

В.В. Нероев, М.В. Зуева, Н.В. Нероева,
Л.А. Катаргина, О.А. Лосанова, М.В. Рябина,
И.В. Цапенко



Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца,
Москва, Российская Федерация

Клинико-функциональные характеристики вторичной географической атрофии на фоне экссудативной возрастной макулярной дегенерации

Обоснование. Исследования демонстрируют необходимость длительного наблюдения пациентов с влажной формой возрастной макулярной дегенерации (ВМД), получавших ингибиторы ангиогенеза, для контроля долгосрочных результатов зрительных функций и оценки безопасности антиангиогенной терапии относительно риска развития вторичной географической атрофии. **Цель исследования** — определить характерные клинико-функциональные признаки вторичной атрофии, развившейся на фоне влажной ВМД. **Методы.** У 22 пациентов (25 глаз) с влажной ВМД и 18 здоровых лиц, сопоставимых по возрасту и полу, проводили стандартные офтальмологические и инструментальные исследования и регистрировали фотопические электроретинограммы (ЭРГ) по стандартам ISCEV, ритмические ЭРГ, мультифокальную ЭРГ и электроокулограмму. **Результаты.** Внешний вид области вторичной атрофии на фоне влажной ВМД в глазах, получавших лечение ингибиторами ангиогенеза, клинически неотличим от областей атрофии, развившейся как исход сухой формы ВМД. Описаны ЭРГ-признаки вторичной атрофии, сходные с биомаркерами первичной географической атрофии и специфически отличающиеся от них. Вторичную атрофию характеризует возрастание индекса b/a , зависящего от зоны атрофии, угнетение амплитуды ритмической ЭРГ частотой 8,3 Гц при отсутствии изменений ритмической ЭРГ на 24 Гц. В глазах с вторичной атрофией существенно снижалась плотность пика $P1$ мультифокальной ЭРГ не только в первом гексагоне, но и в зоне параволеа. Результаты электроокулографии показали более резкое снижение темнового спада с возрастанием отношения Ардена у больных с атрофией на фоне влажной ВМД — в отличие от ранее описанных изменений при первичной географической атрофии. **Заключение.** Сравнение изменений индекса b/a с площадью вторичной атрофии у пациентов с влажной ВМД может иметь клиническое значение для оценки нарушений функции сетчатки и прогноза зрительных функций. Вторичная атрофия ассоциируется с выраженным угнетением активности фоторецепторов при лучшей сохранности колбочковых биполярных клеток. Данные ЭРГ и электроокулографии говорят о более значительном нарушении функции пигментного эпителия сетчатки при атрофии на фоне влажной ВМД и связанном с ним ухудшением активности фоторецепторов, чем ранее описанные изменения, характеризующие первичную географическую атрофию.

Ключевые слова: возрастная макулярная дегенерация, вторичная географическая атрофия, ингибитор ангиогенеза, электроретинография
Для цитирования: Нероев В.В., Зуева М.В., Нероева Н.В., Катаргина Л.А., Лосанова О.А., Рябина М.В., Цапенко И.В. Клинико-функциональные характеристики вторичной географической атрофии на фоне экссудативной возрастной макулярной дегенерации. *Вестник РАМН.* 2021;76(4):384–393. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1557>

Обоснование

Ранняя возрастная макулярная дегенерация (ВМД) часто протекает бессимптомно, а промежуточная ВМД — малосимптомно, при этом скорость прогрессирования от промежуточной до поздней ВМД при естественном течении болезни, по данным авторов, составляет 28% за 5 лет [1]. В связи с этим изучение поздней стадии ВМД остается актуальной темой в офтальмологии. Первоначальные симптомы включают выпадение букв при чтении, снижение остроты зрения, искажение зрения и появление серых неподвижных пятен перед взором.

Поздняя ВМД бывает двух основных форм: сухой, или неэкссудативной, и влажной, или экссудативной. Атрофическая ВМД характеризуется медленно прогрессирующей потерей ретинального пигментного эпителия (РПЭ), фоторецепторов и хориоидальных капилляров в макулярной области, которая является областью наиболее острого зрения. Обычно эта форма прогрессирует медленно в течение нескольких лет и на поздних стадиях может привести к формированию центральной скотомы.

Исследования естественного течения ВМД показали, что среди глаз с промежуточной стадией ВМД атро-

фические области возникают в 19% в течение 5 лет [2]. Периферическое зрение сохраняется даже при поздней стадии ВМД, так как дегенеративный процесс затрагивает только макулярную зону, сохраняя остальную часть сетчатки интактной. Поскольку макула является центральной частью сетчатки с самым высоким пространственным разрешением, пациенты с ВМД часто испытывают трудности с распознаванием предметов и лиц, пространственная ориентация при этом сохраняется благодаря неизменному функционированию периферического зрения [3].

Влажная ВМД характеризуется более быстрой прогрессирующей потерей зрения, чем атрофическая форма. Пациенты, не получившие лечения, теряют в среднем 3 строки (15 букв) остроты зрения за 2 года [4]. Нарушение зрения при влажной форме объясняется развитием хориоидальной неоваскуляризации (ХНВ) в макулярной области. Патологическая неоваскуляризация сопровождается разрывом аномальных сосудов с кровоизлиянием в макулярную зону и возможным последующим формированием рубцовой ткани в этой зоне. Также данный процесс часто осложняется кровоизлияниями, формированием макулярного отека, отслойкой нейрорепителития

и РПЭ, что приводит к быстрому снижению остроты зрения. Несмотря на имеющиеся отличия течения разных форм ВМД, в последнее время обсуждаются также переходные или чередующиеся формы между этими двумя основными типами.

Географическая атрофия может развиваться как при влажной (син.: макулярная атрофия), так и при сухой форме ВМД. Ретроспективные данные, проанализированные в ходе многоцентровых клинических испытаний, демонстрируют необходимость длительного наблюдения за пациентами, получавшими ингибиторы ангиогенеза, как для мониторинга долгосрочных результатов для зрения, так и для оценки безопасности этой терапии относительно риска развития географической атрофии [5].

В крупных клинических проспективных исследованиях [6] отмечается, что внешний вид области атрофии у пациентов с ХНВ, получавших лечение ингибиторами ангиогенеза, через 2 года наблюдения был клинически неотличим от областей географической атрофии, развившейся как исход сухой формы ВМД. Прямых доказательств причинно-следственной связи между атрофией и использованием ингибиторов ангиогенеза не установлено, однако формирование макулярной атрофии не оставляет сомнений.

