

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «ПЕРВЫЙ САНКТ-  
ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ  
ИМЕНИ АКАДЕМИКА И.П. ПАВЛОВА» МИНИСТЕРСТВА  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

АНТОНОВ

Владимир Александрович

ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ И  
ЛЕЧЕБНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ ПРИ НЕАРТЕРИИТНОЙ ПЕРЕДНЕЙ  
ИШЕМИЧЕСКОЙ НЕЙРООПТИКОПАТИИ

3.1.5 – Офтальмология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель

Астахов Сергей Юрьевич

доктор медицинских наук, профессор

Санкт-Петербург - 2024

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	11
1.1 Эпидемиология и классификация неартериитной передней ишемической нейрооптикопатии.....	11
1.2 Роль местных факторов риска в развитии неартериитной передней ишемической нейрооптикопатии.....	13
1.3 Роль системных факторов риска в развитии неартериитной передней ишемической нейрооптикопатии.....	17
1.4 Возможные патогенетические механизмы неартериитной передней ишемической нейрооптикопатии.....	26
1.5 Диагностика неартериитной передней ишемической нейрооптикопатии.....	30
1.6 Лечение неартериитной передней ишемической нейрооптикопатии	39
Резюме по обзору литературы.....	44
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	46
2.1 Общая характеристика групп пациентов.....	46
2.2 Методы офтальмологического обследования.....	47
2.3 Методы оценки показателей системной гемодинамики.....	55
2.4 Лабораторные методы исследования.....	56
2.5 Дополнительные методы лечения пациентов I группы.....	57
2.6 Методы статистической обработки данных.....	58
ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	60
3.1 Морфофункциональные показатели исследуемых глаз.....	60
3.1.1 Анатомические характеристики.....	60
3.1.2 Динамика изменений структурных показателей по данным оптической когерентной томографии.....	60
3.1.3 Функциональные характеристики группы 1.....	64

3.1.4 Взаимосвязь структурных и функциональных патологических изменений.....	65
3.2 Системные факторы риска.....	69
3.3 Особенности региональной гемодинамики.....	71
3.4 Особенности системной гемодинамики.....	74
3.5 Лабораторные показатели.....	76
3.6 Сосудистый возраст и риск сердечно-сосудистых осложнений.....	77
3.7 Результаты местной глюкокортикостероидной терапии.....	78
3.7.1 Результаты лечения пациентов с неартериитной передней ишемической нейрооптикопатией при наличии и отсутствии интравитреальной жидкости.....	78
3.7.2 Результаты лечения пациентов с различной давностью неартериитной передней ишемической нейрооптикопатии.....	84
3.8 Оценка терапии системных факторов риска.....	87
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	89
ВЫВОДЫ.....	97
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	98
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	99
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	101

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Неартериитная передняя ишемическая нейрооптикопатия (НАПИН) занимает 2-е после глаукомы место по распространенности среди причин необратимого снижения зрения вследствие патологии зрительного нерва [117]. Заболевание характеризуется внезапным, безболезненным, односторонним снижением зрения, возникновением дефекта поля зрения, относительного афферентного зрачкового дефекта, отеком диска зрительного нерва (ДЗН), наличием перипапиллярных геморрагий [104].

В современной мировой литературе описаны многие местные и системные факторы риска НАПИН. При этом представлены противоречивые данные о встречаемости и роли каждого из них в развитии заболевания. Отсутствует единое представление об этиопатогенетических механизмах НАПИН. 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

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

продемонстрировали успешность их применения, а в отдельных случаях показали функциональные результаты хуже, чем в контрольной группе [169]. 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 [31]. Использование системной глюкокортикостероидной (ГКС) терапии также оказалось неэффективным [156]. 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 неартериитной передней ишемической нейрооптикопатией.

### 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 глюкокортикостероидов при оказании неотложной специализированной помощи пациентам с НАПИИ.

#### Научная новизна исследования и полученных результатов

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 суточного АД и ЭКГ, 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 НАПИН является падение перфузионного давления в коротких задних цилиарных артериях (кЗЦА);

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.

#### Личное участие автора в проведенном исследовании

Автором самостоятельно выполнен анализ отечественной и зарубежной литературы по теме, разработан дизайн исследования, созданы карты обследования пациентов и база данных. Личный вклад автора также состоит в отборе пациентов, их полном офтальмологическом обследовании, включавшем стандартные и дополнительные инструментальные методы, организацию дополнительного лабораторного и инструментального общего обследования. Анализ, интерпретация и изложение полученных данных, их статистическая обработка выполнена автором лично. Самостоятельно выполнена подготовка публикаций и докладов по теме исследования.

#### 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.

#### Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 3.1.5 Офтальмология (п. 1, 3), медицинской отрасли науки.



## Степень достоверности и апробация результатов исследования

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 теме диссертации

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 источников (15 отечественных и 159 зарубежных).

## ГЛАВА 1

### ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

#### 1.1 Эпидемиология и классификация неартериитной передней ишемической нейрооптикопатии

За последние десятилетия были достигнуты значительные успехи в диагностике и лечении офтальмологических заболеваний. Тем не менее, доля болезней органа зрения сосудистого генеза продолжает расти, приводя, зачастую, к необратимому снижению зрительных функций у пациентов. Это обусловлено ростом распространенности в мировой популяции основных причин хронических и острых сосудистых заболеваний глазного дна – артериальной гипертензии (АГ), сахарного диабета (СД) и атеросклероза (АС) [1, 2, 62]. Особое место в группе сосудистых заболеваний глаз занимает патология зрительного нерва. В 2022 году в России заболевания зрительного нерва (без учета глаукомы) вышли на 4-е место среди причин инвалидности по зрению и составили 10,9% [6].

НАПИН является самым распространенным острым сосудистым заболеванием зрительного нерва, приводящим к необратимой утрате зрительных функций. Для лиц всех возрастов встречаемость НАПИН составляет 0,54 на 100 000 [23]. Заболевание является возраст-зависимым. Наибольшая его встречаемость отмечена в возрасте 57-65 лет [104], однако у 23% пациентов его дебют происходит в возрасте до 50 лет [23]. В 41% случаев, в данной возрастной группе, заболевание возникает и в парном глазу [23]. Встречаемость НАПИН у пациентов старше 50 лет составляет 2,3-10,2 на 100 000 в США (ежегодно регистрируется 6000 новых случаев) и 1,08 на 100 000 в Сингапуре [104, 150]. Согласно статистическим данным, люди белой расы заболевают чаще, чем представители негроидной и монголоидной рас [150]. Считается, что НАПИН возникает с примерно равной частотой у мужчин и женщин [104]. В России крупные эпидемиологические исследования, посвященные НАПИН не проводились.

Термин «ишемическая оптическая нейропатия» стал общепринятым лишь после 1974 года, когда было окончательно установлено, что заболевание является острым ишемическим расстройством. До этого времени использовалось множество апонимов, таких как: оптический неврит, артериосклеротический папиллит, сенильная папиллопатия, папиллярная апоплексия, сосудистый псевдопапиллит, оптикомаляция, ишемический неврит папиллы, ишемическая папиллопатия, ишемический оптический неврит и другие [68].

В нашей стране можно встретить различные варианты названия данного заболевания. В русском переводе МКБ-10 шифр H47.0 соответствует термину «Ишемическая невропатия зрительного нерва». В 2008 году А.Ф. Бровкиной и А.Г. Щуко была предложена классификация оптических нейропатий, в которой сосудистое повреждение зрительного нерва обозначалось термином «Ишемическая оптическая нейропатия» [3]. Однако большинство авторов считают наиболее приемлемым термин «ишемическая нейрооптикопатия» [8].

Первые описания случаев внезапного снижения зрения, с появлением дефектов поля зрения, сопровождающихся отёком ДЗН, встречаются в медицинской литературе, принадлежащей ещё позапрошлому веку. Однако более серьезное изучение заболевания началось в XX веке. В 1924 году Uhthoff впервые выделил артериитную форму (АПИИ), имеющую ассоциацию с гигантоклеточным височным артериитом, а также неартериитную (НАПИИ), описав 3 случая «артериосклеротического» типа заболевания [172]. Данное разделение, основанное на различиях в патогенезе двух форм болезни, легло в основу современной классификации.

В зависимости от участка повреждения зрительного нерва выделяют переднюю ишемическую нейрооптикопатию (ПИИ), поражающую ДЗН и сопровождающуюся патологическими изменениями на глазном дне, и заднюю ишемическую нейрооптикопатию (ЗИИ), при которой отсутствуют изменения на глазном дне, а ишемический процесс развивается в орбитальной части зрительного нерва. Обе формы, в свою очередь, бывают артериитными, связанными с системным васкулитом, главным образом, гигантоклеточным височным

артериитом и неартериитными, развивающимися на фоне других системных сосудистых поражений (рисунок 1) [132].

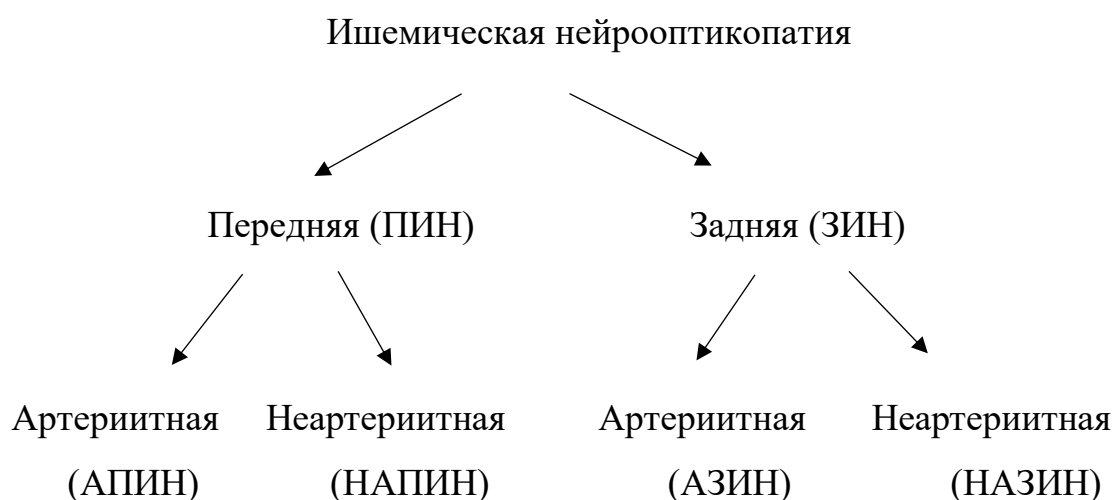


Рисунок 1 - Классификация ишемических нейрооптикпатий (по Н. R. Patel, С. E. Margo (2017) [131])

## 1.2 Роль местных факторов риска в развитии неартериитной передней ишемической нейрооптикпатии

В развитии глазных заболеваний сосудистого генеза ключевую роль играют, как правило, системные нарушения сердечно-сосудистой системы пациента. НАПИН не является исключением из данного правила. Однако важным предрасполагающим патологическим фоном является наличие местных факторов риска, которые повышают вероятность развития НАПИН. Особое значение местные факторы риска могут иметь у молодых пациентов, не имеющих серьезного отягощенного анамнеза по сердечно-сосудистым заболеваниям. В 2007 году Preechawat с соавт. при анализе 727 случаев ПИН определил, что 26% пациентов не имели сопутствующей системной патологии, у них были выявлены лишь аномалии ДЗН [23].

В настоящий момент доказанными местными факторами риска являются: ряд анатомических особенностей ДЗН, называемый в англоязычной литературе “*disc at*

*risk*» [40], друзы ДЗН [22], а также операции со вскрытием фиброзной капсулы глаза [144].

В 1993 году Burde предложил термин “*disc at risk*”. Данное понятие включает в себя совокупность анатомических особенностей внутриглазной части зрительного нерва: 1) относительно небольшие размеры ДЗН, 2) отсутствие экскавации ДЗН, 3) увеличенное количество ветвей центральных сосудов сетчатки внутри ДЗН, 4) нормальный, здоровый на вид слой нервных волокон сетчатки (СНВС) с «нагромождением» верхних, носовых и нижних волокон [40]. Внутриглазная часть зрительного нерва, в которой при НАПИН развиваются патологические события имеет длину всего 1 мм. Между пучками нервных волокон в этой области располагается глиальная ткань, которая не организована в пластинки и располагается рыхло, в связи с чем при развитии отека ДЗН быстро нарушается организация волокон, и они подвергаются значительному сдавлению. Помимо этого, от прилежащих хориоидеи и сетчатки волокна зрительного нерва отделены пограничными тканями Jacoby и Kuhnt соответственно [67]. Границей ДЗН с орбитальной его частью служит решётчатая пластинка, являющаяся частью ригидной склеры. Её отверстия создают препятствия для прохождения нервных волокон, серьезно затрудняя аксоплазматический ток при отёке ДЗН. Учитывая перечисленные анатомические особенности, в 2003 году Tesser на основании собственных гистологических наблюдений объяснил развитие НАПИН посредством возникновения «компармент-синдрома» [161].

Концепцию «компармент-синдрома» дополняет наличие друз ДЗН. Друзы ДЗН были впервые описаны Muller в 1858 году [109]. Согласно литературным данным, друзы ДЗН встречаются 3,4 – 24 случая на 1000, являясь двусторонними приблизительно в 75% случаев [33]. Химически друзы ДЗН состоят из аминокислот, мукополисахаридов, кальция, рибонуклеиновых и дезоксирибонуклеиновых кислот [33, 49]. Также друзы ДЗН могут содержать небольшое количество железа, при этом фибрин и амилоид не выявляются [33]. В 90% случаев друзы располагаются экстрацеллюлярно, занимая место во внутриглазной части зрительного нерва – в пространстве от мембраны Бруха до

решётчатой пластинки склеры [39]. Более 35 лет назад несколькими группами исследователей была выявлена корреляция между наличием друз ДЗН и его малыми размерами [93, 110]. Эту зависимость также дополняет редкая выявляемость друз ДЗН у людей негроидной расы, имеющих большие размеры склерального канала, в сравнении с представителями европеоидной расы [33, 104]. В 2018 году Е.А. Кабановой и Е.Э. Иойлевой была предложена ОКТ-ангио-классификация расположения друз ДЗН по отношению к проекции мембраны Бруха [7]. Поверхностная локализация выявлялась в 11% случаев, глубокая – в 40%, сочетанная – в 49% [7]. Средний возраст пациентов с поверхностными друзами составил  $51,67 \pm 12,78$  лет; с глубокими –  $35,52 \pm 13,09$  лет; с сочетанной локализацией –  $42,03 \pm 13,2$  лет [7]. Патогенетически, наличие друз ДЗН и малые размеры склерального канала создают условия для развития инфаркта нервных волокон, вследствие сдавления капилляров в преламинарной и ламинарной областях. Это объясняет возникновение НАПИН у пациентов с друзами ДЗН в более раннем возрасте – 49,4 года (диапазон от 18 до 69 лет) [22].

Ещё одним, чрезвычайно важным с практической точки зрения местным фактором риска развития НАПИН являются операции со вскрытием фиброзной капсулы глаза. Классическим примером такой операции является ультразвуковая факоэмульсификация, являющаяся «золотым стандартом» лечения катаракты [9]. Возникновение НАПИН в данном случае будет являться осложнением хирургического лечения. А любые осложнения тесно связаны с навыками и опытом хирурга. Возможно, именно поэтому в литературе представлены довольно противоречивые данные о связи НАПИН с хирургическим лечением катаракты.

В исследовании 2007 года Lam с соавт. определил, что риск возникновения НАПИН на парном глазу в 3,6 раза выше у пациентов, которых НАПИН возникла после удаления катаракты, по сравнению с группой больных, у которых заболевание не было связано с хирургическим вмешательством [143].

McCulley с соавт. проанализировал 5787 случаев хирургического лечения катаракты на предмет развития НАПИН. Было выявлено лишь 3 случая развития заболевания [102]. При этом, в работе было выделено 2 периода наблюдения –

«немедленный» тип, при котором заболевание развивалось сразу после операции; и «отсроченный», при котором наблюдение осуществлялось последующие недели и месяцы в течение 1 года. Ни у одного пациента в данном исследовании не было отмечено развитие НАПИН в раннем постоперационном периоде. Тем не менее, полученные данные позволили сделать вывод о том, что хирургическое лечение катаракты является фактором риска развития НАПИН. Средняя встречаемость данного осложнения составила приблизительно 1 случай НАПИН на 2000 операций.

В 2019 году Yang с соавт. провели ретроспективный анализ более миллиона случаев хирургического лечения катаракты за 12-летний период (с 2002 по 2013 гг.) [144]. Было установлено, что пациенты, прошедшие хирургическое лечение, имеют более высокий риск возникновения НАПИН. Вероятность возникновения заболевания в данной группе составила 0,7%, в то время как в группе пациентов, не получавших хирургического лечения катаракты – 0,27%. При этом, из 139 пациентов с НАПИН после хирургического лечения катаракты лишь у 12 (9%) заболевание возникло в первые 3 суток после операции. У 78% пациентов НАПИН развилось более, чем через год от момента операции.

Предполагаемый патогенетический механизм развития НАПИН в раннем постоперационном периоде был описан Nayreh [65] и определяется значительными колебаниями перфузионного давления глаза (ПДГ) в ходе операции. Этот механизм объясняет возникновение заболевания в раннем постоперационном периоде. Как известно, ПДГ вычисляется как разница между системным диастолическим артериальным давлением (ДАД) и внутриглазным давлением (ВГД) [9]. В момент операции ВГД может повышаться, в связи с введением в переднюю камеру глаза вискоэластиков, а также при определенных параметрах работы фактоэмульсификатора. Офтальмогипертензия зачастую может сохраняться в течение первых суток после операции. Артериальная гипотония, вызванная проводимой анестезиологической службой седацией пациента, продолжается, как правило, несколько часов. Это обусловлено временем действия вводимых препаратов. Всё это создает условия для снижения ПДГ, которое приводит к



ишемии зрительного нерва в его интраокулярной части. Однако данный механизм не объясняет повышенную встречаемость НАПИН в отдаленном постоперационном периоде. Этот вопрос требует дальнейшего анализа и изучения.

### 1.3 Роль системных факторов риска в развитии неартериитной передней ишемической нейрооптикопатии

Как было отмечено выше, развитие острой сосудистой патологии органа зрения практически невозможно без предрасполагающих системных факторов риска. Часть из них создает патологический фон, другие же способны непосредственно запускать цепь патологических событий, приводящих к развитию заболевания. В данном разделе будет рассмотрена роль основных системных факторов риска НАПИН.

Синдром обструктивного апноэ сна (СОАС) представляет собой состояние, характеризующееся повторными эпизодами прекращения лёгочной вентиляции вследствие окклюзии верхних дыхательных путей при сохраняющихся торакоабдоминальных дыхательных усилиях. В случае полного спадания дыхательных путей развивается апноэ – уменьшение воздушного потока более чем на 90% в течение 10 секунд и дольше. При неполном спадании дыхательных путей отмечается гипопноэ – существенное снижение воздушного потока от 50 до 90% от исходных значений, сочетающееся со снижением насыщения гемоглобина артериальной крови кислородом на 3% и более или активацией головного мозга по данным электроэнцефалографии [12]. В основе определения степени тяжести СОАС лежит частота апноэ и гипопноэ за час сна, которая называется индексом апноэ/гипопноэ (ИАГ): ИАГ 5-14,9 эпизодов/час – легкая, 15-29,9 – средней тяжести,  $\geq 30$  тяжёлая форма [146].

По данным Palombi с соавт. СОАС у пациентов с НАПИН встречается в 1,5-2 раза чаще, чем АГ и СД [114]. Встречаемость данного синдрома у пациентов с НАПИН варьирует от 55,6% до 89% [29, 30, 36, 114], в то время как в общей

популяции встречаемость СОАС составляет 14% для лёгкой степени и 2-6% для более тяжёлых степеней [111]. При этом, 82% мужчин и 93% женщин, вероятно имеющих СОАС, считаются недообследованными по данному заболеванию [174]. О широкой распространенности СОАС у пациентов с НАПИН косвенно свидетельствует и тот факт, что в 73% случаев ухудшение зрения отмечается после сна, во время пробуждения [70].

Патогенетическими механизмами, возникающими при СОАС, способными приводить к ишемии зрительного нерва, являются оксидативный стресс, активация симпатической нервной системы, системное воспаление и метаболическая дисфункция [99]. Эти нарушения возникают в условиях гипоксии и гиперкапнии. Дефицит кислорода в крови может вызывать прямое повреждающее действие на аксоны зрительного нерва [58]. Последовательность патологических событий выглядит следующим образом: периодическая гипоксия приводит к выработке активных форм кислорода, что, в свою очередь, ведет к развитию оксидативного стресса; на этом фоне возникает повреждение эндотелия на клеточном уровне с развитием воспаления; данные нарушения ведут к снижению биодоступности оксида азота, вызывая дисбаланс между вазоконстрикторами и вазодилататорами; развивается нарушение ауторегуляции кровотока [97]. Перепады АД в данных условиях могут напрямую способствовать развитию ишемии зрительного нерва.

Патофизиологические механизмы, вызванные СОАС, запускают развитие других патологических процессов, таких как АГ [26], нарушения сердечного ритма (в том числе желудочковые), нередко возникающие на фоне ишемической болезни сердца (ИБС) [137], раннее развитие АС [153]. В исследовании WSCS (*Wisconsin Sleep Cohort Study*) было показано, что повышение ИАГ является независимым предиктором инсулинорезистентности, АГ, повышенного индекса массы тела (ИМТ), а также возникновения аритмий [99]. Таким образом, СОАС может выступать не только в роли самостоятельного фактора риска НАПИН, но и приводить к появлению новых заболеваний, которые, в свою очередь, также могут вести к развитию ишемии зрительного нерва.

Лечение СОАС снижает риск развития НАПИН, однако не исключает возникновение заболевания. Это обусловлено тем, что НАПИН является полиэтиологичной нозологической единицей. В литературе описаны случаи НАПИН на фоне получения СРАР (*Constant Positive Airway Pressure*) -терапии [115]. В то же время, у пациентов с СОАС, не получающих адекватное лечение, вероятность развития НАПИН на 16% выше [58].

Другим, широко распространенным, среди пациентов с НАПИН системным фактором риска, является АГ. Встречаемость АГ у пациентов с НАПИН составляет 47-57% [90, 92]. Помимо механизмов прямого повреждения эндотелия при АГ, с последующим развитием эндотелиальной дисфункции, возникают патологические процессы, развивающиеся непосредственно в области ДЗН, которые способствуют развитию локальной ишемии. Как известно, одну из ведущих ролей в развитии АГ, играет нарушение работы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Ангиотензин обладает сильнейшей вазоконстрикторной активностью. В условиях повышенного АД сосудистая стенка становится более проницаемой для различных веществ. В связи с этим ангиотензин, помимо оказываемого своего сосудосуживающего эффекта в перипапиллярной хориоиде, без труда выходит из сосудистого русла и попадает в прилежащие ткани, проникая затем из хориоидальной интерстициальной жидкости через пограничную ткань Эльшнига в ткань зрительного нерва. Здесь сосудосуживающий эффект распространяется на капилляры и более крупные сосуды ДЗН, в связи с чем возникает окклюзия или даже облитерация просвета сосуда отекающими эндотелиальными клетками и подвергшимися дегенерации перицитами [67, 96]. На фоне описанных событий развивается ишемия аксонов зрительного нерва и стаз аксоплазматического тока, за которыми следует развитие отёка ДЗН [67].

Однако еще более опасными для развития НАПИН являются эпизоды избыточного снижения АД, которые могут быть обусловлены как индивидуальным суточным профилем АД у пациента, так и действием гипотензивных препаратов, в случае выбора неадекватной дозировки или режима их применения. В контексте НАПИН широко обсуждается понятия ночной артериальной гипотонии. Naught с

соавт., проводя суточное мониторирование АД у 52 пациентов с НАПИН, определил среднее снижение систолического и диастолического АД в ночное время на 25,3% и 31,2% соответственно [76]. Исследователь обозначил ночную артериальную гипотонию ключевым фактором, приводящим к развитию НАПИН. В то же время, данные, полученные группой исследователей во главе с Landau, не подтверждают выводы Naureh. Landau с соавт. провел суточное мониторирование АД у 24 пациентов с НАПИН, и сравнил их данные с 24 пациентами из группы контроля, схожими по возрасту, наличию сопутствующей патологии и принимаемым препаратам. Средние снижения на 11% систолического и на 18% диастолического АД у пациентов с НАПИН, в сравнении с 13% и 18% в группе контроля не показали значимой разницы [16]. Помимо этого, Lacharme с соавт. в 2014 году провел суточный мониторинг ПДГ и выявил, что лишь у 10% пациентов с НАПИН имеет место эпизоды гипоперфузии в ночное время [171].

Ряд препаратов, обладающих системным гипотензивным эффектом, нередко принимаемых пациентами на ночь, также могут вызывать эпизоды ночной артериальной гипотонии. К ним относятся, блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, диуретики, бета-блокаторы, альфа-адреноблокаторы, а также препараты фосфодиэстеразы 5 типа [67]. Таким образом, прием гипотензивных средств непосредственно перед сном является нежелательным.

Имеются противоречивые данные о связи СД с НАПИН. Большинство исследователей признает данное эндокринное нарушение, как один из наиболее часто встречающихся факторов риска НАПИН. В одном из крупнейших проспективных исследований, посвященных НАПИН – IONDT (*Ischemic Optic Neuropathy Decompression Trial*), в котором участвовало 420 человек, СД был выявлен у 24% пациентов [90]. Naureh за многие годы обследовал 655 человек с НАПИН, в данной выборке СД был выявлен у 206 (31%) [72]. В исследовании Falavarjani с соавт. количество пациентов составило 107 человек, среди которых 40% имели СД [44]. О высоких рисках развития НАПИН у пациентов с СД сообщали также Jacobson и Salomon с соавт [19, 92]. Крупный метаанализ на эту

тему, результаты которого были опубликованы в 2013 году группой авторов во главе с Chen, включал 2096 пациентов из 12 исследований. Результаты данной работы также подтвердили ассоциацию СД с высоким риском развития НАПИН [162]. Наиболее масштабным по количеству пациентов стало исследование Lee с соавт., в которое было включено более 51000 человек, разделенных на 2 равные группы – с наличием СД и без данной патологии [83]. Риск возникновения НАПИН в группе пациентов с СД оказался статистически значимо выше, по сравнению с группой контроля и составил 0,7% (в группе контроля 0,5%).

Однако существует ряд исследований, в которых встречаемость СД среди пациентов с НАПИН не превышает 7,5% [50, 61, 148]. Любопытные данные были получены группой авторов во главе с Cestari в 2016 году [47]. Был проведён ретроспективный анализ более 1 300 000 пациентов в возрасте 45-70 лет. У 977 пациентов (0,1%) развился НАПИН за срок наблюдения 13 лет. В данном исследовании неосложненный СД не повышал риск развития НАПИН, однако СД с поражением органов-мишеней повышал риск развития заболевания на 27%. Таким образом, частота встречаемости СД среди пациентов с НАПИН в различных исследованиях варьирует от 5 до 40%. Столь различные данные встречаемости СД объясняются различной встречаемостью двух этих заболеваний в различных этнических группах. Выше было сказано о том, что НАПИН чаще возникает у лиц белой расы. Данная особенность не свойственна СД. Распространенность диабетической ретинопатии, угрожающей зрению, и клинически значимого макулярного отёка выше у людей южноазиатского, африканского, латиноамериканского происхождения и представителей коренных племён по сравнению с белым населением [136].

Роль СД в развитии НАПИН до конца не ясна. Наиболее вероятным считается следующий механизм: гипергликемия сопровождается нарушением многих биохимических процессов, таких как полиоловый путь, активация бета-пути протеин-киназы С, накопление продуктов гликирования, а также возникновение оксидативного стресса. Всё это приводит к цитотоксическому действию на эндотелиоциты и перициты, нарушению локальной гемодинамики и срыву

ауторегуляции кровотока [162]. Гипергликемия также приводит к лейкостазу, что провоцирует окклюзию капилляров [120].

Вероятно, значительное влияние на развитие НАПИН оказывают нарушения сердечного ритма, особенно, сопровождающиеся брадиаритмией. В 2017 году Callizo с соавт. оценил связь фибрилляции предсердий (ФП) с основными острыми сосудистыми заболеваниями органа зрения. При проведении недельного холтеровского мониторирования ЭКГ было выявлено, что у 14,8% пациентов с НАПИН встречается ФП. При этом, в ходе выполнения суточного мониторирования ЭКГ у данной группы больных ФП была выявлена в 11,1% случаев [32]. Европейское общество кардиологов рекомендует проведение 3-х дневного мониторирования ЭКГ, так как 9-16% пациентов с инсультом имеют пароксизмальную форму ФП [79]. Известно, что риски тромбоэмболических расстройств при постоянной и пароксизмальной формах ФП не отличаются [84]. При этом, важное значение имеют эпизоды нарушения ритма, длящиеся даже несколько минут, так как они также связаны с высокой частотой ишемических событий [159]. В частности, было описано повышение риска инсульта после перенесенной НАПИН [86].

Среди прочих сосудистых факторов риска НАПИН, особый интерес представляет атеросклероз брахиоцефальных артерий и связанная с ним дислипидемия. По данным Callizo с соавт., лишь 3,7% пациентов имеют с НАПИН имеют стеноз более 50% по формуле NASCET внутренних сонных артерий (ВСА), в то время как у пациентов с ишемическим инсультом данное нарушение встречается в 15,8% случаев [32]. Naughe выделил 3 механизма, посредством которых атеросклеротическое поражение может приводить к развитию НАПИН. Во-первых, наличие в просвете внутренней сонной или глазной артерий атеросклеротической бляшки вызывает сужение данных сосудов, что приводит к хронической гипоперфузии зрительного нерва. Во-вторых, эмбол, возникающий из нестабильной атеросклеротической бляшки, может создавать закупорку параоптических кЗЦА. И в-третьих, выделяемый из тромбоцитов

атеросклеротической бляшки серотонин, способен вызывать локальный вазоспазм, также снижающий перфузию ткани зрительного нерва [67, 77].

