



¹ Московский
областной
научно-
исследовательский
институт
им. М.Ф. Владимирского

² ООО «Исток
Аудио Лабс»

Оценка динамики остроты зрения методом инфракрасной видеонистагмографии в ходе лечения неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации

З.И. Мамедов¹, И.А. Лоскутов., д.м.н.¹, Д.Н. Мамедов¹,
Е.П. Поручикова, к.м.н.², О.Л. Поручикова²

Адрес для переписки: Игорь Анатольевич Лоскутов, Loskoutigor@mail.ru

Для цитирования: Мамедов З.И., Лоскутов И.А., Мамедов Д.Н. и др. Оценка динамики остроты зрения методом инфракрасной видеонистагмографии в ходе лечения неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (11): 16–20.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-11-16-20

Разработан новый способ оценки динамики состояния сетчатки в ответ на введение анти-VEGF-препаратов посредством определения объективной остроты зрения методом инфракрасной видеонистагмографии, основанным на индукции оптокинетического нистагма. Обследованы 15 пациентов (первая группа) с остротой зрения от 0,01 до 0,4 и 15 пациентов (контрольная группа) без патологии глаза с остротой зрения 1,0. Проведены анализ и сравнение результатов определения субъективной остроты зрения, морфологических изменений сетчатки, выявленных методом оптической когерентной томографии, до введения анти-VEGF-препаратов и спустя месяц. Получен более точный результат динамики остроты зрения, определенной методом инфракрасной видеонистагмографии, в связи с возможностью проведения исследования с меньшим шагом в изменении размеров оптотипов в сравнении с классическим методом субъективной визометрии.

Ключевые слова: инфракрасная видеонистагмография, объективная визометрия, острота зрения, оптокинетический нистагм, динамика остроты зрения

Введение

Острота зрения – одна из главных функций органа зрения. Данные об изменении зрительных функций позволяют оценить динамику ряда заболеваний. В связи с этим определение остроты зрения является фундаментальным методом диагностики, с которого начинается любой врач-офтальмолог в процессе обследования пациента.

Определение остроты зрения (визометрия) в настоящее время проводится посредством ответов пациента на предоставленные ему оптотипы в виде букв, цифр, символов и т.д.

Еще в XIX в. офтальмологи для исследования остроты зрения пошли по пути создания таблиц с определенными оптотипами. В 1862 г. появились таблицы Снеллена, в 1899 г. – таблицы Ландольта с изображением колец. Позднее, в 1920-е гг., нашли применение таблицы Головина – Сивцева, которые остаются актуальными и сегодня. Несмотря на широкую распространенность, таблицы Головина – Сивцева не лишены недостатков: в них имеется большая разница в величине знаков в разных строках, а также неравномерность измеряемого угла зрения при переходе от одной строки к другой. Использование в качестве оптотипов различных букв предусматривает, что не все знаки узнаваемы в одинаковой степени [1].

С начала XX в. возникла идея модифицировать определение остроты зрения, где субъективные ответы паци-

ента на видимые ему оптотипы исключались, пациенту демонстрировались оптотипы разного размера, вызывающие физиологически нормальный оптокинетический нистагм, из чего делался вывод об объективной остроте зрения испытуемого. Этому методу посвящено множество публикаций, подтверждающих его информативность. В настоящее время можно выделить три основных метода визометрии с применением нистагмографии, основанных на торможении оптокинетического нистагма (ОКН) (J. Ohm, 1922–1956), на возбуждении маятникообразных колебательных движений глазных яблок (H. Goldmann, 1943–1950) и на возбуждении ОКН (G. Günther, 1948–1958), которые впоследствии претерпели ряд изменений, были модифицированы и использовались для исследований объективной остроты зрения на основе ОКН, описанных в работах ряда авторов [2]. Отечественные ученые, взяв за основу работы Гюнтера, также стали исследовать определение объективной остроты зрения с помощью ОКН и вводить в клиническую практику объективные методы оценки зрительных функций на основе нистагмографии (Н.И., Шибинская 1957, 1959; И.А. Вязовский, 1962; Н.Н. Гусейнов, 1965; Н.В. Серпокрыл, 1966; Д.И. Катичев, 1966, 1967; Е.И. Фильвинский, 1967; К.Б. Жалмухамедов, 1968, 1969). В частности, благодаря работам Н.И. Шибинской (1959) Л.С. Урмахером (1988) были проведены исследования по определению объективной остроты



