

*На правах рукописи*

**АНТОНОВ**

Владимир Александрович

**ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ  
ДИАГНОСТИЧЕСКИХ И ЛЕЧЕБНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ ПРИ  
НЕАРТЕРИИТНОЙ ПЕРЕДНЕЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ  
НЕЙРООПТИКОПАТИИ**

3.1.5 – Офтальмология

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург - 2024



## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

### **Актуальность темы исследования**

Неартериитная передняя ишемическая нейрооптикопатия (НАПИИ) занимает 2-е после глаукомы место по распространенности среди причин необратимого снижения зрения вследствие патологии зрительного нерва [Berry S et al., 2017]. Заболевание характеризуется внезапным, безболезненным, односторонним снижением зрения, возникновением дефекта поля зрения, относительного афферентного зрачкового дефекта, отеком диска зрительного нерва (ДЗН), наличием перипапиллярных геморрагий [Miller NR et al., 2015].

В современной мировой литературе описаны многие местные и системные факторы риска НАПИИ. При этом представлены противоречивые данные о встречаемости и роли каждого из них в развитии заболевания. Отсутствует единое представление об этиопатогенетических механизмах НАПИИ. Вероятно, именно по этой причине до сих пор не разработаны клинические рекомендации по диагностике и лечению данной патологии.

В России, как и во многих других странах мира, не применяется мультидисциплинарный подход в ведении таких пациентов. В условиях офтальмологического стационара проводится терапия, направленная на устранение глазных проявлений заболевания, однако не уделяется должного внимания системным этиологическим факторам. Пациентам не проводится комплексное кардиологическое обследование, в связи с чем сохраняются высокие риски рецидива заболевания в парном глазу, приводящего больного к инвалидности по зрению.

### **Степень разработанности темы исследования**

На сегодняшний день, все клинические исследования, посвященные изучению методов лечения НАПИИ, с высоким уровнем доказательности

не продемонстрировали успешность их применения, а в отдельных случаях показали функциональные результаты хуже, чем в контрольной группе [Micieli A et al., 2019]. Воздействием на этиологические факторы НАПИН, как и при других многофакторных заболеваниях, может являться лишь профилактика, заключающаяся в своевременном их выявлении и коррекции. Считается, что основой патогенетического лечения НАПИН является борьба с отеком ДЗН. Хирургические методы, направленные на это, показали отсутствие эффективности, а в отдельных случаях оказались даже опасными для пациентов [Atkins EJ et al., 2010]. Использование системной глюкокортикостероидной (ГКС) терапии также оказалось неэффективным [Saxena R et al. 2018]. Несмотря на единичные публикации об успешном применении местной ГКС терапии, крупных исследований на эту тему не проводилось.

Таким образом, НАПИН остается распространенной причиной необратимой утраты зрительных функций у лиц трудоспособного возраста, оставаясь серьезной медицинской и социальной проблемой.

### **Цель исследования**

Повышение эффективности обследования и лечения пациентов с НАПИН.

### **Задачи исследования**

1. Оценить морфологические особенности ДЗН у пациентов с НАПИН в различные сроки заболевания.
2. Исследовать роль системных факторов риска, оказывающих влияние на механизмы ауторегуляции глазного кровотока у пациентов с НАПИН.
3. Провести оценку показателей регионарной и системной гемодинамики в остром периоде НАПИН и определить их влияние на клиническое течение заболевания.

4. На основании данных этиопатогенеза разработать оптимальный алгоритм обследования пациентов с НАПИИ.

5. Оценить целесообразность местного использования ГКС при оказании неотложной специализированной помощи пациентам с НАПИИ.

### **Научная новизна исследования**

Впервые на большом клиническом материале у пациентов с НАПИИ:

1. Произведена оценка динамики отека ДЗН в различное время от начала заболевания.

2. Использован полярный анализ при выполнении компьютерной периметрии как прогностический метод для определения тяжести структурных нарушений ДЗН.

3. Выполнены респираторное мониторирование, оценка суточных артериального давления и электрокардиографии, на основании результатов которых даны рекомендации по лечению врачом-кардиологом.

4. Произведен расчет сосудистого возраста и риска развития сердечно-сосудистых заболеваний в течение ближайших 10 лет у пациентов с НАПИИ, а также сопоставление сосудистого и паспортного возрастов.

5. С учетом этиопатогенетических данных разработан новый алгоритм обследования.

### **Теоретическая и практическая значимость исследования**

1. Произведена оценка анатомических особенностей глаз с НАПИИ.

2. Изучены основные местные и системные факторы риска, оценена их встречаемость.

3. Получены данные, подтверждающие гипотезу, согласно которой центральным звеном патогенеза НАПИИ является падение перфузионного давления в коротких задних цилиарных артериях.

4. Выявлены модифицируемые факторы риска – дислипидемия и артериальная гипертензия, коррекция которых снижает риск развития НАПИН.

5. Оценена эффективность местной ГКС терапии в различные сроки от начала заболевания.

### **Методология и методы исследования**

Методологической основой диссертационной работы явилось последовательное применение методов научного познания. По дизайну работа является проспективным открытым когортным клиническим исследованием с использованием мультимодального подхода, включающего применение клинических, инструментальных и статистических методов анализа.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Друзы ДЗН встречаются в 27% случаев НАПИН и являются важным врожденным немодифицируемым фактором риска. Малый диаметр ДЗН, даже при наличии системных факторов риска, является менее опасным предрасполагающим фактором.