Таким образом, остается актуальным определение корреляционных связей клинических и функциональных параметров сетчатки глаз с вторичной географической атрофией при влажной ВМД. Недавно нами были описаны электрофизиологические признаки, являющиеся биомаркерами ранних нарушений ретикулярной функции в глазах с первичной географической атрофией при неэкссудативной ВМД [7].

Цель исследования — определение характерных клинико-функциональных признаков вторичной атрофии, развившейся на фоне влажной ВМД.

Методы

Дизайн исследования

Проведено одноцентровое одномоментное нерандомизированное исследование.

Критерии соответствия

Критерием включения в основную группу была установленная атрофия РПЭ, развившаяся на фоне влажной ВМД, по поводу которой ранее пациентам выполнялись интравитреальные инъекции ингибиторов ангиогенеза.

Критериями исключения из исследования являлись заболевания глаза, сопровождающиеся помутнением оптических сред, затрудняющих проведение полноценного обследования из-за невозможности достаточной визуализации, воспалительные процессы, глаукома, аномалии рефракции средней и высокой степени, глазные хирургические вмешательства в анамнезе.

Решение о включении пациентов в исследование принималось на основании заключения локального этического комитета.

Условия проведения

Стандартное офтальмологическое обследование, а также дополнительные инструментальные исследования выполнялись в отделе патологии сетчатки и зрительного нерва ФГБУ «НМИЦ ГБ им. Гельмгольца» Минздрава России.

V.V. Neroev, M.V. Zueva, N.V. Neroeva, L.A. Katargina,
O.A. Losanova, M.V. Ryabina, I.V. Tsapenko

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, Moscow, Russian Federation

Clinical and Functional Characteristics of Secondary Geographic Atrophy Against the Background of Exudative Age-Related Macular Degeneration

Background. Studies demonstrate the need for long-term follow-up of patients with wet age-related macular degeneration (AMD) treated with inhibitors of angiogenesis to monitor long-term vision outcomes and assess the safety of antiangiogenic therapy in relation to the risk of secondary geographic atrophy. **Aims** — to determine the characteristic clinical and functional signs of secondary GA that developed against the background of wet AMD. **Methods.** In 22 patients (25 eyes) with wet AMD and 18 healthy subjects comparable in age and sex standard ophthalmological and instrumental studies were performed and photopic electroretinograms (ERGs) were recorded according to ISCEV standards, flicker-ERGs, multifocal ERGs and electrooculogram. **Results.** The appearance of the area of secondary atrophy against the background of wet AMD in eyes treated with inhibitors of angiogenesis is clinically indistinguishable from areas of geographic atrophy that developed as an outcome of dry AMD. The ERG-signs of secondary atrophy are described, which are similar to the biomarkers of primary atrophy and specifically differ from them. Secondary atrophy is characterized by the dependence of the increase in the b/a ratio on the atrophic area, reducing of the 8.3 Hz-flicker-ERG amplitude in the absence of 24 Hz-flicker ERG changes. In eyes with secondary atrophy, a significant decrease in the density of the multifocal ERG P1-peak was shown not only in the first hexagon but also in the parafoveal zone. The electrooculography results showed a sharper dark trough's decrease in with an increase in Arden's ratio in patients with secondary atrophy on the background of wet AMD, in contrast to the previously described changes in primary geographic atrophy. **Conclusion.** Comparison of the change in the b/a ratio with secondary atrophy area in patients with wet AMD may have clinical implications for assessing retinal dysfunction and predicting visual function. Secondary atrophy is associated with a pronounced inhibition of photoreceptor activity with better preservation of cone bipolar cells. The ERG and electrooculography data taking together indicate a more significant dysfunction of the retinal pigment epithelium in GA against the background of wet AMD and the associated deterioration of photoreceptor function than the changes characterizing primary geographic atrophy.

Keywords: age-related macular degeneration, geographic atrophy, angiogenesis inhibitors, electroretinography

For citation: Neroev VV, Zueva MV, Neroeva NV, Katargina LA, Losanova OA, Ryabina MV, Tsapenko IV. Clinical and Functional Characteristics of Secondary Geographic Atrophy Against the Background of Exudative Age-Related Macular Degeneration. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2021;76(4):384–393. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1557>

Электрофизиологические исследования выполнялись в отделе клинической физиологии зрения им. С.В. Кравкова ФГБУ «НМИЦ ГБ им. Гельмгольца» Минздрава России.

Продолжительность исследования

Продолжительность исследования составила 22 мес.

Описание медицинского вмешательства

Всем пациентам было проведено стандартное офтальмологическое обследование.

Исходы исследования

Основной исход исследования. Оценивали функциональный статус сетчатки и РПЭ у пациентов с влажной ВМД. Специфические изменения функциональной активности сетчатки, характеризующие вторичную атрофию (по сравнению с сопоставимой по возрасту контрольной группой), определяли по амплитудным и временным параметрам фотопических электроретинограмм (ЭРГ), ритмической ЭРГ и мультифокальной ЭРГ, а также значениям темного спада и светового подъема электроокулограммы с расчетом коэффициента Ардена.

Анализ в подгруппах

Дополнительно в четырех подгруппах с различной площадью зоны атрофии (табл. 1) проводили анализ индекса ишемии *b/a*, рассчитываемого как отношение амплитуды *b*-волны к амплитуде *a*-волны колбочковой ЭРГ.

Суммарный размер атрофии выражали в количестве площадей диска зрительного нерва (ДЗН), способных разместиться на площади атрофии РПЭ и наружной сетчатки, определенных при исследовании на аутофлуоресценцию (АФ) глазного дна. Диаметр ДЗН принимали за постоянную величину, равную 1500 мкм [8], соответственно его площадь вычисляли по формуле $\pi R^2 \times \pi r^2$ и получили константу 1,77 мм².

Методы регистрации исходов

Оптическая когерентная томография (ОКТ) глазного дна, снимки в режимах Infrared и Multicolor, исследование на АФ глазного дна и ОКТ-ангиография (ОКТ-А) с помощью прибора Heidelberg Spectralis™ SD-ОСТ. Измерение площади вторичной атрофии проводилось в полуавтоматическом режиме с использованием дополнительных инструментов интерфейса программы. Фундусфоторегистрация осуществлялась с помощью прибора Eidon FA True Color Confocal Scanner Centervue.