Об ассоциации нарушений липидного обмена с НАПИИ уже говорилось в работах, опубликованных еще 25 лет назад. Talks с соавт. в исследовании 1995 года провел анализ шансов, при котором коэффициент вероятности того, что уровень холестерина будет  $>6,5$  ммоль/л при НАПИИ, составил 2,7 [55]. В данной работе была отмечена важность гиполипидемической терапии, как профилактики НАПИИ, в том числе в парном глазу. Аналогичные данные были получены Salomon с соавт. в 1999 году: коэффициент вероятности в данной работе составил 2,6, что доказало связь НАПИИ с гиперхолестеринемией [19]. Jacobson с соавт. не выявил взаимосвязи гиперхолестеринемии и НАПИИ, оценив дислипидемию как незначимый фактор риска развития заболевания [92]. Однако важно отметить, что в данном исследовании не проводилась оценка уровня холестерина плазмы пациентов – информация о наличии нарушений липидного обмена фиксировалась лишь из медицинской карты. Таким образом, нельзя говорить о высокой достоверности полученных данных.

Значительный интерес представляет работа группы исследователей во главе с DeGamo, главный вывод которой заключался в следующем: гиперхолестеринемия является одним из наиболее значимых факторов риска НАПИИ у пациентов в возрасте до 50 лет. Средние значения уровня холестерина крови в группе пациентов с НАПИИ составили 235,4 мг/дл, что было статистически значимо выше значений группы контроля (204 мг/дл). Коэффициент вероятности высокого уровня холестерина в группе пациентов с НАПИИ при анализе шансов составил 3,3. Помимо этого, было отмечено, что НАПИИ может быть первым клиническим проявлением нарушений обмена липидов [48].

Патогенез атеросклеротического поражения сосудов и ведущей к нему дислипидемии хорошо известен. Гиперхолестеринемия является одним из ключевых факторов повреждения артерий малого и среднего калибра. При это происходит повреждение эндотелия, которое приводит к нарушению адекватной вазодилатации сосудов, из-за нарушения синтеза оксида азота [48, 149]. Помимо

этого, участки повреждения эндотелия способствуют повышению агрегации тромбоцитов в этих зонах, что приводит к развитию атеросклеротических бляшек и возникновению стеноза просвета сосуда [55]. В контексте НАПИН эти изменения возникают в бассейне параоптических кЗЦА. Deramo с соавт. также предположил, что атеросклеротические изменения кЗЦА могут наступать раньше, в сравнении с другими участками сосудистого русла, так как размеры этих сосудов составляют 100-200 мкм [48].

Таким образом, дислипидемия является ещё одним системным сосудистым фактором риска НАПИН, приводящим к развитию эндотелиальной дисфункции и, как следствие, нарушению локальной ауторегуляции кровотока. Регистрация эндотелиальной дисфункции *in vivo* является крайне непростой задачей, в связи с чем, как правило, прибегают к косвенным методам её оценки. В 2015 году Jaо с соавт. оценивали функцию эндотелия у пациентов с НАПИН методом эндотелий-зависимой вазодилатации плечевой артерии на фоне реактивной гиперемии [82]. Основные результаты данной работы впервые продемонстрировали, что эндотелий-зависимая вазодилатация была значительно ослаблена у пожилых пациентов с артериальной гипертензией и НАПИН. Это говорит о том, что НАПИН может быть связан с дисфункцией эндотелия периферических сосудов. Помимо этого, группой ученых из Японии во главе с Sakai были выявлены генетические полиморфизмы в ферментах, оказывающих влияние на функцию эндотелия, в частности ген синтазы эндотелиального оксида азота [60]. Данные сведения подтверждают значимость роли эндотелиальной дисфункции и нарушения локальной ауторегуляции кровотока в патогенезе НАПИН, однако требуется дальнейшее и более детальное изучение данного вопроса.

Обсуждаемыми факторами риска НАПИН остаются различные нарушения свёртывающей системы крови. Talks с соавт. выделил повышенный уровень фибриногена плазмы крови как независимый фактор риска развития НАПИН. При анализе шансов коэффициент вероятности того, что уровень фибриногена в плазме крови у пациентов с НАПИН составит более 3,6 г/л оказался равен 5 [55]. При этом, наиболее масштабное исследование, выполненное Salomon с соавт., в котором



оценивались значения у 61 пациента с НАПИИ ряда протромботических факторов: антитела к кардиолипину, волчаночные антикоагулянты, фактор Лейдена V и другие протромботические полиморфизмы, а также дефицит белков C и S, антитромбина III, не показало статистически значимой связи заболевания ни с одним из перечисленных факторов [19]. Позднее, увеличив выборку до 92 человек, авторы провели оценку наличия полиморфизмов гликопротеинов тромбоцитов [116]. Они обнаружили статистически значимую связь с аллелью VNTR В у пациентов с НАПИИ по сравнению с контрольной группой. Поражение парного глаза было более частым и возникало раньше у лиц с данным полиморфизмом. Противоречивые данные касаются связи НАПИИ с уровнем гомоцистеина плазмы. Piana с соавт. сообщил о повышенном уровне гомоцистеина у 45% из 40 пациентов НАПИИ (средний возраст 66 лет) по сравнению с 9.8% в контрольной группе [81]. Viousse с соавт. определил нормальные значения у 14/14 пациентов (средний возраст 43 года) [37]. Имеются данные о том, что терапия аспирином в дозах 75-325 мг в остром периоде заболевания не дает прибавки зрения при НАПИИ [38]. При этом 2 ретроспективных исследования показали, что регулярный приём аспирина в малых дозах снижает риск развития заболевания в парном глазу [27, 28].

Исследователи также не пришли к единому выводу о влиянии курения на развитие НАПИИ. Chung с соавт. отметил, что у курильщиков заболевание развивается в значительно более молодом возрасте, по сравнению с некурящими [43]. Naureh с соавт. заявил об отсутствии связи между курением табака и НАПИИ [71].

Относительно новым, широко обсуждаемым системным фактором риска НАПИИ является инфекция COVID-19. В настоящее время уже известны единичные случаи развития НАПИИ, возникшей у пациентов на фоне переносимой новой коронавирусной инфекции [17, 21, 108]. В августе 2022 опубликован клинический случай возникновения НАПИИ в период COVID-19 у пациентки безотягощенного сердечно-сосудистого анамнеза [152]. Помимо этого, описан случай двусторонней НАПИИ при COVID-19 у 45-летнего мужчины [35]. Предлагаемые

механизмы того, как SARS-CoV-2 может вызывать НАПИН в настоящее время активно изучаются. Среди наиболее вероятных из них выделяют индуцирование тяжёлой воспалительной реакции, повреждение эндотелия, состояние гиперкоагуляции и гипоксемию, что приводит к гипоперфузии и последующей ишемии зрительного нерва [21, 46, 52, 163, 165]. Не менее важным видится влияние инфекции COVID-19 на течение других заболеваний, также приводящих к развитию НАПИН. Данные одного из нейроофтальмологических центров Индии показали, что встречаемость НАПИН среди других нейроофтальмологических заболеваний у пациентов с СД в первый год пандемии возросло до 14,3% по сравнению с 0,3%, зафиксированными годом ранее [112].

Подводя итог, можно заметить, что многообразие местных и системных факторов риска у каждого конкретного пациента будет создавать индивидуальную уникальную последовательность патологических событий, которая, тем не менее, будет укладываться в общую схему патогенеза заболевания. Вероятно, именно многофакторность и сложность патогенеза НАПИН определяет неоднозначность взглядов на данный вопрос и заставляет учёных из разных стран продолжать его изучение.

#### 1.4 Возможные патогенетические механизмы неартериитной передней ишемической нейрооптикопатии

Основу современных представлений о патогенезе НАПИН заложила работа S. Naureh, результаты которой были опубликованы в 1969 году [63]. Автор показал, что инфаркт зрительного нерва при данном заболевании развивается вследствие нарушения кровоснабжения в системе «параоптических» кЗЦА. Naureh является основоположником теории патогенеза, центральным звеном которого является падение перфузионного давления в данных артериях. Исследователь выделил следующую цепь патологических событий: на фоне местных и системных факторов риска НАПИН возникает субклиническая ишемия и гипоксия головки зрительного нерва, за этим следует стаз аксоплазматического транспорта в

волокнах зрительного нерва, что ведёт к аксональному отёку и пока ещё асимптоматическому отёку ДЗН, нарастает компрессия капилляров отёчными волокнами, таким образом замыкается порочный круг – нарастает отёк волокон зрительного нерва, что приводит к более выраженной компрессии капилляров и развитию клинически значимой ишемии [67]. Более подробно данная теория патогенеза НАПИН изложена на рисунке 2. Большинство исследователей ссылается именно на теорию патогенеза НАПИН, предложенную Naureh, в связи с чем её принято считать основной.

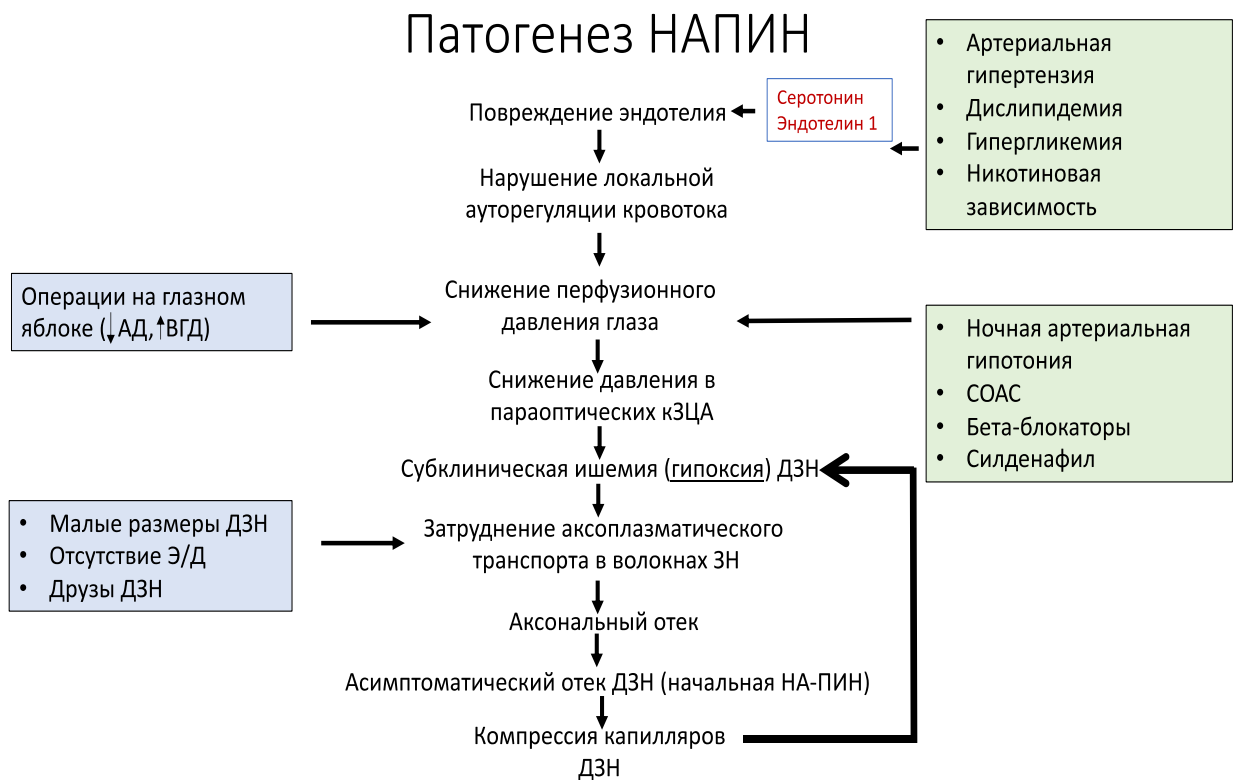


Рисунок 2 - Механизм патогенеза НАПИН согласно теории S. Naureh [63]

В 2003 году Arnold предложил новую теорию патогенеза НАПИН, на основании глубокого анализа литературы [25]. На основании данного исследования были сделаны следующие выводы: 1) наиболее предрасположены к НАПИН ДЗН малого размера с отсутствием экскавации, 2) наиболее распространенными местами инфаркта являются ламинарные и ретроламинарные

области, 3) в острый период заболевания наблюдается нарушение кровотока в преламинарной области ДЗН, 4) отсутствие нарушения кровоснабжения в сосудистой оболочке глаза, а также ретроламинарное расположение инфарктов указывает на васкулопатию внутри или дистальнее параоптических ветвей задних хориоидальных артерий, 5) СД является наиболее часто встречающимся сосудистым фактором риска, 6) вероятную роль играет нарушение ауторегуляции кровотока, вследствие атеросклероза, и вызванного им возможного серотонин- и эндотелин-опосредованного вазоспазма, 7) прогрессирование заболевания может быть вызвано вторичной гибелью клеток после первоначального ишемического инсульта или компрессией, обусловленной кавернозной дегенерацией и механической деформацией аксонов.

Ещё одна теория патогенеза НАПИН была предложена Levin и Danesh-Meuer в 2008 году [101]. Была высказана гипотеза о том, что первым при НАПИН развивается нарушение венозного оттока, при этом нарушение артериального кровоснабжения в области ДЗН является вторичным. Согласно данной теории, анатомическая или функциональная окклюзия притоков центральной вены сетчатки (ЦВС), которая, как известно, имеет общую адвентициальную оболочку с центральной артерией сетчатки (ЦАС), может вызывать венозный застой в паренхиме ДЗН с цитотоксическим и вазогенным отёком, и вызванную им компрессию венул, питающих ЦВС. Это ведет к вторичной компрессии артериол. Среди основных аргументов были обозначены следующие положения: НАПИН не имеет клинических и патофизиологических характеристик артериального заболевания, венозная недостаточность объясняет несколько характерных особенностей заболевания. К данным особенностям относятся наличие в начальной стадии НАПИН бессимптомного отёка ДЗН, а также связь заболевания с применением ингибитора фосфодиэстеразы 5 типа. Данная теория не была подкреплена серьёзной экспериментальной базой. Большинство тезисов имеют лишь теоретическое обоснование.

В 2020 году группой исследователей во главе с Nikkhan было высказано предположение о том, что НАПИН относится к пахихориоидальным заболеваниям

[42]. На основании анализа результатов оптической когерентной томографии (ОКТ) в режиме EDI (enhanced depth imaging) авторами были получены результаты, которые позволили им сделать вывод – более высокая толщина хориоидеи в остром периоде НАПИИН предполагает первичную роль сосудистой оболочки в патогенезе заболевания. Конкретной схемы патогенеза предложено не было.

С целью более детального изучения патогенеза НАПИИН применялись экспериментальные работы на животных: грызунах и приматах [18, 34, 59, 124]. В данных работах производились попытки искусственного создания ишемии, для того чтобы определить гистологическую локализацию повреждения, а также оценить динамику патологического процесса в остром и отдалённом периодах. В качестве повреждающего фактора использовался краситель, являющийся йодированным производным флюоресцеина – бенгальский розовый, который вводился внутривенно. При возбуждении он выделяет свободные радикалы кислорода, способные повреждать эндотелий. Продукция синглетных форм кислорода достигалась посредством применения лазера на алюмоиттриевом гранате с неодимом (Nd:YAG – лазера) с длиной волны 532 нм. Данные работы имели серьезные ограничения, обусловленные анатомическими особенностями у животных.

У грызунов отсутствует обособленная макулярная область. Помимо этого, имеет отличие от человеческой структура решётчатой пластинки склеры и зрительного нерва, так как соединительная ткань организована в пучки, а не в пласты – таким образом исключается возникновение «компармент-синдрома» [158, 164]. Эти особенности изменяют время течения заболевания у животных: отёк ДЗН у грызунов сохраняется около 5 суток, у приматов – 14 суток (в то время как у человека на резорбцию отека ДЗН при НАПИИН уходит не менее 6 недель) [164]. В экспериментальной модели на приматах было отмечено преимущественное повреждение магноцеллюлярного пути, в то время как парвоцеллюлярные волокна, отвечающие за остроту зрения и цветовое зрение были достаточно сохранены [18]. В исследовании глаз грызунов было отмечено наличие иммунного ответа во время и после разрешения отёка с активацией макрофагов и микроглии. В области

инфаркта через неделю после повреждения выявлялись маркеры микроглии и макрофагов (IB-1 и CD68), что может свидетельствовать о нарушении целостности гематоэнцефалического/ гематоретинального барьера [124]. Помимо этого, в эксперименте было отмечено, ишемия зрительного нерва запускает синтез мРНК для TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 и MIP-2/CXCL2 [85, 134]. Данные цитокины запускают клеточную воспалительную реакцию, которая идет по M1-пути микроглии, характерного для нейродегенеративного воспаления. Предполагают, что имеется также M2-путь, который предрасполагает к восстановлению нервной ткани [41, 121].

Накопленные данные о патогенезе НАПИН позволяют сделать вывод о многообразии этиологических факторов заболевания. Своевременное их выявление достигается посредством качественного детального обследования пациентов, которое обеспечивает не только постановку верного диагноза, но и может являться эффективной профилактикой заболевания (в том числе в парном глазу).

### 1.5 Диагностика неартериитной передней ишемической нейрооптикопатии

Постановка диагноза НАПИН в большинстве случаев не является очень трудной задачей. Для этого зачастую достаточно выполнения стандартного офтальмологического обследования, дополненного выявлением относительного афферентного зрачкового дефекта, проведением компьютерной периметрии и ОКТ ДЗН. Трудности с верификацией диагноза обычно возникают у молодых необследованных пациентов, не знающих о наличии у них системных факторов риска. В этих случаях возникает необходимость проведения в остром периоде заболевания дифференциальной диагностики с группой воспалительных заболеваний зрительного нерва.

Представление о том, что острота зрения у пациентов с НАПИН не может оставаться высокой, является ошибочным. В пораженном глазу она действительно может падать до уровня неправильной светопроекции, однако в некоторых случаях

вовсе не снижается вследствие заболевания. Необходимо учитывать тот факт, что острота зрения остается выше 20/200 у двух третей пациентов [31]. Согласно данным Naureh, в 49% случаев НАПИИН острота зрения пораженного глаза составляет 20/30 и выше [67, 76]. В исследовании IONDT, спустя 6 месяцев после заболевания, острота зрения у 35% пациентов была выше 20/64, и у 36% больных - ниже 20/200 (в исследовании принимали участие лица старше 50 лет) [91]. Для сравнения, в группе пациентов младше 50 лет острота зрения выше 20/64 определялась у 73% пациентов, в то время как ниже 20/200 только у 18% больных [21]. Улучшение зрения на 3 строки в отдалённом периоде заболевания отмечается в 13-42,7% случаев [31]. Цветовое зрение при НАПИИН снижается пропорционально остроте зрения [31].

Во всех случаях НАПИИН приводит к возникновению дефекта поля зрения. В связи с этим, сохранение способности пациента видеть точку фиксации взора, делает выполнение периметрии необходимым диагностическим методом, который позволяет получить ценную информацию об объеме поражения, зрительном прогнозе и степени дезадаптации пациента. Читая описание клинической картины НАПИИН, чаще всего можно встретить наличие нижнего алтитудинального дефекта поля зрения, как классического проявления заболевания. Анализ литературы с 1967 по 1991 гг., выполненный Naureh с соавт. показал, что данный дефект поля зрения встречался в 25-79% случаев в различных исследованиях [67]. В 2005 году Naureh и Zimmerman опубликовали собственное проспективное исследование, в котором были представлены результаты первичного обследования 265 пациентов (312 глаз) с НАПИИН [78]. Работа была выполнена на кинетическом периметре Гольдмана с использованием стимулов I-2e, I-4e и V-4e. Распространенность дефектов полей зрения составила 83,4%, 78,8% и 68,9% соответственно данным стимулам. Из них, в пределах центральных 30 градусов выявлялось 55,3%, 49,5% и 36,2% соответственно. Центральная скотома наблюдалась у 48,5%, 43,8% и 29,2% обследованных. Относительный нижний алтитудинальный дефект поля зрения выявлялся в 34,9% случаев, в то время как абсолютный дефект данной локализации

– в 8% случаев. Наиболее распространенным абсолютным дефектом поля зрения оказался нижний назальный дефект. Его распространенность составила 22,4%.

Позднее Naureh провел оценку динамики изменений полей зрения пациентов в последующие месяцы на базе 332 случаев НАПИИ [73]. Было установлено, что основные изменения происходили в первые 6 месяцев после развития заболевания. У пациентов, осмотренных менее чем через 2 недели от начала заболевания с остротой зрения  $\leq 20/70$ , улучшение наблюдалось у 41% через 6 месяцев и у 42% через 1 год после первоначального посещения. У лиц со средними и тяжёлыми дефектами полей зрения, также осмотренных менее чем через 2 недели от начала заболевания, улучшение наблюдалось у 26% через 6 месяцев и у 27% через 1 год после первичного обследования. Помимо этого, было отмечено, что нарушения остроты зрения и полей зрения, а также динамика их изменений абсолютно не зависели друг от друга. При развитии заболевания в парном глазу не было выявлено никакой корреляции между расположением дефектов и степенью их выраженности между глазами.

Разработка и внедрение в клиническую практику метода ОКТ позволили получить подробную информацию о структурных нарушениях ДЗН и сетчатки при НАПИИ. Благодаря этому методу стала доступна детальная оценка динамики морфологических изменений при данном заболевании. Тем не менее, полученные в многочисленных исследованиях данные нередко являются противоречивыми и требуют дальнейшего изучения. В 2017 году Moghimi с соавт. провел детальную оценку анатомических особенностей головки зрительного нерва (ГЗН) 33 пациентов с односторонней НАПИИ в стадии разрешения отёка ДЗН [107]. При этом, исследователи оценивали морфологию ДЗН поражённых и парных глаз у пациентов с НАПИИ. Группу контроля составил 31 пациент без заболеваний органа зрения. В данном исследовании не было выявлено статистически значимых различий в размерах площади склерального канала в трёх группах, которая составила  $1,89 \pm 0,33 \text{ мм}^2$  в глазах с НАПИИ,  $1,85 \pm 0,35 \text{ мм}^2$  в непораженных глазах, и  $1,88 \pm 0,37 \text{ мм}^2$  в контрольной группе. В то же время, было отмечено, что у пациентов с НАПИИ были выявлены значимые статистические различия с



контрольной группой в размерах экскавации ДЗН, значения которой составили в трёх группах -  $0.14 \pm 0.10$ ,  $0.10 \pm 0.09$  и  $0.31 \pm 0.16$ , соответственно. Это было обусловлено более высокой средней толщиной преламинарной ткани ДЗН в первой и второй группах по сравнению с группой контроля ( $445 \pm 176$  мкм и  $539 \pm 227$  мкм против  $243 \pm 145$  мкм). Авторы пришли к выводу, что увеличение средней толщины преламинарной ткани является местным фактором риска НАПИИ. Данные об отсутствии значимых различий в размерах склерального канала у пациентов с НАПИИ и группой контроля без патологии были получены также группой исследователей, во главе с Sibony [151]. В данном исследовании оценивался горизонтальный размер склерального канала. Помимо этого, при анализе формы комплекса перипапиллярного пигментного эпителия сетчатки – мембраны Бруха было выявлено различие, которое было предложено использовать для проведения дифференциальной диагностики отёка ДЗН вследствие внутричерепной гипертензии и НАПИИ в остром периоде заболевания. Данный комплекс при НАПИИ имеет характерную V-образную форму, направленную в сторону от стекловидного тела; в то время как при внутричерепной гипертензии отёк приводит к появлению перевернутой U-образной формы, смещенной назально внутрь по направлению к стекловидному телу. Данные работы дополняет исследование, выполненное в 2008 году Saito с соавт., которое было посвящено измерению параметров ДЗН с использованием гейдельбергского ретинального томографа (англ. *Heidelberg Retina Tomograph*, HRT) [122]. По результатам данной работы было установлено, что размеры экскавации ДЗН в непораженных глазах пациентов с НАПИИ оказались статистически значимо меньше, по сравнению с группой контроля. Авторы заметили, что с развитием частичной атрофии зрительного нерва (ЧАЗН), вследствие перенесенной НАПИИ, в основной группе значительно увеличивались объём и площадь экскавации ДЗН. Исследователи сделали вывод, что данные изменения являются приобретёнными, вызванными заболеванием. В дополнение к этому, значимо истончался СНВС в перипапиллярной зоне в группе глаз с НАПИИ, в то время как в группе непораженных глаз и в группе контроля не было выявлено статистически значимых различий в толщине СНВС. О развитии

истончения СНВС в перипапиллярной зоне после разрешения отёка ДЗН при НАПИН сообщали также Rebolleda и Akbari с соавт. [131, 142]. Авторы также обратили внимание на то, что в острый период заболевания оценка толщины СНВС в перипапиллярной зоне не является достоверной из-за отёка тканей и не может быть информативной в отношении будущего прогноза по зрению. По данной причине Rebolleda с соавт. предложили использовать оценку макулярной области и папилломакулярного пучка, в частности, для оценки ожидаемых в исходе заболевания зрительных функций, так как значительная часть поражённых аксонов имеет свои клеточные тела в макуле (что составляет 30-40% от общей толщины макулы вместе со СНВС) [131]. Проспективное исследование Akbari продолжалось в течение 6 месяцев. Были получены следующие средние значения толщины СНВС в перипапиллярной зоне у пациентов с НАПИН: при постановке диагноза -  $236,5 \text{ мкм} \pm 74,2$ , через 1 месяц -  $157,1 \pm 45,7 \text{ мкм}$ , через 3 месяца -  $61,4 \pm 6,1 \text{ мкм}$  и через 6 месяцев -  $55,0 \pm 19,5 \text{ мкм}$  [142]. В 2007 году Contreras с соавт. провёл оценку изменений толщины СНВС в перипапиллярной зоне у пациентов с НАПИН и показал, что в остром периоде заболевания среднее значение данного показателя увеличивается на 96,4%, через 3, 6 и 12 месяцев данный показатель снижается относительно нормы на 38,9%, 42,3% и 43,9%. Таким образом, результаты исследования показали отсутствие значительных структурных изменений после полугода от начала заболевания. Структурные изменения коррелировали во времени с функциональными. Была выявлена следующая взаимосвязь – каждый потерянный микрометр от средней толщины СНВС в перипапиллярной зоны уменьшал среднее отклонение (англ. “*mean deviation*”, MD) на 2 дБ по результатам компьютерной периметрии, а каждые 1,6 мкм приводили к утрате 1 строчки в таблице Снеллена [57]. Говоря о структурных изменениях ДЗН при НАПИН, стоит упомянуть работу Jonas с соавт., в которой было выявлено отсутствие различий альфа- и бета- зон перипапиллярной атрофии между глазами с НАПИН и парными здоровыми глазами [123]. Это отличает ЧАЗН при НАПИН от глаукомной, при которой происходит истончение нейроретинального пояса. Также в исследовании

было отмечено, что размер ДЗН не имеет корреляции со зрительными функциями в исходе заболевания.

С целью оценки взаимосвязи структурных и функциональных нарушений с помощью метода ОКТ производился анализ морфологических изменений, возникающих в макулярной области при НАПИН. Akbari с соавт. отметил уменьшение общей толщины сетчатки в макулярной области, которое развивалось в поражённых глазах через 3 месяца после начала заболевания. Средние значения толщины сетчатки во внутреннем и наружном кольцах (диаметром 3 и 6 мм) составили  $307,7 \pm 15,3$  мкм и  $273,1 \pm 21,2$  мкм через 3 месяца и  $309,1 \pm 15,0$  мкм и  $273,4 \pm 13,8$  мкм через 6 месяцев. Наибольшие изменения развивались на уровне слоя ганглиозных клеток сетчатки – внутреннего плексиформного слоя. Истончения в данных слоях развивались уже через 1 месяц от начала заболевания и составили во внутреннем и наружном кольцах  $62,8 \pm 14,6$  мкм и  $53,9 \pm 7,2$  мкм, что опережало появление истончения СНВС в перипапиллярной зоне [142]. Rebolleda с соавт. отметили сильную корреляцию между остротой зрения и изменениями во внутреннем плексиформном и слое ганглиозных клеток сетчатки. В то время как, наружный и внутренний ядерные, наружный плексиформный, слой фоторецепторов и пигментный эпителий сетчатки (ПЭС) не были затронуты при 6-ти месячном наблюдении [131]. Используя регрессионный анализ, исследователи установили, что потеря каждых 11 мкм толщины сетчатки в наружном назальном секторе макулярной зоны приводит к ухудшению остроты зрения на 1 строчку [131].

Говоря об оценке перипапиллярной хориоидеи методом ОКТ, следует отметить исследование Fard с соавт., выполненное в 2015 году. Авторы определили, что толщина хориоидеи отрицательно коррелирует с размером ДЗН. Исследователи предположили, что утолщение хориоидеи может усиливать компрессию волокон зрительного нерва, а также являться признаком нарушенной ауторегуляции кровотока [133].

Одним из ключевых методов офтальмологического обследования пациентов с НАПИН является ОКТ-ангиография (ОКТ-А). ОКТ-А представляет собой

неинвазивный метод диагностики, используемый для определения количественных и качественных показателей сосудистой сети в различных слоях сетчатки. Данный диагностический метод позволяет провести количественную оценку микроциркуляции в головке зрительного нерва и перипапиллярной области. В основе метода ОКТ-А лежит алгоритм амплитудно-декорреляционной ангиографии с разделенным спектром (англ. *split-spectrum amplitude-decorrelation angiography*, SSADA) [157]. Сигнал декорреляции обнаруживает временные изменения ОКТ-сигнала, обусловленные потоком эритроцитов в кровеносных сосудах, что позволяет получить трёхмерную детальную информацию о кровотоке на заданной глубине, а также о структуре микрососудов, без введения красителя [125, 128].

Известно, что «золотым стандартом» в исследовании кровотока сетчатки и собственной сосудистой оболочки глаза является флюоресцентная ангиография (ФАГ) и ангиография с индоцианином зеленым (ИЦЗА). Данные диагностические методы открыли ценную информацию об особенностях патогенеза, локализации повреждения и источниках ишемии нервной ткани при НАПИН [24, 50, 64]. Характерными качественными признаками НАПИН в остром периоде заболевания на флюоресцентных ангиограммах являются перипапиллярная гипофлюоресценция хориоидеи в ранних стадиях, которая исчезает на поздних стадиях исследования (её связывают с отёком нервных волокон в этой зоне); отсутствие флюоресценции ДЗН в зоне ишемии на ранних стадиях; яркая гиперфлюоресценция здоровой части ДЗН в артериовенозную фазу и тотальная гиперфлюоресценция ДЗН на поздних стадиях, связанная с экстравазальным выходом флюоресцеина. В атрофическую стадию НАПИН регистрируется гипофлюоресценция ДЗН на ранних и поздних стадиях ангиографии, среди других изменений выделяют неравномерность калибра ретинальных артериол, неровность их контуров, которые отражают атеросклеротические изменения сосудов сетчатки [4].