зрения методом нистагмографии, результаты которых подтвердили полное совпадение данных об определенной объективной остроте зрения с данными, полученными при использовании субъективных методов, в 80,3% случаев [3–5]. Д.И. Катичев (1966, 1967), исходивший из принципа Г. Гольдмана (H. Goldmann), выявил совпадение в 83,1% случаев. Метод позволял определять остроту зрения в диапазоне от 0,02 до 1,0 [6–8]. К.Б. Жалмухамедов (1968, 1969) модифицировал метод Гюнтера, при этом регистрация ОКН проводилась с помощью фотоэлектронного умножителя. По результатам его исследований, совпадение объективных и субъективных результатов остроты зрения составило 81,1%. Описанный метод позволял определять остроту зрения в диапазоне от 0,03 до 0,2 [9, 10]. Е.И. Фильвинский (1967), также опираясь на метод Гюнтера, сообщал о высоком проценте совпадения данных субъективного и объективного измерений остроты зрения – 86,5.

Одной из модификаций нистагмографии является инфракрасная видеонистагмография (ИК ВНГ) – новый метод для объективного определения остроты зрения. В основе принципа ИК ВНГ лежит видеорегистрации рефлекторного движения глаза (оптокинетического нистагма) в ответ на демонстрацию определенных оптотипов (картинок, имеющих заданные параметры и движущихся с заданной скоростью) с дальнейшим проведением анализа полученных данных. Исследования остроты зрения начинают с определения вида рефракции глаз пациента с помощью авторефрактометрии для использования полной оптической коррекции глаз при ее необходимости. После этого на голову пациента надевают специальную маску – видеонистагмограф с закрепленными на ней инфракрасными видеокамерами и устройством для фиксации корригирующих линз и окклюдера. Во время исследования методом ИК ВНГ пациент смотрит на экран монитора, на котором демонстрируются движущиеся оптотипы различного вида, размеры которых соответствуют определенной остроте зрения. В ходе исследования выполняют запись рефлекторных движений глаз с помощью инфракрасных видеокамер. Полученные данные анализируются посредством разработанного программного обеспечения. При этом результатом становится построение специфического графика, отражающего медленные и быстрые фазы оптокинетического нистагма. Программное обеспечение позволяет выделять нистагменные комплексы в ручном и автоматическом режимах. По итогам исследования делается заключение об объективной остроте зрения.

В настоящее время, в век активного внедрения технологий машинного обучения и искусственного интеллекта, возможностей использования высокоточной электроники для производства медицинского диагностического оборудования, ученые получают инструменты для более глубоких исследований и дальнейшей трактовки результатов. В частности, благодаря демонстрации оптотипов с четкими границами на мониторе с наличием высокой плотности пикселей у исследователя появляется возможность определять остроту зрения при меньшем изменении оптотипа, что означает полу-

чение более точных данных. Этот ключевой момент лег в основу исследования определения динамики в ответ на введение анти-VEGF-препарата при неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации (нВМД), проявляющейся накоплением жидкости в слоях сетчатки.

Накопление жидкости в тканях сетчатки нередко возникает при различных заболеваниях глаз, в том числе при нВМД [11]. Одним из ключевых звеньев патогенеза нВМД является ангиогенез, а ключевым медиатором ангиогенеза служит фактор роста сосудистого эндотелия (VEGF).

Экспрессия VEGF индуцируется гипоксией [12]. VEGF активирует пролиферацию эндотелиальных клеток, формирующих новообразованные сети сосудов, опосредует повышенную проницаемость сосудов и их вазодилатацию [13]. Пропотевание жидкости из новообразованных сосудов приводит к утолщению сетчатки, вызывая искажения или нечеткость зрения. Потеря зрения может быть внезапной и существенной, развиваясь в течение нескольких дней или недель [14]. Соответственно анти-VEGF-препараты являются терапией первой линии при нВМД. В настоящее время в России для лечения нВМД применяются афлиберцепт, ранибизумаб и новый препарат бролуцизумаб [15, 16]. Ранибизумаб является Fab-фрагментом гуманизированного моноклонального антитела к эндотелиальному фактору роста сосудов А (VEGF-A [17]. Афлиберцепт – рекомбинантный гибридный белок, который связывает VEGF-A, VEGF-B и плацентарный фактор роста (PlGF) [18]. Бролуцизумаб представляет собой одноцепочечный вариабельный фрагмент моноклонального антитела, который связывается с различными изоформами VEGF-A [19].