Электрофизиологическое обследование выполняли на диагностической системе RETiport/scan21 (Roland Consult, Германия) по стандартам Международного общества клинической электрофизиологии зрения (ISCEV). Для записи всех видов ЭРГ в качестве активного электрода использовали роговичный хлорсеребряный электрод типа «петля» (НК-Loop, Словения), устанавливаемый

в нижнем конъюнктивальном своде. Стандартные хлорсеребряные чашечки использовали в качестве референтных и заземляющих электродов. Референтные электроды фиксировали на висках. Кожу в местах наложения электродов предварительно обезжировали. Анестезию роговицы проводили инстилляцией раствора проксиметакаина 0,5%. Исследование ЭРГ выполняли монокулярно. При ганцфельд-стимуляции (стимуляции полного поля) регистрировали фотопические ЭРГ, включая колбочковый ответ и стандартную РЭРГ на 30 Гц [9]. Для селективной оценки функции колбочковых фоторецепторов и биполярных клеток сетчатки [10] записывали фотопические ритмические ЭРГ на мелькания низкой и высокой частоты (8,3; 10; 12 и 24 Гц) по методу [11].

Мультифокальную ЭРГ регистрировали при стимуляции сетчатки матрицей, состоящей из 61 гексагона [12]. Мультифокальная ЭРГ оценивает электрические сигналы от множества локальных областей заднего полюса, обеспечивая топографическое представление ретиальной функции и локализацию зон нарушения активности сетчатки.

Электроокулограммы записывали по стандартам клинической электроокулографии [13] в течение последовательных периодов адаптации глаза к темноте и свету. Постоянный потенциал глаза представляет собой разницу между потенциалами его базальной и апикальной мембран и позволяет опосредованно оценивать трансэпителиальный потенциал РПЭ. Постоянный потенциал записывали с помощью чашечных хлорсеребряных электродов, размещенных возле внешнего и внутреннего углов глазной щели каждого глаза, при последовательных горизонтальных саккадических движениях глаза под фиксированным углом.

Этическая экспертиза

Программа данных исследований с участием человека по уровню научной обоснованности, достаточности мероприятий по организации медицинского контроля и обеспечению безопасности участников исследования была признана соответствующей нормам биомедицинской этики и одобрена комиссией локального этического комитета ФГБУ «НМИЦ ГБ им. Гельмгольца» Минздрава России (протокол № 42/2 от 11 апреля 2019 г.). Исследования выполняли при получении информированного согласия пациентов.

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки

Размер выборки предварительно не рассчитывался. Исследования выполняли у отобранных при офтальмологическом приеме пациентов с вторичной атрофией, развившейся после интравитреального введения ингибиторов ангиогенеза по поводу влажной ВМД.

Методы статистического анализа данных

Статистическую обработку результатов проводили с использованием приложения Microsoft Excel и про-

386

Таблица 1. Средние значения индекса *b/a* в зависимости от площади атрофии (*S*)

Подгруппы	<i>S</i> , мм ²	Количество глаз	Индекс <i>b/a</i>
Группа сравнения	–	36	3,64
<i>S</i> < ДЗН	1,26 ± 0,56	9	3,2
<i>S</i> > 1 ДЗН	2,24 ± 0,26	5	3,8
<i>S</i> > 2 ДЗН	4,42 ± 0,6	5	3,95
<i>S</i> > 3 ДЗН	7,66 ± 1,32	6	4,6

Примечание. ДЗН — диск зрительного нерва.

граммы Statistica 10 (TIBCO Software Inc., Version 13.3). Качественные переменные описывались абсолютными и относительными частотами (процентами). Для количественных переменных проводился тест на нормальность распределения. При распределении исследуемых величин, близком к нормальному, использовали критерий Стьюдента и рассчитывали M — среднее арифметическое и SD — стандартное квадратичное отклонение. Степень достоверности различий оценивали при критических пороговых значениях $p < 0,05$. Достоверность различий (p) определяли непараметрическими методами для несвязанных выборок (U -критерий Манна–Уитни). Результаты исследования количественных параметров в группах сравнения представлены в виде медианы, 25-го и 75-го перцентилей.

Результаты

Объекты (участники) исследования

Исследование проводилось на связанных выборках, состоящих из 22 пациентов (25 глаз) с вторичной атрофией на фоне интравитреального введения ингибиторов ангиогенеза (по данным анамнеза, проведенных за период от 3 мес до 6 лет) по поводу ранее установленной влажной ВМД (4 мужчины, 18 женщин), и группы контроля, включающей 18 лиц, сопоставимых по полу и возрасту (36 глаз), без патологии сетчатки.

Возраст пациентов в среднем составлял $70,1 \pm 2,08$ года (от 55 до 84 лет), максимально скорректированная острота зрения (МКОЗ) равнялась в среднем $0,35 \pm 0,24$. Средний возраст лиц в группе контроля — $60,2 \pm 7,6$ года (от 50 до 72 лет), МКОЗ = $0,96 \pm 0,17$.

Основные результаты исследования

При проведении стандартного офтальмологического осмотра у всех исследуемых были выявлены аномалии рефракции слабой степени, начальная катаракта.

При осмотре глазного дна пациентов были обнаружены зоны вторичной атрофии в виде четко очерченных областей округлой или полигональной формы, представляющие собой участки атрофии РПЭ и слоя фоторецепторов, сопровождающиеся истончением хориоидеи и потерей хориокапилляров, в отдельных участках

просматривались крупные хориоидальные сосуды. Нами были отмечены также другие признаки, характерные для промежуточной и поздней стадий ВМД, анализ которых представлен в табл. 2: друзы, пигментные аномалии, ХНВ, кровоизлияния, макулярный отек, отслойка пигментного эпителия и нейроэпителия, фиброз. По данным клинического осмотра и инструментальных обследований в исследуемой группе на глазном дне пациентов мягкие друзы были обнаружены в 10 глазах (40%), твердые друзы — в 5 глазах (20%), ретикулярные псевдодрузы были выявлены в 11 глазах (44%). Сливной характер мягких друз наблюдался в 8 глазах (32%), в том числе с формированием аваскулярной отслойки пигментного эпителия в 1 глазу (4%). Пигментные аномалии были обнаружены во всех 25 исследуемых глазах (100%), эпиретинальная мембрана выявлена в 5 глазах (20%).

