Check for updates



https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-4-95-102

Роль биомаркеров по данным оптической когерентной томографии — ангиографии в оценке результатов долгосрочной анти-VEGF терапии диабетического макулярного отека

А.Ж. Фурсова^{1, 2 ⊠}, А.С. Дербенева^{1, 2}, М.С. Тарасов^{1, 2}, М.А. Васильева¹, Ю.А. Гамза^{1, 2}, Н.В. Чубарь¹

Пель исследования — оценка динамики биомаркеров активности диабетического макулярного отека (ДМО) по данным оптической когерентной томографии — ангиографии и их связи с ответом на анти-VEGF терапию в течение двухлетнего наблюдения. **Материал и методы.** Обследованы 59 пациентов (101 глаз) в возрасте $60,27\pm9,50$ года. Среднее количество интравитреальных инъекций афлиберцепта за период лечения составило $12,87\pm3,50$. Исходные значения площади фовеолярной аваскулярной зоны $(\Phi A3) - 0.37 \pm 0.22$ мм 2 и индекса ациркулярности -0.56 ± 0.14 через 5 мес сохранились неизменными -0.36 ± 0.24 мм 2 и 0.56 ± 0.12 , оставаясь на этом уровне через 12 и 24 мес. Большая площадь $\Phi A3$, отмеченная в группе с дезорганизацией внутренних слоев сетчатки (DRIL), -0.39 ± 0.21 мм 2 , коррелировала с низкой остротой зрения (r=0.67, p=0.003). Индекс ациркулярности оставался неизменным, достоверных отличий в группах пациентов с DRIL не выявлено. Исходная средняя плотность сосудов в макулярной области после 5 загрузочных инъекций увеличилась с 12.33 ± 3.86 до 12.75 ± 1.14 мм, через год составила 13.48 ± 1.15 мм, через 2 года -13.25 ± 3.39 мм, средняя плотность перфузии сетчатки с 29.81 ± 10.85 % к 5-му месяцу увеличилась до $31,55 \pm 2,34$ %, через 12 мес — до $32,91 \pm 3,45$ %, к концу периода наблюдения — до $31,41 \pm 9,79$ %. В группе с DRIL исходные показатели плотности сосудов и среднего объема перфузии были значимо ниже: $11,17\pm2,09$ мм против $13,49\pm1,14$ мм и $28,40\pm4,53~\%$ против $31,20\pm2,44~\%$. Заключение. DRIL — биомаркер, отражающий нарушение капиллярного кровотока в поверхностном капиллярном сплетении и коррелирующий с функциональными результатами антиангиогенной терапии, может быть использован в качестве предиктора ее эффективности. На фоне антиангиогенной терапии ДМО показатели микроциркуляции ($\Phi A3$ и индекс ациркулярности) сохранялись стабильными, а плотность сосудов и объем перфузии имели тенденцию к увеличению, что свидетельствовало об отсутствии ишемического повреждения.

Ключевые слова: диабетический макулярный отек; анти-VEGF терапия; фовеолярная аваскулярная зона; индекс ациркулярности; дезорганизация внутренних слоев сетчатки

Конфликт интересов: отсутствует.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Для цитирования: Фурсова А.Ж., Дербенева А.С., Тарасов М.С., Васильева М.А., Гамза Ю.А., Чубарь Н.В. Роль биомаркеров по данным оптической когерентной томографии — ангиографии в оценке результатов долгосрочной анти-VEGF терапии диабетического макулярного отека. Российский офтальмологический журнал. 2021; 14 (4): 95-102. https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-4-95-102

¹ ГБУЗ НСО «Новосибирская государственная областная клиническая больница», ул. Немировича-Данченко, д. 130, Новосибирск, 630087, Россия

² ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Красный проспект, д. 52, Новосибирск, 630091, Россия

The role of optical coherence tomography angiography biomarkers in assessing the outcome of long-term anti-VEGF therapy of diabetic macular edema

Anzhella Zh. Fursova^{1, 2} , Anna S. Derbeneva^{1, 2}, Mikhail S. Tarasov^{1, 2}, Maria A. Vasilyeva¹, Yulia A. Gamza^{1, 2}, Nadezhda V. Chubar¹

The **purpose** of the study was to assess the changes of biomarkers of diabetic macular edema activity by optical coherence tomography angiography (OCTA) data and the relationship of these biomarkers with the response to anti-VEGF therapy during a two-year follow-up. **Material and methods.** The study included 59 patients (101) eyes, averagely aged 60.27 ± 9.50 years. The average number of intravitreal injections of aflibercept over the treatment period was 12.87 ± 3.50 . The initial size of the foveolar avascular zone (FAZ) area -0.37 ± 0.22 mm², and the acircularity index -0.56 ± 0.14 remained unchanged after 5 months: 0.36 ± 0.24 mm² and 0.56 ± 0.12 , respectively, and being practically in the same level in 12 and 24 months. The large FAZ area, noted in the group where disorganization of retinal inner layers (DRIL) was observed $(0.39 \pm 0.21$ mm²), correlated with a lower visual acuity (r = 0.67, p = 0.003). The acircularity index remained unchanged; no significant differences were found in the DRIL patient groups. After 5 loading injections, the average initial density of vessels in the macular region increased from 12.33 ± 3.86 mm to 12.75 ± 1.14 mm, after 1 year it was 13.48 ± 1.15 mm, after 2 years -13.25 ± 3.39 mm. The average density of retinal perfusion increased at the 5th month from 29.81 ± 10.85 % to 31.55 ± 2.34 %, after 12 months to 32.91 ± 3.45 , and by the end of the observation period to 31.41 ± 9.79 %. In the DRIL group, the baseline vascular density and mean perfusion volume were significantly lower: 11.17 ± 2.09 mm vs. 13.49 ± 1.14 mm and 28.40 ± 4.53 % vs. 31.20 ± 2.44 %). Conclusion. DRIL, a biomarker reflecting impaired capillary blood flow in the superficial capillary plexus and correlating with functional results, can be used as a predictor of antiangiogenic therapy effectiveness. After antiangiogenic therapy with DMO, the microcirculation indices (FAZ and acircularity) remained stable, and the vascular density and perfusion volume tended to increase, whi

Keywords: diabetic macular edema; anti-VEGF therapy; foveolar avascular zone; acircularity index; DRIL **Conflict of interests:** there is no conflict of interests.

Financial disclosure: No author has a financial or property interest in any material or method mentioned.

