

## IMI 2023 Дайджест

### Проф. Падмаджа Шанкардург

PhD

Председатель рабочей группы Международного Института миопии

Школа оптометрии и науки о зрении, Университет Нового Южного Уэльса, Сидней, Австралия

Последние исследования по темам, представленным в предыдущих сериях официальных документов (в белых книгах) IMI, рассмотрены экспертами, а результаты обобщены в дайджесте IMI 2023.

#### **Определения близорукости**

Хотя в первом официальном документе IMI, определяющем миопию, рефракционные границы установлены на уровне  $\leq -0,5$  Д для миопии и  $\leq -6,0$  Д для миопии высокой степени, в документе также признаются проблемы и ограничения фиксированных порогов и рекомендуется адаптировать определения в соответствии с характером исследования. Вместо того, чтобы оговаривать использование циклоплегии, это определение применяется, когда «аккомодация глаза расслаблена», поскольку врачам первичной офтальмологической помощи во многих регионах мира трудно получить доступ к циклоплегическим препаратам. На основании последних данных литературы признано, что циклоплегические и нециклоплегические значения рефракции различаются между собой, и более высокое значение нециклоплегической рефракции могут быть более подходящим для миопии, но не в случае миопии высокой степени. Использование корректирующих формул также может быть эффективным методом учета различий между этими показателями. Однако в большинстве последних исследований достигнут консенсус относительно пороговых значений  $-0,5$  Д - для миопии и  $-6,0$  Д для миопии высокой степени, хотя эти значения варьируются в зависимости от использования в определении знака  $\leq$  или  $<$ .

В официальном документе IMI, посвященном определению миопии, также включено понятие «предмиопия». В последнее время все больше публикаций посвящено предмиопии. Выявление прогностических факторов возникновения близорукости на стадии предмиопии открывает возможности для раннего вмешательства. Хотя для полного понимания этой стадии необходимы дополнительные исследования, в том числе продольные, в Тайване и Китае сообщается, что это наиболее распространенное состояние рефракции у детей дошкольного и младшего школьного возраста. Текущие испытания изучают такие методы лечения предмиопии, как атропин, с многообещающими результатами в небольших исследованиях, но необходимы дополнительные данных более крупных исследований.

#### **Экспериментальные модели эмметропизации и миопии**

Исследования на животных моделях сыграли важную роль в формировании нашего понимания стратегий развития и лечения близорукости. Обновления включают в себя:

- **Сигнальные пути;** хотя сигнальный каскад от сетчатки к склере до конца не изучен, исследования продолжают характеризовать эти пути, а недавние исследования на цыплятах показывают, что интерлейкин 6 и люмикан могут играть роль в зрительно управляемом росте глаз.
- **Временная интеграция стимулов,** вызывающих миопию; короткие периоды отсутствия ограничения поля зрения или пребывания в темноте могут смягчить рост близоруких глаз у мартышек в ответ на гиперметропическую дефокусировку, что показывает нелинейный характер интеграции дефокусировки.
- **Периферическая сетчатка как мишень для контроля близорукости:** миопический дефокус на дальней периферии, за пределами  $20^\circ$  от фовеа, не всегда влияет на развитие рефракции у обезьян.
- **Фармакологическое лечение;** местный кофеин был эффективен в борьбе с близорукостью у макак-резус, но исследование с местным использованием 2% кофеина у вьетнамских детей не дало никакого эффекта.
- **Циркадный ритм, дофамин и интенсивность освещения;** исследования на различных животных моделях, включая цыплят и мышей, подтверждают роль дофамина в контроле близорукости, что потенциально может иметь значение для лечения с использованием комбинаций леводопа и карбидопа. Кроме того, результаты

исследований на мышах, у которых отсутствует меланопсин, указывают на его важность в развитии рефракции и замедлении прогрессирования близорукости, а исследования на макаках-резус показывают, что снижение окружающего освещения ухудшает эметропизацию.