Эффективность и безопасность препарата бролуцизумаб изучали в многоцентровых рандомизированных двойных слепых исследованиях III фазы HAWK и HARRIER. В данных исследованиях бролуцизумаб в дозе 6 мг сравнивали с афлиберцептом в дозе 2,0 мг у пациентов с нВМД [20, 21]. В исследованиях HAWK и HARRIER пациенты получали бролуцизумаб по схеме: после загрузочной фазы, включавшей три инъекции с четырехнедельным интервалом, препарат вводили каждые 8 или 12 недель в зависимости от результата оценки активности заболевания; афлиберцепт пациенты получали в соответствии с инструкцией по медицинскому применению: после загрузочной фазы, включавшей три инъекции с четырехнедельным интервалом, препарат вводили каждые 8 недель. В исследованиях HAWK и HARRIER была достигнута первичная конечная точка: бролуцизумаб в дозе 6,0 мг не уступал препарату афлиберцепт по среднему значению максимально корригированной остроты зрения (МКОЗ) на 48-й неделе. Данный результат был достигнут при меньшем количестве инъекций [20]. Достигнутое к 48-й неделе значение МКОЗ при терапии препаратом бролуцизумаб сохранялось до 96-й недели. Бролуцизумаб 6 мг продемонстрировал более высокую анатомическую эффективность (уменьшение толщины центральной зоны сетчатки, меньшую долю пациентов с наличием интравитреальной жидкости и/или субретинальной жидкости, жидкости под пиг-



Рис. 1. Пример результата исследования пациента на приборе «Визион». На графике отчетливо видны нистагмические комплексы в виде «лестниц», свидетельствующие о движении глаза за стимулом и возврате его на первоначальную точку

ментным эпителием сетчатки), которая наблюдалась на 48-й неделе и подтверждалась на 96-й неделе [21]. Признаками активности хориоидальной неоваскуляризации при нВМД могут быть снижение остроты зрения и/или ухудшение анатомических параметров: возникновение макулярных геморрагий, появление или увеличение интратетинальной и/или субретинальной жидкостей и/или появление/увеличение скопления жидкости под пигментным эпителием сетчатки [21]. Активность заболевания оценивается с помощью оптической когерентной томографии и классической субъективной визометрии.

Видеонистагмография является информативным и объективным методом, позволяющим провести более точную визометрию. Данный метод имеет преимущества перед классическим методом визометрии и позволяет оценить динамику лечения нВМД в минимальный срок.

Цель исследования – разработать новый метод определения динамики лечения заболеваний сетчатки анти-VEGF-препаратами в минимально короткий срок благодаря более точному определению остроты зрения методом инфракрасной видеонистагмографии.

Материал и методы

Участники исследования. В исследовании участвовало 30 человек (30 глаз). Все исследуемые были разделены на две группы. Первую группу составили 15 пациентов с диагнозом нВМД с остротой зрения в диапазоне от 0,01 до 0,1, поступившие в стационар для интравитреального введения (ИВВ) анти-VEGF-препарата бролуцизумаб. Во вторую (контрольную) вошли 15 человек без патологии глаза с остротой зрения 1,0. Всем исследуемым проведены визометрия по таблице Сив-



Рис. 2. Решетчатый стимул с синусоидальным профилем с ограниченным углом демонстрации (6°)

цева, визометрия при помощи ИК ВНГ и оптическая когерентная томография (ОКТ). Для реализации разработанных методов нами был использован аппаратно-программный комплекс «Визион», оснащенный программным обеспечением для построения графика движения глаз и проведения их последующего анализа (ООО «ИСТОК АУДИО ЛАБС» ver. 1.0.0.55, Россия) (рис. 1), и ОКТ (Topcon DRI OCT Triton(plus), Япония) с программой для анализа ОКТ-снимков (IMAGeNet 6 Version 1.24.1.15742).