2. Показатели кровотока в сосудистой оболочке глаза не играют определяющую роль в развитии НАПИН. Данные, полученные при оценке толщины хориоидеи отрицают теорию патогенеза, относящую НАПИН к пахихориоидальным заболеваниям.

3. Офтальмологическое обследование пациентов с НАПИН должно включать стандартную автоматизированную периметрию и ОКТ-ангиографию для оценки объема поражения ДЗН.

4. Дислипидемия и артериальная гипертензия встречаются в 81% и 83% случаев НАПИН, соответственно, и являются важными модифицируемыми системными факторами риска. Коррекция липидного спектра, а также контроль уровня АД являются эффективными мерами профилактики НАПИН.

5. При оказании неотложной помощи пациентам с НАПИН в первые 5 суток от начала заболевания целесообразно местное использование ГКС.

### **Внедрение результатов в практику**

Результаты исследования внедрены в практику кафедры офтальмологии с клиникой имени профессора Ю.С. Астахова Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Степень достоверности проведенного исследования подтверждается достаточностью и репрезентативностью выборки пациентов, применением современных и точных методов диагностики, выбором корректных методов статистической обработки полученных данных.

Основные положения и результаты были представлены и обсуждены на 26, 28 и 29 международном офтальмологическом конгрессе «Белые ночи» (Санкт-Петербург, 2020, 2022 и 2023), Научной конференции офтальмологов с международным участием «Невские горизонты» (Санкт-Петербург, 2022), VIII и IX Международном молодежном медицинском конгрессе (Санкт-Петербург, 2019, 2022), ежегодной итоговой научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Актуальные вопросы экспериментальной и клинической медицины» (Санкт-Петербург, 2021), Международной офтальмологической конференции «6<sup>th</sup> International ophthalmology From East to West meeting “SOIESOU”» (Париж, 2019), Международном офтальмологическом конгрессе «Ophthalmic Imaging: From Theory to Current Practice» (Париж, 2021).

### **Публикации**

По материалам диссертации опубликовано 7 печатных работ, 4 из них в научных рецензируемых журналах, определенных ВАК Министерства науки и высшего образования РФ для публикации результатов исследования на соискание ученой степени кандидата

медицинских наук. 2 из них входят в базу данных научного цитирования Scopus.

### **Структура и объем работы**

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Материал диссертации изложен на 124 страницах машинописного текста. Содержит 24 рисунка и 16 таблиц. Список литературы включает 174 источника (15 отечественных и 159 зарубежных).

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материал и методы**

#### **Общая характеристика групп пациентов**

Исследование выполнялось на базе кафедры офтальмологии с клиникой имени профессора Ю.С. Астахова ФГБОУ ВО ПСПбГМУ имени академика И.П. Павлова с 2019 по 2022 год.

Было обследовано 79 пациентов (105 глаз), среди них 44 мужчины (55,7%) и 35 женщин (44,3%) в возрасте от 23 до 85 лет. Больные были разделены на 2 группы.

Первую группу составили пациенты с НАПИН, со сроком не более 30 суток с момента появления жалоб с сохранявшимся отёком ДЗН, прошедшие 10-дневный курс терапии в офтальмологическом стационаре, которые обратились в клинику амбулаторно для дообследования. В неё вошли 51 пациент (52 глаза) – 28 мужчин (54,9%) и 23 женщины (45,1%). Средний возраст больных составил  $62 \pm 13$  лет.

Во вторую группу были включены пациенты кардиологического отделения кафедры факультетской терапии ПСПбГМУ имени академика И.П. Павлова, не имевшие патологических изменений сетчатки и зрительного нерва, проходившие стационарное лечение заболеваний, являющихся системными факторами риска НАПИН. Среди них 28

пациентов (53 глаза) – 16 мужчин (57,1%) и 12 женщин (42,9%). Средний возраст в данной группе оказался равен  $61 \pm 11$  лет.

### **Методы офтальмологического обследования**

Офтальмологическое обследование включало выполнение стандартных методик, дополненных методами оценки регионарной гемодинамики. Стандартное офтальмологическое обследование включало в себя проведение авторефрактометрию, визометрию с определением максимально скорректированной остроты зрения (МКОЗ), офтальмотонометрию, биомикроскопию и офтальмоскопию.

Оптическая биометрия с целью определения переднезадней оси (ПЗО) глаза и толщины роговицы производилась на оптическом биомере «Lenstar LS 900» (Haag-Streit, Швейцария).

Для выявления друз ДЗН всем пациентам выполнялось ультразвуковое исследование глаз (В-сканирование) на приборе «Ultrasonic A/B scanner and biometer UD-6000» (Tomey, Япония).

Статическая автоматизированная периметрия выполнялась на компьютерном периметре «Octopus-101» (Haag-Streit, Швейцария) по программе G2. Полученные данные использовались для полярного анализа, который позволял выполнить морфофункциональный анализ изменений поля зрения и их проекции на перипапиллярную нейросенсорную сетчатку согласно карте Хогана.

Для проведения ОКТ применялся томограф «Spectralis SD-ОКТ» (Heidelberg Engineering, Германия). С помощью метода ОКТ оценивались морфометрические показатели ДЗН, сетчатки, а также определялась толщина собственной сосудистой оболочки в центре фовеальной ямки.