Тем не менее, в настоящее время можно констатировать, что ОКТ-А все чаще применяется при НАПИН, вытесняя ФАГ, хотя данные методы не являются

взаимоисключающими. Во многом, это обусловлено недостатками, которых не лишена ФАГ. Среди них можно выделить, инвазивность (необходимость внутривенного введения красителя), которая может быть сопряжена с возникновением нежелательных побочных явлений у пациентов [56]; достаточно высокую длительность исследования, недостаточное разрешение исследуемых структур (невозможна четкая визуализация ламинарного и ретроламинарного кровотока), а также невозможность проведения их послойного анализа [119, 128]. Spraide с соавт. сообщили, что радиальная перипапиллярная сеть капилляров (РПК) не может быть визуализирована с помощью ФАГ, в то время как она легко определяется на изображениях ОКТ-А [154].

За последние годы накоплены данные о патологических изменениях, выявляемых ОКТ-А при НАПИН. Как известно, кровоснабжение ГЗН обеспечивается двумя основными источниками: ЦАС, которая снабжает поверхностные слои (СНВС на поверхности ДЗН) и ЗЦА, с возможным незначительным вкладом ветвей ЦАС, снабжающие более глубокие слои - преламинарную, решётчатой пластинки и ретроламинарную области [129]. Используя новые возможности ОКТ-А, исследователи постарались провести качественную и количественную оценку кровотока в области ДЗН, сравнить полученные данные с другими оптическими нейропатиями, оценить влияние нарушения кровоснабжения в РПК и поверхностном макулярном сплетении на снижение остроты зрения и возникновение дефектов поля зрения, проанализировать связь ишемии и появления структурных изменений на уровне слоя хориокапилляров (ХК).

В преобладающем большинстве работ отмечается снижение плотности сосудов и перфузии в перипапиллярной зоне [103, 126, 128, 130, 141, 145, 157]. Wright Mayes с соавт. выявили нарушения на уровне РПК у пациентов с НАПИН в двух квадрантах в 100% случаев и четырёх квадрантах в 50% случаев [128]. Mastropasqua с соавт. провёл количественную оценку плотности перфузии РПК при глаукоме псевдонормального давления, НАПИН и в норме. Средние значения в группах составили  $0,48 \pm 0,04$ ,  $0,52 \pm 0,05$  и  $0,59 \pm 0,03$ , соответственно. Авторы

сделали вывод, что при хронической ишемии нарушение перфузии в РПК выраженнее, чем при последствиях острого нарушения кровоснабжения [130]. Sharma с соавт. опубликовал данные о спонтанном восстановлении перипапиллярного кровотока в единичных случаях при НАПИН в процессе разрешения отёка ДЗН [126].

В работе 2018 года Augstburger с соавт. оценили плотность сосудов поверхностного и глубокого капиллярных сплетений в макулярной области у пациентов спустя 3 месяца после возникновения НАПИН. Было зарегистрировано значительное снижение их плотности. Данные изменения соответствовали тяжести утраты зрительных функций [141].

Несколько работ было посвящено оценке взаимосвязи структурных и функциональных дефектов при НАПИН. Результаты данных работ оказались противоречивыми и не дали однозначного ответа. Вероятно, неоднозначность выводов обусловлена тем, что большинство работ имели ограничения: зачастую они обладали малой выборкой, а также являлись одномоментными, не имея длительного периода наблюдения за пациентами. Wright Mayes с соавт. выявили корреляционные взаимосвязи гипоперфузии РПК с дефектами полей зрения по данным компьютерной периметрии, атрофией СНВС в перипапиллярной зоне и слоя ганглиозных клеток по данным ОКТ в 90%, 80% и 100% случаев соответственно. Те же корреляционные зависимости ХК выявлялись в 60%, 70% и 80% случаев [128]. Gandhi с соавт. продемонстрировали, что только у 52% глаз с дефектом перфузии ХК наблюдался соответствующий по расположению дефект полей зрения. При этом, исследователи обнаружили два типа потери ХК вокруг ДЗН: диффузное в 100% случаев и очаговое примерно в 60% [127]. Gaier с соавт. в остром периоде НАПИН зафиксировали, что дефекты поля зрения коррелировали с плотностью папиллярных капилляров, но не с плотностью более крупных перипапиллярных сосудов. В отдалённом периоде заболевания ни папиллярная, ни перипапиллярная плотность сосудов не показали какой-либо значимой корреляции с показателями поля зрения [139]. О сильной корреляции снижения плотности РПК с остротой зрения, истончением СНВС в перипапиллярной зоне и расположением

дефектов полей зрения сообщил Augstburger с соавт. [141]. Схожие данные были получены в исследованиях Nata и Sharma с соавт. [126, 157]. Однако данные взаимосвязи не подтвердились в исследовании Rougier с соавт. [145]. Mastropasqua с соавт. предположили, что снижения плотности и перфузии РПК являются вторичными изменениям при НАПИИ, которые развиваются вместе с ЧАЗН, как атрофия слоя ганглиозных клеток сетчатки в макулярной зоне [130]. Данный вывод подтверждают результаты диссертационного исследования А.Ю. Сафоненко, в котором было показано, что в атрофическую стадию НАПИИ изменения плотности РПК и сосудов поверхностного макулярного сплетения оказались значительно выраженнее, чем в остром периоде заболевания. Помимо этого, в данной работе был выявлен прогностический критерий: снижение плотности РПК в верхне-височном секторе ниже 46,4% было ассоциировано с неблагоприятным прогнозом восстановления зрения [10]. Новыми векторами изучения ОКТ-А становятся не только более детальное изучение морфометрических и микроциркуляторных показателей, но и создание прогностических моделей на основе данного диагностического метода.

## 1.6 Лечение неартериитной передней ишемической нейрооптикопатии

За период изучения НАПИИ было предложено немало методов лечения, которые не продемонстрировали убедительных результатов и не были включены в клиническую практику по причине низкой эффективности, а в отдельных случаях даже вреда здоровью пациентов. Безуспешность их применения была обусловлена ошибочными представлениями о патогенезе заболевания. Среди таких методов можно выделить применение антикоагулянтов [147], тромболитиков [94], вазопрессоров [98] и вазодилататоров [138], интравитреальное введение ингибиторов ангиогенеза [95, 170], обсуждалось даже применение лазерной коагуляции сетчатки [31]. Тем не менее, накопленные знания о патогенезе позволяют сделать вывод о том, что оказать помощь пациентам в остром периоде НАПИИ все же можно, так как при данном заболевании есть период

«терапевтического окна». К сожалению, как и в любом другом случае ишемии нервной ткани, данный интервал времени ограничен часами, а иногда даже минутами, что зависит от масштаба ишемии зрительного нерва. Отсутствие болевого синдрома не заставляет обращаться пациентов за помощью немедленно, в связи с чем, в большинстве случаев, лечение оказывается несвоевременным и не приносит больным улучшения зрения. Важно также заметить, что полиэтиологичность заболевания указывает на чрезвычайную значимость профилактики НАПИИН путём раннего выявления и коррекции модифицируемых факторов риска.

В настоящее время отсутствует общепринятый алгоритм лечения пациентов с НАПИИН, но был предложен ряд медикаментозных, физиотерапевтических и хирургических методов. Имеются две основные точки приложения лечебных методов при НАПИИН. Одним из направлений терапии является борьба с отёком ДЗН, с целью скорейшего восстановления кровотока, другим – нейропротекция, направленная на ограничение аксонального повреждения и возвращение в строй «оглушенных» нервных волокон.

Как известно, отёк ДЗН без лечения сохраняется при НАПИИН от 5,8 до 11,4 недель (в среднем 7,9) [75]. С целью проведения декомпрессии зрительного нерва предпринимались попытки использовать оперативные и консервативные методы лечения.

Единственным клиническим исследованием методов лечения НАПИИН с классом доказательности I является IONDT. Предполагалось, что хирургическая декомпрессия оболочки зрительного нерва обеспечит снижение давления спинномозговой жидкости в периневральном субарахноидальном пространстве и поможет облегчить «компаратмент-синдром», что, в свою очередь, позволит улучшить местный кровоток и усилить аксоплазматический транспорт внутри поврежденных аксонов [25, 104]. Данное хирургическое вмешательство было проведено 119 пациентам в период первых 2 недель от появления жалоб. Группу контроля составили 125 человек, не получавших данного лечения. Улучшение остроты зрения на 3 строчки в 1 группе было отмечено в 32,6% случаев, в то время



как в группе контроля – в 42,7%. Ухудшение на 3 строчки от исходной остроты зрения в первой группе наблюдалось у 23,9% пациентов, в группе контроля – у 12,4%. Таким образом, результаты исследования показали, что фенестрация оболочки зрительного нерва не только не является эффективным вмешательством, но может приносить вред.

Среди других хирургических методов устранения отёка и улучшения микроциркуляции ДЗН можно выделить трансквитреальную оптическую нейротомию [168], витрэктомию с целью устранения эпипапиллярной витреальной тракции [106], ретросклеральное пломбирование диспергированным материалом «Аллоплант» [5]. Перечисленные исследования, несмотря на успешность некоторых опубликованных результатов, обладают низким уровнем доказательности (малые выборки, отсутствие группы контроля), в связи с чем не являются убедительными.

Ввиду безуспешности хирургических методов лечения НАПИН привлекательной является идея «фармакологической декомпрессии», которая потенциально может быть обеспечена применением глюкокортикостероидов (ГКС). По мнению большинства исследователей, лечебный эффект ГКС должен заключаться в уменьшении проницаемости капилляров, что должно ускорять рассасывание отёка ДЗН и уменьшать сдавление капилляров в данной анатомической области и, следовательно, улучшать приток крови к ишемизированным аксонам [31, 100, 117]. Было проведено несколько серьёзных исследований, посвященных системной терапии ГКС. Самой масштабной оказалась работа Naugheh, выполненная в период с 1973 по 2000 гг. В исследовании приняли участие 613 пациентов (696 глаз). Больные 1 группы (312 человек) получали 80 мг преднизолона в течение 2 недель с последующим постепенным снижением дозы препарата. Группу контроля составили пациенты (301 человек), отказавшиеся от данного вида терапии. В 1-й группе отмечено более быстрое разрешение отёка ДЗН – 6,8 против 8,2 недель. Через 6 месяцев улучшение остроты зрения в 1-й группе наблюдалось в 69,8% случаев, а в группе контроля – в 40,5%. Говоря об улучшении полей зрения через 6 месяцев – оно наступало у 40,1%

пациентов в основной группе, и у 24,5% в контрольной группе [69]. Важно отметить, что пациенты в данном исследовании не были рандомизированы, а группу контроля составили больные с большим количеством системных факторов риска, что могло оказать негативное влияние на течение заболевания. В 2018 году Saxena с соавт. выполнили проспективное, рандомизированное, двойное ослепленное, плацебо-контролируемое исследование, главной целью которого стала оценка эффективности системной ГКС терапии. К недостаткам работы можно отнести небольшой объем выборок – по 19 человек в основной и контрольной группах. В исследовании было показано, что системные ГКС способны приводить к более быстрому разрешению отёка ДЗН и даже улучшать показатели зрительных вызванных корковых потенциалов (ЗВКП), однако их использование не дало значимой прибавки зрительных функций спустя 6 месяцев от начала заболевания, в связи с чем системное использование ГКС не оправдано [156].

Существуют публикации об успешном применении местной ГКС терапии у пациентов с НАПИН [87, 88, 89, 118]. Они представляют собой описание единичных случаев или серии клинических случаев. Чаще всего речь идет об интравитреальном введении триамцинолона или дексаметазона (в том числе в виде имплантата). Данная тема требует дальнейшего изучения, поскольку крупных исследований на эту тему выполнено не было.

В 2019 году Chen с соавт. провели мета-анализ, посвященный эффективности ГКС при НАПИН. Было проанализировано 720 случаев НАПИН из 8 исследований с наилучшим уровнем доказательности. Учёные пришли к выводу, что ГКС существенно не улучшают остроту зрения при НАПИН. Помимо этого, ввиду длинного списка побочных эффектов ГКС, их не следует использовать для устранения ишемии зрительного нерва [155]. В данном исследовании эффективность терапии оценивалась только по значению остроты зрения, состояние полей зрения не учитывалось.

С нейропротекторной целью при НАПИН предпринимались попытки применения различных методов лечения. Физиотерапевтические методы, такие как

гипербарическая оксигенация и транскорнеальная электрическая стимуляция не дали успешных результатов [51, 80]. Возможно поэтому большее внимание стало уделяться фармакологической нейропротекции.

2 исследования, посвящённые оценке эффективности инстилляций бримонидина 0,2% при НАПИН в качестве нейропротекторного препарата имели трудности с набором пациентов, а полученные результаты не продемонстрировали пользы от его применения [31, 173].

Продолжается поиск нейропротекторных агентов, способных влиять на воспаление. В 2017 году на животной модели НАПИН с использованием грызунов была произведена попытка применения миноциклина в качестве нейропротекторного агента [121]. Данное соединение является производным тетрациклина, которое может оказывать нейропротекторный эффект в моделях ишемии и гипоксии белого вещества ЦНС [135]. Имеются данные о нейропротекторном действии миноциклина на моделях глаукомы и травматической нейрооптикопатии [140]. В основе предполагаемого нейропротекторного эффекта данного соединения лежит ингибирование продукции провоспалительных цитокинов и нейротоксичности, связанной с микроглией, посредством снижения её чувствительности [105]. Таким образом, предотвращается развитие окислительного стресса [45]. Результатом данной работы стали следующие выводы: 1) несмотря на связанные с миноциклином снижение экспрессии Nox 2, продукции провоспалительных цитокинов и свободных радикалов не достигается нейропротекции; 2) неселективное подавление воспаления, вызываемое миноциклином может также эффективно ингибировать нейропротекторные воспалительные реакции; 3) применение данного вещества не подходит для случайных ишемических событий, так как депрессивная нейровоспалительная среда должна быть достигнута до момента острого нарушения кровоснабжения [121].

В настоящее время продолжается рандомизированное, двойное ослепленное исследование препарата QPI-1007 (малой интерферирующей РНК, ингибирующую экспрессию каспазы 2 и блокирующую апоптотическую гибель ганглиозных

клеток сетчатки) [167]. Однако полученные первые результаты были подвергнуты серьёзной критике [66].

Подводя итог, можно привести выводы работы Miceli 2019 года: 1) в данный момент, не существует метода лечения НАПИН, который продемонстрировал улучшение зрительных функций в рандомизированном контролируемом исследовании; 2) большинство доступных доказательств успешности применения того или иного способа лечения НАПИН получены из проспективных и ретроспективных серий случаев и отчётов о случаях, хотя есть несколько проспективных рандомизированных контролируемых исследований, которые не показали никакой пользы от лечения; 3) использование ГКС для лечения НАПИН по-прежнему обсуждается, их рутинное использование не рекомендуется; 4) нынешние национальные рекомендации сосредоточены на том, чтобы не навредить и лечить основные факторы риска НАПИН; 5) литература, касающаяся вторичной профилактики НАПИН, скудна и содержит противоречивые результаты, но дезагрегантная терапия и лечение основных сосудистых факторов риска являются разумными вариантами, учитывая их роль во вторичной профилактике инсульта и инфаркта миокарда [169].

### Резюме по обзору литературы

В современной мировой литературе описаны многие местные и системные факторы риска НАПИН. При этом представлены противоречивые данные о встречаемости и роли каждого из них в развитии заболевания. Отсутствует единое представление об этиопатогенетических механизмах НАПИН. 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.

На сегодняшний день, все клинические исследования, посвященные изучению методов лечения НАПИН, с высоким уровнем доказательности не продемонстрировали успешность их применения. 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. 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.

## ГЛАВА 2

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

#### 2.1 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.

Критериями невключения пациентов в исследование являлись:

1. Помутнения оптических сред и другие состояния, затрудняющие оценку глазного дна.
  2. АПИН.
  3. Другие сопутствующие заболевания ДЗН и сетчатки.
  4. Наличие противопоказаний к выполнению исследований.
- Возраст до 18 лет.

Все пациенты дали письменное добровольное информированное согласие на диагностическое обследование, лечение, обработку персональных данных и использование полученных сведений в научных целях. Исследование выполнено в соответствии с Федеральным законом Российской Федерации от 21 ноября 2011 г. №323 «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», а также Хельсинской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта» (г. Форталеза, 2013).

## 2.2 Методы офтальмологического обследования

Офтальмологическое обследование включало выполнение стандартных методик, дополненных методами оценки регионарной гемодинамики.

Обследование пациентов начиналось со сбора анамнеза заболевания и анамнеза жизни.

Оценка максимально скорректированной остроты зрения (МКОЗ) проводилась посредством объективной рефрактометрии (Canon RK-F1, Япония) и субъективной рефрактометрии, для выполнения которой использовались пробная оправа, стандартный набор линз и проектор знаков (Zeiss ZSP-250, Германия).

Для выполнения офтальмотонометрии использовался портативный тонометр «iCare TAO1i» (Tiolat, Финляндия).

Оптическая биометрия с целью определения переднезадней оси (ПЗО) глаза и толщины роговицы производилась на оптическом биометре «Lenstar LS 900» (Haag-Streit, Швейцария). Знание размеров глаза позволило проанализировать влияние анатомических факторов на развитие НАПИИ, а также было необходимо для выполнения офтальмоплетизмографии.

Для выявления друз ДЗН всем пациентам выполнялось ультразвуковое исследование глаз (В-сканирование) на приборе «Ultrasonic A/B scanner and biometer UD-6000» (Tomey, Япония). Частота В-датчика 10 мГц. Наличие в

проекции ДЗН высокоэзогенных зон, соответствующих по экзогенности фиброзной оболочке глаза, трактовались как друзья ДЗН.

Статическая автоматизированная периметрия выполнялась на компьютерном периметре «Octorus-101» (Naag-Streit, Швейцария) по программе G2. Данная программа позволяет оценить светочувствительность в 59 точках в пределах 30 градусов от точки фиксации и в 14 точках от 30 до 60 градусов. Исследование включало первую (пороговое исследование в пределах 30 градусов от точки фиксации взора), третью (пороговое исследование в пределах 30-60 градусов) и четвёртую (повторное пороговое исследование в пределах 30-60 градусов) фазы. Размер стимула – Гольдман III. Яркость фона – 4 апостильба. По результатам исследования оценивались следующие показатели: средняя светочувствительность (MS), средний дефект (MD) и вариабельность дефектов (LV) – общие и в 4 секторах (верхнем височном, нижнем височном, нижнем носовом и верхнем носовом).

Полярный анализ использовался для проведения морфофункционального анализа изменений поля зрения и их проекции на перипапиллярную нейросенсорную сетчатку согласно карте Хогана.

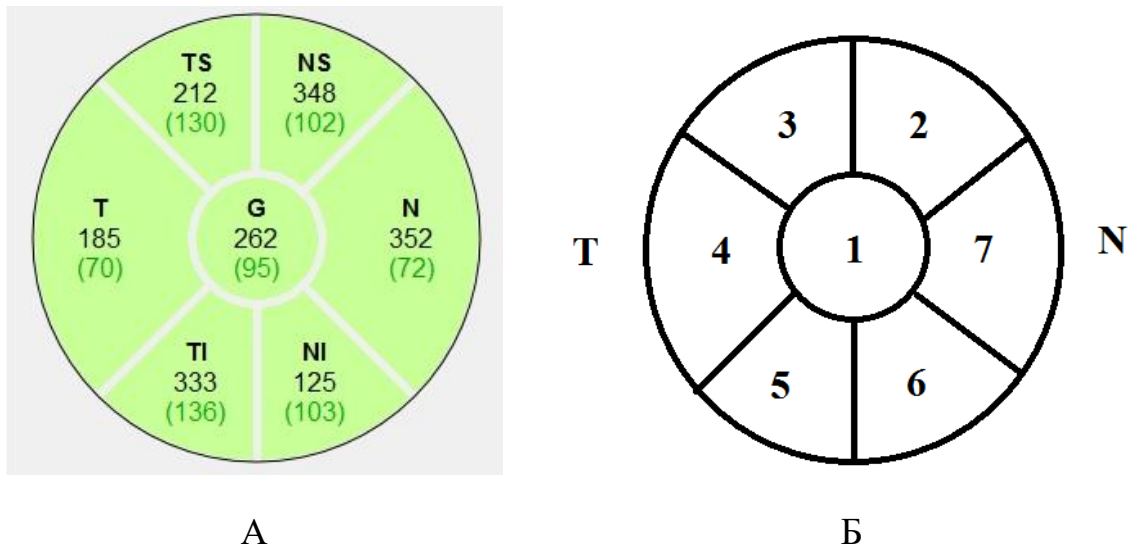
Биомикроскопия вспомогательного аппарата и переднего отрезка глаза, оценка прозрачности оптических сред, а также биомикроофтальмоскопия с использованием асферических линз 60 и 78 диоптрий выполнялась на щелевой лампе «Zeiss» (Германия). Медикаментозный мидриаз обеспечивался инстилляцией препарата тропикамид 1%.

Для проведения ОКТ применялся томограф «Spectralis SD-OCT» (версия программного обеспечения 6.0.11.0, Heidelberg Engineering, Германия). С помощью метода ОКТ оценивались морфометрические показатели ДЗН, сетчатки, а также определялась толщина собственной сосудистой оболочки в центре фовеальной ямки.

Для анализа ДЗН использовалось 2 протокола – «RNFL Single Exam» и «ONH – Optic Nerve Head». При выполнении первого режима производится выполнение 100 снимков в режиме реального времени в проекции циркулярного скана,



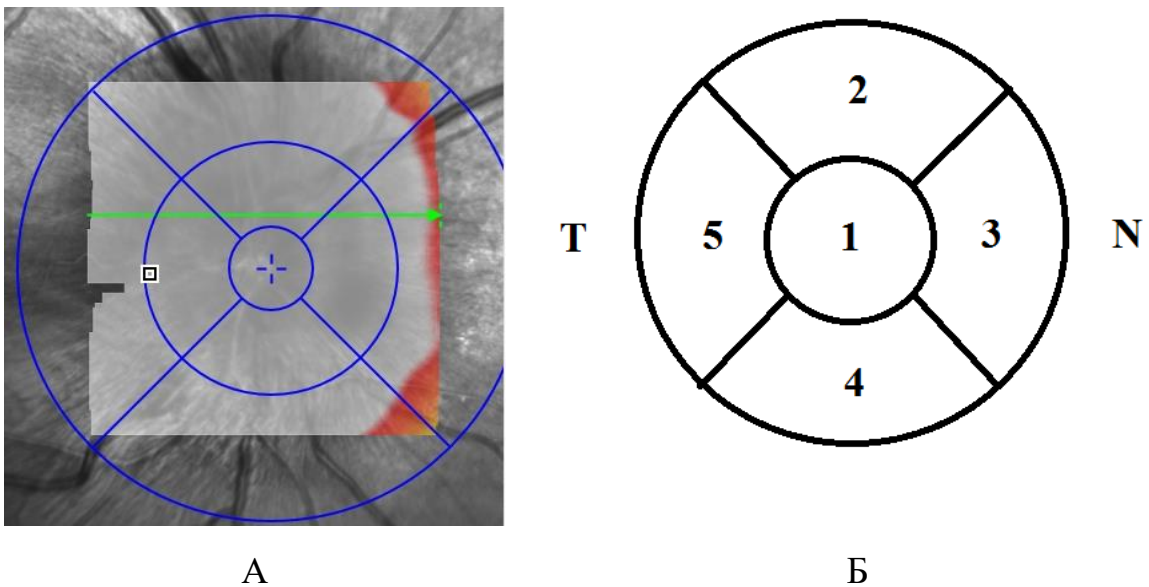
диаметром 3,4 мм вокруг ДЗН, с помощью которого оценивались толщина СНВС в перипапиллярной зоне (рисунок 3).



А – пример заключения, Б – кодировка секторов в исследовании

Рисунок 3 – Оценка толщины СНВС в перипапиллярной зоне по протоколу «RNFL Single Exam»

Протокол «ОНН» позволял получить карту толщины ДЗН в области сформированной решетки ETDRS. Анализировались 5 центральных секторов внутри кольца диаметром 3 мм (рисунок 4).



А – пример заключения, Б – кодировка секторов в исследовании

Рисунок 4 – Оценка карты толщины ДЗН по протоколу «ОНН – Optic Nerve Head»

При выполнении данного протокола производилось 73 линейных В-скана с расстоянием между ними 60 мкм в зоне сканирования 15 x 15 градусов. Измерение максимальной величины отёка ДЗН проводили вручную. Выполняли поиск линейного В-скана, соответствующего наибольшему значению толщины ткани ДЗН, после чего от вершины проводили перпендикуляр к ретинальному пигментному эпителию (рисунок 5).

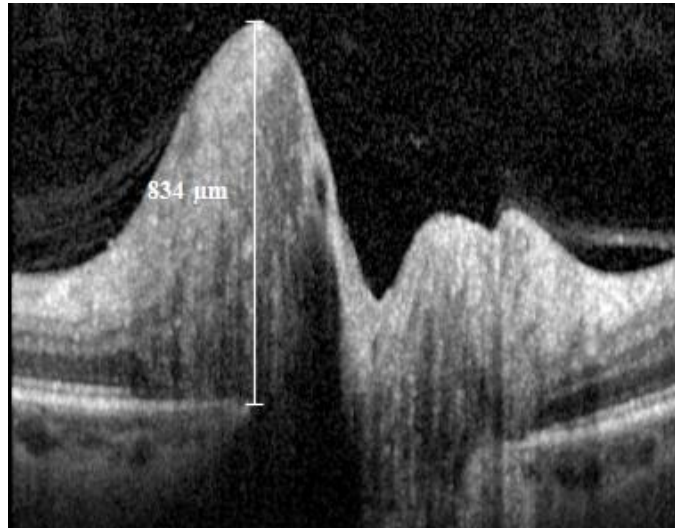


Рисунок 5 – Пример измерения выстояния ДЗН по данным ОКТ

Диаметр ДЗН определяли также вручную, посредством измерения величины склерального канала в середине ДЗН (между назальной и темпоральной границами отверстия мембраны Бруха) (рисунок 6).

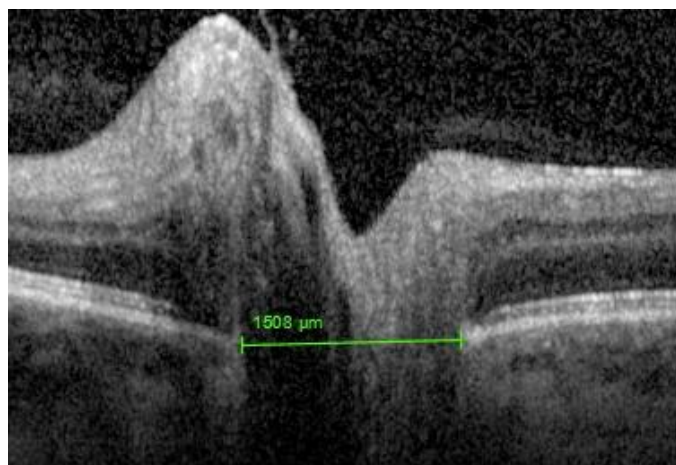
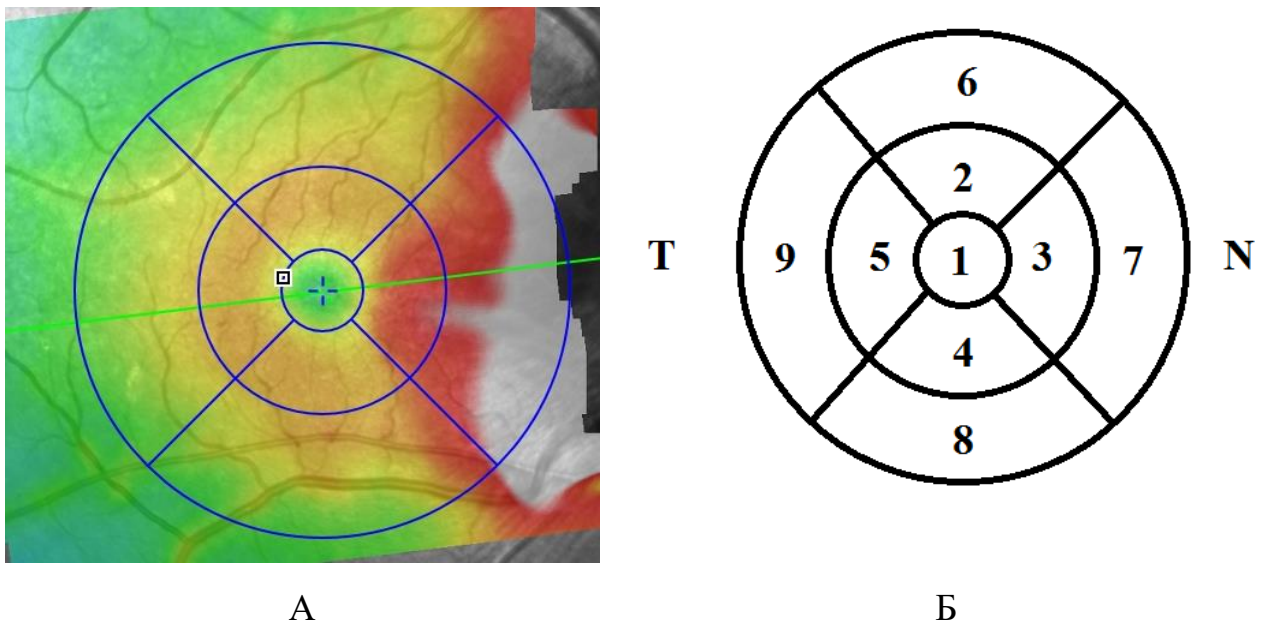


Рисунок 6 – Пример измерения ширины склерального канала, соответствующего диаметру ДЗН, по данным ОКТ

Анализ ОКТ ДЗН помогал также выявлять поверхностно расположенные друзы ДЗН.