Индукция ОКН и его регистрация. Всем участникам исследования выполнено объективное определение остроты зрения методом индукции оптокинетического нистагма с использованием аппаратно-программного комплекса «Визион». Исследование проводили в затемненном помещении, после 5–10-минутной темновой адаптации, с расстояния 4,32–5,50 м до демонстрационного монитора. В начале исследования пациента усаживали на стул перед монитором, на котором демонстрировали оптоотипы, и просили смотреть на центр экран демонстрационного монитора. На экране монитора демонстрировали решетчатые стимулы с синусоидальным профилем оптической плотности вертикальной ориентации с площадью проекции 6° (рис. 2), скорость движения оптоотипов варьировалась от 14 до 16 об/мин. Соотношение размеров оптоотипов, скорости их движения и расстояния от пациента до монитора были обоснованы зависимостью между минимальными размерами пикселей экрана используемого монитора и величиной ошибки размеров демонстрируемых оптоотипов. По окончании исследования программа осуществляла анализ данных, результатом которого было сопоставление момента появления при демонстрации стимулов достоверного ОКН на основе показателей средней амплитуды и частоты саккад. ОКН не возникал в случае, если острота зрения пациента не позволяла ему видеть стимул. За объективную остроту зрения принимали минимальную пространственную частоту стимула, индуцирующего ОКН, после чего делали пересчет углового размера стимула в условных единицах. Результаты сравнивали с показателями остроты зрения. Повторное исследование методом ИК ВНГ проводилось через месяц после операции по ИВВ анти-VEGF-препарата бролуцизумаб.

Морфологическое исследование сетчатки при помощи ОКТ. На втором этапе исследования всем испытуемым проводилась ОКТ сетчатки, целями которой были опреде-

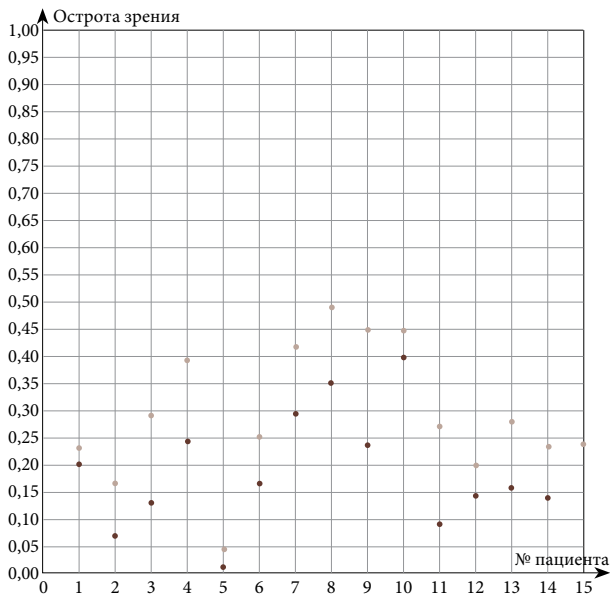


Рис. 3. Динамика остроты зрения через месяц после ИВВ препарата бролуцизумаб по сравнению с исходной. Визометрия с помощью ИК ВНГ (темным показана начальная острота зрения до ИВВ, светлым – через месяц после ИВВ препарата бролуцизумаб)

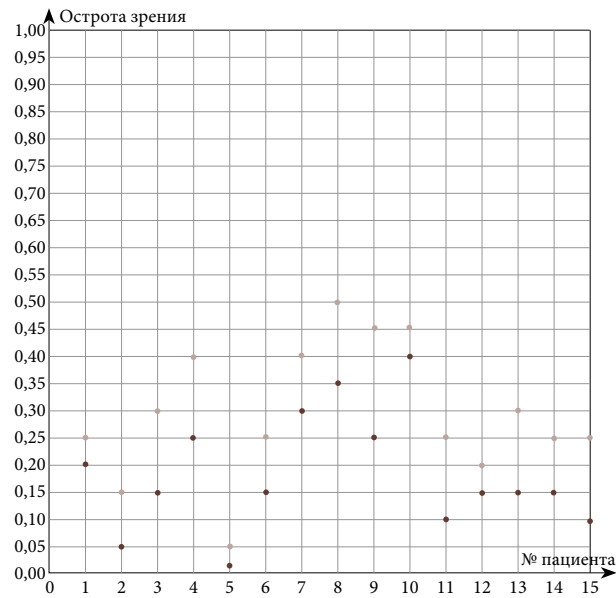


Рис. 4. Динамика остроты зрения через месяц после ИВВ препарата бролуцизумаб по сравнению с исходной. Визометрия с помощью таблицы Сивцева (темным показана начальная острота зрения до ИВВ, светлым – через месяц после ИВВ препарата бролуцизумаб)