С целью оценки глазной гемодинамики проводились ОКТ-ангиография ДЗН и сетчатки на приборе «Cirrus» (Carl Zeiss Meditec), офтальмосфигмография - тонометр «Pascal» (Ziemer OS AG), офтальмоплетизмография - офтальмоплетизмограф «ОП-А»,

офтальмореография – реограф «МИЦАР-РЕО-201». При выполнении ОКТ-ангиографии выполнялся анализ перфузии в радиальных перипапиллярных капиллярах (РПК), а также сосудистой плотности и перфузии в поверхностном капиллярном сплетении макулярной области. Офтальмосфигмография позволяла провести измерение амплитуды глазоорбитального пульса. С помощью метода офтальмоплетизмографии определялись изменения объёма переднего отрезка глаза в ходе сердечного цикла. Офтальмореография выполнялась для оценки изменения кровенаполнения сосудистой оболочки глазного яблока.

### **Методы оценки показателей системной гемодинамики**

Пациентам выполняли респираторное мониторирование на приборе «SOMNOcheck micro cardio» (WEINMANN, Германия) для исключения синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС). По результатам респираторного мониторирования оценивались индекс апноэ-гипопноэ (в час), средняя длительность апноэ (с), самое продолжительное апноэ (с), индекс десатурации (в час), показатели средней и минимальной сатурации кислородом крови (%), время сна, при котором уровень сатурации был менее 90%.

Для исключения скрытых системных модифицируемых факторов риска - ночной артериальной гипотонии и гемодинамически значимых нарушений сердечного ритма пациентам выполнялось суточное мониторирование АД и ЭКГ на приборе «Кардиотехника» (Инкарт, Санкт-Петербург, Россия).

Для оценки наличия атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий (БЦА) выполняли ультразвуковое дуплексное сканирование. Исследование выполнялось на приборе Voluson 730 Pro (GE Healthcare, Австрия).

Пациентам выполнялся расчёт сосудистого возраста и риска развития сердечно-сосудистых заболеваний в течение ближайших 10 лет,

выраженного в процентах. Использовался калькулятор сосудистого возраста на основе мобильного приложения «Framingham Score Heart Age» (версия 1.0.24, Alpen mobile).

### **Лабораторные методы исследования**

Анализ лабораторных показателей включал в себя оценку результатов клинического анализа крови и СОЭ, развернутой липидограммы, биохимических анализов крови на глюкозу, креатинин и С-реактивный белок (СРБ), оценку показателей свёртывающей системы крови: АПТВ, протромбинового времени, МНО, протромбина по Квику, протромбинового индекса и фибриногена.

### **Дополнительные методы лечения пациентов I группы**

Для оценки эффективности местной ГКС терапии пациенты с НАПИН были дополнительно разделены на группы. Критерий наличия у пациентов интравитреальной (ИРЖ) или субретинальной жидкости (СРЖ), выявленной с помощью ОКТ в день госпитализации в стационар, лежал в основе деления пациентов на группы. В связи с отсутствием у обследованных пациентов СРЖ, первую группу составили пациенты только с ИРЖ.

В первую (основную) группу было включено 23 пациента с ИРЖ (14 мужчин и 9 женщин; средний возраст  $64 \pm 13$  лет). Во вторую группу (контроль) вошли оставшиеся 18 пациентов (9 мужчин и 9 женщин; средний возраст  $62 \pm 11$  лет). Первая группа, в свою очередь, была дополнительно разделена на две подгруппы по срокам обращения за медицинской помощью – до 5 суток включительно и от 6 до 21 суток. В первую подгруппу вошли 9 пациентов (7 мужчин и 2 женщины; средний возраст  $58 \pm 12$  лет), а во вторую подгруппу – 14 пациентов (7 мужчин и 7 женщин; средний возраст  $69 \pm 12$  лет).

Все пациенты, находясь на стационарном лечении, получили 10 ежедневных субконъюнктивальных инъекций раствора дексаметазона 0,5

мл (2 мг) или бетаметазона натрия фосфата 0,5 мл (1 мг). Пациентам первой группы дополнительно в день выписки в субтеноновое пространство вводился 1,0 мл раствора триамциналона гидрохлорида.

### **Методы статистической обработки данных**

Для описания количественных данных, распределение которых значительно отличалось от нормального использовались медиана и межквартильный размах (Median, IQR), для прочих – среднее значение  $\pm$  стандартное (среднеквадратичное) отклонение (Mean  $\pm$  SD).

Для анализа использованы как параметрические тесты (ANOVA, T.test), так и непараметрические критерии рангов: критерий Манна-Уитни (Уилкоксона) и критерий Краскела-Уоллиса. Для попарных сравнений использовался метод расчета q-value с поправкой Бонферрони на множественные сравнения.

Для поиска корреляции использован непараметрический критерий ранговой корреляции Спирмена. Абсолютная разница между значениями описана как средняя разница (Mean difference) и стандартное отклонение (SD), а также 95% доверительный интервал для средних значений.

Уровень значимости для всех тестов был установлен как  $p < 0,05$ . Все вычисления производились с использованием языка R версии 4.2.1.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ**

### **Результаты оценки морфофункциональных показателей исследуемых глаз**

В ходе анализа морфометрических данных исследуемых глаз при выполнении оптической биометрии были выявлены статистически значимые различия при оценке ПЗО ( $p = 0,021$ ). В группе 1 данное значение составило  $23,10 \pm 1,05$ , в то время как в группе 2 среднее значение данного показателя оказалось равно  $23,54 \pm 0,82$  мм.