- *Продольная хроматическая абберрация (LCA)*. Эксперименты с землеройками с использованием LCA, т.е. с использованием более коротких волн, фокусирующихся ближе длинных волн, показали, что хроматическая имитация миопического дефокуса может противодействовать среде, вызывающей миопизацию, подчеркивая значительную роль хроматических сигналов в эметропизации.
- *Узкополосное окружающее освещение*;
  - Обнаружено, что длинноволновый красный и янтарный свет вызывают дальновзоркость у древесных землероек и макак-резус, но их эффекты варьируются в зависимости от разных моделей животных, что пока не дает возможности понять механизм этого воздействия.
  - Коротковолновое воздействие; Синий свет продемонстрировал потенциал замедления прогрессирования близорукости у цыплят и морских свинок, но в последнее время внимание сместилось в сторону фиолетового света, причем исследования показывают его потенциальные антимиопиогенные эффекты, опосредованные опсином нейростатин (OPN5).
- *Каналы включения (ОН) или выключения (ОФФ)*: Фоторецепторы (палочки и колбочки) реагируют на свет гиперполяризацией. ОН и ОФФ каналы важны для обнаружения увеличения и уменьшения яркости. Недавние исследования на мышах показывают, что нарушение ОН канала приводит к большому дефициту зрительных функций и передачи сигналов дофамина, чем нарушение ОФФ канала. Кроме того, наличие специализированных биполярных клеток ОН для коротковолновых колбочек позволяет предположить, что эметропизация может больше зависеть от коротковолнового контраста, обрабатываемого через ОН канал.
- *Кросслинкинг склеры*: С возрастом эметропизация прекращается из-за того, что склера становится более жесткой вследствие естественного формирования поперечных связей коллагена. На животных моделях, таких как землеройки и морские свинки, методы ускорения формирования сшивок коллагена оказались эффективными для контроля близорукости, но были связаны с патологией сетчатки. Показано, что использование рибофлавина и синего света эффективно индуцирует кросслинкинг без каких-либо патологий у обезьян и кроликов, но эффективность контроля близорукости не проверялась.

### **Клинические испытания**

*Участники*: Число проспективных клинических исследований контроля миопии растет. Отклонение от рекомендуемых критериев (стр. 7 Дайджеста IMI 2023) обычно приводит к недооценке или переоценке реальной эффективности лечения, а различия в подходах затрудняют сравнение результатов исследования.

*Дизайн исследования*: опубликованные исследования становятся все длиннее и сложнее по дизайну, однако пока они показывают снижение эффективности через 1 год, что подчеркивает необходимость более длительных наблюдений (минимум 2 года). Из-за этических дилемм, связанных с включением контрольной группы, могут быть рассмотрены исторические группы контроля, если есть совпадения по важным ковариатам, таким как возраст, пол, время года (для более коротких исследований), рефракция, осевая длина, воздействие окружающей среды, миопия у родителей и раса. /этническая принадлежность. Более крупные многоцентровые исследования проводятся редко, но помогают повысить обобщаемость.

*Оценка результатов*: они подразделяются на первичные (аномалии рефракции и аксиальная длина), вторичные (результаты, сообщаемые пациентами, и соблюдение режима лечения) и исследовательские показатели (включая периферическую рефракцию и толщину хориоидеи). Последний анализ показывает, что необходимо сообщать как о процентном, так и об абсолютном снижении прогрессирования миопии, важно использовать доверительные интервалы и заранее запланированный анализ подгрупп для точной интерпретации результатов и формирования новых гипотез.

### **Вмешательства для контроля миопии**

Появляется все больше специализированных оптических продуктов для контроля близорукости, а также больше данных об эффективности существующих продуктов и их комбинаций. Данные рандомизированных контролируемых клинических исследований показывают:

- Данные многолетних исследований использования очков для контроля близорукости и бифокальных контактных линз показывают постоянную эффективность в течение более длительных периодов испытаний (> 1 года) и у детей старшего возраста (до 15 лет).
- Острота зрения (ОЗ) и зрительные функции практически не зависят от лечения. Центральная ОЗ при применении контактных линз с центральным расстоянием, очков с множественными встроенными дефокусными сегментами (DIMS) и встроенными микролинзами (HAL) и с различных доз атропина сопоставима с контрольными группами. При взгляде через периферическую «лечебную» зону очков для контроля миопии снижение остроты зрения составляет менее одной строки.

- При ортокератологии (ОК) меньшие зоны лечения (т. е. меньший диаметр задней оптической зоны) демонстрируют лучшую эффективность контроля близорукости. ОК может быть более выгодным вариантом для людей с анизометропией, поскольку больший контроль миопии происходит в более миопическом глазу.
- ОК в сочетании с 0,01% атропином обладает большей эффективностью, чем ОК в отдельности, а атропин в сочетании с мультифокальными контактными линзами не демонстрирует дополнительной эффективности.
- Терапия красным светом набирает популярность в Китае, и исследования показывают ее высокую эффективность, однако необходимо обеспечить безопасность. Фиолетовый свет, по-видимому, мало влияет на контроль близорукости, как это наблюдалось в одном исследовании.
- Другие методы лечения в целом кажутся безопасными, но необходимы долгосрочные исследования.

### **Отраслевые и этические соображения**

**Безопасность:** Судя по имеющимся данным, дети не имеют более высокого риска осложнений, связанного с контактными линзами, чем взрослые. Хотя очки могут быть более безопасными с точки зрения инфекции, необходимо учитывать зрительные функции, в частности, периферическую контрастную чувствительность, самооценку и удовлетворенность жизнью. Известно, что атропин в более высоких концентрациях вызывает циклоплегию и светобоязнь. Что касается светотерапии, в настоящее время отсутствуют полные данные и нет оценки ее безопасности.