ление стартового уровня увеличения толщины центральной зоны сетчатки (ТЦЗС) и регистрация динамического изменения после проведенного лечения. Исследование проводилось в условиях медицинского мидриаза на ОКТ Topcon DRI OCT Triton(plus) с программой для анализа ОКТ-снимков IMAGEnet 6 Version 1.24.1.15742.

Результаты и обсуждение

На рисунке 3 приведены результаты исследования остроты зрения методом ИК ВНГ, свидетельствующие об отчетливой положительной динамике в группе пациентов, которым проведено ИВВ препарата бролуцизумаб, в отношении увеличения остроты зрения в среднем от 0,03 до 0,21. В контрольной группе подобных изменений не выявлено.

Результаты, полученные посредством визометрии при помощи таблицы Сивцева до и после операции, также дают картину отчетливых изменений по остроте зрения (рис. 4). Однако по сравнению с результатами визометрии методом ИК ВНГ данные менее точны. Это связано с тем, что при ИК ВНГ остроту зрения измеряют с точностью до сотых, а при помощи таблицы Сивцева – до десятых. При помощи таблицы Сивцева

получены результаты визометрии с динамикой увеличения остроты зрения, которыми являются значения от 0,05 до 0,2.

Результаты, полученные на основании ОКТ-исследования, подтверждают положительную морфологическую динамику. Наблюдалось уменьшение ТЦЗС на 10–500 мкм на следующий месяц после ИВВ препарата бролуцизумаб.

Выводы

Проведенное исследование продемонстрировало положительную динамику как по остроте зрения, так и по ТЦЗС через месяц после ИВВ препарата бролуцизумаб у пациентов с нВМД.

Учитывая результаты, полученные при исследовании, можно сделать заключение, что определение остроты зрения методом индукции ОКН и регистрации нистагмических комплексов методом инфракрасной видеонистагмографии дает возможность получения данных, позволяющих более точно оценить ответ на лечение нВМД анти-VEGF-препаратом. Данный метод исследования является объективным, обеспечивает достоверность результатов исследования. ●

Литература

1. Коскин С.А. Система определения остроты зрения в целях врачебной экспертизы: автореф. дис. ... докт. мед. наук. СПб., 2009 // www.dissercat.com/content/sistema-opredeleniya-ostroty-zreniya-v-tselyakh-vrachebnoy-ekspertizy.
2. Ковалевская А.А., Коскин С.А. Объективное исследование остроты зрения на основе регистрации оптокинетического нистагма с помощью инфракрасной видеоокулографии в целях врачебной экспертизы // www.researchgate.net/publication/336220815_Obektivnoe_issledovanie_ostroty_zrenia_na_osnove_registracii_optokineticeskogo_nistagma_s_pomosu_infrakrasnoj_videookulografii_v_celah_vrachebnoj_ekspertizy_Objective_measurement_of_visual_acuity_based.



