

ПИРОГОВСКИЙ ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКИЙ ФОРУМ • PIROGOV OPHTHALMOLOGICAL FORUM

ВЛИЯНИЕ ИНСТИЛЛЯЦИЙ 1% РАСТВОРА ПИЛОКАРПИНА НА ТОЛЩИНУ ХОРИОИДЕИ У ЗДОРОВЫХ ДОБРОВОЛЬЦЕВ

Васильев А.С.*, Куликов А.Н., Мальцев Д.С.

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова»,
Санкт-Петербург

DOI: 10.25881/BPNMSC.2021.32.37.014

Резюме. Обоснование: Хориоидея играет одну из ключевых ролей в поддержании нормального функционирования сетчатки. Ранее несколько исследований, показали, что под действием циклоплегии толщина хориоидеи увеличивается. Логичным было бы предположить, что спазм аккомодации, в том числе вызванный пилокарпином, может вызывать противоположный эффект, который может быть полезен для заболеваний пахихориоидного спектра.

Цель: Изучить влияние инстилляций 1% раствора пилокарпина на толщину сосудистой оболочки.

Методы: В исследование включили 16 здоровых добровольцев (7 мужчин и 9 женщин, средний возраст 25,8±3,3 лет). Участники получили оптическую биометрию для оценки аксиальной длины глаза и оптическую когерентную томографию (ОКТ) для оценки субфовеальной толщины хориоидеи (СТХ) и площади хориоидеи на кросс-секционном скане в зоне 4 мм. ОКТ выполняли трижды до и после инстилляций пилокарпина в исследуемый глаз (6 раз с интервалом 15 минут). СТХ и площадь сосудистой оболочки оценивали два исследователя вслепую.

Результаты: Процент изменения СТХ в исследуемом и контрольном глазу составил -1,9±3,3% и 0,4±2,9%, соответственно ($p = 0,03$), для исследователя 1 и -2,2±3,1% и 0,9±3,7, соответственно ($p = 0,007$), для исследователя 2. Процент изменения площади сосудистой оболочки в исследуемом и контрольном глазу составил -2,3±2,1% и 1,2±2,6%, соответственно ($p < 0,001$), для исследователя 1 и -4,2±3,9% и 0,4±5,1%, соответственно ($p = 0,0013$), для исследователя 2. Корреляция между величиной изменений СТХ и аксиальной длиной глаза, а также исходной СТХ составила $r = -0,73$ ($p < 0,001$) и $r = 0,81$ ($p < 0,001$), соответственно.

Заключение: У здоровых добровольцев под действием 1% раствора пилокарпина происходит уменьшение толщины хориоидеи, которое носит более выраженный характер у лиц с большей аксиальной длиной и исходно более толстой хориоидеей.

Ключевые слова: хориоидея; пилокарпин; оптическая когерентная томография.

Введение

Хориоидея играет одну из ключевых ролей в поддержании нормального функционирования сетчатки, так как наружные слои нейроэпителия и пигментный эпителий полностью зависят от перфузии хориоидеи. Морфологическим отражением перфузии хориоидеи является толщина, как уменьшение, так и увеличение которой является механизмом, вызывающим ретинальную дисфункцию. В настоящее время сформирована группа заболеваний, связанная с патологическим увеличением

EFFECT OF TOPICAL ADMINISTRATION OF 1% PILOCARPINE ON CHOROIDAL THICKNESS IN HEALTHY SUBJECTS

Vasiliev A.S.*, Kulikov A.N., Maltsev D.S.

S.M. Kirov Military medical academy, St. Petersburg

Abstract. Background: The choroid plays a key role in maintaining the normal functioning of the outer retina and retinal pigment epithelium. Previously, several studies have shown that under the influence of cycloplegia, the thickness of the choroid increases. We assume that a spasm of accommodation, caused by pilocarpine can cause the opposite effect, which may benefit to pachychoroidal disorders.