**Эффективность:** осевое удлинение является предпочтительным показателем первичного результата из-за более сильной корреляции с нарушением зрения, точностью, независимостью от артефактов аккомодации и изменений роговицы, вызванных ночной орто-К.

**Нормативный статус:** Процесс утверждения регулирующими органами показаний для контроля близорукости различается в разных странах мира. FDA обычно требует трехлетних данных контролируемого рандомизированного клинического исследования с последующим наблюдением в течение 1 года после прекращения лечения для оценки регресса. Другие юрисдикции различаются в оценке или принятии форм доказательств. Спектр продуктов, одобренных для замедления прогрессирования миопии и продаваемых в разных странах, расширился после отчетов IMI за 2019 год.

### **Рекомендации по клиническому ведению**

**Сравнительная эффективность лечения.** Растут споры относительно наиболее подходящего метода отчета и сравнения результатов лечения при различных вмешательствах. Вариации характеристик контрольной группы, продолжительности исследования и времени ношения делают данные группы контроля несравнимыми между собой. Следовательно, сообщение о процентной эффективности относительно контроля может привести к ошибочным выводам при сравнении исследований. Только в ограниченном количестве наблюдений напрямую сравнивали различные методы лечения в рамках одного и того же исследования с использованием идентичных контрольных групп. Эти сравнительные исследования выявили схожие уровни эффективности различных методов лечения.

В отличие от процентной эффективности, которая ограничена такими факторами исследования, как продолжительность и характеристики участников, кумулятивное абсолютное уменьшение осевой длины (CARE) измеряет абсолютное снижение осевого роста, что позволяет сравнивать различные исследования. Используя этот показатель, в обзоре сравнили результаты абсолютной эффективности очков, мультифокальных мягких контактных линз (МФКЛ) и ОКЛ, не выявив лучшего лечения. Недавние исследования подтвердили это, показав сопоставимую эффективность контроля миопии МФКЛ и ОКЛ, а также МФКЛ и контактных линз с увеличенной глубиной фокуса. Помимо эффективности, врачи-офтальмологи должны учитывать свои собственные навыки, доступность лечения, предпочтения и возможности пациента и родителей, а также нормативные соображения при выборе плана лечения для отдельного пациента.

**Максимизация результатов.** Обнаружено, что время ношения и/или соблюдение требований являются потенциальным способом максимизировать результаты лечения с большей пользой при более длительном времени ношения. Комбинированные стратегии предлагают еще один метод повышения эффективности существующих методов лечения близорукости, но результаты были неоднозначными: некоторые указывали на пользу, тогда как другие не обнаружили никакой пользы от комбинирования методов лечения. Рекомендуется превентивное лечение всех детей и молодых пациентов с миопией, особенно в возрасте до 12 лет.

### **Summary**

Исследования IMI получили широкое распространение и продолжают уточняться и адаптироваться. Исследования на животных проливают свет на механизмы зрительной обратной связи и сигнальные пути, влияющие на рост глаз, а клинические испытания на людях изучают новые многообещающие методы лечения. Хотя необходимы дальнейшие исследования для установления долгосрочной эффективности и безопасности, имеющиеся данные подтверждают профилактическое назначение препаратов для контроля близорукости в клинической практике.

## **БЛАГОДАРНОСТИ**

Эта Белая книга МИМ была кратко изложена директором программ МИМ доктором Ниной Таххан, Phd, MPH, BOptom. Полный список членов рабочей группы МИМ и полные белые книги МИМ можно найти на сайте myopiainstitute.org. Затраты на публикацию и перевод клинического резюме были поддержаны донатами Института зрения Брайена Холдена, Цейсс, Эссилор Луксотика, КуперВижн, Алкон, Хойя, Теа и Окулус. Translated by Elena Iomdina, Prof, Dr.Sci. and Irena Smirnova MD PhD.

## **ССЫЛКА**

Padmaja Sankaridurg, David A. Berntsen, Mark A. Bullimore, Pauline Cho, Ian Flitcroft, Timothy J. Gawne, Kate L. Gifford, Monica Jong, Pauline Kang, Lisa A. Ostrin, Jacinto Santodomingo-Rubido, Christine Wildsoet, James S. Wolffsohn; IMI 2023 Digest. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2023;64(6):7. doi: <https://doi.org/10.1167/iovs.64.6.7>.

## **ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ**

Brien Holden Vision Institute Ltd  
Level 4, North Wing, Rupert Myers Building, Gate 14 Barker Street,  
University of New South Wales, UNSW NSW 2052  
[imi@bhvi.org](mailto:imi@bhvi.org)