For citation: Fursova A.Zh., Derbeneva A.S., Tarasov M.S., Vasil'eva M.A., Gamza Y.A., Chubar N.V. The role of optical coherence tomography angiography biomarkers in assessing the outcome of long-term anti-VEGF therapy of diabetic macular edema. Russian ophthalmological journal. 2021; 14 (4): 95-102 (In Russian). https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-4-95-102

Диабетический макулярный отек (ДМО) является ведущей причиной снижения зрения и качества жизни у пациентов с сахарным диабетом (СД). Повышенная проницаемость сосудов, индуцированная фактором роста эндотелия сосудов (VEGF) и реализующая основные патофизиологические механизмы развития ДМО, определяет стандарты его лечения, направленные на подавление ангиогенной активности. Несмотря на высокую эффективность терапии, хроническое течение заболевания, экономические затраты, потребность в длительном лечении становятся серьезным бременем для пациентов и общества и требуют поиска точных биомаркеров, определяющих ответ на лечение. Рядом исследований доказано, что основными причинами низкой остроты зрения после резорбции макулярного отека (МО) являются дезорганизация эллипсоидной зоны и макулярная ишемия [1-3]. Ранее нами была показана роль таких показателей оптической когерентной томографии (ОКТ), как центральная толщина сетчатки (ЦТС), дезорганизация внутренних слоев сетчатки (DRIL), наличие гиперрефлективных фокусов, отслойки нейроэпителия сетчатки, деструкции эллипсоидной зоны (ЕZ) в определении эффективности

антиангиогенной терапии ДМО в реальной клинической практике при долгосрочном наблюдении [4, 5]. В последние годы широко вошла в реальную клиническую практику ОКТ-ангиография (ОКТА) — неинвазивный метод, дающий не только возможность визуализации сосудистой структуры в каждом капиллярном слое сетчатки с более высоким разрешением, чем у флуоресцентной ангиографии (ФАГ), но и определения количественных параметров микрососудистого русла. Использование этой технологии для изучения воздействия анти-VEGF терапии на сосуды сетчатки привлекает внимание исследователей. N. Takase и соавт. [6] показали возможности метода в обнаружении нарушения микроциркуляции в макуле еще до клинического развития диабетической ретинопатии (ДР).

Ишемия макулярной области может визуализироваться как истончение внутренних слоев сетчатки или ее дезорганизация (DRIL), что является причиной низкой остроты зрения у пациентов с ДМО даже после его разрешения [7, 8]. Дезорганизация или потеря внутренних слоев сетчатки имеет сильную корреляционную связь с зонами отсутствия перфузии, диагностируемыми при Φ A Γ , что предполагает

¹ Novosibirsk State Regional Hospital, Novosibirsk, 130, Nemirovich-Danchenko St., 630087, Russia

² Novosibirsk State Medical University, 52, Krasny Prospect, Novosibirsk, 630091, Russia anzhellafursova@yandex.ru

значимую роль ишемии сетчатки и нарушений микроциркуляции в развитии DRIL. Н. Моеіп и соавт. [9] обнаружили связь DRIL с увеличением фовеолярной аваскулярной зоны $(\Phi A3)$ и низкой остротой зрения.

ЦЕЛЬЮ настоящего исследования стала оценка динамики биомаркеров активности ДМО по данным ОКТА и их связи с ответом на анти-VEGF терапию в режиме Treat & Extend (T&E) в течение двухлетнего наблюдения. Проанализированы: площадь ФАЗ, индекс ациркулярности ФАЗ, плотность сосудов и объем перфузии макулярной области, изучена их взаимосвязь с дезорганизацией внутренних слоев сетчатки и клиническими данными — максимально корригированной остротой зрения (МКОЗ) и ЦТС.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование, выполненное на базе офтальмологического отделения Новосибирской областной клинической больницы, носило проспективный характер и включало 59 пациентов (101 глаз), ранее не получавших лечение. Период наблюдения составил 2 года (96 нед).

Критериями включения были выбраны следующие параметры: возраст ≥ 19 лет, СД II типа в анамнезе, наличие клинически значимого ДМО, ЦТС макулярной зоны в центральном подполе ≥ 300 мкм по данным ОКТ, МКОЗ ≥ 0.01 .

Критериями исключения явились непрозрачные оптические среды, МКОЗ менее 0,01, сфероэквивалент более $\pm 6,0$ дптр, пролиферативная ДР, любые оперативные вмешательства на стекловидном теле в анамнезе, в том числе и интравитреальное введение ингибиторов ангиогенеза или глюкокортикоидов, наличие глаукомы, наличие активного внутриглазного воспаления, а также патология витреомакулярного интерфейса с тракционным компонентом и витреомакулярной алгезией.

Макулярную область сканировали в режимах Macular cube 512 ×128, Angiography 6 × 6 mm (Cirrus 5000, Zeiss, Inc). При каждом посещении измерялась МКОЗ, выполнялась биомикроскопия, тонометрия по Маклакову, фоторегистрация глазного дна, ОКТ и ОКТА. Площадь и индекс ациркулярности ФАЗ, сосудистая плотность и перфузия оценивались автоматически с помощью программного обеспечения прибора и определялись суммарно во внутренней и наружной области парафовеа (круг 3 мм в диаметре). Данные ОКТА оценивались только в поверхностном сплетении.

DRIL оценивалась как невозможность сегментации слоя ганглиозных клеток, внутреннего ядерного и плексиформного двумя независимыми специалистами на горизонтальном скане с центром фовеа.

Параметры ОКТА оценивались в начале лечения, после 5 загрузочных интравитреальных инъекций (ИВВ), через 1 и 2 года лечения.

Всем пациентам было выполнено 5 ежемесячных загрузочных ИВВ 2 мг афлиберцепта, затем инъекции проводились раз в 8 нед до достижения стабильных функциональных и анатомических показателей с постепенным удлинением интервала между ИВВ на 2 нед.

Критерием отсутствия активности считалось отсутствие любых типов жидкости. При возникновении ОКТ-признаков экссудации интервалы лечения сокращали до минимального срока — 4 нед.

Инъекции выполнялись по стандартной методике в условиях операционной интравитреально после местной эпибульбарной анестезии раствором 0,5 % проксиметакаина (алкаина) (Alcon, США) через иглу 27 G в 3 мм от лимба.