При оценке макулярной области сетчатки также использовали 2 протокола: «Posterior Pole» и «7 Lines». Второй протокол выполнялся с применением модуля улучшенной глубины изображения (EDI – “Enhanced Depth Imaging”). Согласно протоколу «Posterior Pole» выполнялся 61 линейный В-скан с расстоянием между ними 120 мкм в зоне сканирования 30 x 25 градусов. Толщина сетчатки оценивалась в 9 секторах решетки ETDRS (рисунок 7).



А – пример заключения, Б – кодировка секторов в исследовании

Рисунок 7 – Оценка толщины макулярной области по протоколу «Posterior Pole»

Режим сканирования «7 Lines» с модулем EDI включал 7 линейных В-сканов с расстоянием между ними 240 мкм в зоне сканирования 30 x 5 градусов. В связи с отсутствием возможности проведения автоматической оценки толщины хориоидеи, её измерение производилось в ручном режиме в центральном горизонтальном скане, проходящем через фовеолу. Для этого, в центре фовеальной ямки от границы комплекса ПЭС-мембрана Бруха проводили перпендикуляр до внутренней границы склеры (рисунок 8).

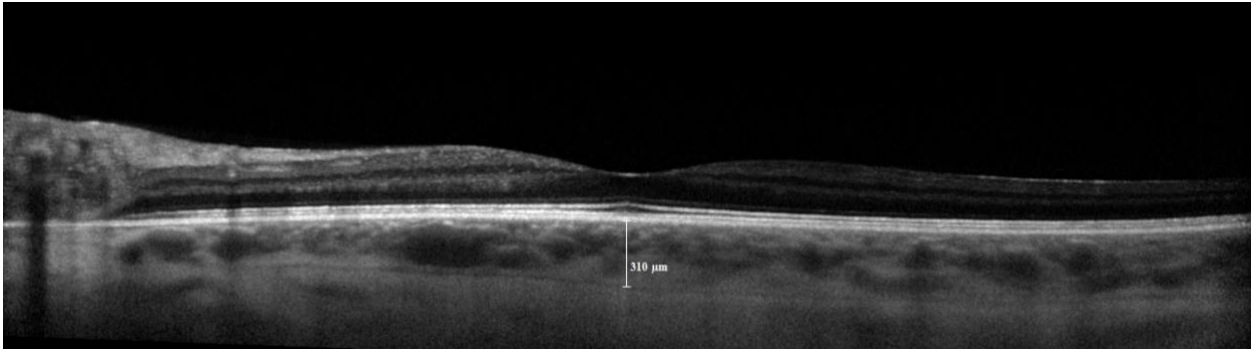


Рисунок 8 – Пример измерения толщины хориоидеи по данным ОКТ

Методы оценки местной гемодинамики включали выполнение ОКТ-А, офтальмосфигмографии, офтальмоплетизмографии и офтальмореографии.

ОКТ-А проводилась на приборе «Cirrus» (версия программного обеспечения 11.0.0.29946, Carl Zeiss Meditec), длина волны 840 нм, 68000 А-сканов в секунду. С помощью данного метода регистрировали количественные показатели кровотока ДЗН, макулярной зоны, а также оценивали размеры фовеальной аваскулярной зоны. В области ДЗН проводилась оценка перфузии РПК в 4 секторах: верхнем, назальном, нижнем, и темпоральном в области сканирования 4,5 x 4,5 мм (рисунок 9).

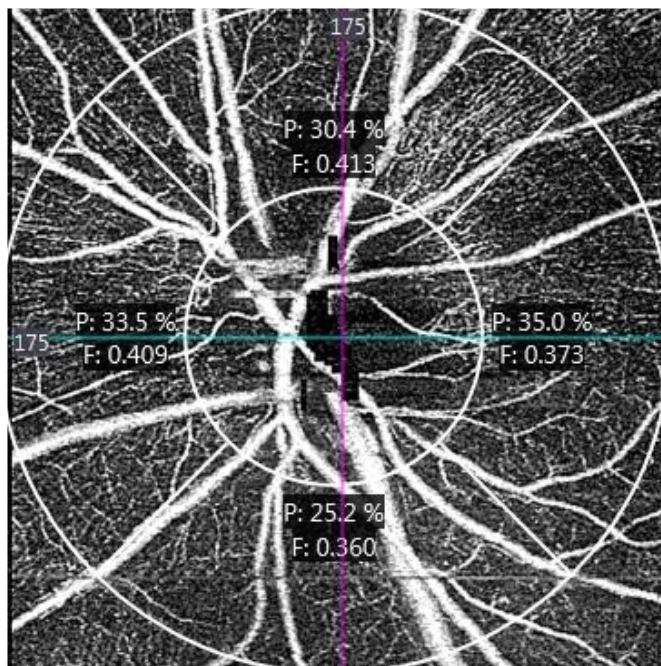
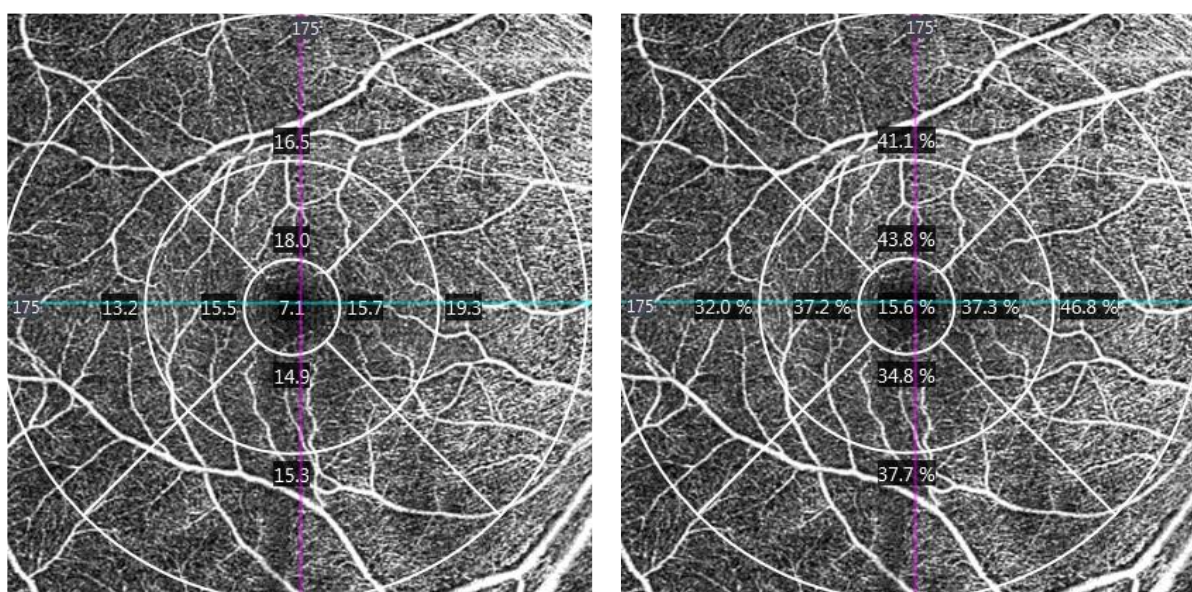


Рисунок 9 – Оценка перфузии РПК по данным ОКТ-А

Анализ показателей макулярной зоны выполняли в области сканирования 6 x 6 мм. Оценивались показатели сосудистой плотности и перфузии в 9 секторах поверхностного сосудистого сплетения, соответствующих макулярной карте ETDRS. В процессе сканирования макулярной области прибор автоматически анализировал площадь, периметр и окружность фовеальной аваскулярной зоны (рисунок 10).



А

Б

А – показатели плотности капилляров, Б – показатели перфузии капилляров

Рисунок 10 – Оценка показателей кровотока поверхностного капиллярного сплетения и аваскулярной зоны в макулярной области по данным ОКТ-А

Офтальмосфигмография позволяла провести измерение амплитуды глазоорбитального пульса (кровенаполнения сосудов глазного яблока и орбиты) посредством регистрации уровня ВГД. Для оценки использовался динамический контурный тонометр Pascal (Zieler OS AG).

С помощью метода офтальмоплетизмографии определялись изменения объёма переднего отрезка глаза в ходе сердечного цикла. Методика позволяла расчётным путём определять кровоток всего глазного яблока. Для её выполнения применяли офтальмоплетизмограф «ОП-А» (СКТБ ОП «Оптимед»). Оценивали

временные, амплитудные и объёмные показатели глазного кровотока, указанные в таблице 1 [13].

Таблица 1- Показатели офтальмоплетизмографии

Показатель	Значение
Время анакроты (А), сек	Время нарастания объёма глаза в течение 1 сердечного цикла
Время катакроты (К), сек	Время уменьшения объёма глаза в течение 1 сердечного цикла
Отношение времени анакроты ко времени катакроты (А/К)	-
Частота пульса, уд/мин	Глазной пульс
Амплитуда пульса объёма (А тах ср), мм <sup>3</sup>	Показатель отражает среднюю разницу между максимальным и минимальным объёмами переднего сегмента глазного яблока
Пульсовой объём кровотока всего глаза (ПОКа), мм <sup>3</sup>	Величина А тах ср в перерасчёте на площадь всего глазного яблока с учетом индивидуальной величины ПЗО глаза
Минутный объём кровотока (МОКа), мм <sup>3</sup>	Суммарная величина объемов крови, протекающих через системы цилиарных и ретинальных сосудов за 1 минуту
Пульсовая ёмкость переднего сегмента (ПОПС), мм <sup>3</sup>	Отражает динамику распределения крови в микроциркуляторном русле глаза с учётом пульсового притока и лёгкости размещения крови в микроциркуляторном ложе глаза
Пульсовая ёмкость глаза (ПОКv), мм <sup>3</sup>	ПОПС с учётом коэффициента перерасчёта изменения объема переднего сегмента глаза в объёмные изменения всего глаза
Минутная ёмкость кровотока (МОКv), мм <sup>3</sup>	ПОКv * частота пульса

Офтальмореография выполнялась для оценки изменения кровенаполнения сосудистой оболочки глазного яблока. При офтальмореографии регистрировали изменение импеданса тканей току высокой частоты, что позволяло сделать вывод о скорости и количестве протекающей по сосудам переднего отрезка глаза крови. Исследование выполнялось на реографе «МИЦАР-РЕО-201». Оценивалось значение реографического коэффициента по Янтчу, измеренного в промилле.

### 2.3 Методы оценки показателей системной гемодинамики

Для исключения СОАС пациентам выполняли респираторное мониторирование на приборе «SOMNOcheck micro cardio» (WEINMANN, Германия). Перед выполнением исследования регистрировались рост, масса и ИМТ пациента. Данная методика позволяла сделать вывод о наличии СОАС, а также оценить степень тяжести заболевания. 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). На основании полученных данных делался вывод о профиле систолического артериального давления (САД) и ДАД у конкретного пациента. Анализировались показатели средних значений дневного и ночного уровней САД и ДАД. Помимо этого, учитывали минимальные дневные и ночные значения ДАД. По результатам суточного мониторирования ЭКГ оценивалось наличие 4-х качественных признаков: синусового ритма, суправентрикулярных нарушений ритма, ишемии миокарда и удлинения интервала QT.

Для оценки наличия атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий выполняли ультразвуковое дуплексное сканирование. Исследование выполнялось на приборе Voluson 730 Pro (GE Healthcare, Австрия). При выполнении учитывались утолщение комплекса интима-медиа, наличие атеросклеротических бляшек, а также величина стеноза артерий.

С целью коррекции выявленных в процессе обследования заболеваний, являющихся системными факторами риска НАПИН, и подбора адекватной терапии пациентам назначались консультации врачей кардиологов-сомнологов ПСПбГМУ им. академика И.П. Павлова к.м.н. В.А. Ионина и к.м.н. Р.Д. Скворцовой.

Пациентам выполнялся расчёт сосудистого возраста и риска развития сердечно-сосудистых заболеваний в течение ближайших 10 лет, выраженного в процентах. К таким заболеваниям относятся инсульт, инфаркт миокарда (ИМ), болезни периферических сосудов и сердечная недостаточность. Для этого использовался калькулятор сосудистого возраста на основе мобильного приложения «Framingham Score Heart Age» (версия 1.0.24, Alpen mobile), разработанного с использованием данных когортного Фрамингемского исследования, продолжающегося с 1948 года. Калькулятор выполнял расчёты на основании возраста, пола, уровня САД, общего холестерина крови и липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), наличия СД, АГ и её терапии, никотиновой зависимости.

## 2.4 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.



## 2.5 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 (рисунок 11).

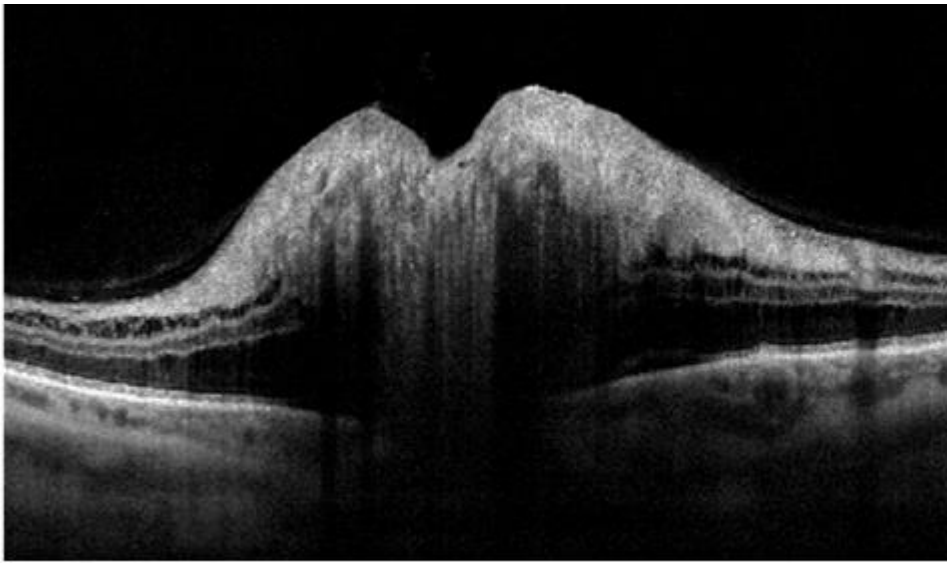


Рисунок 11 – ИРЖ в перипапиллярной зоне по данным ОКТ

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). Не всем пациентам выполнялась ОКТ ДЗН при поступлении в стационар, в связи с чем данная часть работы включала анализ данных 41 пациента.

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 триамциалона гидрохлорида.

Поскольку расширение диаметра ретинальных вен в острый период НАПИН связано с затруднением венозного оттока из-за отёка преламинарной части ЗН, этот критерий расценивался как маркер выраженности отёка ЗН, а его динамические изменения оценивались как ответ на проводимую терапию. Измерение диаметра артерий и вен сетчатки выполняли на оптических когерентных томограммах в ручном режиме. Оценка проводилась по 4 сосудистым аркадам на расстоянии 1,75 мм от центра ДЗН (рисунок 12).

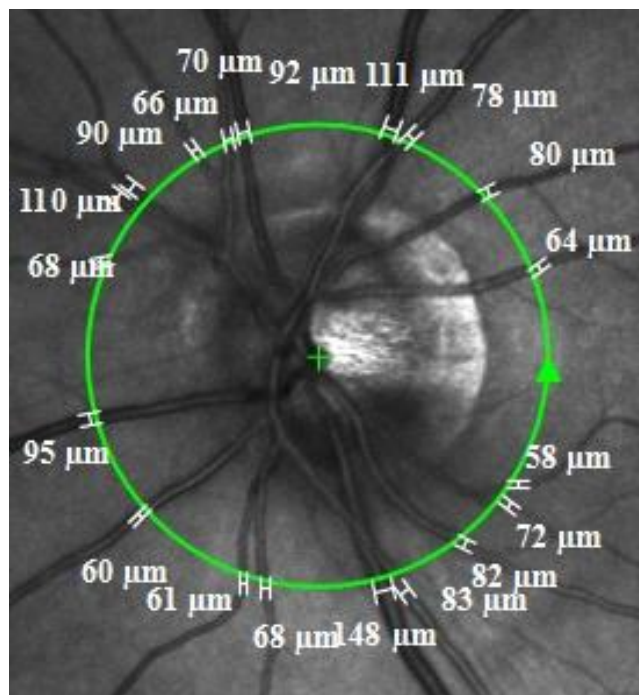


Рисунок 12 – Пример калибровки сосудов по данным ОКТ

## 2.6 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.

Статистическая обработка выполнена совместно с преподавателем курса биомедицинской статистики онлайн-платформы «MD.School» И.А. Лабетовым.

## ГЛАВА 3

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

#### 3.1 Морфофункциональные показатели исследуемых глаз

##### 3.1.1 Анатомические характеристики

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 этого показателя оказалось равно  $23,54 \pm 0,82$  мм. Полученные средние значения ПЗО характерны для глаз с гиперметропической рефракцией. Оценка толщины роговицы не показала статистически значимых различий между группами, значения составили  $560 \pm 37$  и  $549 \pm 33$  мкм ( $p = 0,079$ ).

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 ( $p < 0,001$ ).

##### 3.1.2 Динамика изменений структурных показателей по данным оптической когерентной томографии

При проведении ОКТ, которая выполнялась при выписке из стационара, через 1, 3, 6 и 12 месяцев оценивали динамику изменений показателей выстояния ДЗН в стекловидное тело, толщину СНВС в перипапиллярной зоне, а также

толщину сетчатки в макулярной области. 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 2.

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

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

Показатели СНВС в перипапиллярной зоне также отличались во всех секторах. Результаты представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Соотношение толщины СНВС в перипапиллярной зоне в семи секторах у пациентов 1 и 2 групп

Признак (мкм)	Группа 1	Группа 2	Значение вероятности
СНВС 1	$146 \pm 53$	$97 \pm 8$	$p < 0,001$
СНВС 2	$176 \pm 80$	$106 \pm 17$	$p < 0,001$
СНВС 3	$184 \pm 63$	$137 \pm 16$	$p < 0,001$
СНВС 4	$97 \pm 47$	$70 \pm 11$	$p = 0,002$
СНВС 5	$200 \pm 84$	$142 \pm 19$	$p < 0,001$
СНВС 6	$175 \pm 80$	$109 \pm 25$	$p < 0,001$
СНВС 7	$127 \pm 76$	$71 \pm 12$	$p < 0,001$

При оценке толщины макулярной области сетчатки были выявлены статистически значимые различия в 1 секторе – наружном назальном, который располагался ближе всего к ДЗН. Полученные результаты представлены в таблице 4.

По данным ОКТ сетчатки в режиме EDI толщина хориоидеи в фовеальной зоне составила  $259 \pm 72$  мкм в группе 1 и  $286 \pm 95$  мкм в группе 2 ( $p = 0,2$ ). Таким образом, абсолютное среднее значение данного показателя в 1 группе оказалось ниже, чем в группе 2.

Таблица 4 - Соотношение показателей толщины сетчатки в девяти секторах у пациентов 1 и 2 групп

Признак (мкм)	Группа 1	Группа 2	Значение вероятности
Толщина сетчатки 1	$278 \pm 23$	$282 \pm 18$	$p = 0,3$
Толщина сетчатки 2	$337 \pm 18$	$338 \pm 13$	$p = 0,8$
Толщина сетчатки 3	$338 \pm 22$	$339 \pm 13$	$p = 0,4$
Толщина сетчатки 4	$337 \pm 17$	$333 \pm 13$	$p = 0,3$
Толщина сетчатки 5	$326 \pm 16$	$327 \pm 14$	$p = 0,5$
Толщина сетчатки 6	$300 \pm 15$	$295 \pm 9$	$p = 0,2$
Толщина сетчатки 7	$329 \pm 40$	$309 \pm 12$	$p = 0,002$
Толщина сетчатки 8	$291 \pm 15$	$286 \pm 10$	$p = 0,071$
Толщина сетчатки 9	$284 \pm 13$	$281 \pm 11$	$p = 0,3$

Динамика показателей выстояния ДЗН, определённая в ходе различных визитов, представлена на рисунке 13. К третьему 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.

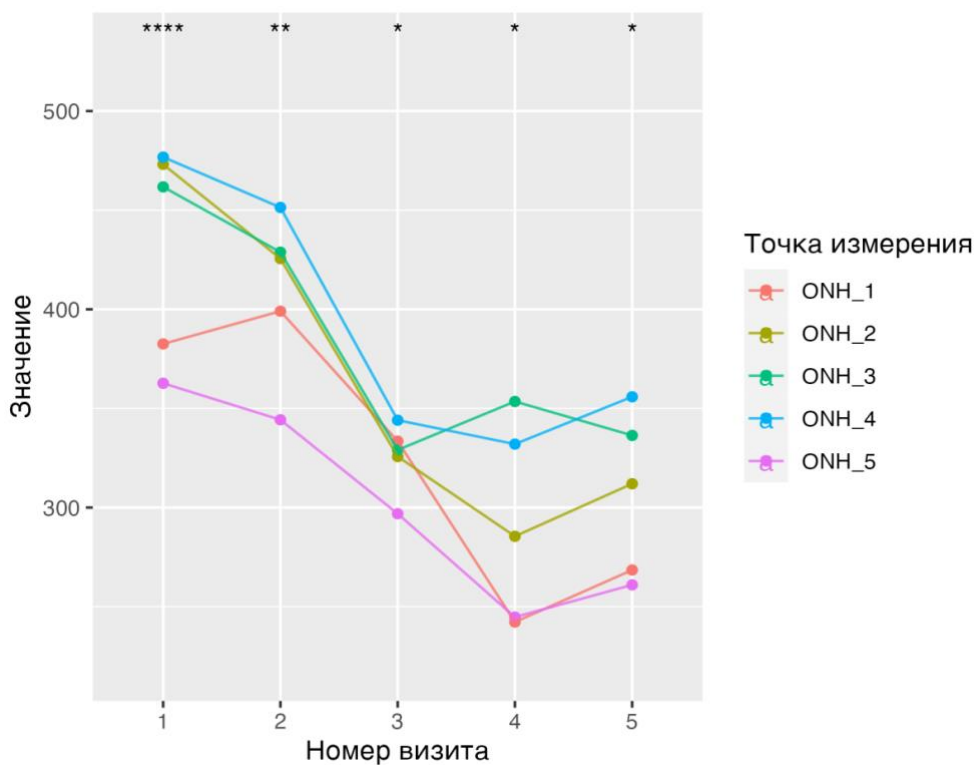


Рисунок 13 – Выстояние ДЗН у пациентов группы 1 в различные визиты

Аналогичная динамика наблюдалась при оценке толщины СНВС в перипапиллярной зоне (результаты представлены на рисунке 14).

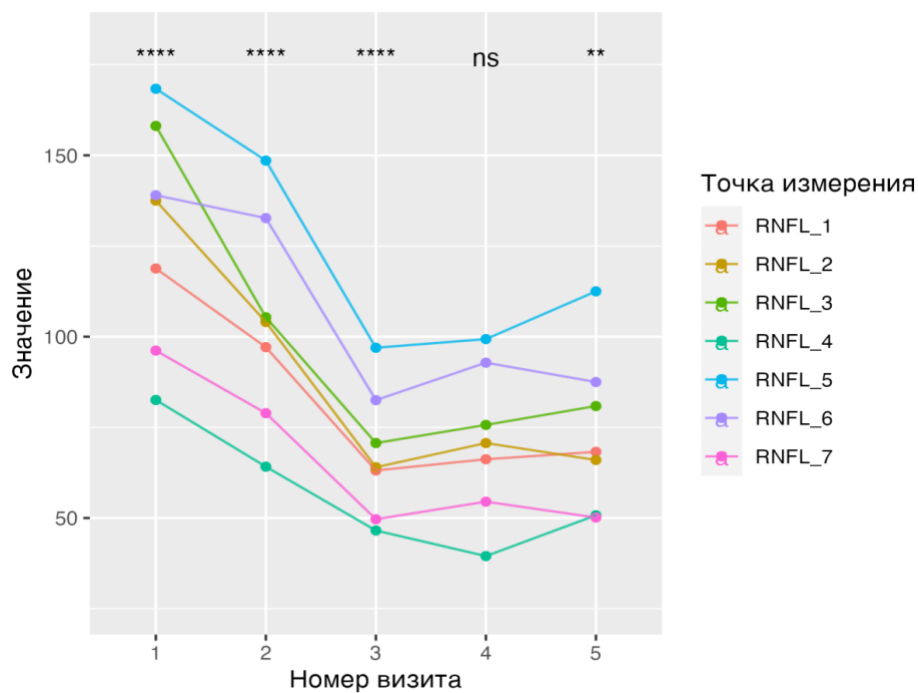


Рисунок 14 - Толщина СНВС в перипапиллярной зоне у пациентов группы 1 в различные визиты

В течение года у пациентов 1 группы наблюдалось постепенное уменьшение показателей толщины сетчатки во всех секторах. Данные представлены на рисунке 15.

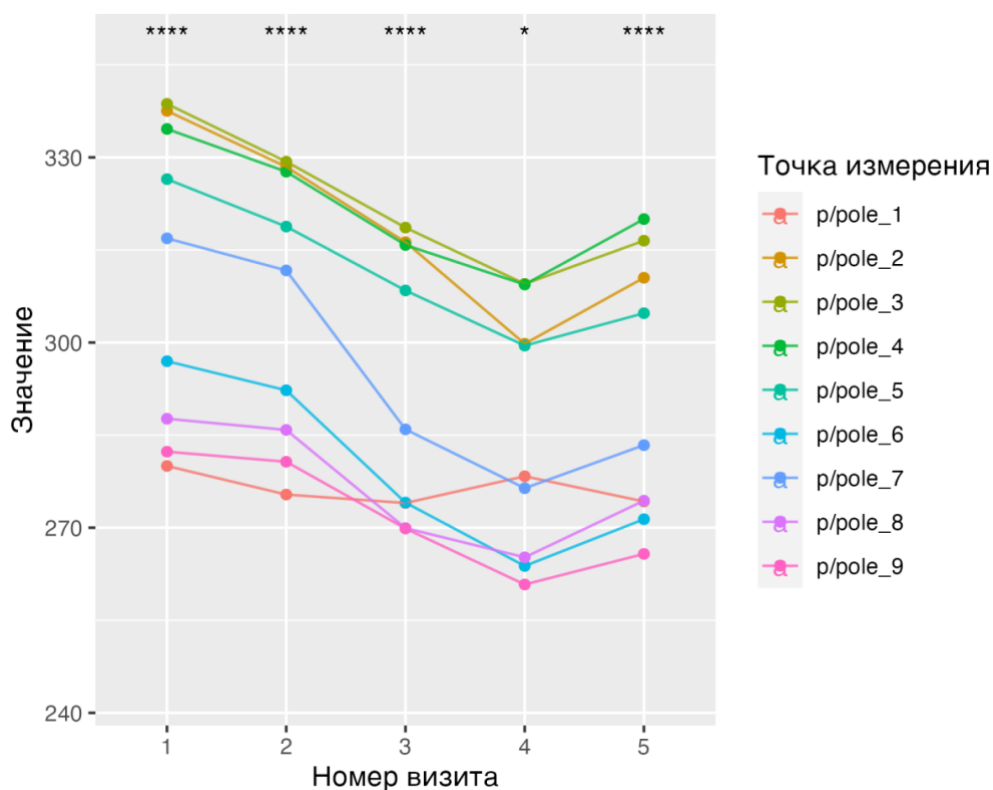


Рисунок 15 - Толщина сетчатки в макулярной области у пациентов группы 1 в различные визиты

### 3.1.3 Функциональные характеристики пациентов группы 1

За весь период наблюдения МКОЗ у пациентов группы 1 улучшилась на одну строчку. Динамика изменений в различные визиты представлена в таблице 5.

Таблица 5 – Динамика изменений МКОЗ у пациентов группы 1

Показатель	При выписке из стационара	Через 1 месяц	Через 3 месяца	Через 6 месяцев	Через 1 год	Значение вероятности
МКОЗ	0,56±0,36	0,54±0,3 9	0,65±0,4 2	0,37±0,3 1	0,69±0,2 8	p = 0,4



Статистически значимой прибавки зрительных функций по результатам компьютерной периметрии за весь период наблюдения, также получено не было. При этом, в течение года, наблюдалось увеличение абсолютных значений средней светочувствительности сетчатки во всех секторах.

Таблица 6 – Динамика изменений средней светочувствительности сетчатки по данным компьютерной периметрии

Средняя светочувствительность (MS), дБ	При выписке из стационара	Через 3 месяца	Через 1 год	Значение вероятности
MS общая	14 ± 7	15 ± 8	19 ± 8	p = 0,1
MS NS	16 ± 10	16 ± 9	20 ± 8	p = 0,6
MS TS	16 ± 9	16 ± 9	19 ± 7	p = 0,4
MS TI	13 ± 8	14 ± 9	21 ± 7	p = 0,064
MS NI	10 ± 7	12 ± 9	16 ± 10	p = 0,2

### 3.1.4 Взаимосвязь структурных и функциональных патологических изменений

Как известно, аксоны ганглиозных клеток макулярной области сетчатки составляют папилломакулярный пучок и входят в височную половину ДЗН. Исходя из этого, была оценена взаимосвязь повреждения СНВС в перипапиллярной зоне в височном квадранте вследствие НАПИН и качеством центрального зрения у пациентов. В период наблюдения, при котором сохранялся отёк ДЗН, достоверных корреляционных связей выявлено не было. Однако с момента полного разрешения отёка ДЗН и появления признаков частичной атрофии волокон зрительного нерва сосудистого генеза у пациентов группы 1 был получен ряд статистически достоверных прямых корреляций. Спустя 3 месяца от начала заболевания, определена умеренная прямая корреляционная связь между МКОЗ и толщиной СНВС в перипапиллярной зоне в височном секторе ( $r = 0,54$ ;  $p = 0,027$ ). На этапе 6 месяцев от начала наблюдения, выявлена сильная прямая корреляция между МКОЗ

и толщиной СНВС в перипапиллярной зоне в нижневисочном секторе ( $r = 0,91$ ;  $p = 0,011$ ). Важно отметить, что спустя 1 год от развития заболевания, сильная прямая корреляционная связь наблюдалась между МКОЗ и толщиной СНВС в перипапиллярной зоне в верхне-височном секторе ( $r = 0,7$ ;  $p = 0,054$ ). Зависимости МКОЗ от толщины СНВС в перипапиллярной зоне в других секторах за весь период наблюдения не определялось.