По данным ОКТ-А у пациентов исследуемой группы обнаружена ХНВ с неоваскулярной отслойкой пигментного эпителия (рис. 1) в 13 глазах (52%), с макулярным отеком — в 7 глазах (28%), кровоизлиянием — в 4 глазах (16%). Наличие фиброзно-атрофических изменений (рис. 2) отмечалось в 5 глазах (20%). Фокусы вторичной атрофии определялись во всех 25 глазах (100%), при этом изменения сопровождались захватом центральной зоны в 20 глазах (80%), без захвата — в 5 глазах (20%).

При анализе данных были выделены 2 типа распространения вторичной атрофии: диффузный (рис. 3, А) и локализованный (рис. 3, Б). В 20 глазах (80%) с площадью вторичной атрофии, приблизительно равной или больше площади ДЗН, атрофические фокусы отмечались с захватом макулярной зоны, из них локализованный характер имелся в 44% случаев и диффузный — в 36% (табл. 3).

Зоны вторичной атрофии у пациентов в исследуемой группе отличались неоднородностью как формы, так и размера.

При сравнении клинических результатов не выявлено убедительных данных о прямой зависимости площади атрофии и количества интравитреальных инъекций, полученных пациентом до настоящего исследования.

По форме площадь атрофии имела как диффузный характер с захватом (36%) и без захвата центральной ямки (16%), так и ограниченный фокус округлой или овальной формы, как правило, всегда с захватом фовеа. Наиболее четко визуализировались зоны атрофии на снимках

387

Таблица 2. Клинико-морфологическая характеристика пациентов с вторичной атрофией ретинального пигментного эпителия

	Признак	Количество глаз, n	Доля от $n = 25$, %
Друзы	Мягкие	10	40
	Твердые	5	20
	Ретикулярные псевдодрузы	11	44
Атрофический фокус	С захватом макулы	20	80
	Без захвата макулы	5	20
Пигментные аномалии		25	100
ОПЭ	Неоваскулярная	13	52
	Аваскулярная	1	4
ЭРМ		5	20
ОНЭ		13	52
Отек		7	28
Кровоизлияние		4	16
Субретинальный фиброз		5	20

Примечание. ОПЭ — отслойка пигментного эпителия; ЭРМ — эпиретинальная мембрана; ОНЭ — отслойка нейроэпителия.

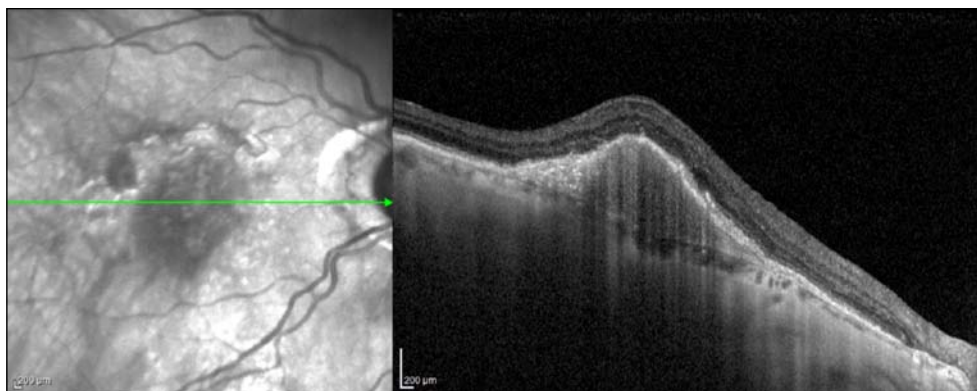


Рис. 1. Снимок в режиме InfraRed. ОКТ, горизонтальный срез. Фиброваскулярная отслойка пигментного эпителия, неравномерная гиперрефлективность слоя РПЭ, гиперрефлективное содержимое под РПЭ



Рис. 2. Снимок в режиме InfraRed. ОКТ, вертикальный срез. Атрофический рубец в макуле. Повышенная рефлективность под сетчаткой за счет атрофии РПЭ

388

аутофлуоресценции. В среднем в исследуемой когорте пациентов площадь вторичной атрофии составляла $4,00 \pm 2,77$ SDЗН.

Оценка изменений общей площади поражения вторичной атрофии с течением времени (например, квадратные миллиметры в год) в настоящее время является наиболее часто используемой и принятой конечной точкой для оценки прогрессирования географической атрофии и эффективности терапевтических вмешательств в клини-

ческих испытаниях [14]. Остается актуальным определение клиничко-физиологических предпосылок развития вторичной атрофии на фоне многократного введения ингибиторов ангиогенеза при лечении влажной формы ВМД.

Амплитуда *a*-волны колбочковой ЭРГ была существенно снижена по сравнению с группой контроля. Редукция *b*-волны колбочковой ЭРГ и стандартной ритмической ЭРГ на 30 Гц была выражена в меньшей степени, чем изменение *a*-волны (табл. 4, 5).

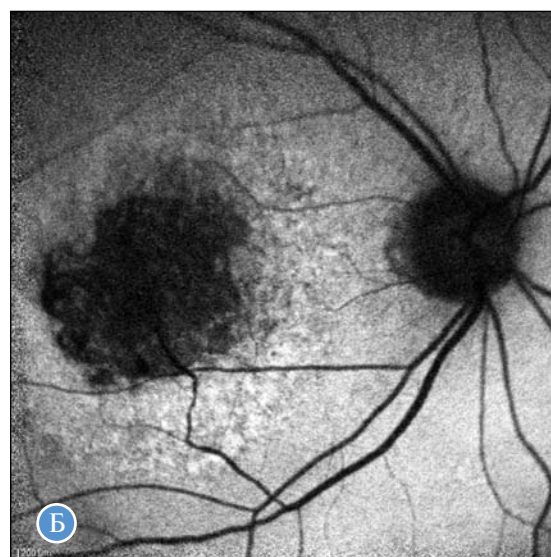
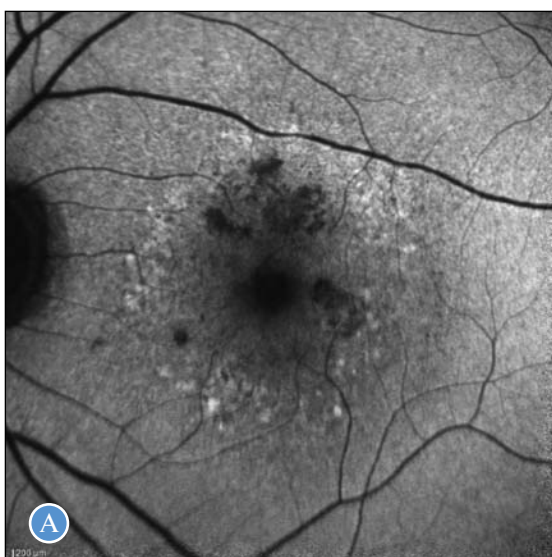