Все пациенты наблюдались у эндокринолога с диагнозом СД II типа, получали лечение пероральными сахароснижающими препаратами и/или инсулином в виде монотерапии или в комбинации.

Для статистической обработки полученных данных использовали пакеты программ OfficeStd. 2007 (Excel 2007) и Statistica 6.0. Оценка значимости различия между группами проводилась непараметрическими методами — при помощи U-критерия Манна — Уитни. Изучение статистических взаимосвязей проводили путем расчета коэффициентов корреляции Спирмена (r). Проверка статистических гипотез проводилась при критическом уровне значимости p = 0.05, т. е. различие считалось статистически значимым, если p < 0.05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исходные клинико-демографические данные пациентов представлены в таблице 1.

Среднее количество инъекций за 96 нед составило 12,8 \pm ,5 (диапазон 11–15, медиана 13). В первый год — 7,78 \pm 1,20 (диапазон 5–19, медиана 8), во второй — 4,82 \pm 2,66 (диапазон 4–7, медиана 5).

Исходная МКОЗ составила 0.29 ± 0.25 с дальнейшим повышением на протяжении всего периода наблюдения: +0.24 после 5-й ИВВ и +0.33 к 96-й неделе. ЦТС снизилась с исходного уровня 397.36 ± 100.00 до 276.59 ± 52.90 мкм после 5 загрузочных инъекций до 263.85 ± 45.20 и 248.6 ± 46.9 мкм через 1 и 2 года соответственно [3].

DRIL наблюдалась в 31 (30,69 %) случае до лечения ингибиторами ангиогенеза и сохранялась в 11 (10,89 %) глазах после 2 лет терапии. Необходимо отметить, что при значимом снижении ЦТС после загрузочной фазы в общей группе на 120 мкм у пациентов с DRIL снижение составило 90,8 мкм, 103,54 мкм — через год и 108,76 мкм — через 2 года, что ниже показателей общей группы в среднем на 29,2, 30,37 и 40 мкм соответственно (p < 0,005). При этом, несмотря на то, что пациенты имели самое высокое количество инъекций в первый год — $8,4\pm0,2$, а во второй год — $6,4\pm1,3$

Таблица 1. Исходные клинико-демографические данные пациентов

Table 1. Baseline patient demographics

Количество пациентов/глаз Number of patients/eyes	59/101
Мужчины/женщины Man/woman	16 (27,2 %) / 43 (72,8 %)
Правый/левый глаз Right/left eye	44 (43,6 %) / 57 (56,4 %)
Длительность заболевания, годы Diabetes duration, years	$13,68 \pm 6,57$
Длительность ДМО, годы Diabetic macular edema duration, years	$2,49 \pm 0,92$
Возраст, годы Age, years	$60,27 \pm 9,50$
Факичные/артифакичные глаза Phakic/Aphakic eyes	37 (36,6 %) / (63,4 %)
Hb _{Alc} , %	$7,45 \pm 2,39$
Стаж инсулинотерапии, годы Insulin therapy, years	$4,97 \pm 5,78$
Стадия ДР Diabetic retinopathy level Непролиферативная диабетическая ретинопатия (НПДР), глаз Nonproliferative diabetic retinopathy (mild NPDR), eyes	64 (63,4 %)
Препролиферативная ретинопатия (ППДР), глаз Preproliferative diabetic retinopathy (moderate and severe NPDR), eyes	37 (36,6 %)

с максимальным интервалом 10 нед, полного восстановления структуры внутренних слоев не удалось достичь в 11 (10,9%) глазах. В нашем исследовании обнаружена сильная обратная корреляционная связь между исходными, финальными показателями остроты зрения и наличием дезорганизации наружных (-0,47; p < 0,005) и внутренних слоев сетчатки (-0,45; p < 0,01). Пациенты с DRIL имели минимальные функциональные показатели в своих группах. Динамика показателей ОКТА представлена в таблице 2.

Средние исходные значения площади $\Phi A3$ $(0,37\pm0,22~\text{мм}^2)$, индекса ациркулярности $(0,56\pm0,14)$ при всех контрольных осмотрах (5 и 12 мес) и по окончании наблюдения (24 мес) сохранились неизменными $(0,36\pm0,24~\text{и}\ 0,56\pm0,12~\text{кm}^2)$. Обращает на себя внимание анализ площади $\Phi A3$ у пациентов в группе с DRIL по сравнению с группой его отсутствия $(0,39\pm0,21~\text{против}\ 0,35\pm0,1~\text{кm}^2;~p=0,005)$, при этом большая площадь $\Phi A3$ достоверно коррелировала с более низкой остротой зрения (r=0,67,~p=0,003).

Индекс ациркулярности оставался неизменным, достоверных отличий в группах пациентов с DRIL не выявлено.

Средняя исходная плотность сосудов в макулярной области на момент начала наблюдения составила $12,33\pm3,86$ мм, после 5 загрузочных инъекций показатель увеличился до $12,75\pm1,14$ мм, через год лечения составил $13,48\pm1,15$ мм, через 2 года — $13,25\pm3,39$ мм. При дифференцированном анализе в группе пациентов с DRIL исходные показатели плотности сосудов и среднего объема перфузии были значимо ниже: $11,17\pm2,09$ мм против $13,49\pm1,14$ мм и $28,40\pm4,53$ % против $31,20\pm2,44$ % соответственно.

Значение средней плотности перфузии сетчатки, составлявшее 29.8 ± 10.85 %, к 5-му месяцу наблюдения увеличилось до 31.55 ± 2.34 %, через 12 мес лечения составило 32.91 ± 3.45 %, к концу периода наблюдения — 31.41 ± 9.79 %. К 24 мес отмечалось некоторое снижение этих показателей по сравнению с достигнутыми к 12 мес, но значение их осталось достоверно выше исходного. Динамика маркеров ОКТА у пациентов с ДМО представлена на рисунках 1-3.

ОБСУЖДЕНИЕ

Эффективность антиангиогенной терапии ДМО не вызывает сомнений и подтверждена данными крупных рандомизированных исследований [10, 11]. В нашем исследовании у всех пациентов достигнуто снижение ЦТС в среднем на 120,8 мкм (30,4%) после 5 загрузочных инъекций, на 133,91 мкм (33,6%) — через год и на 148,76 мкм (37,4%) — через 2 года. В 100% случаев отмечено повышение функциональных показателей, среднее значение повышения МКОЗ составило 0,33 (113,7%), при этом более чем на 3 строки — в 38,61% глаз со средним количеством инъекций 12,87 \pm 3,50. Следует отметить, что в 23% глаз полная резорбция МО сопровождалась незначительным повышением МКОЗ, а в 11% динамика повышения зрительных функций отсутствовала.