Aims: To study effect of 1% pilocarpine on choroidal thickness in healthy subjects.

Materials and methods: Sixteen healthy volunteers (7 males and 9 females 25.8±3.3 years) were included. All participants received optical biometry to evaluate axial length and optical coherence tomography (OCT) to evaluate subfoveal choroidal thickness (SCT) and choroidal area on cross-sectional

OCT scan with central 4-mm zone. OCT examination was performed triple before and after pilocarpine administration in a study eye (6 times with 15 minutes interval). SCT and choroidal area were measured by two graders in masked fashion.

Results: Percent of change of SCT in study eye was -1.9±3.3% and 0.4±2.9%, respectively ($p = 0.03$), for Grader 1 and -2.2±3.1% and 0.9±3.7, respectively ($p = 0.007$), for Grader 2. Percent of change of choroidal area in study eye was -2.3±2.1% and 1.2±2.6%, respectively ($p < 0.001$), for Grader 1 and -4.2±3.9% and 0.4±5.1%, respectively ($p = 0.0013$), for Grader 2. There was a correlation between the changes of SCT and axial length as well as between the changes of SCT and baseline SCT, $r = 0.73$ ($p < 0.001$) and $r = 0.81$ ($p < 0.001$), respectively.

Conclusions: In healthy eyes instillation of 1% pilocarpine results in choroidal thinning which is dependent on axial length and baseline SCT.

Keywords: choroid diseases; pilocarpine; optical coherence tomography.

толщины хориоидеи, которая была охарактеризована как «пахихориоидный спектр», включающий центральную серозную хориоретинопатию (ЦСХ), пахихориоидную пигментную эпителиопатию, пахихориоидную неоваскулопатию, полипоидную хориоидальную васкулопатию [1–5]. Таким образом, увеличение толщины сосудистой оболочки является патогенетически значимым фактором в развитии этих заболеваний [6]. Показано, что стихание эпизода острой ЦСХ связано с уменьшением толщины сосудистой оболочки [7; 8] и наоборот,

* e-mail: pirogov.eyeforum@gmail.com

повторный эпизод характеризуется увеличением толщины хориоидеи. Хотя подобные данные отсутствуют в отношении остальных форм паихориоидного спектра, поиск методов контроля толщины хориоидеи является актуальным вопросом, а возможность фармакологического контроля позволит повлиять на лечение данной группы патологии.

Ранее несколько исследований показали, что под действием фармакологической и функциональной циклоплегии толщина хориоидеи увеличивается. Среднее изменение толщины хориоидеи после закапывания гоматропина составило 8 ± 4 мкм и 12 ± 6 мкм через 30 и 60 минут, соответственно [9]. После введения 1% геля атропина у здоровых детей в возрасте от 5 до 10 лет субфовеальная толщина сосудистой оболочки увеличилась с $287,03 \pm 65,76$ мкм до $302,52 \pm 69,94$ мкм [10]. Логичным было бы предположить, что спазм аккомодации, в том числе вызванный фармакологическим путем, может вызывать противоположный эффект. Однако такие данные отсутствуют в доступной нам литературе. В нашем исследовании мы проверили: можно ли достигнуть уменьшения толщины хориоидеи путем местного применения 1% раствора пилокарпина.

Стандартным методом оценки толщины хориоидеи является измерение в проекции центра фовеа, где толщина хориоидеи варьирует в норме от 191 до 354 мкм [11; 12]. Однако, учитывая предполагаемую низкую амплитуду изменений, мы также решили оценить изменение площади сосудистой оболочки на кросс-секционном скане.