Полученные средние размеры ДЗН (показатели ширины склерального канала) соответствовали ДЗН малого размера в обеих группах и составили  $1521 \pm 169$  в группе 1 и  $1513 \pm 160$  мкм в группе 2. Статистических различий по данному признаку получено не было ( $p = 0,5$ ).

Анализ результатов УЗИ (В-сканирования) показал, что друзы ДЗН значительно чаще встречались у пациентов основной группы – в 27% случаев, в то время как в группе контроля данный фактор риска был выявлен только в 1,9% случаев ( $p < 0,001$ ).

При проведении ОКТ среднее значение максимального выстояния ДЗН было выше в группе 1 и статистически значимо отличалось от группы 2 –  $757 \pm 171$  мкм против  $505 \pm 97$  мкм ( $p < 0,001$ ). На момент первого визита показатели выстояния ДЗН отличались между группами во всех секторах. Полученные результаты представлены в таблице 1

Таблица 1 - Соотношение показателей выстояния ДЗН в 5 секторах у пациентов 1 и 2 групп

Признак (мкм)	Группа 1	Группа 2	p
ДЗН 1	$506 \pm 188$	$245 \pm 103$	$<0,001$
ДЗН 2	$582 \pm 184$	$369 \pm 33$	$<0,001$
ДЗН 3	$570 \pm 175$	$356 \pm 41$	$<0,001$
ДЗН 4	$583 \pm 167$	$375 \pm 39$	$<0,001$
ДЗН 5	$436 \pm 152$	$291 \pm 21$	$<0,001$

Динамика показателей выстояния ДЗН, определённая в ходе различных визитов, представлена на рисунке 1. К 3-му месяцу от начала заболевания отёк разрешался во всех секторах ДЗН. На данном сроке от начала заболевания возникало истончение волокон, вследствие развития частичной атрофии волокон зрительного нерва сосудистого генеза.

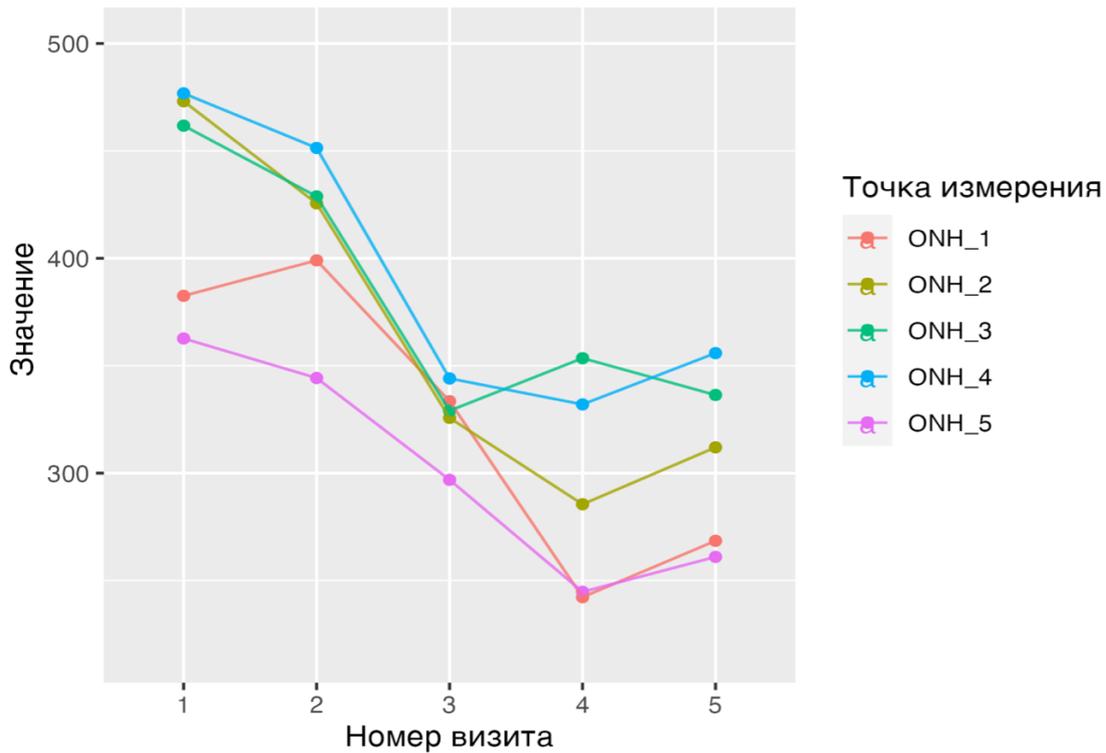


Рисунок 1 – Выстояние ДЗН у пациентов группы 1 в различные визиты

За весь период наблюдения МКОЗ у пациентов группы 1 улучшилась на одну строчку. Динамика изменений в различные визиты представлена в таблице 2.

Таблица 2 – Динамика изменений МКОЗ у пациентов группы 1

Показатель	При выписке из стационара	Через 1 месяц	Через 3 месяца	Через 6 месяцев	Через 1 год	P
МКОЗ	0,56±0,36	0,54±0,39	0,65±0,42	0,37±0,31	0,69±0,28	0,4

Статистически значимой прибавки зрительных функций по результатам компьютерной периметрии за весь период наблюдения, также получено не было. При выписке из стационара среднее значение средней светочувствительности сетчатки у пациентов 1 группы составило  $14 \pm 7$  дБ, через 3 месяца –  $15 \pm 8$  дБ, через 1 год –  $19 \pm 8$  дБ ( $p = 0,1$ ).