ОКТА является неинвазивным, широко вошедшим в клиническую практику методом, который может одновременно отображать сосудистую сеть и микроанатомию сетчатки и способен визуализировать всю капиллярную сеть сетчатки с хорошим разрешением по глубине. Использование этого метода может предоставить дополнительную анатомическую информацию, которая помогает лучше понять патологию и прогрессирование ДМО, а также взаимосвязь между отеком макулы и состоянием перифовеальной сосудистой сети, благодаря чему ОКТА может эффективно использоваться для визуализации качественных и количественных изменений в сосудистой сети сетчатки и визуализации

Таблица 2. Динамика показателей ОКТА на протяжении исследования **Table 2.** Dynamics of OCTA indicators throughout the study

Через 2 года In 2 years	р-уро- вень p-level	0,05	0,03	0,01	0,001
	c DRIL with DRIL n = 11	0,34 ± 0,21	0,62± 0,03	12,69 ± 2,14	29,72 ± 9,79
	6e3 DRIL without DRIL n = 90	0,28± 0,17	0,49± 0,01	13,8± 2,07	33,1± 0,98
	общее total n = 101	0,31 ± 0,15	0,56± 0,01	13,25 ± 3,39	31,41 ± 9,79
Через 1 год In one year	p-ypo- Behb p-level	0,03	0,003	0,001	0,001
	c DRIL with DRIL n = 11	0,35 ± 0,12	0,62 ± 0,06	13,03 ± 1,08	32,5 ± 3,13
	6e3 DRIL without DRIL n = 90	0,3± 0,09	0,49± 0,04	13,93 ± 0,79	33,32 ± 2,62
	общее total n = 101	0,33 ± 0,11	0,56 ± 0,04	13,48± 1,15	32,91 ± 3,45
Через 5 месяцев In 5 months	p-ypo- Behb p-level	0,05	0,001	0,05	0,05
	c DRIL with DRIL n = 19	0,39± 0,23	0,62± 0,09	11,9± 2,21	30,65 ± 1,71
	6e3 DRIL without DRIL n = 82	0,3 ± 0,18	0,49± 0,08	13,59± 2,13	32,45± 3,67
	общее total n=101	0,36 ± 0,24	0,56 ± 0,04	12,75± 1,14	31,55± 2,34
Исходно Baseline	р-уро- вень p-level	0,01	0,05	0,003	0,001
	c DRIL with $DRIL$ $n = 31$	0,39 ± 0,21	$0,62 \pm 0,05$	11,7± 2,09	28,4 ± 4,53
	6e3 DRIL without DRIL n = 70	$0,35 \pm 0,16$	$0,49 \pm 0,02$	13,49± 1,14	31,2 ± 2,44
	общее total n =101	0,37 ± 0,22	0,56 ± 0,4	12,33± 3,86	29,8 ± 10,88
Показатель Parameter		Средняя площадь ФАЗ, мм ² Меап FAZ area, mm ²	Индекс ациркулярности ФАЗ FAZ acircularity index	Средняя сосудистая плотность, мм Mean vascular density, mm	Средний объем перфузии, % Mean perfusion density, %

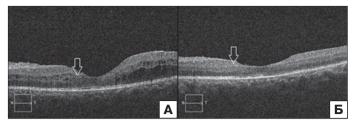


Рис. 1. ОКТ-скан фовеальной области пациента с ДМО до (A) и после (Б) лечения ингибиторами ангиогенеза. В парафовеа белая стрелка указывает на место отсутствия сегментации внутренних слоев сетчатки

Fig. 1. OCT scan of the foveal region of a patient with diabetic macular edema (DME) before (A) and after (B) treatment with anti-angiogenic therapy. In the parafovea, a white arrow indicates the place where there is no segmentation of the inner retinal layers

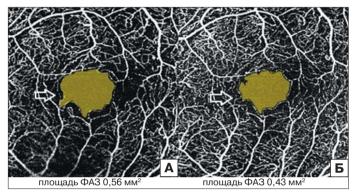


Рис. 2. Поверхностное сосудистое сплетение, ФАЗ пациента с ДМО до (A) и после (Б) лечения ингибиторами ангиогенеза. Белая стрелка указывает на участок снижения перфузии, соответствующий месту нарушения сегментации внутренних слоев сетчатки

Fig. 2. Superficial vascular plexus, foveal avascular zone (FAZ) of the patient with DME before (A) and after (5) anti-angiogenic therapy. The white arrow points to the area of decreased perfusion corresponding to the site of segmentation disturbance in the inner retinal layers

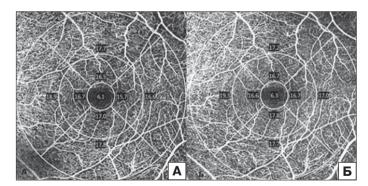


Рис. 3. Поверхностное сосудистое сплетение с показателями перфузии пациента с ДМО до (A) и после (Б) лечения ингибиторами ангиогенеза

Fig. 3. Superficial vascular plexus with perfusion parameters of the patient with DME before (A) and after (\mathcal{B}) anti-angiogenic therapy

уровней сегментации, на которых эти изменения могут быть лучше всего оценены. Ранее А. Gill и соавт. [12] показали увеличение параметров ФАЗ при ДМО по сравнению со здоровым контролем, коррелирующее с его длительностью. Кроме того, G. Di и соавт. [13] обнаружили, что площадь ФАЗ значительно больше в группе клинически значимого МО, чем в группе его отсутствия. F. Freiberg и соавт. [14] и N. Takase и соавт. [6] при исследовании поверхностного и

глубокого капиллярных сплетений обнаружили более выраженные изменения ФАЗ в глубоком сплетении. J. Sun и соавт. [15] также продемонстрировали, что площадь ФАЗ увеличивается пропорционально степени тяжести ишемии макулы у пациентов с ДМО и ДР.

Целью нашего исследования явилось изучение изменений микроциркуляции у пациентов с ДМО, анализ динамики маркеров, определяемых с помощью ОКТА, и возможного влияния антиангиогенной терапии на выраженность ишемии и связанный с этим ответ на лечение. При анализе исходных данных нами не выявлено статистически значимой корреляции между исходными значениями МКОЗ, ЦТС и показателями ФАЗ, плотностью сосудов и объемом перфузии (табл. 3).