Рис. 3. Снимок на аутофлуоресценцию: А — чередование гипо- и гиперфлуоресценции, свидетельствующее о повреждении РПЭ. Мелкие фокусы гипофлуоресценции с четкими контурами, соответствующие вторичной атрофии, без захвата фовеа; Б — фокус гипофлуоресценции округлой формы большого размера с захватом фовеа

Таблица 3. Анализ вторичной атрофии сетчатки по характеру ее распространения

Характер атрофического фокуса		Количество глаз, <i>n</i>	Доля от <i>n</i> = 25, %
Диффузный	С захватом фовеа	9	36
	Без захвата фовеа	4	16
Локализованный	С захватом фовеа	11	44
	Без захвата фовеа	1	4

Таблица 4. Амплитуды волн фотопических ЭРГ (*M* ± *SD*)

ЭРГ	Волны	Норма	Пациенты	Доля от нормы, %
Колбочковая ЭРГ	<i>a</i> -	26,3 ± 5,7	17,61 ± 4,43*	66,96
	<i>b</i> -	95,6 ± 11,7	71,29 ± 13,57	74,57
РЭРГ 30 Гц		80,2 ± 6,5	55,36 ± 14,48*	69,02

Примечание. ЭРГ — электроретинограмма; РЭРГ — ритмическая электроретинограмма. Вероятность различий относительно нормальных значений **p* < 0,05.

Таблица 5. Амплитуда волн фотопических ЭРГ: медиана и перцентили *Me* [0,25; 0,75]

ЭРГ	Волны	Норма	Пациенты	Доля от нормы, %
Колбочковая ЭРГ	<i>a</i> -	28,5 [27,0; 30,0]	18,2 [14,00; 21,00]*	63,86
	<i>b</i> -	98,4 [96,0; 100,0]	70,0 [65,60; 79,70]	71,14
РЭРГ 30 Гц		85,9 [80,0; 95,0]	57,8 [44,40; 67,90]**	67,29

Примечание. ЭРГ — электроретинограмма; РЭРГ — ритмическая электроретинограмма. Вероятность различий относительно нормальных значений **p* < 0,05; ***p* < 0,01.

Средние значения индекса *b/a* составили 4,05 отн. ед. по сравнению с 3,64 отн. ед. в группе контроля. При расчете амплитудного отношения *b/a* по медианам индекс составил в группе пациентов с вторичной атрофией 3,85 отн. ед. при нормальных значениях, равных 3,45.

Изменения пиковой латентности *a*-волны были статистически недостоверны. Однако отмечено умеренное и статистически значимое удлинение пиковой латентности *b*-волны колбочковой ЭРГ, которая составляла в среднем 124,4% от нормы (табл. 6).

Амплитуды ритмической ЭРГ (табл. 7) в большей степени были снижены для ритмических ответов на мелькание низких частот (8,3; 10 и 12 Гц). Практически отсутствовали изменения амплитуды фотопической ритмической ЭРГ частотой 24 Гц. Исследования показали возрастание глиальных индексов *Kg* для ритмической ЭРГ на все частоты стимуляции, кроме 24 Гц. Наибольший глиальный индекс *Kg* обнаружен для ритмической ЭРГ на 8,3 Гц.

У пациентов с вторичной атрофией общей закономерностью являлось существенное снижение плотности пика *P1* мультифокальной ЭРГ в зоне фовеа (в первом гексагоне). Статистически значимым было также уменьшение плотности *P1* в зоне кольца *R3*, где она составила в среднем 75,42% от нормы в группе сравнения (табл. 8).

Мы наблюдали удлинение латентности пика *P1* в зонах всех пяти колец мультифокальной ЭРГ (*R1–R5*) (табл. 9). При этом наиболее значительно отличалась от группы сравнения пиковая латентность *P1* в зоне перифовеа (кольцо *R3*).

Электроокулографическое исследование продемонстрировало резко сниженные значения темнового спада (*DT* — темновой впадины) и светового подъема (*LP*) у больных с вторичной атрофией по сравнению с группой контроля. Поскольку темновая впадина более значительно отличалась от группы контроля, коэффициент Ардена (*LP/DT*) во всех глазах с вторичной атрофией был повышен (*p* < 0,05) по сравнению с нормой (табл. 10).

Таблица 6. Латентность волн колбочковой ЭРГ (мс): медиана и перцентили *Me* [0,25; 0,75]

Волны	Норма	Пациенты	Доля от нормы, %
<i>a</i> -	15,5 (13,5; 16,5)	15,3 (14,7; 16,4)	98,7
<i>b</i> -	26,2 (25,0; 28,0)	33,6 (32,2; 34,50)**	124,4

Примечание. Вероятность различий относительно нормальных значений ***p* < 0,01.

Таблица 7. Амплитуды (*A*) ритмической ЭРГ и глиальные индексы (*Kg*) (*M* ± *SD*)

РЭРГ, Гц	Показатели	Норма	Пациенты	Доля от нормы, %
8,3	<i>A</i>	95,9 ± 3,8	57,58 ± 12,71**	60,04
	<i>Kg</i>	1 ± 0,09	1,31 ± 0,42**	131
10	<i>A</i>	96,5 ± 4,2	69,19 ± 18,25	71,66
	<i>Kg</i>	1 ± 0,13	1,11 ± 0,39	111
12	<i>A</i>	83 ± 6,4	68,70 ± 18,14	82,77
	<i>Kg</i>	0,96 ± 0,15	1,12 ± 0,38	116,67
24	<i>A</i>	70,2 ± 5,3	70,12 ± 20,66	99,88
	<i>Kg</i>	1,2 ± 0,18	1,12 ± 0,45	93,33

Примечание. РЭРГ — ритмическая электроретинограмма. Вероятность различий относительно нормальных значений ***p* < 0,01.