Для оценки взаимосвязи структурных и функциональных нарушений у пациентов группы 1 использовался полярный анализ результатов

статической автоматизированной периметрии. Было установлено, что результаты компьютерной периметрии, выполненной при включении пациентов в исследование, позволяют с высокой точностью локализовать масштаб структурных повреждений ткани зрительного нерва. Выполнение полярного анализа позволило определить структурные нарушения ткани ДЗН в 97,5% случаев. В 68,5% случаев наблюдалось полное соответствие секторам программы ОКТ «RNFL single exam». В 29% случаев полярный анализ позволял локализовать повреждение слоя нервных волокон сетчатки (СНВС) в перипапиллярной зоне, однако наблюдалось неполное соответствие по некоторым секторам.

### **Системные факторы риска**

При оценке системных факторов риска было выявлено, что группы 1 и 2 являются однородными по большинству из них. Не было выявлено статистически значимых различий во встречаемости таких факторов риска как ИБС (37% и 26%;  $p = 0,3$ ), фибрилляция предсердий (13% и 21%;  $p = 0,3$ ), сахарный диабет (29% и 25%;  $p = 0,6$ ), острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе (13% и 4%;  $p = 0,09$ ), онкологические заболевания (8% и 2%;  $p = 0,2$ ), курение (31% и 34%;  $p = 0,6$ ). В основной группе чаще встречались дислипидемия (81% и 20%;  $p < 0,001$ ), гипотиреоз (15% и 4%;  $p = 0,05$ ), инфаркт миокарда в анамнезе (12% и 0%;  $p = 0,013$ ). Более частое возникновение инфаркта миокарда среди пациентов группы 1 может свидетельствовать о более тяжёлом течении ИБС, проявляющейся её декомпенсацией. В группе контроля чаще выявлялись СОАС (52% и 76%;  $p = 0,039$ ) и артериальная гипертензия (83% и 100%;  $p = 0,001$ ). Несмотря на статистически значимую меньшую встречаемость двух этих факторов риска по сравнению с группой контроля, в основной группе эти заболевания выявлялись более чем у половины пациентов, что заставляет оценивать их как значимые системные факторы риска НАПИН.

### Особенности регионарной гемодинамики

В ходе выполнения исследований регионарной гемодинамики методами офтальмосфигмографии, офтальмоплетизмографии и офтальмореографии между группами не было выявлено различий ни по одному из показателей (таблица 3).

Таблица 3 - результаты офтальмосфигмографии, офтальмоплетизмографии, офтальмореографии

Показатель, ед. измерения	Группа 1	Группа 2	p
ВГД, mmHg	15,13 ± 2,2	15,99 ± 2,45	0,08
Амплитуда глазного пульса, мкл	2,21 ± 0,96	2,38 ± 1,12	0,4
Время анакроты (А), с	0,29 ± 0,06	0,29 ± 0,08	0,7
Время катакроты (К), с	0,64 ± 0,12	0,66 ± 0,11	0,5
Отношение времени анакроты ко времени катакроты (А/К)	0,45 ± 0,09	0,45 ± 0,11	0,7
Частота пульса, уд/мин	67 ± 12	65 ± 12	0,5
Амплитуда пульса объема (А max ср), мм <sup>3</sup>	1,41 ± 0,55	1,29 ± 0,54	0,3
Пульсовой объем кровотока всего глаза (ПОКа), мм <sup>3</sup>	13,8 ± 5,2	13,1 ± 5,2	0,5
Минутный объем кровотока (МОКа), мм <sup>3</sup>	896 ± 339	801 ± 265	0,15
Пульсовая емкость переднего сегмента (ПОПС), мм <sup>3</sup>	0,84 ± 0,44	0,82 ± 0,45	0,9
Пульсовая емкость глаза (ПОКv), мм <sup>3</sup>	8,2 ± 4,2	8,3 ± 4,5	>0,9
Минутная емкость кровотока (МОКv), мм <sup>3</sup>	516 ± 216	496 ± 219	0,7
Коэффициент Янтча, %	1,54 ± 0,7	1,50 ± 0,56	0,9

Оценка РПК методом ОКТ-ангиографии позволила выявить статистически значимые различия между группами во всех секторах. Результаты исследования глаз данным методом представлены в таблице 4.

Таблица 4 – сравнительная оценка показателей перфузии в РПК по данным ОКТ-ангиографии

Признак (%)	Группа 1	Группа 2	p
РПК верхний сектор	34,6 ± 4,3	42,0 ± 2,5	<0,001
РПК височный сектор	41,75 ± 3,26	44,40 ± 1,0	<0,001
РПК нижний сектор	37,8 ± 5,1	43,8 ± 1,9	<0,001
РПК назальный сектор	39,97 ± 3,31	42,27 ± 1,46	0,004
РПК общий	38,8 ± 3,1	43,1 ± 1,0	<0,001

Полученные результаты подтверждают основную теорию патогенеза, согласно которой, кровоток в сосудистой оболочке глаза не играет значимой роли в патогенезе НАПИН. Данная теория объясняет развитие заболевания падением перфузионного давления в системе параоптических кЗЦА, а также гипоперфузией центральной артерии сетчатки.

При выполнении дуплексного сканирования БЦА в группе 1 значимо чаще ( $p < 0,001$ ) – в 70% случаев определялось утолщение комплекса интима-медиа во внутренней сонной артерии на стороне поражения, в то время как в группе 2 эти изменения встречались в 6,5% случаев. В группе 2 стеноз общей сонной артерии на стороне поражения оказался выше и составил  $16 \pm 15$ , в группе 1 –  $7 \pm 18$  % ( $p = 0,006$ ).