Таблица 3. Результаты корреляционного анализа **Table 3.** Correlation analysis results

Показатели Parameters	Коэффициент Спирмена, г Spearman's coefficient, r	p-уровень p-level
MKO3 исх. & ЦТС исх. BCVA baseline & CRT baseline	0,24	0,018
MKO3 исх. & DRIL исх. BCVA baseline & DRIL baseline	-0,45	0,002
ЦТС исх. & DRIL исх. CRT baseline & DRIL baseline	0,48	0,02
MKO3 фин. & DRIL исх. BCVA final & DRIL baseline	-0,45	0,02
МКОЗ фин. & площадь ФАЗ исх., мм² BCVA final & FAZ area baseline, mm²	-0,55	0,01
МКОЗ фин. & плотность сосудов исх. BCVA final & vascular density baseline	0,62	0,02
МКОЗ фин. & объем перфузии, исх., % BCVA final & perfusion volume baseline, %	0,65	0,01
ЦТС фин. & FAZ индекс ациркулярности исх. CRT final & FAZ acircularity index baseline	0,24	0,06
Количество инъекций анти-VEGF & DRIL исх. Anti-VEGF injections number & DRIL baseline	-0,68	0,001

Но к концу периода наблюдения у пациентов с исходно более низкими показателями перфузии отмечалась меньшая прибавка МКОЗ, количественно свидетельствующая о сильной корреляционной зависимости (0,65, р = 0,001). Наши результаты подтверждают данные Y. Hsieh и соавт. [16], которые показали, что меньшая сосудистая плотность, как в поверхностном, так и глубоком капиллярном сплетениях в парафовеа, коррелирует с более низкой МКОЗ и меньшей прибавкой остроты зрения после 3 загрузочных инъекций ранибизумаба при наличии выраженной положительной динамики уменьшения ЦТС. Особенностью нашего исследования является длительный период наблюдения, в ходе которого мы получили отчетливо выраженную положительную динамику восстановления микроциркуляции, проявившуюся увеличением плотности сосудов и объема перфузии на фоне резорбции МО. Обращает на себя внимание тот факт, что пациенты находились на антиангиогенной терапии и получили большое количество инъекций. Отсутствие

динамики общего значения площади ФАЗ подтверждает данные исследования об отсутствии изменений ФАЗ через год лечения анти-VEGF препаратами [17]. Наше исследование подтверждает также выводы S. Dabir и соавт. [18], что основная причина уменьшения размера ФАЗ, возможно, связана с одновременным уменьшением смещения и компрессии капилляров, вторичным по отношению к разрешению внутриретинального отека, а не с улучшением перфузии фовеолярной области. Циркулярность ФАЗ также оставалась неизменной в течение периода наблюдения, что указывает на отсутствие изменений в конфигурации границ капилляров ФАЗ. Этот результат также скорее подтверждает теорию механического смещения, чем ишемическую причину [18]. Результаты других исследований, сообщающих о влиянии длительной анти-VEGF терапии на размеры и структуру ФАЗ, являются предметом дискуссии. Одни исследователи показали, что повторные анти-VEGFИВИ могут уменьшить прогрессирование ишемического повреждения у пациентов с микроангиопатиями сетчатки [19], в других исследованиях не было замечено никаких изменений [20], в третьих — зарегистрировано увеличение зон выпадения капилляров [21]. В связи с этим логичным представляется предположение о том, что если анти-VEGF и способствует снижению ишемического повреждения в фовеолярной области, то тем не менее процесс может достигнуть потолка при непрерывном лечении. Эта гипотеза объясняет отсутствие изменения площади ФАЗ после продолжительной терапии и тот факт, что на фоне улучшения показателей перфузии и плотности сосудов к 24-му месяцу мы вновь получили небольшое его снижение, хотя показатели были выше исходных.

Выявленная нами положительная корреляция между финальной ЦТС и исходной ациркулярностью Φ A3 (p = 0,02) лежит в основе выраженных структурных изменений на фоне MO, сопровождающихся ишемическим повреждением.

Хотя точный патогенез ДМО до настоящего времени является объектом дискуссии, VEGF-опосредованное нарушение гематоретинального барьера считается первичным патологическим процессом, который запускает последующие патофизиологические реакции. Рядом экспериментальных исследований показана ассоциация между ишемией, маркером которой является низкая плотность сосудов, и перфузией в глубоком (ГКС) и поверхностном капиллярном сплетении (ПКС), что может быть обусловлено несколькими возможными механизмами. Ишемия может провоцировать чрезмерную экспрессию VEGF, что в отсутствие адекватной микроциркуляции ограничивает эффективность анти-VEGF препаратов, интраретинальная жидкость (ИРЖ), богатая белком, изменяет их способность диффундировать из стекловидного тела в капилляры сетчатки. При этом сама антиангиогенная терапия обладает избирательным вазоконстрикторным действием, что нарушает связь между эндотелиоцитами и препятствует восстановлению функции капилляров сетчатки, и в свою очередь сопровождается дальнейшим накоплением ИРЖ и персистенции отека [22]. В условиях хронической ишемии экспериментально доказано устойчивое уменьшение градиента кислорода от хориокапилляров к фоторецепторам, влияющее на биполярные клетки во внутреннем ядерном слое, которые уязвимы для гипоксической гибели, что подтверждается снижением постфоторецепторных реакций при электроретинографии [23]. Обращает на себя внимание отсутствие динамики площади ФАЗ на фоне антивазопролиферативной терапии. Мы показали, что площадь оставалась статистически неизменной даже после длительных ИВИ. Хотя кистовидные пространства могут влиять на границу ФАЗ в ГКС, смещая сосуды, в ПКС они не должны затрагиваться. Поэтому площадь фовеолярной аваскулярной зоны в ПКС может быть более надежным показателем. В этом исследовании средняя плотность капилляров сетчатки на уровне ПКС, определенная с помощью ОКТА, демонстрировала положительную динамику, и на фоне резорбции отека наблюдалось улучшение показателей, что свидетельствует о положительном влиянии антиангиогенной терапии. Это соответствует исследованиям, показавшим, что эта терапия не ухудшает капиллярную перфузию. Р. Campochiaro с соавт. [24] при измерении площади зон отсутствия перфузии капилляров сетчатки по данным ФАГ у пациентов с ДМО выявили одинаковый процент глаз с отсутствием зон ишемии в группах сравнения на исходном уровне, но к 6-му месяцу ежемесячной терапии отмечались признаки ее развития. В другом исследовании этих же авторов при сравнении групп пациентов, получавших ранибизумаб, и имитационной группы контроля в течение периода исследования наблюдалось отсутствие влияния ингибиторов ангиогенеза на перфузию. Авторы пришли к выводу, что ежемесячная интравитреальная терапия ранибизумабом может замедлить, но не полностью предотвратить окклюзию капилляров сетчатки у пациентов с ДМО и риск развития ишемии. При разрешении отека, возможно, происходит снижение механического воздействия жидкости из кистовидных полостей, что положительно влияет на микроциркуляцию. Следовательно, улучшение плотности сосудов после разрешения ДМО является отражением улучшения сигнала и сегментации, а не явным признаком улучшения капиллярного потока [25]. В пилотном исследовании R. Spaide [22] показано, что ДМО связан топографически с локализацией пустот в капиллярных сплетениях сетчатки, а анти-VEGF лечение приводило к исчезновению отека, но не меняло структуру гемодинамического потока ни в поверхностных, ни в глубоких слоях.