Таблица 8. Плотность пика *P1* мультифокальной ЭРГ (нВ/град²) по кольцам (*R1–R5*)

Плотность	<i>R1</i>	<i>R2</i>	<i>R3</i>	<i>R4</i>	<i>R5</i>
Норма	110,5 ± 9,4	36,8 ± 4,4	27,5 ± 4,3	14,80 ± 1,12	12,3 ± 0,9
Пациенты	73,66 ± 7,39*	35,54 ± 8,87	20,74 ± 6,27*	14,33 ± 4,15	14,08 ± 4,89
Доля от нормы, %	66,66	96,58	75,42	96,82	114,47

Примечание. Вероятность различий относительно нормальных значений **p* < 0,05.

Таблица 9. Латентность пика *P1* мультифокальной ЭРГ (мс) по кольцам (*R1–R5*)

Кольца	Норма	Пациенты	Доля от нормы, %
<i>R1</i>	35,9 (34,5; 37,0)	46,10 (41,20; 49,00)**	128,41
<i>R2</i>	32,5 (31,9; 33,8)	46,10 (43,10; 48,00)**	141,85
<i>R3</i>	30,7 (30,1; 32,0)	46,10 (43,10; 47,10)**	150,16
<i>R4</i>	32,7 (32,1; 34,0)	47,10 (44,10; 48,00)**	144,03
<i>R5</i>	32,3 (32,0; 35,0)	47,10 (46,10; 48,00)**	145,82

Примечание. Вероятность различий относительно нормальных значений ***p* < 0,01.

Таблица 10. Данные электроокулографии (*M* ± *SD*)

Группы	Темновой спад, мкВ	Световой подъем, мкВ	Коэффициент Ардена (LP/DT)
Норма	410 ± 45	820 ± 50	2,2 ± 0,3
Пациенты	192 ± 65**	495 ± 72*	2,58 ± 0,6
Доля от нормы, %	46,83	60,36	117,27

Примечание. Вероятность различий относительно нормальных значений ***p* < 0,05; **p* < 0,01.

Таблица 11. Площадь вторичной атрофии (*S*) относительно площади ДЗН

	<i>S</i> , мм ²	Количество глаз, <i>n</i>	Доля от <i>n</i> = 25, %
<i>S</i> < ДЗН	1,26 ± 0,56	9	36
<i>S</i> > 1 ДЗН	2,24 ± 0,26	5	20
<i>S</i> > 2 ДЗН	4,42 ± 0,6	5	20
<i>S</i> > 3 ДЗН	7,66 ± 1,32	6	24

Примечание. ДЗН — диск зрительного нерва.

Дополнительные результаты исследования

В 16 исследуемых глазах площадь атрофии была больше площади ДЗН, причем в 5 из них (20%) — более чем в 2 раза и в 6 (24%) — более чем в 3 раза. В 9 глазах площадь атрофии была на 20% меньше площади ДЗН (табл. 11).

При сравнении клинических результатов не выявлено убедительных данных о прямой зависимости площади атрофии и количества интравитреальных инъекций, полученных пациентом до настоящего исследования.

В глазах с площадью атрофии (*S*) меньше площади ДЗН индекс ишемии *b/a* был значительно ниже нормальных значений и составлял в среднем 3,2 отн. ед. В глазах с площадью атрофии больше площади 3 ДЗН, напротив, отмечалось возрастание индекса *b/a*, достигающего в среднем по подгруппе 4,6 отн. ед. В глазах с площадью атрофии 1–2 ДЗН индекс *b/a* был близок к нормальным значениям (см. табл. 1).

Нежелательные явления

Нежелательные явления в ходе проведения офтальмологических или электрофизиологических исследований отсутствовали.

Обсуждение

В недавнем исследовании нами было показано [7], что при сухой форме ВМД специфическим признаком

географической атрофии является угнетение низкочастотной ритмической ЭРГ и *a*-волны колбочковой ЭРГ при несколько лучшей сохранности амплитуды *b*-волны. Время кульминации *b*-волны колбочковой ЭРГ часто остается в пределах нормальных значений, однако ее удлинение, по нашему предположению, можно использовать в качестве биомаркера риска развития географической атрофии. Мы также отмечали, что для первичной атрофии характерным является снижение плотности компонента *P1* в локальном ответе от центрального гексагона мультифокальной ЭРГ, в то время как изменения ответов от парацентрального и периферических колец мультифокального ответа могут говорить о дальнейшем прогрессировании изменений.

При сравнении результатов, полученных у больных с географической атрофией и атрофией на фоне неоваскулярной ВМД после анти-VEGF-терапии ХНВ, отмечаются следующие особенности изменений функциональной активности сетчатки.

Угнетение *a*-волны колбочковой ЭРГ являлось практически идентичным в глазах с первичной и вторичной атрофией. Однако фотопические ЭРГ в глазах с вторичной атрофией, развившейся на фоне экссудативной ВМД, отличались от таковых при географической атрофии меньшей степенью снижения амплитуды *b*-волны колбочковой ЭРГ и ритмической ЭРГ на 30 Гц. В группе с вторичной атрофией амплитуды *b*-волны ЭРГ и ритмической ЭРГ достигали 74 и 69% от значений нормы соответственно при 68 и 62%, описанных для первичной

географической атрофии [7]. Отметим, что при вторичной атрофии, в отличие от первичной, имелось более значительное удлинение пиковой латентности *b*-волны колбочковой ЭРГ.

Индекс *b/a* в среднем по группе пациентов с вторичной атрофией на фоне влажной ВМД составил более 111% от значений нормы в группе сравнения. Это существенно отличается от амплитудного отношения *b/a*, характерного для первичной атрофии [7]. У пациентов с географической атрофией индекс *b/a* не отличался достоверно от нормальных значений, поскольку при сухой ВМД наблюдались параллельные изменения амплитуды *a*- и *b*-волн колбочковой ЭРГ. Возрастание индекса *b/a*, по-видимому, связано с меньшей степенью угнетения *b*-волны ЭРГ при вторичной атрофии. Однако анализ в подгруппах с различной площадью атрофии показал, что эта особенность изменения функциональной активности сетчатки характерна для вторичной атрофии только при большой площади поражения РПЭ. То есть большое значение может иметь значительное снижение активности фоторецепторов, связанное с нарушением поддерживающих их функций РПЭ. Подтверждение этому мы также получили в исследовании ритмических ответов сетчатки.

