятно, будет важно для будущей работы оптимизировать эффективность лечения, тем самым еще более замедляя развитие и прогрессирование близорукости.

Доктор Рид является доцентом Технологического университета Квинсленда в Брисбене, Австралия.

Contact Lens Spectrum, Объем: 33, выпуск: сентябрь 2018 г., страница(ы): 20-25, 50