#### **Особенности системной гемодинамики**

При проведении суточного мониторинга АД между группами был выявлен ряд различий в показателях систолического артериального давления (САД). Средние значения САД в дневное время составили  $131 \pm 11$  мм рт. ст. в группе 1 и  $142 \pm 16$  мм рт. ст. в группе 2 ( $p = 0,036$ ), в ночное время –  $118 \pm 14$  мм рт. ст. и  $136 \pm 19$  мм рт. ст. соответственно ( $p = 0,003$ ). Помимо этого, при анализе суточного профиля диастолического артериального давления (ДАД) выяснилось, что у 50% пациентов группы 1 наблюдалось избыточное снижение данного показателя (более 20%) в ночные часы (“overdippers”), в группе 2 такой профиль ДАД встречался

лишь у 12% пациентов, у 48% из них наблюдалось снижение ДАД в ночные часы от 10 до 19% (“physiological dippers”). Минимальное среднее значение ДАД ночью у пациентов группы 1 оказалось равно  $50 \pm 14$  мм рт. ст.

При выполнении суточного мониторирования ЭКГ не было получено статистически значимых различий между группами по характеру сердечного ритма ( $p > 0,9$ ), наличию наджелудочковых нарушений ритма ( $p = 0,3$ ), наличию ишемии миокарда ( $p = 0,3$ ). Однако определились статистически значимые различия по наличию удлинения интервала QT ( $p = 0,025$ ): данная особенность выявлялась у 36% пациентов группы 1 и у 14% пациентов группы 2.

Проведение респираторного мониторирования показало, что СОАС выявлялся более чем у половины пациентов обеих групп (52 и 76%, соответственно). Столь высокая доля пациентов с СОАС в группе 2 обусловлена критериями отбора пациентов в данную группу – все они имели отягощенный сердечно-сосудистый анамнез и проходили стационарное лечение заболеваний, являющихся системными факторами риска НАПИН. Не было получено значимых различий по степени тяжести течения СОАС ( $p = 0,5$ ). ИАГ в группе 1 составил  $12 \pm 12$  и  $14 \pm 10$ /ч в группе 2 ( $p = 0,3$ ). Различия определялись только по показателю средней сатурации кислородом крови во время сна ( $p = 0,019$ ) –  $94,92 \pm 1,9$  и  $93,96 \pm 1,71\%$  в группах 1 и 2, соответственно.

### **Лабораторные показатели**

В биохимическом анализе крови средний уровень глюкозы крови был повышен в группах 1 и 2. Он составил  $6,33 \pm 2,5$  в группе 1 и  $6,46 \pm 2,61$  ммоль/л в группе 2 ( $p = 0,7$ ).

Уровень холестерина плазмы крови был повышен в группе 1 –  $5,63 \pm 1,12$  и укладывался в пределы нормальных значений в группе 2 –  $4,71 \pm 1,15$  ммоль/л ( $p = 0,001$ ). Уровень липопротеинов низкой плотности

(ЛПНП) был статистически значимо выше в группе 1, составив  $3,42 \pm 0,84$ , в группе 2 –  $2,41 \pm 1,0$  ммоль/л ( $p < 0,001$ ). Значения ЛПВП не отличались между группами ( $p = 0,4$ ).

При оценке гематологических показателей, влияющих на свёртывающую систему крови был получен ряд статистически значимых различий. Значения коагулограммы приведены в таблице 5. Все показатели укладываются в пределы референсных значений, однако они, вероятно, отражают возникающую при НАПИН асептическую воспалительную реакцию и имеют тенденцию к гиперкоагуляции в группе 1.

Таблица 5 – сравнительная оценка показателей коагулограммы

Показатель	Группа 1	Группа 2	p
Тромбоциты, тыс/мкл	$279 \pm 56$	$217 \pm 46$	$<0,001$
АПТВ, с	$27,4 \pm 3,4$	$32,7 \pm 6,8$	$<0,001$
Фибриноген, г/л	$3,93 \pm 0,64$	$3,31 \pm 0,85$	0,007
Протромбин по Квику, %	$110 \pm 14$	$103 \pm 15$	0,023
Протромбиновый индекс, %	$99 \pm 7$	$103 \pm 6$	0,4

### Результаты местной глюкокортикостероидной терапии

В первой группе, у пациентов с ИРЖ, средние сроки заболевания составили  $7,3 \pm 4,8$  суток, в то время как в группе пациентов без данного признака –  $12,9 \pm 6,9$  суток ( $p = 0,015$ ).

Также между группами наблюдалась тенденция к значимому различию по средней высоте выстояния ДЗН – 710 мкм (от 469 до 778 мкм) против 440 (от 371 до 575 мкм),  $p = 0,06$ . Стоит особо отметить, что наибольшее выстояние ДЗН в первой группе выявлялось в верхне-назальном и назальном секторах (от 545 до 906 мкм и от 553 до 852 мкм соответственно), в то время как в остальных секторах эти значения укладывались в интервал от 383 до 825 мкм. В группе 2 высота выстояния ДЗН была практически одинаковой во всех секторах. Кроме того, между группами имелась достоверная разница между средними значениями толщины СНВС в сканированной окружности перипапиллярной зоны 169

$\pm 52$  против  $127 \pm 48$  мкм ( $p = 0,024$ ). Как и в случае с высотой выстояния ДЗН наибольшая разница между указанными параметрами выявлялась в верхне-назальном ( $209 \pm 81$  против  $145 \pm 73$  мкм,  $p = 0,025$ ) и назальном ( $161 \pm 86$  против  $103 \pm 53$  мкм  $p = 0,020$ ) секторах.