При этом, сохранение волокон папилломакулярного пучка при значительном повреждении СНВС в перипапиллярной зоне в других секторах позволяет обеспечивать высокую функцию центрального зрения. В качестве примера на рисунке 16 представлена оптическая когерентная томограмма на стадии частичной атрофии волокон зрительного нерва пациентки 65 лет, обратившейся для стационарного лечения на 3 сутки от начала заболевания с жалобами на резкое безболезненное снижение зрения левого глаза. Острота зрения левого глаза на момент выполнения ОКТ составила 0,7.

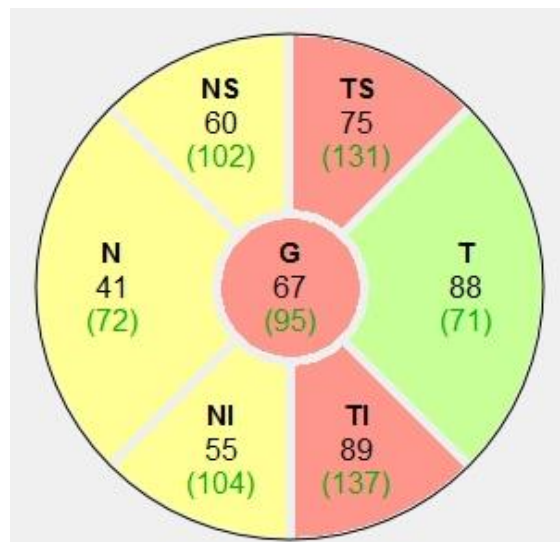


Рисунок 16 – Толщина СНВС в перипапиллярной зоне по данным ОКТ пациентки с сохранным папилломакулярным пучком

В случае развития обратной ситуации, при которой, несмотря на повреждение СНВС в перипапиллярной зоне в височной секторе, большое количество волокон в других секторах остается интактным, МКОЗ может значительно снижаться. В подтверждение этому на рисунке 17 приведены данные

ОКТ, выполненной в отдалённом периоде заболевания, пациентки 67 лет, обратившейся за помощью в офтальмологический стационар на 14 сутки от начала заболевания, с жалобами на резкое безболезненное снижение зрения левого глаза. Острота зрения левого глаза на момент выполнения ОКТ составила 0,05.

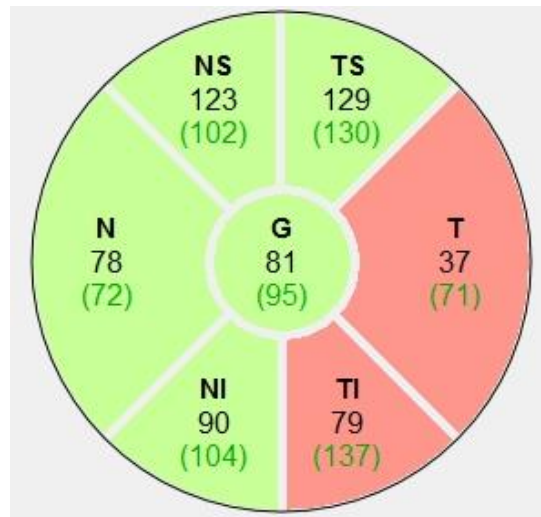
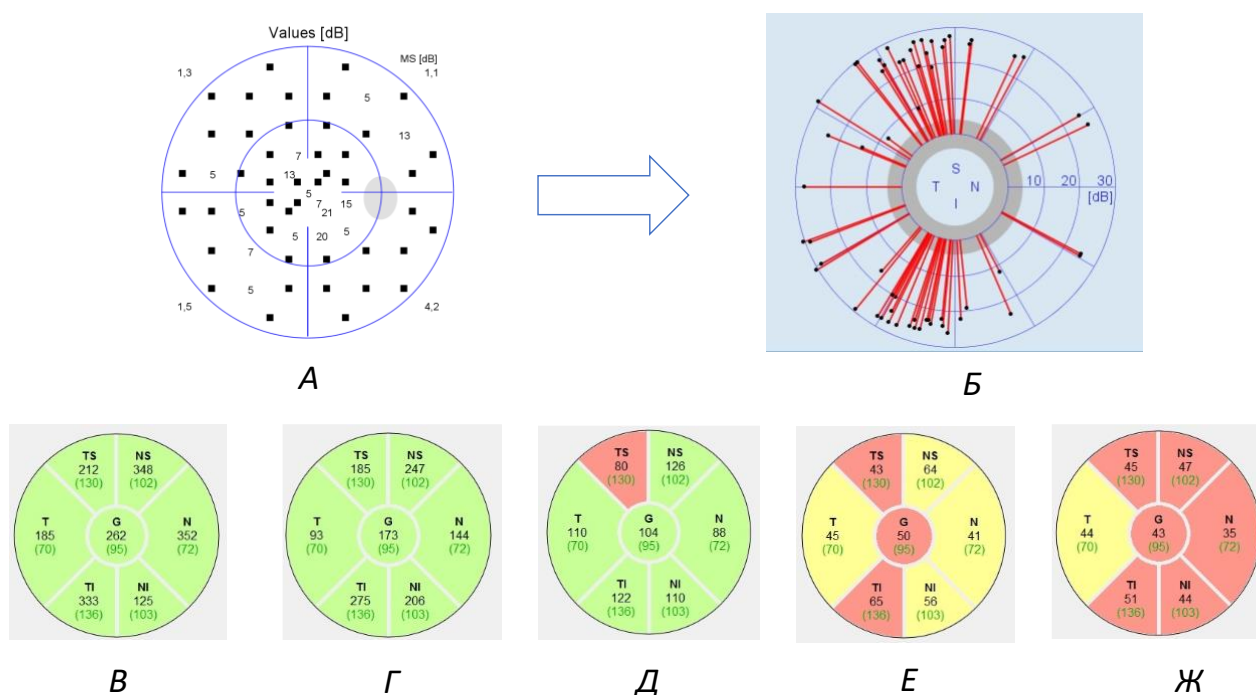


Рисунок 17 – Толщина СНВС в перипапиллярной зоне по данным ОКТ пациентки с повреждением папилломакулярного пучка

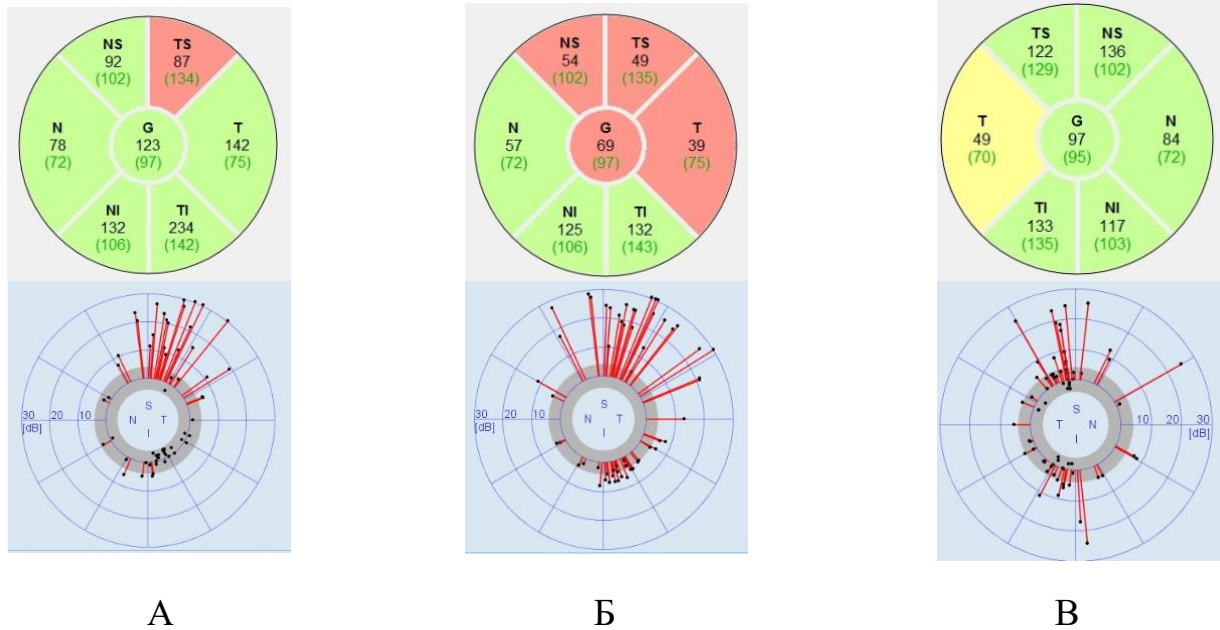
Для оценки взаимосвязи структурных и функциональных нарушений у пациентов группы 1 использовался полярный анализ результатов статической автоматизированной периметрии. Было установлено, что результаты компьютерной периметрии, выполненной при включении пациентов в исследование, позволяют с высокой точностью локализовать масштаб структурных повреждений ткани зрительного нерва. На рисунке 18 представлен пример применения полярного анализа. Очевидна высокая прогностическая ценность данного метода. Повреждение ткани зрительного нерва было чётко определено на момент выписки пациента из стационара, при этом сохранявшийся значительный отёк ДЗН не позволял выявить поврежденные волокна методом ОКТ. С развитием частичной атрофии волокон зрительного нерва аналогичное полярному анализу истончение СНВС в перипапиллярной зоне было выявлено по прошествии 6 месяцев от начала заболевания.



А – результат статической автоматизированной периметрии, Б – полярный анализ; оценка толщины СНВС в перипапиллярной зоне методом ОКТ: В – при выписке из стационара, Г – через 1 месяц, Д – через 3 месяца, Е – через 6 месяцев, Ж – через 1 год

Рисунок 18 – Соответствие структурных изменений ДЗН, определенных с помощью полярного анализа и ОКТ

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 СНВС в перипапиллярной зоне, однако наблюдалось неполное соответствие по некоторым секторам. Лишь в 2,5% случаев результаты полярного анализа не соответствовали структурному дефекту, выявленному методом ОКТ в отдаленном периоде заболевания (рисунок 19).



А – полное соответствие, Б – неполное соответствие, В – несоответствие

Рисунок 19 – Точность полярного анализа в определении структурных нарушений

Говоря о других морфофункциональных связях, в нашем исследовании были выявлены умеренные прямые корреляционные связи в остром периоде заболевания между МКОЗ и показателями перфузии РПК по данным ОКТ-А: в верхнем ( $r = 0,48$ ;  $p = 0,002$ ) и нижнем ( $r = 0,46$ ;  $p = 0,003$ ) секторах, а также между средним показателем перфузии ( $r = 0,48$ ;  $p = 0,001$ ).

### 3.2 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, фибрилляция предсердий, сахарный диабет, ОНМК в анамнезе, онкологические заболевания, курение. В основной группе чаще встречались дислипидемия, гипотиреоз, инфаркт миокарда в анамнезе. 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 и АГ. 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. Результаты встречаемости этих факторов риска приведены в таблице 7.

Таблица 7 – Встречаемость системных факторов риска НАПИН в группах 1 и 2

Признак	Группа 1	Группа 2	Значение вероятности
<b>СОАС</b>			p = 0,039
есть	14 (52%)	34 (76%)	
нет	13 (48%)	11 (24%)	
<b>ИБС</b>			p = 0,3
есть	19 (37%)	14 (26%)	
нет	33 (63%)	39 (74%)	
<b>Инфаркт миокарда</b>			p = 0,013
есть	6 (12%)	0 (0%)	
нет	46 (88%)	53 (100%)	
<b>Артериальная гипертензия</b>			p = 0,001
есть	43 (83%)	53 (100%)	
нет	9 (18%)	0 (0%)	
<b>Сахарный диабет</b>			p = 0,6
есть	15 (29%)	13 (25%)	
нет	37 (71%)	40 (75%)	
<b>Фибрилляция предсердий</b>			p = 0,3
есть	7 (13%)	11 (21%)	
нет	45 (87%)	42 (79%)	
<b>ОНМК в анамнезе</b>			p = 0,09
есть	7 (13%)	2 (4%)	
нет	45 (87%)	51 (96%)	
<b>Онкология</b>			p = 0,2
есть	4 (8%)	1 (2%)	
нет	48 (92%)	52 (98%)	
<b>Гипотиреоз</b>			p = 0,05
есть	8 (15%)	2 (4%)	
нет	44 (85%)	51 (96%)	
<b>Дислипидемия</b>			p < 0,001
есть	42 (81%)	20 (38%)	
нет	10 (20%)	33 (62%)	
<b>Курение</b>			p = 0,6
есть	16 (31%)	18 (34%)	
нет	36 (69%)	35 (66%)	

Между группами были выявлены статистически значимые различия в показателях роста и массы тела пациентов. Среднее значение роста в группах 1 и 2 составили  $166 \pm 10$  и  $172 \pm 9$  см, соответственно ( $p = 0,036$ ). Среднее значение массы тела в группе 1 оказалось равно  $81 \pm 20$ , а в группе 2 –  $94 \pm 23$  кг ( $p = 0,014$ ). Несмотря на это, статистически значимых различий между группами по показателю ИМТ выявлено не было –  $29 \pm 6$  в группе 1 и  $32 \pm 6$  кг/м<sup>2</sup> группе 2 ( $p = 0,066$ ).

### 3.3 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.

Средние значения ВГД в ходе проведения офтальмосфигмографии составили  $15,13 \pm 2,2$  и  $15,99 \pm 2,45$  мм рт. ст. в группе 1 и 2, соответственно ( $p = 0,08$ ). Показатель амплитуды глазного пульса оказался равен  $2,21 \pm 0,96$  в группе 1 и  $2,38 \pm 1,12$  мкл в группе 2 ( $p = 0,4$ ).

Проведение офтальмоплетизмографии позволило проанализировать временные, амплитудные и площадные показатели во всех отделах сосудистой оболочки глаза. Полученные результаты представлены в таблице 8.

Средние значения коэффициента Янтча по данным офтальмореографии укладывались в пределы нормальных значений и составили  $1,54 \pm 0,7$  в группе 1 и  $1,50 \pm 0,56$  ‰ в группе 2 ( $p = 0,9$ ).

Таблица 8 - Результаты офтальмоплетизмографии

Показатель	Группа 1	Группа 2	Разница	95% ДИ	Значение вероятности
Время анакроты (А), с	0,29 ± 0,06	0,29 ± 0,08	0	-0,03, 0,02	p = 0,7
Время катакроты(К), с	0,64 ± 0,12	0,66 ± 0,11	-0,02	-0,06, 0,03	p = 0,5
Отношение времени анакроты ко времени катакроты (А/К)	0,45 ± 0,09	0,45 ± 0,11	0,01	-0,03, 0,05	p = 0,7
Частота пульса, уд/мин	67 ± 12	65 ± 12	1,7	-3,4, 6,8	p = 0,5
Амплитуда пульса объема (А тах ср), мм <sup>3</sup>	1,41 ± 0,55	1,29 ± 0,54	0,12	-0,11, 0,35	p = 0,3
Пульсовой объем кровотока всего глаза (ПОКа), мм <sup>3</sup>	13,8 ± 5,2	13,1 ± 5,2	0,78	-1,4, 3,0	p = 0,5
Минутный объем кровотока (МОКа), мм <sup>3</sup>	896 ± 339	801 ± 265	95	-35, 225	p = 0,15
Пульсовая емкость переднего сегмента (ПОПС), мм <sup>3</sup>	0,84 ± 0,44	0,82 ± 0,45	0,02	-0,17, 0,21	p = 0,9
Пульсовая емкость глаза (ПОКv), мм <sup>3</sup>	8,2 ± 4,2	8,3 ± 4,5	-0,07	-1,9, 1,8	p > 0,9
Минутная емкость кровотока (МОКv), мм <sup>3</sup>	516 ± 216	496 ± 219	20	-72, 112	p = 0,7

Оценка РПК методом ОКТ-А позволила выявить статистически значимые различия между группами во всех секторах. Результаты исследования глаз данным



методом представлены в таблице 9. При оценке показателей сосудистой плотности и перфузии в поверхностном капиллярном сплетении макулярной области, а также при сравнении периметра, окружности и площади аваскулярной зоны статистически значимые различия между группами не определялись.

Таблица 9 – Сравнительная оценка показателей перфузии в РПК по данным ОКТ-ангиографии

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

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

При выполнении дуплексного сканирования БЦА в группе 1 значимо чаще (p < 0,001) – в 70% случаев определялось утолщение КИМ во ВСА 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 ± 15, в группе 1 – 7 ± 18 % (p = 0,006). Других различий между группами по результатам дуплексного сканирования БЦА выявлено не было. Полученные показатели являются гемодинамически незначимыми, и самостоятельно не могут приводить к развитию заболевания. Однако их можно расценивать как клинические проявления дислипидемии, влияющие на локальную ауторегуляцию кровотока,

способные создавать патологический фон, усиливая действия других местных и системных факторов риска НАПИИ.

### 3.4 Особенности системной гемодинамики

При проведении суточного мониторирования АД между группами был выявлен ряд различий в показателях 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 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 таком ДАД ПДГ снижается вдвое, при условии нормального уровня офтальмотонуса. В случае повышения ВГД ПДГ окажется ещё ниже.

Таким образом, результаты, полученные в ходе проведения суточного мониторирования АД, не только не противоречат теории патогенеза, предложенной Nayreh (центральным звеном патогенеза которой является падение ПДГ), но и находят ей дополнительное подтверждение.

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. Очевидно, что удлинение QT может возникать вследствие многих факторов, таких как: наследственные особенности, различные дисэлектролитемии, ишемия миокарда. Но следует отметить в контексте острой ишемии зрительного нерва, что данный феномен

также описан при остром повреждении ЦНС (т.н. «церебро-кардиальный синдром») [14].

Проведение респираторного мониторинга 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. 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. Другие результаты респираторного мониторинга представлены в таблице 10.

Таблица 10 – Сравнительная оценка показателей респираторного мониторинга

Признак	Группа 1	Группа 2	Значение вероятности
Средняя продолжительность апноэ, с	$17 \pm 7$	$18 \pm 8$	$p = 0,7$
Максимальная продолжительность апноэ, с	$32 \pm 18$	$43 \pm 29$	$p = 0,2$
Индекс десатурации, /ч	$5,3 \pm 5,8$	$7,1 \pm 7,8$	$p = 0,3$
Время, в течение которого сатурация кислородом крови была ниже 90%, мин	$8 \pm 16$	$13 \pm 26$	$p = 0,084$
Минимальная сатурация кислородом крови, %	$82,6 \pm 7,3$	$81,5 \pm 5,2$	$p = 0,3$
Степень тяжести СОАС, %			
Лёгкая	43	38	$p = 0,5$
Средняя	50	38	
Тяжёлая	7	24	

### 3.5 Лабораторные показатели

В клиническом анализе крови были выявлены статистически значимые различия между группами в показателе среднего значения уровня гемоглобина –  $139 \pm 14$  в группе 1 и  $145 \pm 15$  г/л в группе 2 ( $p = 0,032$ ). Тем не менее, значения укладывались в референсные границы. Уровень эритроцитов статистически не различался между группами и также соответствовал нормальным значениям ( $p = 0,4$ ).

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 ( $p = 0,7$ ). Средние значения уровня креатинина составили  $82 \pm 19$  в группе 1 и  $85 \pm 19$  ммоль/л в группе 2 ( $p = 0,5$ ).

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 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 ( $p = 0,4$ ).

Среднее значение СРБ в группе 1 оказалось статистически значимо ниже в группе 1. Оно составило  $0,8 \pm 1,8$  в группе 1, в группе 2 оказалось равным  $6,2 \pm 12,5$  мг/л ( $p < 0,001$ ). Уровень СОЭ между группами статистически не различался ( $p = 0,4$ ).

При оценке гематологических показателей, влияющих на свёртывающую систему крови был получен ряд статистически значимых различий. Значения коагулограммы приведены в таблице 11. 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 11 – Сравнительная оценка показателей коагулограммы

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

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

Концепция сосудистого возраста была создана в качестве инструмента, позволяющего врачу точнее определять сердечно-сосудистые риски у конкретного пациента. Сосудистый возраст – это хронологический возраст «идеального» пациента с таким же уровнем сердечно-сосудистого риска, как и у обследуемого, но при отсутствии у него модифицируемых факторов риска [13]. Указание о необходимости расчёта сосудистого возраста для лучшего контроля модифицируемых факторов риска внесено в рекомендации Европейского Общества Кардиологов по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний [52]. В основе концепции сосудистого возраста лежит теория раннего сосудистого старения, представляющего собой генерализованный процесс раннего развития структурных изменений крупных артерий, затрагивающий все слои артериальной стенки у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском [112].

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 –  $62 \pm 13$ ; p = 0,006). В группе 2 сосудистый возраст оказался равен  $68 \pm 19$  лет (паспортный возраст –  $61 \pm 11$ ; 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 ( $p = 0,4$ ).

### 3.7 Результаты местной глюкокортикостероидной терапии

#### 3.7.1 Результаты лечения пациентов с НАПИН при наличии и отсутствии интравитреальной жидкости

Сформированные группы были однородными по полу, возрасту, МКОЗ и внутриглазному давлению. Однако при сравнении давности заболевания между группами были выявлены статистически значимые различия. 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 ( $p = 0,015$ ) (таблица 12).

Таблица 12 - Характеристика групп при поступлении в стационар

Признак	Группа 1	Группа 2	Значение вероятности
Пол			
Мужчины	14 (61%)	9 (50%)	$p = 0,5$
Женщины	9 (39%)	9 (50%)	
Возраст	$64 \pm 13$	$62 \pm 11$	$p = 0,5$
МКОЗ	$0,38 \pm 0,38$ (0,01-1,00)	$0,38 \pm 0,28$ (0,02-0,80)	$p > 0,9$
ВГД	$17,9 \pm 3,3$ (10,0-23,0)	$16,2 \pm 3,9$ (10,0-24,0)	$p = 0,2$
Сроки обращения	$7,3 \pm 4,8$ (1-18)	$12,9 \pm 6,9$ (1-21)	$p = 0,015$

Примечание: здесь и в таблицах 13–16: группа 1 — наличие интравитреальной перипапиллярной жидкости; группа 2 — отсутствие интравитреальной перипапиллярной жидкости

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  $169 \pm 52$  мкм против  $127 \pm 48$  ( $p = 0,024$ ). 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.

Диаметр вен, при выписке из стационара и спустя 1 месяц, между группами значимо не различался. Через 1 месяц различий в диаметре артерий не было выявлено ни в одной из сосудистых аркад (таблицы 13, 14). При этом отслеживались четкие корреляционные связи между высотой выстояния ЗН и калибром сосудов сетчатки (рисунки 20, 21). Диаметр вен имел высокую прямую корреляцию с величиной отёка ДЗН (разрешение отёка ДЗН сопровождалось уменьшением диаметра вен). Калибр артерий, в свою очередь, имел высокую обратную корреляцию с величиной отёка ДЗН (разрешение отёка ДЗН сопровождалось увеличением диаметра артерий).

Таблица 13 – Диаметр артерий и вен при выписке из стационара, мкм

Показатель	Группа 1	Группа 2	Значение вероятности
------------	----------	----------	----------------------

A TS	126 (96, 190)	144 (100, 181)	p = 0,9
A NS	146 (90, 161)	154 (111, 228)	p = 0,3
A NI	98 (77, 138)	132 (82, 172)	p = 0,5
A TI	156 (120, 197)	107 (92, 138)	p = 0,031
A общий	514 (436, 616)	557 (460, 585)	p = 0,6
V TS	154 (138, 180)	141 (136, 177)	p = 0,8
V NS	149 (118, 180)	189 (116, 214)	p = 0,6
V NI	158 (104, 226)	112 (90, 173)	p = 0,3
V TI	156 (125, 172)	145 (134, 154)	p = 0,6
V общий	627 (580, 672)	603 (572, 655)	p = 0,7

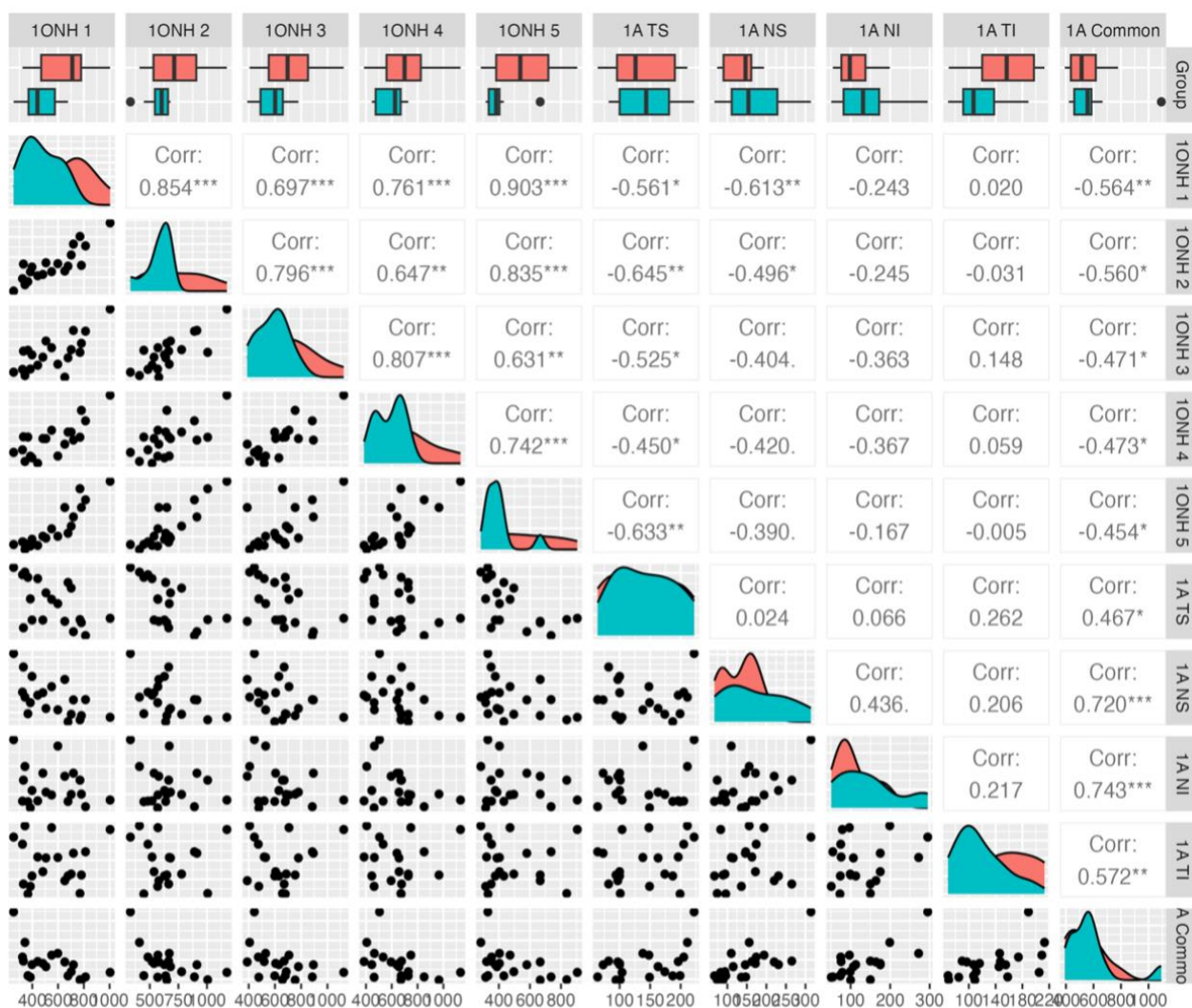
Примечания: А — диаметр артерии, мкм; V — диаметр вены, мкм; N — носовой, T — височный, S — верхний, I — нижний. В скобках приведены минимальные и максимальные значения показателей

Таблица 14 – Диаметр артерий и вен через 1 месяц, мкм

Показатель	Группа 1	Группа 2	Значение вероятности
A TS	121 (102, 180)	138 (110, 150)	p = 0,9
A NS	119 (73, 168)	132 (100, 179)	p = 0,5
A NI	80 (65, 146)	94 (72, 142)	p = 0,7
A TI	149 (141, 159)	104 (91, 128)	p = 0,12
A общий	486 (408, 594)	480 (458, 584)	p = 0,8
V TS	138 (126, 145)	126 (107, 150)	p = 0,5
V NS	125 (102, 190)	154 (107, 180)	p = 0,9
V NI	124 (95, 199)	102 (80, 139)	p = 0,2
V TI	124 (116, 143)	136 (112, 150)	p = 0,8
V общий	566 (504, 648)	525 (506, 561)	p = 0,5