При регистрации фотопической ритмической ЭРГ на мелькания от 8,3 до 24 Гц в группе с вторичной атрофией амплитуда ритмических ответов гораздо более значительно угнеталась при самой низкой частоте мельканий (8,3 Гц). Напротив, нами показана лучшая сохранность ритмической ЭРГ на 24 Гц, в которой доминирует вклад биполярных клеток сетчатки. Учитывая существующие представления об источниках генерации ритмической ЭРГ в сетчатке [9], это также говорит о селективном снижении биоэлектрической активности фоторецепторов. Кроме того, в отличие от географической атрофии, в группе с вторичной атрофией происходило статистически значимое возрастание глиального индекса Кг, рассчитанного для низкочастотной ритмической ЭРГ на 8,3 Гц. Это может указывать на компенсаторное возрастание активности глиальных клеток Мюллера в сетчатке и их функциональных взаимодействий с фоторецепторами при развитии атрофии после лечения ингибиторами ангиогенеза.

Данные мультифокальной ЭРГ, полученные для глаз с вторичной атрофией, показали близкие изменения активности центральной сетчатки, описанные ранее для глаз с первичной атрофией. Однако отличием являются генерализованное снижение биоэлектрической активности в зоне периферии и более значительное удлинение пиковой латентности мультифокальных ответов. По данным литературы [15], у пациентов с ХНВ и макулярной атрофией наблюдается снижение плотности *P1*-компонента мультифокальной ЭРГ не только в центральном гексагоне, но и в парацентральном и периферических кольцах. При этом размер атрофии может не зависеть от размера ХНВ и отслойки РПЭ [15–17] и не отражается непосредственно на степени ухудшения ретиальной функции. Поэтому селективное снижение плотности *P1* только в центральном гексагоне у пациентов с первичной географической атрофией мы рассматривали как биомаркер, который может специфически характеризовать первичную атрофию, а распространенные аномалии *P1* на соседние кольца при сухой ВМД — как указание на возможный риск прогрессирования заболевания. Результаты данного исследования говорят, что у пациентов с влажной ВМД развитие вторичной атрофии связано с более распро-

страненными нарушениями функциональной активности центральной сетчатки.

По данным электроокулографии, у пациентов с вторичной атрофией имелось большее снижение темнового спада по сравнению с нормальными значениями, чем при первичной атрофии (192 ± 65 мкВ по сравнению с 200 ± 70 мкВ), и, соответственно, наблюдалось еще более значительное возрастание коэффициента Ардена. В предыдущих публикациях [15, 18] исследователи отмечали нормальные значения светового подъема и темнового спада и нормальное отношение Ардена у пациентов с макулярной атрофией и ХНВ при условии, если изменения ганцфельд-ЭРГ и мультифокальной ЭРГ не были значительными. Анализируя изменения электроокулограмм у пациентов с первичной атрофией [7], мы рассматривали изменения темнового спада и отношения Ардена как характерные признаки географической атрофии, отражающие специфические нарушения базальной мембраны РПЭ и атрофии. Можно предположить, что снижение плотности *P1* мультифокальной ЭРГ и возрастание пиковой латентности мультифокального ответа при вторичной атрофии, развившейся в глазах с влажной ВМД после лечения ингибиторами ангиогенеза, специфически отражают характеризующие ее более распространенные изменения биоэлектрической активности сетчатки.

Ограничения исследования

Для подтверждения специфичности выявленных изменений ЭРГ и электроокулограмм, характеризующих нарушение функциональной активности сетчатки при вторичной атрофии, связанной с лечением ингибиторами ангиогенеза, в глазах с влажной ВМД, их сходства и отличия от изменений ЭРГ и электроокулограмм при первичной географической атрофии в глазах с сухой ВМД целесообразно расширение исследований с большим объемом выборки.

Заключение

Внешний вид области вторичной атрофии у пациентов, получавших лечение ингибиторами ангиогенеза по поводу ранее установленной влажной ВМД, клинически неотличим от областей атрофии, развившейся как исход сухой формы ВМД. Однако по результатам комплексного электрофизиологического исследования был выявлен ряд особенностей, характерных для вторичной атрофии: по данным электроретинографии вторичную атрофию характеризуют зависимость от площади атрофии индекса ишемии *b/a* колбочковой ЭРГ, селективное угнетение амплитуды ритмической ЭРГ частотой 8,3 Гц при отсутствии изменений амплитуды ритмической ЭРГ на 24 Гц и существенное снижение плотности пика *P1* мультифокальной ЭРГ в зоне фовеа и парафовеа. По результатам электроокулографии в глазах с вторичной атрофией обнаружено значительное снижение темнового спада и возрастание коэффициента Ардена. Сопоставление индекса *b/a* с площадью атрофии у пациентов с влажной ВМД может иметь клиническое значение для оценки нарушений функции сетчатки и прогноза зрительных функций. Вторичная атрофия ассоциируется с выраженным угнетением активности фоторецепторов при сравнительно лучшей сохранности колбочковых биполярных клеток. Данные ЭРГ и электроокулограмм говорят о значительном на-

рушении функции РПЭ при атрофии на фоне влажной ВМД и связанном с ним ухудшении активности фоторецепторов.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Электрофизиологические исследования выполнены в рамках плановых НИР за счет бюджетных средств ФГБУ «НМИЦ ГБ им. Гельмгольца» Минздрава России.

Конфликт интересов. Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Участие авторов. В.В. Нероев — руководитель проекта; М.В. Зуева — написание статьи, анализ литературы и результатов электрофизиологических исследований, редактирование; Н.В. Нероева — дизайн исследований, творческий вклад; Л.А. Катаргина — анализ и координация исследований; О.А. Лосанова — анализ и обработка полученных результатов, участие во всех исследованиях, написание статьи; М.В. Рябина — проведение клинических исследований, написание статьи; И.В. Цапенко — проведение электрофизиологических исследований, статистическая обработка и анализ полученных результатов. Все авторы внесли существенный вклад в проведение работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