3. Урмахер Л.С., Айзенштат Л.И. Офтальмологические приборы. М.: Медицина, 1988.
4. Шибинская Н.И. Наши дальнейшие наблюдения по объективному определению остроты зрения. Офтальмологический журнал. 1959; 1: 20–24.
5. Шибинская Н.И. Объективное определение остроты зрения на основе оптокинетического нистагма: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Одесса, 1959.
6. Катичев Д.И. К методике объективного определения остроты зрения. Экспертиза трудоспособности при некоторых заболеваниях. Материалы IV научной сессии ДИВЭТИНа по вопросам врачебно-трудовой экспертизы. Днепропетровск, 1966. С. 177–184.
7. Катичев Д.И. К усовершенствованию методики объективного определения остроты зрения. Пятая научная сессия ДИВЭТИНа по вопросам восстановления и экспертизы трудоспособности инвалидов. Тезисы докладов. Днепропетровск, 1966. С. 37–38.
8. Катичев Д.И. Объективное определение остроты зрения в практике врачебно-трудовых экспертных комиссий: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Днепропетровск, 1967.
9. Жалмухамедов К.Б. Объективное определение и объективная регистрация остроты зрения с помощью проекционного нистагмаппарата и фотоэлектрического нистагмографа в условиях ВТЭК: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ашхабад, 1969.
10. Жалмухамедов К.Б. Проекционный нистагмаппарат и фотоэлектрический нистагмограф для объективного определения и объективной регистрации остроты зрения. Труды КазНИИ глазных болезней. 1968; 1: 28–33.
11. Справочник по медикосоциальной экспертизе и реабилитации / под ред. М.В. Коробова, В.Г. Помникова. Изд. 4-е, перераб. и доп. СПб.: Гиппократ, 2017.
12. Holmes K., Roberts O.L., Thomas A.M., Cross M.J. Vascular endothelial growth factor receptor-2: structure, function, intracellular signalling and therapeutic inhibition. Cell. Signal. 2007; 19 (10): 2003–2012.
13. Pandey A.K., Singhi E.K., Arroyo J.P., Ikizler T.A. Mechanisms of VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) inhibitor-associated hypertension and vascular disease. Hypertension. 2018; 71 (2): e1–e8.
14. Jager R.D., Mieler W.F., Miller J.W. Age-related macular degeneration. N. Engl. J. Med. 2008; 358 (24): 2606–2617.
15. Schmidt-Erfurth U., Chong V., Loewenstein A., et al. Guidelines for the management of neovascular age-related macular degeneration by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). Br. J. Ophthalmol. 2014; 98 (9): 1144–1167.
16. Клинические рекомендации «Макулярная дегенерация возрастная» // avo-portal.ru/doc/fkr/item/398-voznrastnaya-makulyarnaya-degeneratsiya.
17. Инструкция по применению лекарственного препарата Луцентис® (раствор для внутриглазного введения) с учетом изменений 1–9. Регистрационное удостоверение ЛСР-004567/08 от 16.06.2008 (переоформлено 16.09.2019).
18. Инструкция по применению лекарственного препарата Эйлеа® (раствор для внутриглазного введения). Регистрационное удостоверение ЛП-003544 от 20.03.2016 (переоформлено 30.03.2021).
19. Инструкция по применению лекарственного препарата Визкью® (раствор для внутриглазного введения) с учетом изменений 1, 2. Регистрационное удостоверение ЛП-006598 от 24.11.2020 (переоформлено 25.05.2021).
20. Dugel P.U., Koh A., Ogura Y., et al. HAWK and HARRIER: phase 3, multicenter, randomized, double-masked trials of brolicizumab for neovascular age-related macular degeneration. Ophthalmology. 2020; 127 (1): 72–84.
21. Dugel P.U., Singh S.R., Koh A., et al. HAWK and HARRIER: 96-week outcomes from the phase 3 trials of brolicizumab for neovascular age-related macular degeneration. Ophthalmology. 2021; 128 (1): 89–99.

Assessment of the Dynamics of Visual Acuity by Infrared Videonystagmography During the Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration

Z.I. Mamedov¹, I.A. Lockutov, PhD¹, D.N. Mamedov¹, Ye.P. Poruchikova, PhD², O.L. Poruchikova²

¹ M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute

² Istok Audio Labs LLC

Contact person: Igor A. Loskutov, Loskoutigor@mail.ru

A new method has been developed for assessing the dynamics of the retina in response to the administration of anti-VEGF drugs by determining objective visual acuity by infrared videonystagmography based on the induction of optokinetic nystagmus. 15 patients (first group) with visual acuity from 0.01 to 0.4 and 15 patients (control group) without eye pathology with visual acuity of 1.0 were examined. The analysis and comparison of the results of the determination of subjective visual acuity, morphological changes of the retina detected by optical coherence tomography before the introduction of anti-VEGF drugs and after one month were carried out. A more accurate result of the dynamics of visual acuity determined by infrared videonystagmography was obtained due to the possibility of conducting a study with a smaller step in changing the size of optotypes in comparison with the classical method of subjective visometry.

Key words: infrared videonystagmography, objective visometry, visual acuity, optokinetic nystagmus, visual acuity dynamics