Ранее мы показали влияние ОКТ-биомаркеров на функциональные результаты и количество инъекций [4, 5]. Так, наличие отслойки нейроэпителия, большого количества гиперрефлективных фокусов и деструкции эллипсоидной зоны явилось неблагоприятным фактором. Одним из наиболее значимых факторов, влияющих на количество ИВИ и длительность интервалов лечения, оказалась DRIL, этот показатель сильно коррелировал с МКОЗ как до начала лечения, так и в его процессе. В текущем исследовании мы получили статистически значимую разницу исходной МКОЗ между глазами с DRIL и без нее. Более чем в 5 % глаз мы столкнулись с невозможностью удлинения интервала более 8 нед и более 10 нед в остальных случаях. DRIL считается ее вторичным морфологическим изменением, когда затрагиваются синаптические связи в биполярных, горизонтальных и амакриновых клетках, что приводит к потере передачи между внутренней и внешней сетчаткой [26]. При ДМО ишемия и воспаление могут приводить к дегенерации нейронов и глии, а следовательно, и к нарушению архитектоники внутренних слоев [27]. L. Nicholson и соавт. [7] продемонстрировали, что дезорганизация внутреннего слоя сетчатки может указывать на ее ишемию, хотя отсутствие DRIL не может исключить это состояние. Специфичность и чувствительность DRIL для выявления ишемии макулы с помощью ФАГ составили 100 и 84,4 % соответственно [7].

Функциональный результат зависит от целостности и организации проводящих путей сетчатки, и присутствие DRIL может быть косвенным показателем нарушения прохождения импульса. В отличие от других ОКТ-параметров внутренней сетчатки, которые плохо коррелируют с функ-

циональными результатами, DRIL является лучшим их предиктором, в связи с чем была предложена в качестве надежного и суррогатного биомаркера зрительной функции при существующем или разрешенном ДМО [28]. Маркер не является строго специфичным для ДМО и может быть обычным ответом на стресс сетчатки, обусловленный ишемией. DRIL также может быть связана с другими изменениями ОКТ, такими как нарушение ЕZ, увеличение ФАЗ [29]. В глазах с ДМО наличие DRIL с локализацией в парафовеолярной области соответствует низкому исходному значению МКОЗ. Показано, что увеличение DRIL на 100 мкм коррелирует с уменьшением остроты зрения на шесть букв, т. е. более чем на одну строку на диаграмме ETDRS. Исходный объем ИРЖ также может положительно коррелировать с DRIL, при этом возможно полное восстановление структуры при лечении анти-VEGF препаратами, которое и определяет повышение и восстановление зрительных функций [30]. В нашем исследовании мы выделили группу пациентов с наличием DRIL и, несмотря на отсутствие динамики ФАЗ в общей группе, обнаружили значительное увеличение ее размеров у пациентов с DRIL по сравнению с пациентами, у которых она отсутствовала (p = 0,005). Увеличение Φ A3 (r = 0,72, р = 0.03) положительно коррелировало с более низкой остротой зрения. Полученные данные согласуются с результатами исследования Н. Моеіп и соавт. [9], показавшими, что ишемия сетчатки и потеря нормальной сосудистой сети способствуют DRIL, а OKTA может визуализировать ишемию сетчатки у таких пациентов. Эти результаты подтверждают выводы других исследователей, которые продемонстрировали сильную корреляцию между потерей внутренних слоев сетчатки и ишемией, визуализированной на ФАГ [31]. L. Nicholson и соавт. [7] установили обратную корреляционную зависимость размера ФАЗ как с исходной, так и окончательной МКОЗ. Результаты этого исследования также показали, что размер ФАЗ при наличии DRIL больше даже у пациентов с полной резорбцией МО, что подтверждает результаты исследования J. Sun и соавт. [26], установивших, что острота зрения у пациентов с ДМО коррелирует со степенью выраженности и локализацией DRIL и увеличивается при разрешении МО.

Наше исследование имеет ряд ограничений. В частности, необходимо дальнейшее изучение микроваскулярных изменений с их дифференциаций на уровне как ПКС, так и ГКС, поскольку более выраженные изменения чаще встречаются в ГКС. Кроме того, вопрос возможностей восстановления перфузии или ее усугубления на фоне длительного лечения ингибиторами ангиогенеза остается открытым и требующим дальнейшего изучения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ОКТА является современным надежным инструментом стратификации риска развития ишемической макулопатии. Этот метод может быть полезен при лечении, мониторинге и наблюдении пациентов с ДМО. DRIL является важным клиническим параметром, отражающим нарушение капиллярного кровотока в ПКС и коррелирующим с функциональными результатами антиангиогенной терапии, который может быть использован в качестве предиктора ее эффективности. На фоне длительной антиангиогенной терапии МО, наряду с хорошими визо-функциональными и анатомическими результатами, показатели микроциркуляции: размеры ФАЗ и индекс ациркулярности — сохранялись стабильными, а плотность сосудов и объем перфузии имели тенденцию к увеличению, что может свидетельствовать об отсутствии ятрогенного ишемического повреждения.