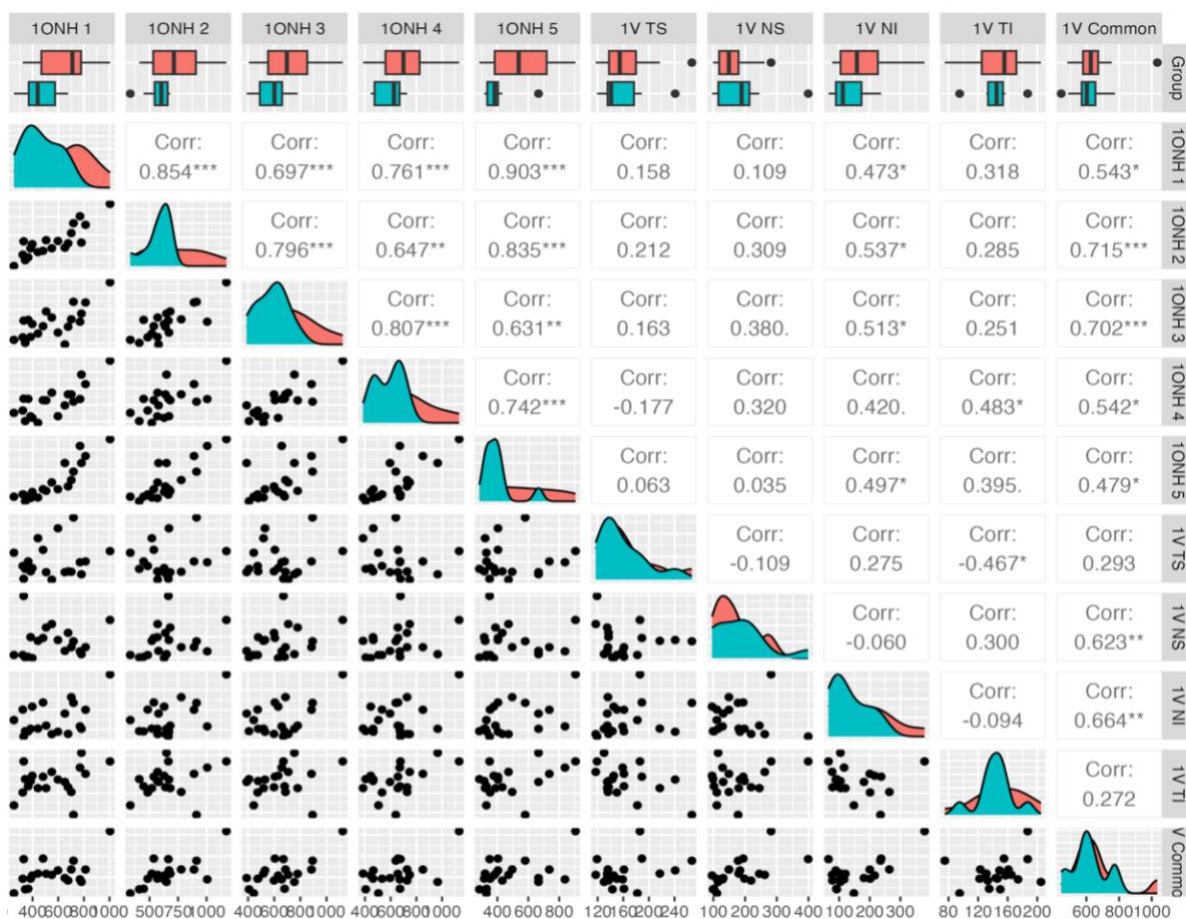
Примечания: обозначения см. таблицу 13





Group — группа пациентов (красный — группа 1, зелёный — группа 2); A — диаметр артерии, мкм; N — носовой, T — височный, S — верхний, I — нижний, Common — общий диаметр сосудов во всех сосудистых аркадах; высота диска зрительного нерва, мкм: ONH 1 — в центральном секторе, ONH 2 — в верхнем секторе, ONH 3 — в носовом секторе, ONH 4 — в нижнем секторе, ONH 5 — в височном секторе

Рисунок 20 – Корреляционные связи между высотой выступа зрительного нерва и диаметром артерий



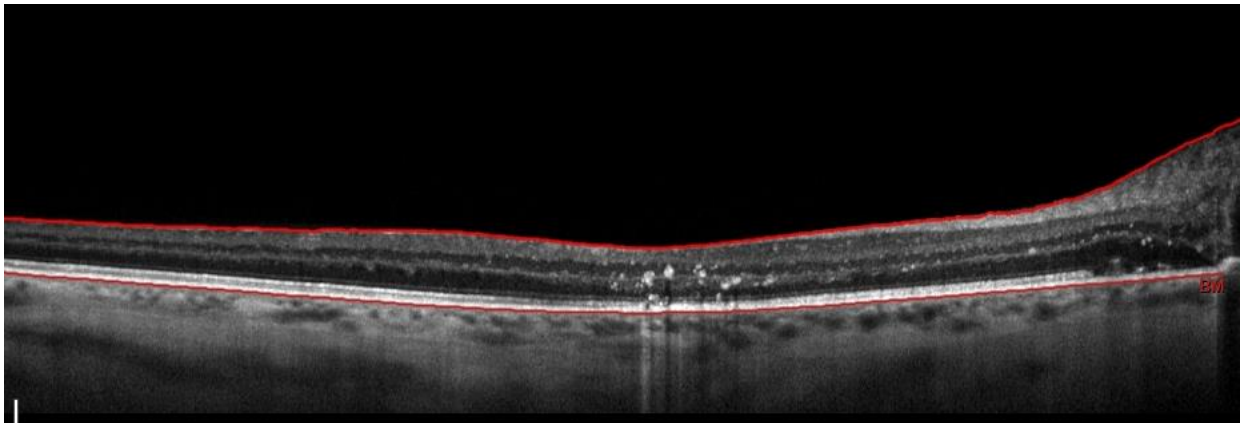
Group — группа пациентов (красный — группа 1, зелёный — группа 2); V — диаметр вены, мкм; N — носовой, T — височный, S — верхний, I — нижний, Common — общий диаметр сосудов во всех сосудистых аркадах; высота ДЗН, мкм: ONH 1 — в центральном секторе, ONH 2 — в верхнем секторе, ONH 3 — в носовом секторе, ONH 4 — в нижнем секторе, ONH 5 — в височном секторе

Рисунок 21 – Корреляционные связи между высотой выстояния зрительного нерва и диаметром вен

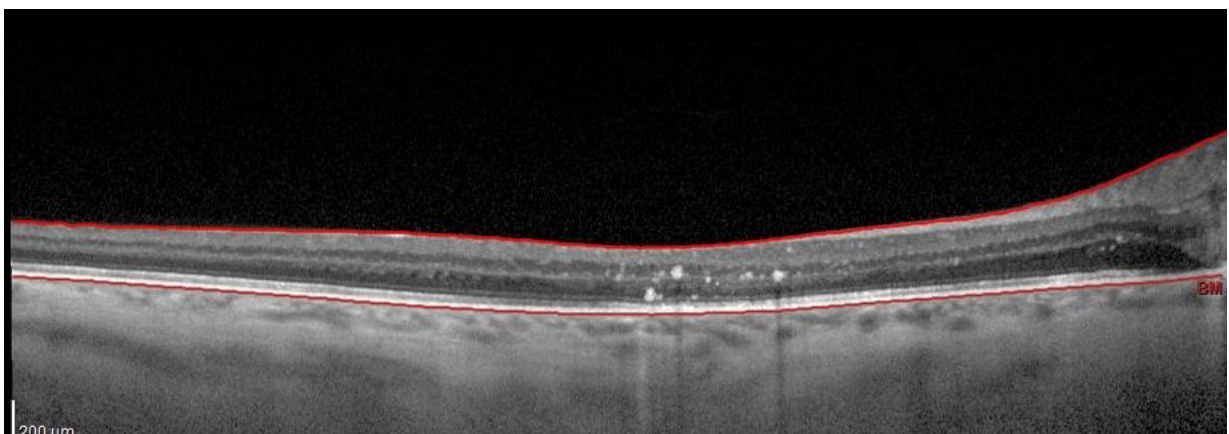
Несмотря на то, что состояние пациентов группы 1 было более тяжёлым и им проводилась усиленная местная терапия ГКС, с дополнительным введением в субтеноново пространство, через месяц наблюдения основные параметры, характеризующие зрительные функции (МКОЗ и параметры светочувствительности сетчатки) у 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  $16 \pm 8$  дБ против  $16 \pm 10$  дБ ( $p = 0,8$ ).

При оценке структурной ОКТ макулярной области не выявлено значимых изменений в обеих группах. Не отмечалось наличия ни ИРЖ, ни СРЖ. При этом в перипапиллярных отделах у пациентов группы 1 определялась значимое количество ИРЖ, которая в ряде случаев занимала большую площадь. Максимальная длительность наличия ИРЖ не превышала 18 суток.

Кроме этого, у большинства пациентов первой группы выявлялось большое количество гиперрефлективных интратретинальных точек, являющихся неспецифическим признаком как ишемии, так и воспаления. Данный симптом наблюдается при ряде заболеваний, таких как диабетическая ретинопатия с диабетическим макулярным отеком, окклюзии вен сетчатки и другие. Эти изменения сохранялись весь период наблюдения за пациентами (рисунок 22).



А - при выписке из стационара



Б - через 3 месяца

Рисунок 22 - Гиперрефлективные интратретинальные точки по данным ОКТ

### 3.7.2 Результаты лечения пациентов с различной давностью неартериитной передней ишемической нейрооптикопатии

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 15). В указанные сроки толщина СНВС у этих пациентов также была значимо больше (таблица 16).

Спустя 3 месяца разница в значениях МКОЗ (табл. 15, рис. 23) и толщине СНВС полностью нивелировалась (таблица 16, рисунок 24). По другим параметрам, в том числе по светочувствительности сетчатки ( $16 \pm 8$ ,  $13 \pm 8$ , и  $16 \pm 10$  соответственно,  $p = 0,8$ ) значимых различий между исследуемыми группами не наблюдалось.

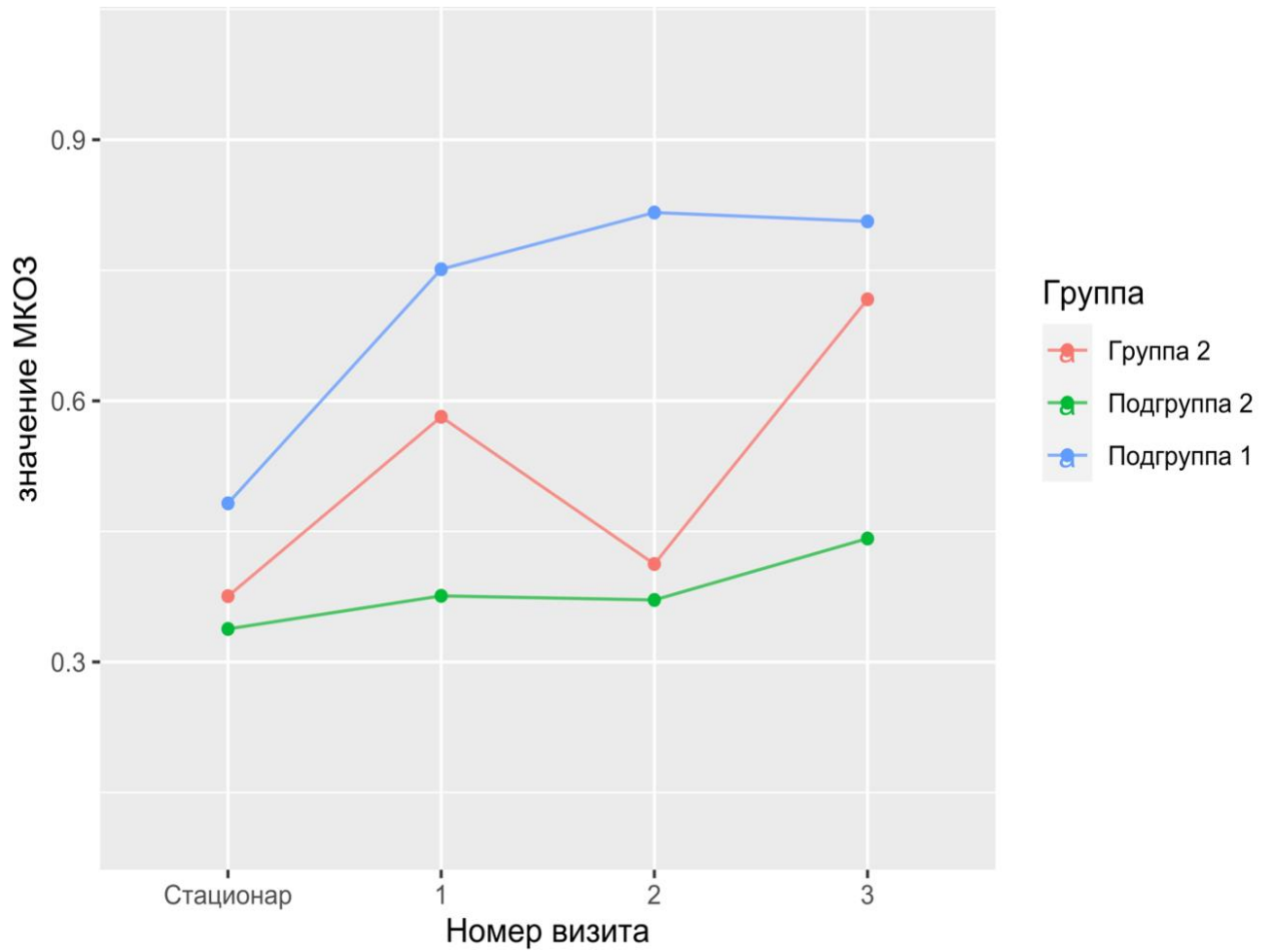
Таблица 15 – Динамика изменения МКОЗ у пациентов в разные сроки

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

Таблица 16 - динамика изменений толщины СНВС в перипапиллярной зоне по данным ОКТ в различные сроки, мкм

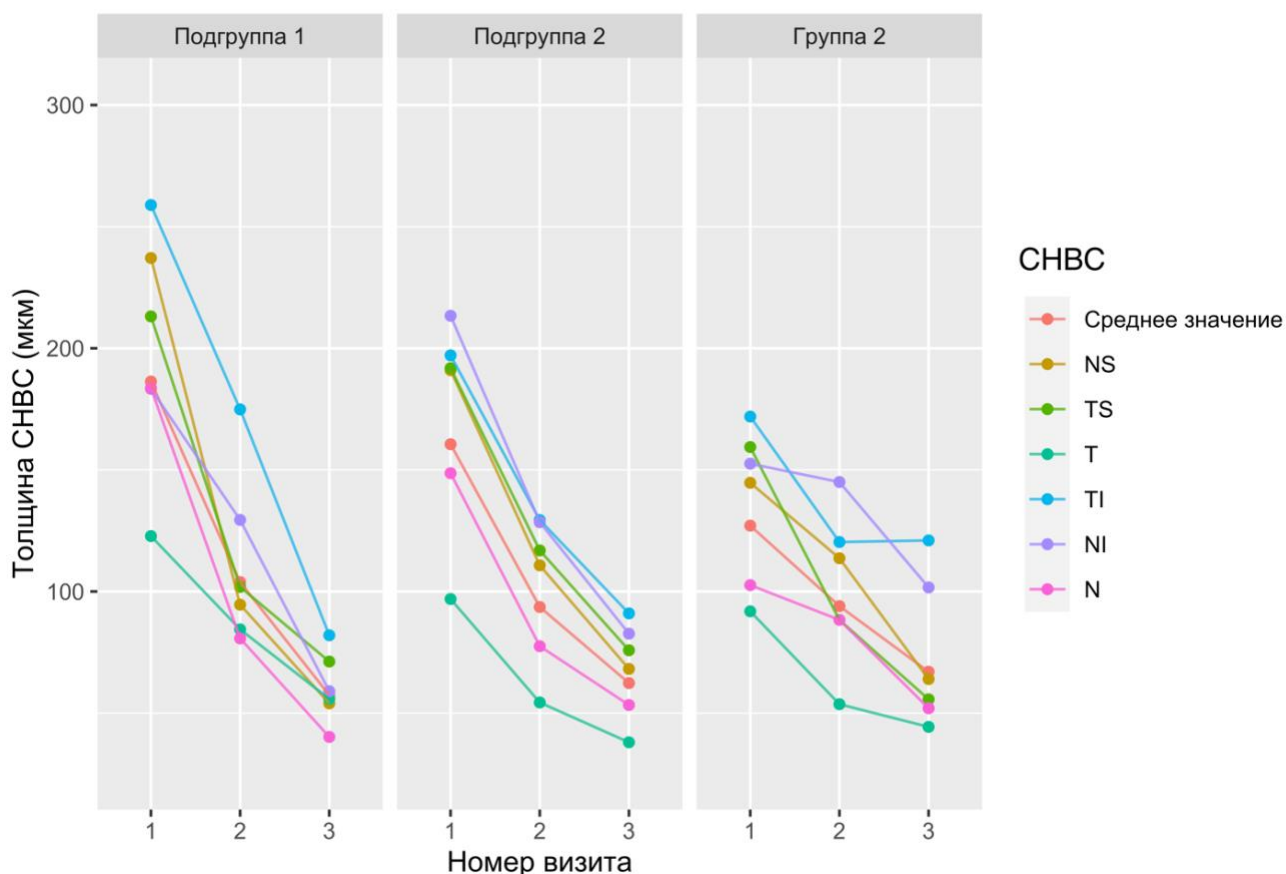
Показатель	Группа 1		Группа 2	Значение вероятности
	подгруппа 1	подгруппа 2		
При выписке из стационара	186 ± 57	161 ± 46	127 ± 48	0,032
NS	237 ± 97	191 ± 66	145 ± 73	0,034
TS	213 ± 57	192 ± 63	159 ± 59	0,12
T	123 ± 56	97 ± 40	92 ± 46	0,3
TI	259 ± 74	197 ± 75	172 ± 58	0,022
NI	183 ± 61	213 ± 90	153 ± 77	0,2
N	184 ± 103	149 ± 73	103 ± 53	0,058
Через 1 мес.	104 ± 53	94 ± 36	94 ± 10	0,9
NS	95 ± 33	111 ± 61	114 ± 33	0,8
TS	102 ± 30	117 ± 39	88 ± 11	0,4
T	84 ± 62	54 ± 18	54 ± 5	0,3
TI	175 ± 92	129 ± 73	120 ± 48	0,5
NI	129 ± 82	128 ± 62	145 ± 21	>0,9
N	81 ± 46	78 ± 32	88 ± 3	>0,9
Через 3 мес.	57 ± 16	62 ± 19	67 ± 21	0,8
NS	54 ± 15	68 ± 30	64 ± 25	0,6
TS	71 ± 21	76 ± 40	56 ± 16	0,6
T	56 ± 34	38 ± 8	44 ± 13	0,4
TI	82 ± 28	91 ± 45	121 ± 45	0,4
NI	59 ± 15	83 ± 28	102 ± 26	0,079
N	40 ± 19	53 ± 20	52 ± 32	0,6

Примечание: NS — верхне-носовой сектор, TS — верхне-височный сектор, T — височный сектор, TI — ниже-височный сектор, NI — ниже-носовой сектор, N — назальный сектор



Стационар — данные при поступлении в стационар, визит 1 — при выписке из стационара, визит 2 — через 1 месяц, визит 3 — через 3 месяца

Рисунок 23 - Динамика изменения МКОЗ у пациентов подгрупп 1 и 2 и пациентов группы 2



NS — верхне-носовой сектор, TS — верхне-височный сектор, T — височный сектор, TI — нижне-височный сектор, NI — нижне-носовой сектор, N — назальный сектор

визит 1 — при выписке из стационара, визит 2 — через 1 месяц, визит 3 — через 3 месяца

Рисунок 24 - Динамика изменения толщины СНВС по данным ОКТ в различные визиты

### 3.8 Оценка терапии системных факторов риска

Был проведен анализ принимаемых препаратов на момент возникновения заболевания у пациентов группы 1 и при включении в исследование у пациентов группы 2. 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.



## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сердечно-сосудистые заболевания остаются ведущей причиной инвалидности и смертности во всём мире. По данным ВОЗ, ежегодно они уносят жизни 17,9 млн. человек, что составляет 31% от общего количества умерших, это число продолжает расти [11].

НАПИН – это острое сосудистое заболевание органа зрения, которое является офтальмологическим проявлением сердечно-сосудистых нарушений, являющихся зачастую скрытыми. Эффективное комплексное обследование и лечение больных с НАПИН может помочь сохранить пациенту зрение, за счёт профилактики развития заболевания в парном глазу, а также снизить риск развития системных острых сосудистых катастроф.

В литературе описаны местные факторы риска, наличие которых увеличивает риск развития НАПИН. Основные из них – это ДЗН малого размера с отсутствующей экскавацией (“disc at risk”) и друзы ДЗН [22, 40]. Результаты, полученные в нашем исследовании, подтверждают данное утверждение. Однако статистически значимые различия между группами пациентов с НАПИН и больных с отягощённым сердечно-сосудистым анамнезом были выявлены только по наличию друз ДЗН ( $p < 0,001$ ), в группе 2 также определялись малые размеры ДЗН ( $p = 0,5$ ). Следовательно, друзы ДЗН при наличии системных факторов риска имеют более значимую роль в развитии заболевания в сравнении с диаметром ДЗН.

В наиболее масштабном исследовании, посвященном изучению взаимосвязи рефракции и НАПИН, в которое было включено 608 пациентов с данной нозологией, не было получено статистически значимых различий с группой контроля [74]. В нашей работе были получены данные ПЗО, характерные для гиперметропической рефракции, выявлены статистически значимые различия по данному показателю с группой контроля ( $p = 0,021$ ). Полученные данные позволяют рассматривать длину ПЗО глаза как предрасполагающий местный фактор риска. Подтверждением этому служат работы, показывающие ассоциацию короткой ПЗО глаза и малого диаметра ДЗН [166].

Динамика отёка ДЗН в нашем исследовании соответствовала данным, представленным в мировой литературе. Как и в исследовании Naureh с соавт. для полного разрешения отёка требовалось до 3 месяцев [75]. Динамика изменений толщины СНВС в перипапиллярной зоне во многом соответствовала таковой в исследовании Contreras с соавт.: значимое истончение развивалось к 3 месяцу от начала заболевания, на сроках 6 и 12 месяцев, с развитием частичной атрофии нервных волокон, наблюдались незначительные изменения толщины [57]. Анализ изменений толщины сетчатки в макулярной области в проведенном диссертационном исследовании продемонстрировал, что развитие истончения становится заметным уже по прошествии 1 месяца от начала заболевания. В работе Akbari истончение проявлялось лишь к 3 месяцу от появления жалоб [142].

Среднее значение МКОЗ в выполненной работе оказалось выше, чем во многих других крупных публикациях на эту тему. Полученные данные оказались близки результатам работы Naureh с соавт. – 50% пациентов имели МКОЗ от 6/5 до 6/9 [73]. В исследовании IONDT у 49% пациентов данный показатель был выше 6/21. Также в выполненном диссертационном исследовании было получено подтверждение того, что снижение зрения при НАПИН наступает сразу и дальнейшего ухудшения зрения не происходит. Спонтанное улучшение зрения в нашей работе наблюдалось, но было менее значимым, по сравнению с данными работы Atkins с соавт. [31]. Говоря о результатах исследования полей зрения, было получено подтверждение литературных данных о том, что чаще всего заболевание затрагивает нижний назальный квадрант [78]. Средняя чувствительность сетчатки в этом секторе оказалась минимальной и составила  $10 \pm 7$  при включении в исследование и  $16 \pm 10$  дБ спустя 1 год. Наблюдаемое в нашей работе постепенное незначительное улучшение показателей МКОЗ и MS по всей видимости связано с адаптацией к новым условиям ЦНС и возвращением в работу «оглушенных» волокон ЗН.

Повреждение СНВС в перипапиллярной зоне в проекции папилломакулярного пучка предложил оценивать Rebolleda с соавт. с прогностической целью для определения зрительного прогноза [131]. В нашем

исследовании прямая корреляционная связь между повреждением волокон и МКОЗ действительно подтвердилась, но спустя 3 ( $r = 0,54$ ;  $p = 0,027$ ), 6 ( $r = 0,91$ ;  $p = 0,011$ ) и 12 месяцев ( $r = 0,7$ ;  $p = 0,054$ ). Подобная морфофункциональная взаимосвязь отсутствовала до момента разрешения отёка ДЗН. Таким образом, повреждение СНВС в перипапиллярной зоне в проекции папилломакулярного пучка действительно приводит к ухудшению МКОЗ вследствие заболевания, но выявление этих изменений методом ОКТ в остром периоде заболевания и использование этого признака в основе прогностической модели – затруднительно.

С прогностической целью также предпринимались попытки использовать анализ РПК методом ОКТ-А. Однако известно, что отёк ДЗН в остром периоде НАПИН способен завышать количественные показатели кровотока в РПК. Истинная зона повреждения в случае развития диффузного отёка может не выявляться. Это обстоятельство является ограничением для разработки прогностических моделей на основе методов ОКТ и ОКТ-А. Помимо этого, некоторые авторы оценивают снижение плотности и перфузии РПК как вторичные изменения, связанные с атрофией волокон ЗН, что также может создать трудности в остром периоде заболевания при оценке перспективы зрительных функций.

Нами был выбран полярный анализ стандартной автоматизированной периметрии для разработки прогностической модели структурных изменений при НАПИН. Компьютерная периметрия, выполненная на момент выписки из офтальмологического стационара, при включении пациента в исследование, в условиях сохраняющегося отёка ДЗН позволяла в 97,5% случаев определить локализацию и степень повреждения нервных волокон ДЗН, которое развивалось в атрофическую стадию заболевания. В 68,5% случаев наблюдалось полное соответствие секторам программы ОКТ “RNFL single exam”, выполненной через 6 месяцев от начала заболевания.

В работах Augstburger, Nata и Sharma с соавт. были определены сильные корреляционные связи между средним значением перфузии РПК и МКОЗ [126, 141, 157]. Результаты нашей работы показали умеренную корреляционную связь между этими показателями ( $r = 0,48$ ;  $p = 0,001$ ).

В выполненном диссертационном исследовании самыми распространенными системными факторами риска НАПИН у пациентов группы 1 оказались АГ (83%), дислипидемия (81%), СОАС (52%), ИБС (37%), курение (31%) и СД (29%). Более частая встречаемость ИМ ( $p = 0,013$ ) говорит о более тяжёлом течении ИБС у пациентов 1 группы. Важно подчеркнуть, что группу 2 составляли пациенты, проходящие стационарное лечение по поводу декомпенсации кардиологических заболеваний, при этом у больных не было выявлено заболеваний сетчатки и зрительного нерва. По этой причине, встречаемость таких факторов как АГ ( $p = 0,001$ ) и СОАС ( $p = 0,039$ ) была статистически значимо выше в группе 2.

Несмотря на то, что диагноз АГ был установлен всем пациентам группы 2, её течение было стабилизированным у большинства из них. Об этом свидетельствуют результаты суточного мониторинга АД – лишь у 12% пациентов группы 2 наблюдалось избыточное снижение ДАД в ночные часы, в то время как в группе 1 этот феномен наблюдался в 48% случаев. Данный результат подтверждает теорию патогенеза НАПИН Naureh, центральным звеном патогенеза которой является падение ПДГ [15, 46]. Результаты работ Landau и Lacharme с соавт., отрицающие значимое влияние ночной системной артериальной гипотонии на развитие НАПИН, не получили подтверждения в нашей работе [16]. Анализ принимаемых препаратов для лечения АГ также показал значимые различия между группами. В группе 2 чаще использовались ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента ( $p = 0,023$ ), сартаны ( $p < 0,001$ ), кальциевые блокаторы ( $p < 0,001$ ), диуретики ( $p = 0,002$ ), агонисты имидазолиновых рецепторов ( $p < 0,001$ ).

Более чем у половины пациентов с НАПИН в ходе обследования был поставлен диагноз СОАС. Причём не было получено статистически значимых различий по степени тяжести течения СОАС с группой 2, среди пациентов которой данное заболевание выявлялось в 76% случаев.

Дислипидемия ( $p < 0,001$ ) и гипотиреоз ( $p = 0,05$ ), как одна из причин нарушения липидного обмена также определялись чаще среди больных группы 1. Это подтверждалось более высокими уровнями ХС ( $p = 0,001$ ) и ЛПНП ( $p < 0,001$ ) в биохимическом анализе крови. 88% пациентов группы 2 принимали статины,

достигая компенсации нарушений липидного спектра, при этом в группе 1 лишь 10% больных получали данную терапию ( $p < 0,001$ ). Полученные результаты позволяют рассматривать дислипидемию и АГ в качестве ключевых модифицируемых факторов риска НАПИН.

Еще одно подтверждение теории патогенеза Naureh было получено при анализе свёртывающей системы крови. По данным исследователя в бассейне кЗЦА и ЦАС при НАПИН возникает критическое падение перфузионного давления на фоне местных и системных факторов риска без окклюзии сосуда, в отличие от АПИН при которой возникает полная окклюзия указанных артерий в результате эмболии [67]. В нашей работе все показатели развернутой коагулограммы укладывались в референсные значения. Между группами не было выявлено статистически значимых различий по частоте приема антикоагулянтов ( $p = 0,085$ ) и антиагрегантов ( $p > 0,9$ ).

Оценка сосудистого возраста в выполненном исследовании показала его значительное повышение в сравнении с паспортным в обеих группах (группа 1 –  $p = 0,006$ ; группа 2 –  $p = 0,035$ ). Абсолютные значения сосудистого возраста и сердечно-сосудистых осложнений в группе пациентов с НАПИН были выше, чем в группе пациентов с отягощенным сердечно-сосудистым анамнезом. Важно подчеркнуть, что на момент постановки диагноза НАПИН, большинство пациентов группы 1 считали себя здоровыми и не имели соматических жалоб, что подчеркивает эффективность выбранного алгоритма обследования в выявлении скрытых системных факторов риска.

При анализе показателей регионарной гемодинамики различными методами были выявлены значимые различия при оценке перфузии РПК методом ОКТ-А. Были получены дополнительные данные, подтверждающие теорию патогенеза НАПИН, объясняющую развитие заболевания гипоперфузией в системе параоптических кЗЦА, а также в ЦАС. Однако известно, что при полной окклюзии ЦАС возникает генерализованный отёк сетчатки, а при НАПИН такого не происходит. В связи с этим, ведущую роль в развитии НАПИН следует отдавать параоптическим кЗЦА.

В работах Л.А. Кацнельсона с соавт., посвященных изучению НАПИН методом ФАГ, также были получены данные, подтверждающие наличие гипоперфузии кЗЦА, участвующих в кровоснабжении ДЗН. На флюоресцентных ангиограммах выявлялась перипапиллярная гипофлюоресценция хориоидеи, исчезающая на поздних стадиях ангиографии. Помимо этого, практически у всех пациентов начало ранней хориоидальной и ранней артериальной фаз совпадало, редко регистрировалась хориоидальная задержка. Однако исследователи допускали, что данная гипофлюоресценция могла быть связана с экранирующим эффектом отёчных нервных волокон в перипапиллярной зоне [4].

По данным нашей работы не было получено значимых различий в результатах исследований, направленных на оценку кровотока в различных отделах сосудистой оболочки глаза. Теория патогенеза Nikkhañ с соавт., относящая НАПИН к пахихориоидальным заболеваниям, также не нашла подтверждения в результатах работы [42].

Проведенное исследование показало, что наличие СРЖ не является частым и обязательным маркером острой фазы НАПИН, а вот выявление ИРЖ у пациентов в этом случае может свидетельствовать о «свежести» процесса, выраженности воспалительного ответа, ишемии и нарушении функции внутреннего гематоретинального барьера.