Спустя месяц параметр высоты выстояния ДЗН в группах 1 и 2 наблюдения снизился во всех секторах, но продолжал также существенно отличаться: 490 мкм (от 422 до 674 мкм) против 319 (от 266 до 351 мкм),  $p = 0,008$ , – в центральной зоне; 511 мкм (от 435 до 595 мкм) против 366 (от 316 до 390 мкм),  $p = 0,002$  – в верхнем секторе; 521 мкм (от 434 до 589 мкм) против 378 (от 365 до 425 мкм),  $p = 0,011$  – в назальном секторе; 560 мкм (от 436 до 747 мкм) против 390 (от 347 до 410 мкм),  $p = 0,009$  – в нижнем секторе; 394 мкм (от 319 до 528 мкм) против 278 (от 271 до 298 мкм),  $p = 0,003$  – в височном секторе.

Несмотря на то, что состояние пациентов группы 1 было более тяжёлым и им проводилась усиленная местная терапия ГКС, с дополнительным введением в субтеноново пространство, через месяц наблюдения основные параметры, характеризующие зрительные функции (МКОЗ и параметры светочувствительности сетчатки) у них значимо не различались. Средние показатели МКОЗ составляли 0,6 (от 0,23 до 0,95) против 0,5 (от 0,3 до 0,88),  $p > 0,9$ , а средняя светочувствительность сетчатки  $16 \pm 8$  против  $16 \pm 10$  дБ ( $p = 0,8$ ).

Анализ исходных данных пациентов подгруппы 1 (сроки заболевания до 5 дней включительно) показал отсутствие значимых различий по всем параметрам как с подгруппой 2, так и с группой 2.

Однако ко дню выписки из стационара в группе с наиболее ранним началом терапии ГКС МКОЗ уже была статистически значимо выше, и эта тенденция сохранялась в течение всего последующего месяца (таблица 6). В указанные сроки толщина СНВС у этих пациентов также была значимо больше ( $p = 0,032$ ).

Спустя 3 месяца разница в значениях МКОЗ (табл. 6) и толщине СНВС полностью нивелировалась ( $p = 0,8$ ).

Таблица 6 – динамика изменения МКОЗ у пациентов в разные сроки

Срок визита	Группа 1		Группа 2	p
	подгруппа 1 (до 5 суток)	подгруппа 2 (более 5 суток)		
День выписки из стационара	$0,75 \pm 0,31$	$0,38 \pm 0,31$	$0,58 \pm 0,37$	0,05
Через 1 месяц	$0,82 \pm 0,38$	$0,37 \pm 0,36$	$0,41 \pm 0,41$	0,061
Через 3 месяца	$0,81 \pm 0,5$	$0,44 \pm 0,38$	$0,72 \pm 0,49$	0,4

### **Сосудистый возраст и риск сердечно-сосудистых осложнений**

В проведенном исследовании сосудистый возраст был статистически значимо выше паспортного в обеих группах. В группе 1 среднее значение сосудистого возраста составило  $77 \pm 26$  лет (паспортный возраст –  $62 \pm 13$  лет;  $p = 0,006$ ). В группе 2 сосудистый возраст оказался равен  $68 \pm 19$  лет (паспортный возраст –  $61 \pm 11$  лет;  $p = 0,035$ ). Несмотря на отсутствие статистически значимых между группами по сосудистому возрасту ( $p = 0,13$ ), можно заметить, что при почти одинаковом паспортном возрасте, абсолютная величина сосудистого возраста в группе 1 выше на 9 лет.

Расчётный риск сердечно-сосудистых осложнений в группе 1 составил  $26 \pm 24$ , а в группе 2 –  $20 \pm 14$  %. Статистически значимых различий между группами по данному показателю определено не было ( $p = 0,4$ ).

### **Оценка терапии системных факторов риска**

Полученные статистически значимые различия показали, что у пациентов группы 2 осуществлялся более эффективный фармакологический контроль системной артериальной гипертензии и дислипидемии. В контрольной группе пациенты чаще принимали статины (88% в контрольной группе и 10% в основной,  $p < 0,001$ ), ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (43% в контрольной группе и 22%

в основной,  $p = 0,023$ ), сартаны (76% в контрольной группе и 25% в основной,  $p < 0,001$ ), кальциевые блокаторы (45% в контрольной группе и 4% в основной,  $p < 0,001$ ), диуретики (49% в контрольной группе и 16% в основной,  $p = 0,002$ ), агонисты имидазолиновых рецепторов (49% в контрольной группе и 4% в основной,  $p < 0,001$ ).

Из препаратов, влияющих на свёртывающую систему крови оценивались антиагреганты и антикоагулянты. Антиагреганты принимали 27% пациентов группы 1 и 29% пациентов группы 2 ( $p > 0,9$ ). Антикоагулянты получали 10 % пациентов 1 группы и 22% больных из группы 2 ( $p = 0,085$ ).

При оценке различных групп препаратов с антиаритмическим действием статистически значимых различий не было получено ни в одной из них.