Литература/References

- Douvali M., Chatziralli I.P., Theodossiadis P.G., et al. Effect of macular ischemia on intravitreal ranibizumab treatment for diabetic macular edema. Ophthalmologica. 2014; 232: 136–43. https://doi.org/10.1159/00036090
- Нероев В.В., Охощимская Т.Д., Фадеева В.А. Оценка микрососудистых изменений сетчатки при сахарном диабете методом ОКТ-ангиографии. Российский офтальмологический журнал. 2017; 10 (2): 40-5. [Neroev V.V., Okhotsimskaya T.D., Fadeeva V.A. An account of retinal microvascular changes in diabetes acquired by ОСТ angiography. Russian ophthalmological journal. 2017; 10 (2): 40-5 (In Russian)]. https://doi.org/10.21516/2072-0076-2017-10-2-40-45
- Нероев В.В., Киселева Т.Н., Охоцимская Т.Д., Фадеева В.А., Рамазанова К.А.
 Влияние антиангиогенной терапии на глазной кровоток и микроциркуляцию при диабетическом макулярном отеке. Вестник офтальмологии. 2018; 134 (4): 3–10. [Neroev V.V., Kiseleva T.N., Okhotsimskaya T.D.,
 Fadeeva V.A., Ramasanova K.A. Impact of antiangiogenic therapy on
 ocular blood flow and microcirculation in diabetic macular edema. Vestnik
 oftal'mologii. 2018; 134 (4): 3–10 (In Russian)]. https://doi.org/10.17116/
 oftalma20181340413
- Фурсова А.Ж., Дербенева А.С., Тарасов М.С. и др. Клиническая эффективность антиангиогенной терапии диабетического макулярного отека в реальной клинической практике (2-летние результаты). Российский офтальмологический журнал. 2021; 14 (2): 42-9. [Fursova A.Zh., Derbeneva A.S., Tarasov M.S., et al. Clinical efficacy of antiangiogenic therapy for diabetic macular edema in real clinical practice (2-year results). Russian ophthalmological journal. 2021; 14 (2): 42-9 (In Russian)]. https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-2-42-49
- Фурсова А.Ж., Чубарь Н.В., Тарасов М.С., Сайфуллина И.Ф., Пустовая Г.Г.
 Клинические параллели взаимосвязи состояния фоторецепторов сетчатки и восстановления зрительных функций при диабетическом макулярном отеке. Вестник офтальмологии. 2017; 133 (1): 11–8. [Fursova A.Zh.,
 Chubar N.V., Tarasov M.S., Saifullina I.F., Pustovaya G.G. Clinical associations
 between photoreceptor status and visual outcomes in diabetic macular
 edema. Vestnik oftal mologii. 2017; 133 (1): 11–8 (In Russian)]. https://doi.
 org/10.17116/oftalma2017133111-18
- Takase N., Nozaki M., Kato A., et al. Enlargement of foveal avascular zone in diabetic eyes evaluated by en face optical coherence tomography angiography. Retina. 2015; 35 (11): 2377–83. https://doi.org/10.1097/ IAE.0000000000000849
- Nicholson L., Ramu J., Triantafyllopoulou I., et al. Diagnostic accuracy of disorganization of the retinal inner layers in detect- ing macular capillary nonperfusion in diabetic retinopathy. Clin. Exp. Ophthalmol. 2015; 43 (8): 735–41. https://doi.org/10.1111/ceo.12557
- Sakata K., Funatsu H., Harino S., et al. Relationship of macular microcirculation and retinal thickness with visual acuity in diabetic macular edema. Ophthalmology 2007; 114 (11): 2061–9. https://doi.org/10.1016/j. ophtha.2007.01.003
- Moein H.R., Novais E.A., Rebhun C.B., et al. Optical coherence tomography angiography to detect macular capillary ischemia in patients with inner retinal changes after resolved diabetic macular edema. Retina. 2018; 38 (12 Dec.): 2277–84. https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000001902
- Heier J., Korobelnik J., Brown D., et al. Intravitreal Aflibercept for diabetic macular edema. Ophthalmology. 2016; 123 (11): 2376–85. https://doi. org/10.1016/j.ophtha.2016.07.032
- Brown D., Schmidt-Erfurth U., Do D., et al. Intravitreal Aflibercept for diabetic macular edema. Ophthalmology. 2015; 122 (10): 2044–52. https://doi. org/10.1016/j.ophtha.2015.06.017
- Gill A., Cole E. D., Novais E. A., et al. Visualization of changes in avascular zone in both observed and treated diabetic macular edema using optical coherence tomography angiography. Int. J. Retina Vitreous. 2017; 3. Available at: https://journalretinavitreous.biomedcentral.com/articles/10.1186/ s40942-017-0074-y
- Di G., Weihong Y., Xiao Z., et al. A morphological study of the foveal avascular zone in patients with diabetes mellitus using optical coherence tomography angiography. Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 2016; 254 (5 May): 873–9. https://doi.org/10.1007/s00417-015-3143-7
- Freiberg F.J., Pfau M., Wons J., et al. Optical coherence tomography angiography of the foveal avascular zone in dia- betic retinopathy. Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 2016; 254 (6 Jun.): 1051–8. https://doi.org/10.1007/s00417-015-3148-2
- Sun J.K., Lin M.M., Lammer J., et al. Disorganization of the retinal inner layers as a predictor of visual acuity in eyes with center-involved diabetic macular edema. JAMA Ophthalmol. 2014; 132: 1309–16. https://doi.org/10.1001/ jamaophthalmol.2014.2350
- Hsieh Y.T., Alam M.N., Le D., et al. OCT Angiography biomarkers for predicting visual outcomes after Ranibizumab treatment for diabetic macular edema. Ophthalmol. Retina. 2019; 3 (10 Oct.): 826–34. https://doi.org/10..1016/j. oret.2019.04.027