Перипапиллярное расположение ИРЖ было выявлено у 56% пациентов в первые 21 суток от начала НАПИН, при этом 39,1% из них имели давность заболевания, не превышающую 5 дней. На фоне проводимой терапии в течение 18 дней наблюдалась её полная резорбция, при этом показатели высоты ДЗН, свидетельствующие об отёке ЗН сохранялись практически весь период наблюдения. О низкой скорости резорбции отёка ДЗН свидетельствовали и показатели диаметра перипапиллярных артерий и вен. Диаметр артерий имел отрицательную корреляцию с высотой выстояния ДЗН, а диаметр вен – положительную корреляцию. Эти связи наблюдались как у пациентов, имевших ИРЖ, так и без неё. Отсутствие достоверной разницы в показателях диаметра сосудов и выстояния ДЗН между группами через 3 месяца свидетельствует об

очень низкой скорости резорбции ИРЖ и тканевой жидкости в преламинарной и ламинарной части ЗН, что объясняет низкий терапевтический эффект «терапии спасения», заключающейся в субконъюнктивальном введении ГКС. Данный вид терапии, по сути, не ускоряет естественные сроки резорбции отёка ДЗН, составляющие в среднем 5,8 – 11,4 недель [75].

В нашем исследовании не было найдено подтверждения высокой встречаемости СРЖ и серозной отслойки нейроэпителия сетчатки в макулярной зоне у пациентов с острой фазой НАПИН, описанной в 2008 году Hedges с соавт [160].

Деление группы пациентов с НАПИН, имеющих ИРЖ на подгруппы по давности заболевания позволило определить сроки, в которые терапия ГКС имеет наибольшую эффективность.

Выявлено, что первые 5 суток от начала заболевания могут играть ключевую роль в профилактике дополнительной гибели аксонов ЗН. При своевременном лечении значимо быстрее улучшается МКОЗ и не наблюдается такого быстрого, как в группах сравнения, истончения СНВС. При этом следует отметить, что эффективность 10 ежедневных субконъюнктивальных инъекций ГКС и однократного введения в заднее субтеноново пространство ГКС пролонгированного действия не позволяет предотвратить развитие атрофических процессов ЗН.

Таким образом, даже в рамках «терапевтического окна» местная терапия ГКС не гарантирует успех лечения НАПИН.

Данная работа показала, что среди пациентов без ИРЖ, были те, кто обратился за помощью в первые сутки от появления жалоб. Таким образом, данный симптом – наиболее частый, но необязательный маркер острого периода заболевания.

Не менее важным вопросом является выбор оптимального способа доставки ГКС. В нашем исследовании все пациенты получали препарат субконъюнктивально, а при сохраняющейся на момент выписки из стационара

ИРЖ дополнительно выполнялась однократная субтеноновая инъекция 1,0 мл раствора триамциалона гидрохлорида.

При заболевании заднего отрезка глаза и ЗН предпочтительно выбирать «адресную» доставку лекарственного вещества, а в случае НАПИН такой может являться интравитреальная, ретробульбарная или субтеноновая инъекция. Изменение формы и способа введения лекарственного препарата в «острый» период может обеспечить более стабильный функциональный ответ, о чем свидетельствуют небольшое пилотное исследование, выполненное Nuzzi с соавт., а также более масштабное исследование Fesharaki с соавт. [54, 118].

На наш взгляд, ГКС должен вводиться в максимально эффективной, но при этом безопасной дозе в первые 5 дней от начала заболевания. Целью такой «терапии спасения» должна являться полная и быстрая резорбция ИРЖ и жидкости, вызывающей компрессию волокон ЗН в ламинарной и преламинарной его части.

Продолжение же терапии ГКС в отсроченный период не целесообразно, так как не влияет на структурные изменения сетчатки и ЗН, а также не приводит к значимому улучшению зрительных функций.

Выбор мультидисциплинарного подхода, включавшего проведение алгоритма обследования пациентов с НАПИН, направленного на выявление основных известных местных и системных факторов риска заболевания, оказался оправданным. В нашем исследовании рецидив заболевания в парном глазу возник у 2 из 51 пациентов группы 1, что составляет менее 4%. В обоих случаях рецидив заболевания случился на втором году после первого эпизода. Такая частота развития заболевания в парном глазу значительно ниже литературных данных, согласно которым риск развития заболевания в течение первого года составляет 18%, а в течение ближайших трех лет – 25% [20].



## 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 НАПИИ;
2. Офтальмологическое обследование пациентов с НАПИИ должно включать стандартную автоматизированную периметрию для оценки взаимосвязи морфофункциональных изменений и ОКТ-ангиографию с целью оценки РПК;
3. Всем пациентам с НАПИИ следует проводить углубленное кардиологическое обследование, включающее: суточное мониторирование АД и ЭКГ, респираторное мониторирование, дуплексное сканирование сосудов шеи и головы, а также развернутую липидограмму.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ	- артериальная гипертензия
АД	- артериальное давление
АЗИН	- артериитная задняя ишемическая нейрооптикопатия
АПИН	- артериитная передняя ишемическая нейрооптикопатия
АПТВ	- активированное парциальное тромбопластиновое время
АС	- атеросклероз
ВГД	- внутриглазное давление
ВСА	- внутренняя сонная артерия
ГЗН	- головка зрительного нерва
ГКС	- глюкокортикостероиды
ДАД	- диастолическое артериальное давление
ДЗН	- диск зрительного нерва
ЗВКП	- зрительные вызванные корковые потенциалы
ЗИН	- задняя ишемическая нейрооптикопатия
ЗН	- зрительный нерв
ЗЦА	- задние цилиарные артерии
ИАГ	- индекс апноэ/гипопноэ
ИБС	- ишемическая болезнь сердца
ИМ	- инфаркт миокарда
ИМТ	- индекс массы тела
ИРЖ	- интравитреальная жидкость
ИЦЗА	- ангиография с индоцианином зеленым
кЗЦА	- короткие задние цилиарные артерии
КИМ	- комплекс интима-медиа
ЛПВП	- липопротеины высокой плотности
ЛПНП	- липопротеины низкой плотности

МКОЗ	- максимально скорригированная острота зрения
МНО	- международное нормализованное отношение
НАЗИН	- неартериитная задняя ишемическая нейрооптикопатия
НАПИИ	- неартериитная передняя ишемическая нейрооптикопатия
ОКТ	- оптическая когерентная томография
ОКТ-А	- оптическая когерентная томография - ангиография
ПДГ	- перфузионное давление глаза
ПЗО	- переднезадняя ось глаза
ПИИ	- передняя ишемическая нейрооптикопатия
РПК	- радиальные перипапиллярные капилляры
САД	- систолическое артериальное давление
СД	- сахарный диабет
СНВС	- слой нервных волокон сетчатки
СОАС	- синдром обструктивного апноэ сна
СОЭ	- скорость оседания эритроцитов
СРЖ	- субретинальная жидкость
ФАГ	- флюоресцентная ангиография
ФП	- фибрилляция предсердий
ХК	- хориокапилляры
ХС	- холестерин
ЦАС	- центральная артерия сетчатки
ЦВС	- центральная вена сетчатки
ЦНС	- центральная нервная система
ЧАЗИ	- частичная атрофия зрительного нерва
ЭКГ	- электрокардиография
СБР	- С-реактивный белок
CPAP	- constant positive airway pressure
EDI	- enhanced depth imaging (увеличенная глубина изображения)

HRT	- Heidelberg Retina Tomograph (гейдельбергский ретинальный томограф)
LV	- loss variance (вариабельность дефектов)
MD	- mean defect (средний дефект)
MS	- mean sensitivity (средний порог светочувствительности)
Nd:YAG	- лазер – лазер на алюмоиттриевом гранате с неодимом
ONH	- optic nerve head (головка зрительного нерва)
RNFL	- retinal nerve fiber layer (слой нервных волокон сетчатки)

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Амлаев, К. Р. Артериальная гипертензия как проблема медицинской профилактики / К. Р. Амлаев. – Текст: непосредственный // Врач. – 2021. – № 32(1). – С. 13-18. – <https://doi.org/10.292296/25877305-2021-01-03>.
2. Болезни крови в амбулаторной практике; под ред. И. Л. Давыдкина / Т. А. Гриценко, Ю. А. Косякова, И. Л. Давыдкин [и др.]. – М. : ГОЭТАР-Медиа, 2020. – 272 с. – Текст: непосредственный.
3. Бровкина, А. Ф. О дифференциальной диагностике некоторых видов оптической нейропатии / А. Ф. Бровкина, А. Г. Щуко. – Текст: непосредственный // Клиническая офтальмология. – 2008. – № 9(1). – С. 30.
4. Кацнельсон, Л. А. Сосудистые заболевания глаз / Л. А. Кацнельсон, Т. И. Форфонова, А. Я. Бунин. – М. : Медицина, 1990. – 268 с – Текст: непосредственный.
5. Лечение передней ишемической нейрооптикопатии диспергированным биоматериалом «Аллоплант» / В. У. Галимова, И. В. Верзакова, Е. М. Гареев [и др.]. – Текст: непосредственный // Офтальмологические ведомости. – 2013. – Том IV, № 2. – С. 20-24.
6. Нероев, В. В. Инвалидность по зрению в Российской Федерации [Электронный ресурс] / В. В. Нероев // РООФ. – 2022. – Режим доступа: [avoportal.ru/images/sobitia/dokladi/Doklad\\_ROOF\\_2022\\_Invalidnost\\_Korotkaya\\_versiya.pdf](http://avoportal.ru/images/sobitia/dokladi/Doklad_ROOF_2022_Invalidnost_Korotkaya_versiya.pdf) (дата обращения: 30.10.2023).
7. Патология зрительного нерва: учебное пособие / Е. Э. Иойлева, Е. А. Кабанова, Е. Ю. Маркова, Т. В. Серегина – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2022. – 120 с. – Текст: непосредственный.
8. Пономарева, М. Н. Некоторые аспекты этиопатогенеза сосудистой патологии зрительного нерва / М. Н. Пономарева. – Текст: непосредственный // Клиническая геронтология. – 2010. – № 5-6. – С. 58-63.

9. Руководство по клинической офтальмологии / под ред. акад. РАН, проф. А. Ф. Бровкиной и проф. Ю. С. Астахова. – М. : ООО «Медицинское информационное агентство», 2014. – 960 с. – Текст: непосредственный.

10. Сафоненко, А. Ю. Диагностические и прогностические возможности метода спектральной оптической когерентной томографии с функцией ангиографии при неартериитной передней ишемической оптической нейропатии : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.07 / Сафоненко Александра Юрьевна; [Место защиты: ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С. Н. Федорова»]. – 2021. – 114 с. – Текст: непосредственный.

11. Сердечно-сосудистые заболевания [Электронный ресурс]. – 2017. – Режим доступа: [https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)) (дата обращения: 3.11.2023).

12. Синдром обструктивного апноэ во сне при хронической сердечной недостаточности: взгляд кардиолога / Е. А. Медведева, Л. С. Коростовцева, Ю. В. Сазонова [и др.]. – Текст: непосредственный // Российский кардиологический журнал. – 2018. – № 1. – Р. 78-82. - <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-1-78-82>.

13. Страхов, С. Н. Индикатор увеального кровотока глаза «Офтальмоплетизмограф ОП-А». Апробация, клинические исследования, тенденции развития: метод. пособ. для врачей-офтальмологов / С. Н. Страхов, В. В. Алексеев, Н. В. Корчагин. – Ярославская государственная медицинская академия, 2009. – 16 с. – Текст: непосредственный.

14. Троицкая, Е. А. Концепция сосудистого возраста: новый инструмент оценки сердечно-сосудистого риска / Е. А. Троицкая, С. В. Вельмакин, Ж. Д. Кобалова. – Текст: непосредственный // Артериальная гипертензия. – 2017. – № 23(2). – Р. 160-171. – doi: 10.18705/1607-419X-2017-23-2-160-171.

15. Юнг, А. Наикратчайший путь в анализе ЭКГ / А. Юнг. – М., 2023. – 25 с. – Текст: непосредственный.

16. 24-Hour blood pressure monitoring in patients with anterior ischemic optic neuropathy / K. Landau, J. M. S. Winterkorn, L.U. Mailloux [et al.]. – Текст:

непосредственный // Arch Ophthalmol. – 1996. – Vol. 114, № 5. – P. 570-575. – doi: 10.1001/archopht.1996.01100130562012.

17. A Case of Non-Arteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy with COVID-19 / J. Rho, S. C. Dryden, C. D. McGuffey [et al.]. – Текст: непосредственный // Cureus. – 2020. – Vol. 12, № 12. – P. 11950. – doi: 10.7759/cureus.11950.

18. A primate model of nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy / C. S. Chen, M. A. Johnson, R. A. Flower [et al.]. – Текст: непосредственный // Invest Ophthalmol Vis Sci. – 2008. – Vol. 49, № 7. – P. 2985-2992. – doi: 10.1167/iovs.07-1651.

19. Analysis of prothrombotic and vascular risk factors in patients with nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy / O. Salomon, R. Huna-Baron, S. Kurtz [et al.]. – Текст: непосредственный // Ophthalmology. – 1999. – Vol. 106, № 4. – P. 739-742. – doi: 10.1016/S0161-6420(99)90159-8.

20. Anterior Ischemic Optic Neuropathy / M. Beri, M. R. Klugman, J. A. Kohler, S. Singh Hayreh. – Текст: непосредственный // Ophthalmology. – 1987. – Vol. 94, № 8. – P. 1020-1028. – doi: 10.1016/s0161-6420(87)33350-0.

21. Anterior ischemic optic neuropathy as a rare manifestation of COVID-19: a case report / K. Golabchi, A. Rezaee, D. Aghadoost, Maryam Hashemipour. – Текст: непосредственный // Future virology. – 2021. – 10.2217/fvl-2021-0068. – doi: 10.2217/fvl-2021-0068.

22. Anterior ischemic optic neuropathy in eyes with optic disc drusen / V. Purvin, R. King, A. Kawasaki, R. Yee. – Текст: непосредственный // Arch Ophthalmol. – 2004. – Vol. 122, № 1. – P. 48-53. – doi: 10.1001/archopht.122.1.48.

23. Anterior ischemic optic neuropathy in patients younger than 50 Years / P. Preechawat, B. B. Bruce, N. J. Newman, V. Biousse. – Текст: непосредственный // Am J Ophthalmol. – 2007. – Vol. 144, № 6. – P. 953-960. – doi: 10.1016/j.ajo.2007.07.031.

24. Arnold, A. C. Fluorescein angiography in acute nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy / A. C. Arnold, R. S. Hepler. – Текст: непосредственный // Am J Ophthalmol. – 1994. – Vol. 117, № 2. – P. 222-230. – doi: 10.1016/s0002-9394(14)73080-6.



25. Arnold, A. C. Pathogenesis of nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy / A. C. Arnold. – Текст: непосредственный // *J Neuroophthalmol.* – 2003. – Vol. 23, № 2. – P. 157-163. – doi: 10.1097/00041327-200306000-00012.
26. Arterial health is related to obstructive sleep apnea severity and improves with CPAP treatment / J. L. Pepin, R. Tamisier, J. P. Baguet, P. Levy. – Текст: непосредственный // *Sleep Med Rev.* – 2013. – Vol. 17, № 1. – P. 3-5. – doi: 10.1016/j.smr.2012.11.002.
27. Aspirin reduces the incidence of second eye NAION: a retrospective study / M. J. Kupersmith, L. Frohman, M. Sanderson [et al.] // *J Neuroophthalmol.* – 1997. – Vol. 17, № 4. – P. 250-253.
28. Aspirin therapy in nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy / R. W. Beck, S. S. Hayreh, P. A. Podhajsky [et al.]. – Текст: непосредственный // *Am J Ophthalmol.* – 1997. – Vol. 123, № 2. – P. 212-217. – doi: 10.1016/s0002-9394(14)71038-4.
29. Association between sleep apnea syndrome and nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy / D. S. Mojon, T. R. Hedges, B. Ehrenberg [et al.]. – Текст: непосредственный // *Arch Ophthalmol.* – 2002. – Vol. 120, № 5. – P. 601-605. – doi: 10.1001/archophth.120.5.601.
30. Association of nonarteritic ischemic optic neuropathy with obstructive sleep apnea syndrome: consequences for obstructive sleep apnea screening and treatment / F. Artel, H. Khayi, J. L. Pépin. – Текст: непосредственный // *JAMA Ophthalmol.* – 2015. – Vol. 133, № 7. – P. 797-804. – doi: 10.1001/jamaophthalmol.2015.0893.
31. Atkins, E. J. Treatment of nonarteritic anterior optic neuropathy / E. J. Atkins, B. B. Bruce, N. J. Newman. – Текст: непосредственный // *Surv Ophthalmol.* – 2010. – Vol. 55, № 1. – P. 47-63. – doi: 10.1016/j.survophthal.2009.06.008.
32. Atrial fibrillation in retinal vascular occlusion disease and non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy / J. Callizo, N. Feltgen, A. Ammermann [et al.]. – Текст: непосредственный // *PLoS One.* – 2017. – Vol. 12, № 8. – P. 181766. – doi: 10.1371/journal.pone.0181766.

33. Auw-Haedrich, C. Optic disc drusen / C. Auw-Haedrich, F. Staubach, H. Witschel. – Текст: непосредственный // *Surv Ophthalmol.* – 2002. – Vol. 47, № 6. – P. 515-532. – doi: 10.1016/s0039-6257(02)00357-0.
34. Axonal degeneration, regeneration and ganglion cell depth in a rodent model of anterior ischemic optic neuropathy (rAION) / C. Zhang, Y. Guo, N. R. Miller [et al.]. – Текст: непосредственный // *Exp Eye Res.* – 2010. – Vol. 91, № 2. – P. 286-292. – doi: 10.1016/j.exer.2010.05.021.
35. Bilateral sequential non-arteritic optic neuropathy post-COVID-19 / A. Sanoria, P. Jain, R. Arora [et al.]. – Текст: непосредственный // *Indian journal of ophthalmology.* – 2022. – Vol. 70, № 2. – P. 676-679. – doi: 10.4103/ijo.IJO\_2365\_21.
36. Bilgin, G. Nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy and obstructive sleep apnea / G. Bilgin, Y. Koban, A. C. Arnold. – Текст: непосредственный // *J Neuroophthalmol.* – 2013. – Vol. 33, № 3. – P. 232-234. – doi: 10.1097/WNO.0b013e31828eecbd.
37. Biousse, V. Is nonarteritic anterior ischaemic optic neuropathy related to homocysteine? / V. Biousse, J. B. Kerrison, N. J. Newman. – Текст: непосредственный // *Br J Ophthalmol.* – 2000. – Vol. 84, № 5. – P. 554. – doi: 10.1136/bjo.84.5.554c.
38. Botelho, P. J. The effect of aspirin on the visual outcome of nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy / P. J. Botelho, L. N. Johnson, A. C. Arnold. – Текст: непосредственный // *Am J Ophthalmol.* – 1996. – Vol. 121, № 4. – P. 450-451. – doi: 10.1016/s0002-9394(14)70448-9.
39. Boyce, S. W. Drusen of the optic nerve head / S. W. Boyce, E. V. Platia, W. R. Green. – Текст: непосредственный // *Ann Ophthalmol.* – 1978. – Vol. 10, № 6. – P. 695-704.
40. Burde, R. M. Optic disk risk factors for nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy / R. M. Burde. – Текст: непосредственный // *Am J ophthalmol.* – 1993. – Vol. 116, № 6. – P. 759-764. – doi: 10.1016/s0002-9394(14)73478-6.
41. Cherry, J. D. Neuroinflammation and M2 microglia: the good, the bad, and the inflamed / J. D. Cherry, J. A. Olschowka, M. K. O'Banion. – Текст:

непосредственный // J Neuroinflammation. – 2014. – Vol. 11, № 1. – P. 98. – doi: 10.1186/1742-2094-11-98.

42. Choroidal thickness in acute non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy / H. Nikkhah, M. Feizi, N. Abedi [et al.]. – Текст: непосредственный // J Ophthalmic Vis Res. – 2020. – Vol. 15, № 1. – P. 59-68. – doi: 10.18502/jovr.v15i1.5946.

43. Chung, S. M. Nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. The impact of tobacco use / S. M. Chung, C. A. Gay, J. A. McCrary. – Текст: непосредственный // Ophthalmology. – 1994. – Vol. 101, № 4. – P. 779-782. – doi: 10.1016/s0161-6420(94)31266-8.

44. Clinical profile of patients with nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy presented to a referral center from 2003 to 2008 / K. G. Falavarjani, M. S. Sanjari, M. Modarres, F. Aghamohammadi. – Текст: непосредственный // Arch Iranian Med. – 2009. – Vol. 12, № 5. – P. 472-477.

45. Cobb, C. A. Oxidative and nitrative stress in neurodegeneration / C. A. Cobb, M. P. Cole. – Текст: непосредственный // Neurobiol Dis. – 2015. – Vol. 84. – P. 4-21. – doi: 10.1016/j.nbd.2015.04.020.

46. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: A report of five cases. Translational research / C. Magro, J. J. Mulvey, D. Berlin [et al.]. – Текст: непосредственный // Journal of laboratory and clinical medicine. – 2020. – Vol. 220. – P. 1-13. – doi: 10.1016/j.trsl.2020.04.007.

47. Demographic, systemic, and ocular factors associated with nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy / D. M. Cestari, E. D. Gaier, P. Bouzika [et al.]. – Текст: непосредственный // Ophthalmology. – 2016. – Vol. 123, № 12. – P. 2446-2455. – doi: 10.1016/j.optha.2016.08.017.

48. Deramo, V. A. Ischemic optic neuropathy as the first manifestation of cholesterol levels in young patients / V. A. Deramo, R. C. Sergott, J. J. Augsburger. – Текст: непосредственный // Ophthalmology. – 2003. – Vol. 110. – P. 1041-1046. – doi: 10.1016/S0161-6420(03)00079-4.

49. Drusen of the optic disc / A. H. Friedman, B. Beckerman, D. H. Gold [et al.]. – Текст: непосредственный // *Surv Ophthalmol.* – 1977. – Vol. 21, № 5. – P. 373-390.
50. Eagling, E. M. Ischaemic papillopathy. Clinical and fluorescein angiographic review of forty cases / E. M. Eagling, M. D. Sanders, S. J. Miller. – Текст: непосредственный // *Br J Ophthalmol.* – 1974. – Vol. 58, № 12. – P. 990-1008. – doi: 10.1136/bjo.58.12.990.
51. Effect of transcorneal electrical stimulation in patients with non-arteritic ischemic optic neuropathy or traumatic optic neuropathy / T. Fujikado, T. Morimoto, K. Matsushita [et al.]. – Текст: непосредственный // *Jpn J Ophthalmol.* – 2006. – Vol. 50, № 3. – P. 266-273. – doi: 10.1007/s10384-005-0304-y.
52. Endotheliopathy in COVID-19-associated coagulopathy: evidence from a single-centre, cross-sectional study / G. Goshua, A. B. Pine, M. L. Meizlish [et al.]. – Текст: непосредственный // *The Lancet Haematology.* – 2020. – Vol. 7, № 8. – P. 575-582. – doi: 10.1016/S2352-3026(20)30216-7.
53. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). Practice guideline / M. F. Piepoli, A. W. Hoes, S. Agewall [et al.]. – Текст: непосредственный // *Eur Heart J.* – 2016. – Vol. 37, № 29. – P. 2315-2381. – doi: 10.1093/eurheartj/ehw106.
54. Fesharaki, H. Therapeutic effect of posterior sub-Tenon methylprednisolone in AION: a randomized clinical trial / H. Fesharaki, F. Kianersi, S. Shoyoukhi. – Текст: непосредственный // *Iran J of Ophthalmol.* – 2011. – Vol. 23, № 3. – P. 50-56.
55. Fibrinogen, cholesterol and smoking as risk factors for non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy / S. J. Talks, N. H. Chong, J. M. Gibson, P. M. Dodson. – Текст: непосредственный // *Eye.* – 1995. – Vol. 9, № 1. – P. 85-88. – doi: 10.1038/eye.1995.13.

56. Fluorescein angiography complication survey / L. A. Yannuzzi, K. T. Rohrer, L. J. Tindel [et al.]. – Текст: непосредственный // *Ophthalmology*. – 1986. – Vol. 93, № 5. – P. 611-617. – doi: 10.1016/s0161-6420(86)33697-2.

57. Follow-up of nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy with optical coherence tomography / I. Contreras, S. Noval, G. Rebolleda, F. J. Muñoz-Negrete. – Текст: непосредственный // *Ophthalmology*. – 2007. – Vol. 114. – P. 2338-2344. – doi: 10.1016/j.optha.2007.05.042.

58. Fraser, C. L. Obstructive sleep apnea and optic neuropathy: is there a link? / C. L. Fraser. – Текст: непосредственный // *Curr Neurol Neurosci Rep*. – 2014. – Vol. 14, № 8. – P. 465. – doi: 10.1007/s11910-014-0465-5.

59. Functional and cellular responses in a novel rodent model of anterior ischemic optic neuropathy / S. L. Bernstein, Y. Guo, S. E. Kelman [et al.]. – Текст: непосредственный // *Invest Ophthalmol Vis Sci*. – 2003. – Vol. 44, № 10. – P. 4153-4162. – doi: 10.1167/iovs.03-0274.

60. Genetic polymorphisms associated with endothelial function in nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy / T. Sakai, K. Shikishima, M. Matsushima, H. Tsuneoka. – Текст: непосредственный // *Mol Vis*. – 2013. – Vol. 19. – P. 213-219.

61. Giambene, B. Evaluation of traditional and emerging cardiovascular risk factors in patients with non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy: a case-control study / B. Giambene, A. Sodi, F. Sofi [et al.]. – Текст: непосредственный // *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. – 2009. – Vol. 247, № 5. – P. 693-697. – doi: 10.1007/s00417-008-0981-6.

62. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030 / S. Wild, G. Roglic, A. Green [et al.]. – Текст: непосредственный // *Diabetes Care*. – 2004. – Vol. 27, № 5. – P. 1047-1053. – doi: 10.2337/diacare.27.5.1047.

63. Hayreh, S. Blood supply of the optic nerve head and its role in optic atrophy, glaucoma, and oedema of the optic disc / S. Hayreh. – Текст: непосредственный // *Br J Ophthalmol*. – 1969. – Vol. 53, № 11. – P. 721-748. – doi: 10.1136/bjo.53.11.721.

64. Hayreh, S. S. Anterior ischaemic optic neuropathy. Differentiation of arteritic from non-arteritic type and its management / S. S. Hayreh. – Текст: непосредственный // Eye. – 1990. – Vol. 4, № 1. – P. 25-41. – doi: 10.1038/eye.1990.4.

65. Hayreh, S. S. Anterior ischemic optic neuropathy. IV. Occurrence after cataract extraction / S. S. Hayreh. – Текст: непосредственный // Arch Ophthalmol. – 1980. – Vol. 98, № 8. – P. 1410-1416. – doi: 10.1001/archopht.1980.01020040262010.

66. Hayreh, S. S. Controversies on neuroprotection therapy in non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy / S. S. Hayreh. – Текст: непосредственный // Br J Ophthalmol. – 2020. – Vol. 104, № 2. – P. 153-156. – doi: 10.1136/bjophthalmol-2019-314656.

67. Hayreh, S. S. Ischemic Optic Neuropathies / S. S. Hayreh // Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2011 – P. 469. – Текст: непосредственный.

68. Hayreh, S. S. Ischemic optic neuropathy / S. S. Hayreh. – Текст: непосредственный // Progress in Retinal and Eye Research. – 2009. – Vol. 28, № 1. – P. 34-62. – doi: 10.1016/j.preteyeres.2008.11.002.

69. Hayreh, S. S. Non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy: role of systemic corticosteroid therapy / S. S. Hayreh, M. B. Zimmerman. – Текст: непосредственный // Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. – 2008. – Vol. 246, № 7. – P. 1029-1046. – doi: 10.1007/s00417-008-0805-8.

70. Hayreh, S. S. Non-arteritic anterior ischemia optic neuropathy: time of onset of visual loss / S. S. Hayreh, P. A. Podhajsky, B. Zimmerman. – Текст: непосредственный // Am J Ophthalmol. – 1997. – Vol. 124, № 5. – P. 641-647. – doi: 10.1016/s0002-9394(14)70902-x.

71. Hayreh, S. S. Nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy and tobacco smoking / S. S. Hayreh, J. B. Jonas, M. B. Zimmerman. – Текст: непосредственный // Ophthalmology. – 2007. – Vol. 114, № 4. – P. 804-809. – doi: 10.1016/j.opthta.2006.07.062.

72. Hayreh, S. S. Nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy: clinical characteristics in diabetic patients versus nondiabetic patients / S. S. Hayreh, M. B.

Zimmerman. – Текст: непосредственный // *Ophthalmology*. – 2008. – Vol. 115, № 10. – P. 1818-1825. – doi: 10.1016/j.opthta.2008.03.032.

73. Hayreh, S. S. Nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy: natural history of visual outcome / S. S. Hayreh, B. Zimmerman. – Текст: непосредственный // *Ophthalmology*. – 2008. – Vol. 115, № 2. – P. 298-305. – doi: 10.1016/j.opthta.2007.05.027.

74. Hayreh, S. S. Nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy: refractive error and it's relationship to cup/disc ratio / S. S. Hayreh, B. Zimmerman. – Текст: непосредственный // *Ophthalmology*. – 2008. – Vol. 115, № 12. – P. 2275-2281. – doi: 10.1016/j.opthta.2008.08.007.

75. Hayreh, S. S. Optic disc edema in non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy / S. S. Hayreh, M. B. Zimmerman. – Текст: непосредственный // *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. – 2007. – Vol. 245, № 8. – P. 1107-1121. – doi: 10.1007/s00417-006-0494-0.

76. Hayreh, S. S. Role of nocturnal arterial hypotension in optic nerve head ischemic disorders / S. S. Hayreh, P. Podhajsky, M. B. Zimmerman. – Текст: непосредственный // *Ophthalmologica*. – 1999. – Vol. 213, № 2. – P. 76-96. – doi: 10.1159/000027399.

77. Hayreh, S. S. Serotonin-induced constriction of ocular arteries in atherosclerotic monkeys. Implications for ischemic disorders of the retina and optic nerve head / S. S. Hayreh, D. J. Piegors, D. D. Heistad. – Текст: непосредственный // *Arch Ophthalmol*. – 1997. – Vol. 115, № 2. – P. 220-228. – doi: 10.1001/archopht.1997.01100150222012.

78. Hayreh, S. S. Visual field abnormalities in nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy: their pattern and prevalence at initial examination / S. S. Hayreh, B. Zimmerman. – Текст: непосредственный // *Arch Ophthalmol*. – 2005. – Vol. 123, № 11. – P. 1554-1562. – doi: 10.1001/archopht.123.11.1554.