## ВЫВОДЫ

1. Друзы ДЗН встречаются в 27% случаев НАПИН и являются важным врожденным немодифицируемым фактором риска ( $p < 0,001$ ). Малый диаметр ДЗН, даже при наличии системных факторов риска, является менее опасным предрасполагающим фактором ( $p = 0,5$ ).

2. Показатели кровотока в сосудистой оболочке глаза не играют определяющую роль в развитии НАПИН. Полученные данные при оценке толщины хориоидеи опровергают теорию патогенеза, относящую НАПИН к пахихориоидальным заболеваниям ( $p = 0,11$ ).

3. Офтальмологическое обследование пациентов с НАПИН должно включать стандартную автоматизированную периметрию (чувствительность метода 97,5%) и ОКТ-ангиографию для оценки объёма поражения ДЗН ( $p < 0,001$ ).

4. Дислипидемия и артериальная гипертензия встречаются в 81% и 83% случаев НАПИН, соответственно, и являются важными модифицируемыми системными факторами риска. Коррекция липидного

спектра, а также контроль уровня АД являются эффективными мерами профилактики НАПИН.

5. При оказании неотложной помощи пациентам с НАПИН в первые 5 суток от начала заболевания местное использование ГКС является целесообразным ( $p = 0,05$ ). Отёк ДЗН при НАПИН может сохраняться в отдельных случаях более 2 месяцев и не требует лечения ( $p > 0,9$ ).

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. При выявлении друз ДЗН пациентам должно быть рекомендовано обследование с целью исключения скрытых системных факторов риска НАПИН.

2. Офтальмологическое обследование пациентов с НАПИН должно включать стандартную автоматизированную периметрию для оценки взаимосвязи морфофункциональных изменений и ОКТ-ангиографию с целью оценки РПК.

3. Всем пациентам с НАПИН следует проводить углубленное кардиологическое обследование, включающее: суточное мониторирование АД и ЭКГ, респираторное мониторирование, дуплексное сканирование сосудов шеи и головы, а также развернутую липидограмму.

### **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Астахов, Ю.С. **Обструктивное апноэ в патогенезе сосудистых заболеваний органа зрения.** / Ю.С. Астахов, С.Н. Тульцева, А.И. Титаренко, С.Ю. Астахов, В.А. Антонов, В.А. Ионин, А.Ю. Овнания, С.А. Новиков // **Артериальная гипертензия.** – 2019. – Т. 25, №6 – С. 613-621. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2019-25-6-613-621>

2. Антонов, В.А. **Возможности эффективной диагностики неартериитной передней ишемической нейрооптикопатии** / Антонов В.А. // Санкт-

Петербургские научные чтения – 2019: тезисы VIII Международного молодежного медицинского конгресса. – СПб, С. 2019 – 297-298.

**3. Тургель, В.А. COVID-19 как новый фактор риска развития острых сосудистых заболеваний зрительного нерва и сетчатки / В.А. Тургель, В.А. Антонов, С.Н. Тульцева, Ф.Е. Шадричев, Н.Н. Григорьева // Офтальмологические ведомости. - 2021. - Т. 14, №2 - С. 105-115. <https://doi.org/10.17816/OV64115>**

4. Антонов, В.А. Взаимосвязь функциональных и структурных патологических изменений при неартериитной передней ишемической нейрооптикопатии. / В.А. Антонов // Актуальные вопросы экспериментальной и клинической медицины – 2021: тезисы LXXXII научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием – СПб, 2021. – С. 129.

**5. Антонов, В.А. Особенности регионарной гемодинамики при неартериитной передней ишемической нейрооптикопатии. / В.А. Антонов, А.Г. Руховец, С.Ю. Астахов, Ю.В. Козлова, А.А. Шарма // Офтальмологические ведомости. - 2022. - Т. 15, №1 – С. 29-37. <https://doi.org/10.17816/OV107011>**

6. Антонов, В.А. Оценка регионарной гемодинамики у пациентов с неартериитной передней ишемической нейрооптикопатией / В.А. Антонов, Ю.В. Козлова, А.А. Шарма // Санкт-Петербургские научные чтения – 2022: тезисы IX Международного молодежного медицинского конгресса - СПб, 2022. – С. 200-201.

**7. Антонов, В.А. Эффективность местной глюкокортикостероидной терапии при неартериитной передней ишемической нейрооптикопатии. / В.А. Антонов, С.Н. Тульцева, С.Ю. Астахов, Н.Н. Григорьева // Офтальмологические ведомости. - 2023. - Т. 16, №2 - С. 49-61. <https://doi.org/10.17816/OV409847>**

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ, ИСПОЛЬЗУЕМЫХ В АВТОРЕФЕРАТЕ**

АД – артериальное давление

БЦА – брахиоцефальные артерии

ГКС – глюкокортикостероиды

ДАД – диастолическое артериальное давление

ДЗН – диск зрительного нерва

ИРЖ – интравитреальная жидкость

кЗЦА – короткие задние цилиарные артерии

ЛПНП - липопротеины низкой плотности

МКОЗ - максимально скорректированная острота зрения

НАПИН – неартериальная передняя ишемическая нейрооптикопатия

ОКТ – оптическая когерентная томография

ПЗО – переднезадняя ось

РПК – радиальные перипапиллярные капилляры

САД - систолическое артериальное давление

СНВС – слой нервных волокон сетчатки

СОАС – синдром обструктивного апноэ сна

СРЖ – субретинальная жидкость

ЭКГ – электрокардиография