- Vance S.K., Chang L.K., Imamura Y., Freund K.B. Effects of intravitreal antivascular endothelial growth factor treatment on retinal vaculature in retinal vein occlusion as determined by ultra-wide field fluorscein angiography. Retinal Cases Brief Reports. 2011; 5 (4): 343–7. https://doi.org/10.1097/ ICB.0b013e3181ff0999
- Dabir S., Rajan M., Parasseril L., et al. Early visual functional outcomes and morphological responses to anti-vascular growth factor therapy in diabetic macular oedema using Optical Coherence Tomography Angiography. Clin. Ophthalmol. 2021; 15: 331–9. https://doi.org/10.2147/OPTH.S285388
- Manousaridis K., Talks J. Macular ischaemia: a contraindication for anti-VEGF treatment in retinal vascular disease? Br. J. Ophthalmol. 2012; 96: 179–84. https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2011-301087
- Mendrinos E., Mangioris G., Papandopoulou D.N., Donati G., Pournaras C.J.
 Long-term results of the effect of intravitreal ranibizumab on the retinal arteriolar diameter in patients with neovascular age-related macular degeneration.
 Acta Ophthalmol. 2013; 91: e 184–90. https://doi.org/10.1111/aos.12008
- Falavarjani K.G., Iafe N.A., Hubschman J., et al. Optical Coherence Tomography
 Angiography analysis of the foveal avascular zone and macular vessel density
 after anti-VEGF therapy in eyes with diabetic macular edema and retinal
 vein occlusion. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2017; 58 (1): 30–4. https://doi.
 org/10.1167/iovs.16-20579
- Spaide R.F. Volume-rendered optical coherence tomography of retinal vein occlusion pilot study. Am. J. Ophthalmol. 2016; 165: 133–44. https://doi. org/10.1016/i.aio.2016.02.037
- Wangsa-Wirawan N.D., Linsenmeier R.A. Retinal oxygen: fundamental and clinical aspects. Arch. Ophthalmol. 2003; 121: 547–57. https://doi.org/10.1001/ archopht 121 4 547
- 24. Campochiaro P.A., Bhisitkul R.B., Shapiro H., Rubio R.G. Vascular endothelial growth factor promotes progressive retinal non- perfusion in patients with

- retinal vein occlusion. Ophthalmology. 2013; 120 (4): 795–802. https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2012.09.032
- Campochiaro P.A., Wykoff C.C., Shapiro H., Rubio R.G., Ehrlich J.S. Neutralization of vascular endothelial growth factor slows progression of retinal nonperfusion in patients with diabetic macular edema. Ophthalmology. 2014; 121: 1783–9. https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2014.03.021
- Sun J.K., Lin M.M., Lammer J., et al. Disorganization of the retinal inner layers as a predictor of visual acuity in eyes with center-involved diabetic macular edema. JAMA Ophthalmol. 2014; 132: 1309–16. https://doi.org/10.1001/ jamaophthalmol.2014.2350
- 27. *Bek T*. Transretinal histopathological changes in capillary-free areas of diabetic retinopathy. Acta Ophthalmol. (Copenh). 1994; 72: 409–15. https://doi.org/10.1111/j.1755-3768.1994.tb02787.x
- Grewal D. S., O'Sullivan M. L., Kron M., Jaffe G.J. Association of disorganization of retinal inner layers with visual acuity in eyes with uveitic cystoid macular edema. Am. J. Ophthalmol. 2017; 177: 116–25. https://doi.org/10.1016/j. aio 2017 02 017
- Nadri G., Saxena S., Stefanickova J., et al. Disorganization of retinal inner layers correlates with ellipsoid zone disruption and retinal nerve fiber layer thinning in diabetic retinopathy. J. Diabetes Complicat. 2019; 33: 550–3. https://doi. org/10.1016/j.jdiacomp.2019.05.006
- Das R., Spence G., Hogg R.E., Stevenson M., Chakravarthy U. Disorganization of inner retina and outer retinal morphology in diabetic macular edema. JAMA Ophthalmol. 2018; 136: 202–8. https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2017.6256
- Yeung L., Lima V.C., Garcia P., et al. Correlation between spectral domain optical coherence tomography findings and fluorescein angiography patterns in diabetic macular edema. Ophthalmology. 2009; 116 (6 Jun.): 1158–67. https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2008.12.063

Вклад авторов в работу: А.Ж. Фурсова — концепция и дизайн исследования, написание текста, редактирование; А.С. Дербенева — сбор, анализ и статистическая обработка данных; М.С. Тарасов — обработка данных, написание текста, редактирование; Ю.А. Гамза, М.А. Васильева, Н.В. Чубарь — сбор и обработка данных.

Author's contribution: A.Zh. Fursova — design of the study, data processing, writing and editing the article; A.S. Derbeneva — data processing and analyzing, writing and editing the article; M.S. Tarasov — clinical examinations, data processing writing and editing the article; J.A. Gamza, M.A. Vasil'eva, N.V. Chubar — data collection and processing.

Поступила: 17.08.2021. Переработана: 27.08.2021. Принята к печати: 29.08.2021 Originally received: 17.08.2021. Final revision: 27.08.2021. Accepted: 29.08.2021

ИНФОРМАЦИЯ ОБ ABTOPAX / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

- ¹ ГБУЗ НСО «Новосибирская государственная областная клиническая больница», ул. Немировича-Данченко, д. 130, Новосибирск, 630087, Россия
- ² ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Красный проспект, д. 52, Новосибирск, 630091, Россия

Анжелла Жановна Фурсова — д-р мед. наук, зав. офтальмологическим отделением¹, зав. кафедрой офтальмологии²

Анна Сергеевна Дербенева — врач-офтальмолог¹, ассистент кафедры офтальмологии²

Михаил Сергеевич Тарасов — врач-офтальмолог 1 , ассистент кафедры офтальмологии 2

Мария Андреевна Васильева — врач-офтальмолог¹

Юлия Александровна Гамза — врач-офтальмолог $^{\rm l}$, ассистент кафедры офтальмологии $^{\rm 2}$

Надежда Викторовна Чубарь — врач-офтальмолог¹

Для контактов: Анжелла Жановна Фурсова, anzhellafursova@yandex.ru

- ¹ Novosibirsk State Region Hospital, 130, Nemirovich-Danchenko str, Novosibirsk, 630087, Russia
- ² Novosibirsk State Medical University, 52, Krasny Prospect, Novosibirsk, 630091, Russia

Anzhella Zh. Fursova — Dr. of Med. Sci., head of ophthalmology department¹, head of chair of ophthalmology²

Anna S. Derbeneva — ophthalmologist¹, assistant professor of chair of ophthalmology²

Mikhail S. Tarasov — ophthalmologist¹, assistant professor of chair of ophthalmology²

Maria V. Vasil'eva — ophthalmologist¹

Julia A. Gamza — ophthalmologist¹, assistant professor of chair of ophthalmology²

Nadezhda V. Chubar — ophthalmologist¹

Contact information: Anzhella Zh. Fursova, anzhellafursova@yandex.ru