79. Holter-electrocardiogram-monitoring in patients with acute ischaemic stroke (Find-AFRANDOMISED): an open-label randomised controlled trial / R. Wachter, K.

Gröschel, G. Gelbrich [et al.]. – Текст: непосредственный // *Lancet Neurol.* – 2017. – Vol. 165, № 4. – P. 282-290. – doi: 10.1016/S1474-4422(17)30002-9.

80. Hyperbaric oxygen therapy for nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy / A. C. Arnold, R. S. Hepler, M. Lieber [et al.]. – Текст: непосредственный // *Am J Ophthalmol.* – 1996. – Vol. 122, № 4. – P. 535-541. – doi: 10.1016/s0002-9394(14)72114-2.

81. Hyperhomocysteinemia in patients with nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy, central retinal artery occlusion, and central retinal vein occlusion / P. Pianka, Y. Almog, O. Man [et al.]. – Текст: непосредственный // *Ophthalmology.* – 2000. – Vol. 107, № 8. – P. 1588-1592. – doi: 10.1016/s0161-6420(00)00181-0.

82. Impaired systemic vascular endothelial function in patients with nonarteritic anterior ischaemic optic neuropathy / F. Yao, P. Wan, Y. Su [et al.]. – Текст: непосредственный // *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology.* – 2015. – Vol. 254, № 5. – P. 977-981. – doi: 10.1007/s00417-015-3212-y.

83. Incidence of nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy: increased risk among diabetic patients / M. S. Lee, D. Grossman, A. C. Arnold, F. A. Sloan. – Текст: непосредственный // *Ophthalmology.* – 2011. – Vol. 118, № 5. – P. 959-963. – doi: 10.1016/j.opthta.2011.01.054.

84. Incidence of stroke in paroxysmal versus sustained atrial fibrillation in patients taking oral anticoagulation or combined antiplatelet therapy: an ACTIVE W Substudy / S. H. Hohnloser, D. Pajitnev, J. Pogue [et al.]. – Текст: непосредственный // *J Am Coll Cardiol.* – 2007. – Vol. 50, № 22. – P. 2156-2161. – doi: 10.1016/j.jacc.2007.07.076.

85. Increased plasma and optic nerve levels of IL-6, TNF-alpha, and MIP-2 following induction of ischemic optic neuropathy in mice / B. C. Avraham, G. Dotan, M. Hasanreisoglu [et al.]. – Текст: непосредственный // *Curr Eye Res.* – 2008. – Vol. 33, № 4. – P. 395-401. – doi: 10.1080/02713680801932891.

86. Increased risk of stroke in patients with Nonarteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy: A Nationwide Retrospective Cohort Study / Y.-C. Lee, J.-H. Wang, T.-L.



Huang, R.-K. Tsai. – Текст: непосредственный // *Am J Ophthalmol.* – 2016. – Vol. 170. – P. 183-189. – doi: 10.1016/j.ajo.2016.08.006.

87. Intravitreal dexamethasone implant [Ozurdex] for the treatment of non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy / F. Alten, C. R. Clemens, P. Heiduschka, N. Eter. – Текст: непосредственный // *Doc Ophthalmol.* – 2014. – Vol. 129, № 3. – P. 203-207. – doi: 10.1007/s10633-014-9461-y.

88. Intravitreal triamcinolone acetonide injection for acute non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy / A. Yaman, O. B. Selver, A. O. Saatci [et al.]. – Текст: непосредственный // *Clin Exp Optom.* – 2008. – Vol. 91, № 6. – P. 561-564. – doi: 10.1111/j.1444-0938.2008.00287.x.

89. Intravitreal triamcinolone improves recovery of visual acuity in nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy / B. Kaderli, R. Avci, A. Yucel [et al.]. – Текст: непосредственный // *J Neuro-ophthalmol.* – 2007. – Vol. 27, № 3. – P. 164-168. – doi: 10.1097/WNO.0b013e31814a5a9a.

90. Ischemic Optic Neuropathy Decompression Trial Research Group. Characteristics of patients with nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy eligible for the Ischemic Optic Neuropathy Decompression Trial – Текст: непосредственный // *Arch Ophthalmol.* – 1996. – Vol. 114, № 11.– P. 1366-1374. – doi: 10.1001/archopht.1996.01100140566007.

91. Ischemic Optic Neuropathy Decompression Trial Research Group. Optic nerve decompression surgery for nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy (NAION) is not effective and may be harmful. The Ischemic Optic Neuropathy Decompression Trial Research Group. – Текст: непосредственный // *JAMA.* – 1995. – Vol. 273, № 8. – P. 625-632.

92. Jacobson, D. M. Nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy: a case-control study of potential risk factors / D. M. Jacobson, R. A. Vierkant, E. A. Belongia. – Текст: непосредственный // *Arch Ophthalmol.* – 1997. – Vol. 115, № 11. – P. 1403-1407. – doi: 10.1001/archopht.1997.01100160573008.

93. Jonas, J. B. Anterior ischemic optic neuropathy: nonarteritic form in small and giant cell arteritis in normal sized optic discs / J. B. Jonas, G. C. Gusek, G. O. Naumann.

– Текст: непосредственный // *Int Ophthalmol.* – 1988. – Vol. 12. – P. 119-125. – doi: 10.1007/BF00137137.

94. Kajiwara, K. High dose urokinase thrombolysis and stellate ganglion block for anterior ischemic neuropathy / K. Kajiwara, K. Tsubota, Y. Hara. – Текст: непосредственный // *Folia Ophthalmol Jpn.* – 1990. – Vol. 41, № 1. – P. 59-64.

95. Kelman, S. E. Intravitreal triamcinolone or bevacizumab for nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy: Do they merit further study? / S. E. Kelman. – Текст: непосредственный // *J Neuro-ophthalmol.* – 2007. – Vol. 27, № 3. – P. 161-163. – doi: 10.1097/WNO.0b013e31814a61ae.

96. Kishi, S. Fundus lesions in malignant hypertension. II. A pathologic study of experimental hypertensive optic neuropathy / S. Kishi, M. O. Tso, S. S. Hayreh. – Текст: непосредственный // *Arch Ophthalmol.* – 1985. – Vol. 103, № 8. – P. 1198-1206. – doi: 10.1001/archopht.1985.01050080110030.

97. Kohler, M. Mechanisms of vascular damage in obstructive sleep apnea / M. Kohler, J. R. Stradling. – Текст: непосредственный // *Nat Rev Cardiol.* – 2010. – Vol. 7, № 12. – P. 677-685. – doi: 10.1038/nrcardio.2010.145.

98. Kollarits, C. R. Norepinephrine therapy of ischemic optic neuropathy / C. R. Kollarits, R. W. McCarthy, W. S. Corrie. – Текст: непосредственный // *J Clin Neuro-ophthalmol.* – 1981. – Vol. 1, № 4. – P. 283-288.

99. Lattimore, J. D. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease / J. D. Lattimore, D. S. Celermajer, I. Wilcox. – Текст: непосредственный // *J Am Cardiol.* – 2003. – Vol. 41, № 9. – P. 1429-1437. – doi: 10.1016/s0735-1097(03)00184-0.

100. Lee, A. G. Should steroids be offered to patients with non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy? / A. G. Lee, V. Biousse. – Текст: непосредственный // *J Neuroophthalmol.* – 2010. – Vol. 30, № 2. – P. 193-198. – doi: 10.1097/WNO.0b013e3181e1f71f.

101. Levin, L. A. Hypothesis: a venous etiology for nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy / L. A. Levin, H. V. Danesh-Meyer. – Текст: непосредственный // *Arch Ophthalmol.* – 2008. – Vol. 126, № 11. – P. 1582-1585. – doi: 10.1001/archopht.126.11.1582.

102. McCulley, T. J. Incidence of nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy associated with cataract extraction / T. J. McCulley, B. L. Lam, W. J. Feuer. – Текст: непосредственный // *Ophthalmology*. – 2001. – Vol. 108, № 7. – P. 1275-1278. – doi: 10.1016/s0161-6420(01)00631-5.

103. Microvasculature dropout detected by the optical coherence tomography angiography in nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy / Y. Song, J.-Y. Min, L. Mao, Y.-Y. Gong. – Текст: непосредственный // *Lasers Surg Med*. – 2018. – Vol. 50, № 3. – P. 194-201. – doi: 10.1002/lsm.22712.

104. Miller, N. R. Current concepts in the diagnosis, pathogenesis and management of nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy / N. R. Miller, A. C. Arnold. – Текст: непосредственный // *Eye (Lond)*. – 2015. – Vol. 29, № 1. – P. 65-79. – doi: 10.1038/eye.2014.144.

105. Minocycline counter-regulates proinflammatory microglia responses in the retina and protects from degeneration / R. Scholz, M. Sobotka, A. Carmoy [et al.]. – Текст: непосредственный // *J Neuroinflammation*. – 2015. – Vol. 12. – P. 209-224. – doi: 10.1186/s12974-015-0431-4.

106. Modarres, M. Vitrectomy and release of presumed epipapillary vitreous traction of nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy associated with partial posterior vitreous detachment / M. Modarres, M. S. Sanjari, K. G. Falavarjani. – Текст: непосредственный // *Ophthalmol*. – 2007. – Vol. 114, № 2. – P. 340-344. – doi: 10.1016/j.optha.2006.07.063.

107. Moghimi, S. Crowded optic nerve head evaluation with optical coherence tomography in anterior ischemic optic neuropathy / S. Moghimi, M. Afzali, M. Akbari. – Текст: непосредственный // *Eye (Lond)*. – 2017. – Vol. 31, № 8. – P. 1191-1198. – doi: 10.1038/eye.2017.56.

108. Moschetta, L. Non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy sequential to SARS-CoV-2 virus pneumonia: preventable by endothelial protection? / L. Moschetta, G. Fasolino, R. W. Kuijpers. – Текст: непосредственный // *BMJ case reports*. – 2021. – Vol. 14, № 7. – P. 240542. – doi: 10.1136/bcr-2020-240542.

109. Muller, H. Anatomische Beitrage zur Ophthalmologie. Albrecht von Graefes Arch Klin / H. Muller. – Текст: непосредственный // Ophthalmol. – 1858. – Vol. 4. – P. 1-40.

110. Mullie, M. A. Scleral canal size and optic nerve head drusen / M. A. Mullie, M. D. Sanders. – Текст: непосредственный // Am J Ophthalmol. – 1985. – Vol. 99, № 3. – P. 356-359. – doi: 10.1016/0002-9394(85)90369-1.

111. Myers, K. A. Does this patient have obstructive sleep apnea: the rational clinical examination systematic review / K. A. Myers, M. Mrkobrada, D. L. Simel. – Текст: непосредственный // JAMA. – 2013. – Vol. 310, № 7. – P. 731-741. – doi: 10.1001/jama.2013.276185.

112. Neuro-ophthalmological manifestations of diabetes mellitus during COVID-19-related lockdown in India / A. Kowsalya, S. Chaudhary, S. Sen [et al.]. – Текст: непосредственный // Indian J Ophthalmol. – 2022. – Vol. 70, № 9. – P. 3398-3402. – doi: 10.4103/ijo.IJO\_558\_22.

113. Nilsson, P. Vascular age: how can it be determined? What are it's clinical applications? / P. Nilsson. – Текст: непосредственный // Medicographia. – 2015. – Vol. 37. – P. 454-460.

114. Non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy is nearly systematically associated with obstructive sleep apnoea / K. Palombi, E. Renard, P. Levy [et al.]. – Текст: непосредственный // Br J Ophthalmol. – 2006. – Vol. 90, № 7. – P. 879-882. – doi: 10.1136/bjo.2005.087452.

115. Nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy in patients with sleep apnea while being treated with continuous positive airway pressure / R. Behbehani, M. K. Mathews, R. C. Sergott, P. J. Savino. – Текст: непосредственный // Am J Ophthalmol. – 2005. – Vol. 139, № 3. – P. 518-521. – doi: 10.1016/j.ajo.2004.11.004.

116. Nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy is associated with a specific platelet polymorphism located on the glycoprotein Ib-alpha gene / O. Salomon, N. Rosenberg, D. M. Steinberg [et al.]. – Текст: непосредственный // Ophthalmology. – 2004. – Vol. 111, № 1. – P. 184-188. – doi: 10.1016/j.optha.2003.05.006.

117. Nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy: cause, effect, and management / S. Berry, W. V. Lin, A. Sadaka [et al.]. – Текст: непосредственный // Eye and brain. – 2017. – Vol. 9. – P. 23-28. – doi: 10.2147/EB.S125311.

118. Nuzzi, R. Use of intravitreal dexamethasone in a case of anterior ischemic optic neuropathy / R. Nuzzi, F. Monteu. – Текст: непосредственный // Case rep ophthalmol. – 2017. – Vol. 8, № 2. – P. 452-458. – doi: 10.1159/000479785.

119. OCTA in neuro-ophthalmology: Current clinical role and future perspectives / A. Pujari, K. Bhaskaran, P. Sharma [et al.]. – Текст: непосредственный // Survey of Ophthalmology. – 2021. – Vol. 66, № 3. – P. 471-481. – doi: 10.1016/j.survophthal.2020.10.009.

120. Ocular perfusion abnormalities in diabetes / T. A. Ciulla, A. Harris, P. Latkany [et al.]. – Текст: непосредственный // Acta Ophthalmol Scand. – 2002. – Vol. 80, № 5. – P. 468-477. – doi: 10.1034/j.1600-0420.2002.800503.x.

121. Oligodendrocyte death, neuroinflammation, and the effects of minocycline in a rodent model of nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy (rNAION) / Z. Mehrabian, Y. Guo, D. Weinreich, S. L. Bernstein. – Текст: непосредственный // Molecular vision. – 2017. – Vol. 23. – P. 963-976.

122. Optic disc and peripapillary morphology in unilateral nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy and age- and refraction-matched normal / H. Saito, A. Tomidokoro, G. Tomita [et al.]. – Текст: непосредственный // Ophthalmology. – 2008. – Vol. 115, № 9. – P. 1585-1590. – doi: 10.1016/j.ophttha.2008.01.012.

123. Optic nerve head change in non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy and its influence on visual outcome / J. B. Jonas, S. S. Hayreh, Y. Tao [et al.]. – Текст: непосредственный // PLoS One. – 2012. – Vol. 7, № 5. – P. 37499. – doi: 10.1371/journal.pone.0037499.

124. Optic nerve infarction and post-ischemic inflammation in the rodent model of anterior ischemic optic neuropathy (rAION) / Zhang C., Guo Y., Miller N. R. [et al.]. – Текст: непосредственный // Brain Res. – 2009. – Vol. 1264. – P. 67-75. – doi: 10.1016/j.brainres.2008.12.075.

125. Optical coherence tomography angiography features of optic nerve head drusen and nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy / K. A. Aghdam, M. A. Khorasani, M. S. Sanjari [et al.]. – Текст: непосредственный // *Can J Ophthalmol.* – 2019. – Vol. 54, № 4. – P. 495-500. – doi: 10.1016/j.jcjo.2018.08.002.

126. Optical coherence tomography angiography in acute non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy / S. Sharma, M. Ang, R. P. Najjar [et al.]. – Текст: непосредственный // *Br J Ophthalmol.* – 2017. – Vol. 101, № 8. – P. 1045-1051. – doi: 10.1136/bjophthalmol-2016-309245.

127. Optical coherence tomography angiography in acute unilateral nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy: A comparison with the fellow eye and with eyes with papilledema / U. Gandhi, J. Chhablani, A. Badakere [et al.]. – Текст: непосредственный // *Indian J Ophthalmol.* – 2018. – Vol. 66, № 8. – P. 1144-1148. – doi: 10.4103/ijo.IJO\_179\_18.

128. Optical Coherence Tomography Angiography in Nonarteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy / E. Wright Mayes, E. D. Cole, S. Dang [et al.]. – Текст: непосредственный // *J Neuro-Ophthalmol Off J North Am Neuro-Ophthalmol Soc.* – 2017. – Vol. 37, № 4. – P. 358-364. – doi: 10.1097/WNO.0000000000000493.

129. Optical Coherence Tomography Angiography of the Optic Disc; an Overview / H. Akil, K. G. Falavarjani, S. R. Sadda [et al.]. – Текст: непосредственный // *J Ophthalmic Vis Res.* – 2017. – Vol. 12, № 1. – P. 98-105. – doi: 10.4103/2008-322X.200162.

130. Optical Coherence Tomography Angiography of the Peripapillary Retina in Normal-Tension Glaucoma and Chronic Nonarteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy / R. Mastropasqua, L. Agnifili, E. Borrelli [et al.]. – Текст: непосредственный // *Curr Eye Res.* – 2018. – Vol. 43, № 6. – P. 778-784. – doi: 10.1080/02713683.2018.1438630.

131. Papillomacular bundle and inner retinal thicknesses correlate with visual acuity in non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy / G. Rebolleda, C. Sánchez-Sánchez, J. J. González-López [et al.]. – Текст: непосредственный // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* – 2015. – Vol. 56, № 2. – P. 682-692. – doi: 10.1167/iovs.14-15314.

132. Patel, H. R. Pathology of ischemic optic neuropathy / H. R. Patel, C. E. Margo. – Текст: непосредственный // Arch Pathol Lab Med. – 2017. – Vol. 141. – P. 162-166. – doi: 10.5858/arpa.2016-0027-RS.

133. Peripapillary choroidal thickness in nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy / M. Fard, P. Abdi, A. Kasaei [et al.]. – Текст: непосредственный // Invest Ophthalmol. Vis Sci. – 2015. – Vol. 56, № 5. – P. 3027-3033. – doi: 10.1167/iovs.14-15661.

134. PGJ2 Provides Prolonged CNS Stroke Protection by Reducing White Matter Edema / J. D. Nicholson, A. C. Puche, Y. Guo [et al.]. – Текст: непосредственный // PLoS One. – 2012. – Vol. 7, № 12. – P. 50021. – doi: 10.1371/journal.pone.0050021.

135. Post-insult minocycline treatment attenuates hypoxia-ischemia-induced neuroinflammation and white matter injury in the neonatal rat: a comparison of two different dose regimens / M. L. Carty, J. A. Wixey, P. B. Colditz, K. M. Buller. – Текст: непосредственный // Int J Dev Neurosci. – 2008. – Vol. 26, № 5. – P. 477-485. – doi: 10.1016/j.ijdevneu.2008.02.005.

136. Prevalence of diabetic retinopathy in various ethnic groups: a worldwide perspective / S. Sivaprasad, B. Gupta, R. Crosby-Nwaobi, J. Evans. – Текст: непосредственный // Surv Ophthalmol. – 2012. – Vol. 57, № 4. – P. 347-370. – doi: 10.1016/j.survophthal.2012.01.004.

137. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension / P. E. Peppard, T. Young, M. Palta, J. Skatrud. – Текст: непосредственный // N Engl J Med. – 2000. – Vol. 342, № 19. – P. 1378-1384. – doi: 10.1056/NEJM200005113421901.

138. Pseudo-papillites vasculaire / J. Francois, G. Verriest, A. Neetens [et al.]. – Текст: непосредственный // Ann Ocul (Paris). – 1962. – Vol. 195. – P. 830-885.

139. Quantitative analysis of optical coherence tomographic angiography (OCT-A) in patients with non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy (NAION) corresponds to visual function / Gaier E. D., Wang M., Gilbert A. L. [et al.]. – Текст: непосредственный // PLoS One. – 2018. – Vol. 13, № 6. – P. 199793. – doi: 10.1371/journal.pone.0199793.

140. Reduced retina microglial activation and improved optic nerve integrity with minocycline treatment in the DBA/2J mouse model of glaucoma / A. Bosco, D. M. Inman, M. R. Steele [et al.]. – Текст: непосредственный // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* – 2008. – Vol. 49, № 4. – P. 1437-1446. – doi: 10.1167/iovs.07-1337.

141. Retinal and Choroidal Microvasculature in Nonarteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy: An Optical Coherence Tomography Angiography Study / E. Augstburger, P. Zéboulon, C. Keilani [et al.]. – Текст: непосредственный // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* – 2018. – Vol. 59, № 2. – P. 870-877. – doi: 10.1167/iovs.17-22996.

142. Retinal Ganglion Cell Loss Precedes Retinal Nerve Fiber Thinning in Nonarteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy / M. Akbari, P. Abdi, M. A. Fard [et al.]. – Текст: непосредственный // *J Neuroophthalmol.* – 2016. – Vol. 36, № 2. – P. 141-146. – doi: 10.1097/WNO.0000000000000345.

143. Risk of non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy (NAION) after cataract extraction in the fellow eye of patients with prior unilateral NAION / B. L. Lam, H. Jabaly-Habib, N. Al-Sheikh [et al.]. – Текст: непосредственный // *Br J Ophthalmol.* – 2007. – Vol. 91, № 5. – P. 585-587. – doi: 10.1136/bjo.2006.0107276.

144. Risk of Nonarteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy after Cataract Surgery / H. K. Yang, S. J. Park, S. J. Byun [et al.]. – Текст: непосредственный // *Am J Ophthalmol.* – 2019. – Vol. 207. – P. 343-350. – doi: 10.1016/j.ajo.2019.08.001.

145. Rougier, M.-B. OCT angiography of acute non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy / M.-B. Rougier, M.-N. Delyfer, J.-F. Korobelnik. – Текст: непосредственный // *J Fr Ophtalmol.* – 2017. – Vol. 40, № 2. – P. 102-109. – doi: 10.1016/j.jfo.2016.09.020.

146. Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM manual for the scoring of sleep and associated events / R. B. Berry, R. Budhiraja, D. J. Gottlieb [et al.]. – Текст: непосредственный // *J Clin Sleep Med.* – 2012. – Vol. 8, № 5. – P. 597-619. – doi: 10.5664/jcsm.2172.

147. Saraux, H. Les pseudo-papillites d'origine vasculaire / H. Saraux, J. P. Murat. – Текст: непосредственный // *Ann Ocul (Paris).* – 1967. – Vol. 200, № 1. – P. 1-19.



148. Sawle, G. V. The natural history of non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy / G. V. Sawle, C. B. James, R. W. Russell. – Текст: непосредственный // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. – 1990. – Vol. 53, № 10. – P. 830-833. – doi: 10.1136/jnnp.53.10.830.

149. Selective loss of microvascular endothelial function in human hypercholesterolemia / D. M. Gilligan, V. Guetta, J. A. Panza [et al.]. – Текст: непосредственный // *Circulation*. – 1994. – Vol. 90, № 1. – P. 35-41. – doi: 10.1161/01.cir.90.1.35.

150. Sharma, S. Optical coherence tomography angiography in acute non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy / S. Sharma. – Текст: непосредственный // *Br J Ophthalmol*. – 2017. – Vol. 101, № 8. – P. 1045-1051. – doi: 10.1136/bjophthalmol-2016-309245.

151. Sibony, P. Shape analysis of the peripapillary RPE layer in papilledema and ischemic optic neuropathy / P. Sibony, M. J. Kupersmith, F. J. Rohlf. – Текст: непосредственный // *Invest Ophthalmol Vis Sci*. – 2011. – Vol. 52, № 11. – P. 7987-7995. – doi: 10.1167/iovs.11-7918.

152. Sitaula, S. Non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy in COVID-19 infection – A case report / S. Sitaula, A. Poudel, B. P. Gajurel. – Текст: непосредственный // *American Journal of Ophthalmology Case Reports*. – 2022. – Vol. 27, № 3. – P. 101684. – doi: 10.1016/j.ajoc.2022.101684.

153. Sleep-disordered breathing and retinal microvascular diameter / A. Shankar, P. E. Peppard, T. Young [et al.]. – Текст: непосредственный // *Atherosclerosis*. – 2013. – Vol. 226, № 1. – P. 124-128. – doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.10.046.

154. Spaide, R. F. Retinal Vascular Layers Imaged by Fluorescein Angiography and Optical Coherence Tomography Angiography / R. F. Spaide, J. M. Klancnik, M. J. Cooney. – Текст: непосредственный // *JAMA Ophthalmol*. – 2015. – Vol. 133, № 1. – P. 45-50. – doi: 10.1001/jamaophthalmol.2014.3616.

155. Steroids in the treatment nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy / J. Chen, J. Zhu, L. Chen [et al.]. – Текст: непосредственный // *A prisma-compliant meta-*

analysis. *Medicine*. – 2019. – Vol. 98, № 46. – P. 17861. – doi: 10.1097/MD.00000000000017861.

156. Steroids versus no steroids in nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy: a randomized controlled trial / R. Saxena, D. Singh, M. Sharma [et al.]. – Текст: непосредственный // *Ophthalmology*. – 2018. – Vol. 125, № 10. – P. 1623-1627. – doi: 10.1016/j.optha.2018.03.032.

157. Structural and Functional Analyses in Nonarteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy: Optical Coherence Tomography Angiography Study / M. Hata, A. Oishi, Y. Muraoka [et al.]. – Текст: непосредственный // *J Neuro-Ophthalmol Off J North Am Neuro-Ophthalmol Soc*. – 2017. – Vol. 37, № 2. – P. 140-148. – doi: 10.1097/WNO.0000000000000470.

158. Structure and composition of the rodent lamina cribrosa / J. Morrison, S. Farrell, E. Johnson [et al.]. – Текст: непосредственный // *Exp Eye Res*. – 1995. – Vol. 60, № 2. – P. 127-135. – doi: 10.1016/s0014-4835(95)80002-6.

159. Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke / J. S. Healey, S. J. Connolly, M. R. Gold [et al.]. – Текст: непосредственный // *N Engl J Med*. – 2012. – Vol. 366, № 2. – P. 120-129. – doi: 10.1056/NEJMoa1105575.

160. Subretinal fluid from anterior ischemic optic neuropathy demonstrated by optical coherence tomography / T. R. Hedges, L. R. Vuong, A. O. Gonzalez-Garcia [et al.]. – Текст: непосредственный // *Arch Ophthalmol*. – 2008. – Vol. 126, № 6. – P. 812-815. – doi: 10.1001/archophth.126.6.812.

161. Tesser, R. A. The morphology of an infarct in nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy / R. A. Tesser, E. R. Niendorf, L. A. Levin. – Текст: непосредственный // *Ophthalmology*. – 2003. – Vol. 110, № 10. – P. 2031-2035. – doi: 10.1016/S0161-6420(03)00804-2.

162. The Association between Diabetes Mellitus and Nonarteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy: A Systematic Review and Meta-Analysis / T. Chen, D. Song, G. Shan. – Текст: непосредственный // *PLoS One*. – 2013. – Vol. 8, № 9. – P. 76653. – doi: 10.1371/journal.pone.0076653.

163. The looming storm: Blood and cytokines in COVID-19 / R. Bansal, S. Kollimuttathuillam, A. M. Gowda [et al.]. – Текст: непосредственный // *Blood reviews*. – 2021. – Vol. 46. – P. 100743. – doi: 10.1016/j.blre.2020.100743.

164. The pathogenesis of nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy / M. Storini, C. K. M. Chan, A. C. O. Cheng [et al.]. – Текст: непосредственный // *Asia-Pac J Ophthalmol.* – 2013. – Vol. 23, № 2. – P. 132-135. – doi: 10.1097/APO.0b013e3182902e45.

165. Tobin, M. J. Why COVID-19 Silent Hypoxemia Is Baffling to Physicians / M. J. Tobin, F. Laghi, A. Jubran. – Текст: непосредственный // *American journal of respiratory and critical care medicine*. – 2020. – Vol. 202, № 3. – P. 356-360. – doi: 10.1164/rccm.202006-2157CP.

166. Tomlinson, A. Ratio of optic cup to optic disc. In relation to axial length of eyeball and refraction / A. Tomlinson, C. I. Phillips. – Текст: непосредственный // *Br. J. Ophthalmol.* – 1969. – Vol. 53, № 11. – P. 765-768. – doi: 10.1136/bjo.53.11.765.

167. Toxicological and pharmacokinetic properties of QPI-1007, a chemically modified synthetic siRNA targeting caspase 2 mRNA, following intravitreal injection / E. C. Solano, D. J. Kornbrust, A. Beaudry [et al.]. – Текст: непосредственный // *Nucleic Acid Ther.* – 2014. – Vol. 24, № 4. – P. 258-266. – doi: 10.1089/nat.2014.0489.

168. Transvitreal optic neurotomy for nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy / M. Soheilian, A. Koochek, S. Yazdani [et al.]. – Текст: непосредственный // *Retina*. – 2003. – Vol. 23, № 5. – P. 692-697. – doi: 10.1097/00006982-200310000-00015.

169. Treatment of Non-Arteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy (NAION) / A. Micieli, V. Biousse, D. Milea [et al.]. – Текст: непосредственный // Springer Nature Switzerland AG, *Neuro-ophthalmology*. – 2019. – P. 23-39. – doi: 10.1007/978-3-319-98455-1\_3.

170. Treatment of nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy with intravitreal bevacizumab / J. L. Bennett, S. Thomas, J. L. Olson [et al.]. – Текст: непосредственный // *J Neuro-ophthalmol.* – 2007. – Vol. 27, № 3. – P. 238-240. – doi: 10.1097/WNO.0b013e31814b273d.

171. Twenty-four-hour rhythm of ocular perfusion pressure in non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy / T. Lacharme, A. Almanjoumi, F. Aptel [et al.]. – Текст: непосредственный // *Acta Ophthalmol.* – 2014. – Vol. 92, № 5. – P. 346-352. – doi: 10.1111/aos.12352.

172. Uhthoff, W. Zu den entzündlichen Sehnerven-affektionen bei Arteriosklerose (Atherosklerose) / W. Uhthoff. – Текст: непосредственный // *Ber Zusammenkunft Dtsch Ophthalmol Ges.* – 1924. – Vol. 44. – P. 196-208.

173. Wilhelm, B. BRAION Study Group. Efficacy and tolerability of 0.2% brimonidine tartrate for the treatment of acute non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy (NAION): a 3-month, double-masked, randomized, placebo-controlled trial / B. Wilhelm, H. Ludtke, H. Wilhelm. – Текст: непосредственный // *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* – 2006. – Vol. 244, № 5. – P. 551-558. – doi: 10.1007/s00417-005-0102-8.

174. Wong, B. Obstructive sleep apnea in neuro-ophthalmology / B. Wong, C. L. Fraser. – Текст: непосредственный // *J Neuroophthalmol.* – 2019. – Vol. 39, № 3. – P. 370-379. – doi: 10.1097/WNO.0000000000000728.