ЛИТЕРАТУРА

- Age-Related Eye Disease Study Research Group. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS report no. 8 [published correction appears in Arch Ophthalmol. 2008;126(9):1251]. *Arch Ophthalmol*. 2001;119(10):1417–1436. doi: <https://doi.org/10.1001/archophth.119.10.1417>
- Keenan TD, Agrón E, Domalpally A, et al. Progression of Geographic Atrophy in Age-related Macular Degeneration: AREDS2 Report Number 16. *Ophthalmology*. 2018;125(12):1913–1928. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2018.05.028>
- Stahl A. The Diagnosis and Treatment of Age-Related Macular Degeneration. *Dtsch Arztebl Int*. 2020;117(29–30):513–520. doi: <https://doi.org/10.3238/arztebl.2020.0513>
- Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006;355(14):1419–1431. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa054481>
- Grunwald JE, Pistilli M, Ying GS, et al. Growth of geographic atrophy in the comparison of age-related macular degeneration treatments trials. *Ophthalmology*. 2015;122(4):809–816. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2014.11.007>
- Gemenetzi M, Lotery AJ, Patel PJ. Risk of geographic atrophy in age-related macular degeneration patients treated with intravitreal anti-VEGF agents. *Eye (Lond)*. 2017;31(1):1–9. doi: <https://doi.org/10.1038/eye.2016.208>
- Нероева Н.В., Зуева М.В., Нероев В.В., и др. Электрофизиологические признаки ремоделирования колбочковой системы сетчатки при географической атрофии пигментного эпителия у больных с неэкссудативной возрастной макулярной дегенерацией // *Российский офтальмологический журнал*. — 2021. — Т. 14. — № 3. — С. 32–39 [Neroeva NV, Zueva MV, Neroev VV, et al. Electrophysiological signs of remodeling of the retinal cone system in geographic atrophy of the pigment epithelium in patients with non-exudative age-related macular degeneration. *Russian Ophthalmological Journal*. 2021;14(3):32–39]. doi: <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-3-32-39>
- Agarwal A, Gass JDM. *Gass' atlas of macular diseases*. Elsevier Health Sciences; 2011. Vol. 1.
- McCulloch DL, Marmor MF, Brigell MG, et al. ISCEV Standard for full-field clinical electroretinography (2015 update). *Doc Ophthalmol*. 2015;130(1):1–12. doi: <https://doi.org/10.1007/s10633-014-9473-7>
- Зуева М.В., Цапенко И.В. Клетки Мюллера: спектр и профиль глио-нейрональных взаимодействий в сетчатке // *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. — 2004. — Т. 90. — № 8. — С. 435–436. [Zueva MV, Tsapenko IV. Mueller cells: spectrum and profile of glio-neuronal interactions in the retina. *Russian Journal of Physiology*. 2004;90(8):435–436. (In Russ.)]
- Зуева М.В., Нероев В.В., Цапенко И.В., и др. Топографическая диагностика нарушений ретикулярной функции при регматогенной отслойке сетчатки методом ритмической ЭРГ широкого спектра частот // *Российский офтальмологический журнал*. — 2008. — Т. 1. — № 2. — С. 18–22. [Zueva MV, Neroev VV, Tsapenko IV, et al. The topographic diagnostics of retinal function disorders in rhegmatogenous retinal detachment by wide frequency range flicker electroretinography (ERG). *Russian Ophthalmological Journal*. 2008;1(2):18–22. (In Russ.)]
- Hood DC, Bach M, Brigell M, et al. ISCEV standard for clinical multifocal electroretinography (mfERG) (2011 edition). *Doc Ophthalmol*. 2012;124(1):1–13. doi: <https://doi.org/10.1007/s10633-011-9296-8>
- Constable PA, Bach M, Frishman LJ, et al. ISCEV Standard for clinical electrooculography (2017 update). *Doc Ophthalmol*. 2017;134(1):1–9. doi: <https://doi.org/10.1007/s10633-017-9573-2>
- Fleckenstein M, Mitchell P, Freund KB, et al. The progression of geographic atrophy secondary to age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2018;125(3):369–390. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2017.08.038>
- Kader MA. Electrophysiological study of age related macular degeneration. *New Front Ophthalmol*. 2017;3(1):1–6. doi: <https://doi.org/10.15761/NFO.1000156>
- Jurklics B, Weismann M, Hüsing J, et al. Monitoring retinal function in neovascular maculopathy using multifocal electroretinography early and long term correlation with clinical findings. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2002;240(4):244–264. doi: <https://doi.org/10.1007/s00417-002-0439-1>
- Park JY, Kim SH, Park TK, et al. Multifocal electroretinogram findings after intravitreal bevacizumab injection in choroidal neovascularization of age-related macular degeneration. *Korean J Ophthalmol*. 2011;25(3):161–165. doi: <https://doi.org/10.3341/kjo.2011.25.3.161>
- Ronan S, Nusinowitz S, Swaroop A, et al. Senile panretinal cone dysfunction in age-related macular degeneration (AMD): a report of 52 AMD patients compared to age-matched controls. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 2006;104:232–240.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Лосанова Оксана Арсеновна, аспирант [Oksana A. Losanova, PhD Student]; адрес: 105062, Москва, ул. Садовая-Черногрязская, д. 14/19 [address: 14/19, Sadovaya Chernogryazskaya str., 105062, Moscow, Russia]; e-mail: oksana_losanova@mail.ru, SPIN-код: 9329-0609, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7356-7919>

Нероев Владимир Владимирович, д.м.н., профессор, академик РАН [*Vladimir V. Neroev*, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; **e-mail**: sekr@igb.ru, **SPIN-код**: 5214-4134, **ORCID**: <https://orcid.org/0000-0002-8480-0894>

Зуева Марина Владимировна, д.б.н., профессор [*Marina V. Zueva*, PhD in Biology, Professor]; **e-mail**: visionlab@yandex.ru, **SPIN-код**: 8838-3997, **ORCID**: <https://orcid.org/0000-0002-0161-5010>

Нероева Наталья Владимировна, к.м.н. [*Natalia V. Neroeva*, MD, PhD]; **e-mail**: nneroeva@gmail.com, **ORCID**: <https://orcid.org/0000-0003-1038-2746>

Катаргина Людмила Анатольевна, д.м.н., профессор [*Lyudmila A. Katargina*, MD, PhD, Professor]; **e-mail**: katargina@igb.ru, **ORCID**: <https://orcid.org/0000-0002-4857-0374>

Рябина Марина Владимировна, к.м.н, с.н.с. [*Marina V. Ryabina*, MD, PhD, Senior Researcher]; **e-mail**: mryabina@yandex.ru, **SPIN-код**: 6928-5676, **ORCID**: <https://orcid.org/0000-0001-7961-8695>

Цапенко Ирина Владимировна, к.б.н., с.н.с. [*Irina V. Tsapenko*, PhD in Biology, Senior Researcher]; **e-mail**: sunvision@mail.ru, **ORCID**: <https://orcid.org/0000-0002-0148-8517>