Материалы и методы

В это исследование включили здоровых добровольцев в возрасте от 18 до 35 лет, проходивших рутинное медицинское обследование. Перед началом исследования всем участникам выполняли авторефрактометрию (TONOREF III, Nidek, Gamagori, Japan) и определение аксиальной длины (IOL MASTER 700 Carl Zeiss Medical Technology), а также оптическая когерентная томография обоих глаз (RTVue-XR Avanti, Optovue, Fremont, CA) по протоколу Cross line (два ортогональных линейных среза длиной 10 мм состоящих из 1024 А-сканов с усреднением 60 индивидуальных кросс-секционных сканов) через центр фовеа. ОКТ выполнялось трижды в течение 5 минут, после чего с интервалом в 15 минут в течение 75 минут в исследуемый глаз закапывался 1% раствор пилокарпина. Далее трижды выполнялась ОКТ обоих глаз. Только сканы с качеством 70 и выше и усреднением не менее 40 сканов использовали для анализа. Полученные изображения экспортировали и анализировали в программе ImageJ. Для анализа использовали только область интереса шириной 4 мм с центром в центре фовеа. Измеряли линейную субфовеальную толщину хориоидеи (СТХ), которая была определена как дистанция от мембраны Бруха (перпендикулярно к ней) до хориосклерального сочленения. Площадь хориоидеи была определена как зона от

мембраны Бруха до хориосклерального сочленения по границе зоны интереса. Изменение рассчитывалось как разница между толщиной/площадью до инстилляций и толщиной/площадью после инстилляций, выраженная в процентах от исходной толщины. Все измерения проводили, заклепывая идентификацию изображений, в случайном порядке двумя независимыми исследователями (ДМС, ВАС). Для анализа использовали среднее значение трех измерений. Кроме того, оценивали разницу между изменением толщины хориоидеи исследуемого и контрольного глаза.

Статистический анализ проводили с помощью MedCalc 18.4.1 (MedCalc Software). Данные были проверены на нормальность распределения с помощью теста Колмогорова-Смирнова. Все данные представлены как среднее \pm стандартное отклонение. Однофакторный дисперсионный анализ с повторениями был использован для оценки статистической значимости изменений толщины и площади хориоидеи. Коэффициент корреляции Спирмена был рассчитан для оценки связи амплитуды изменения толщины хориоидеи с базовой субфовеальной толщиной хориоидеи и аксиальной длиной. Для показателей субфовеальной толщины хориоидеи и площади хориоидеи на кросс-секционном скане был рассчитан интерклассовый коэффициент корреляции для двух исследователей, проводивших измерения. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В исследование включили 16 добровольцев, базовая характеристика которых представлена в таблице 1.

Табл. 1. Базовая характеристика группы исследования

Пол м/ж	7/9
Возраст, лет	$25,8 \pm 3,3$
Рефракция	$0,5 \pm 1,7$
ПЗО	$24,5 \pm 1,2$
Субфовеальная толщина хориоидеи, мкм	$344,5 \pm 128,4$

Исследователь 1

После инстилляций пилокарпина средняя СТХ и площадь хориоидеи уменьшились с $344,5 \pm 128,4$ мкм до $333,7 \pm 117,0$ мкм ($p = 0,03$) и с 53473 ± 18776 пикселей до 51984 ± 17543 пикселей ($p = 0,002$), соответственно (Таблица 2). При этом контрольные глаза не показали статистически значимых изменений за тот же временной промежуток. Процент изменения СТХ составил $-1,9 \pm 3,3\%$ в исследуемом глазу и $0,4 \pm 2,9\%$ в контрольном глазу ($p = 0,03$). Процент изменения площади сосудистой оболочки составил $-2,3 \pm 2,1\%$ в исследуемом глазу и $1,2 \pm 2,6\%$ в контрольном глазу ($p < 0,001$) (Рис. 1А, 1Б). Разница между изменением СТХ и площади хориоидеи исследуемого и контрольного глаза составила $-2,3 \pm 2,6\%$ и $-3,4 \pm 1,7\%$, соответственно.

Табл. 2. Субфовеальная толщина и площадь хориоидеи до и после инстилляций 1% пилокарпина по данным двух исследователей

			До инстилляций	После инстилляций	P	Изменение, %
Исследователь 1	Исследуемый глаз	СТХ, мкм	344,5±128,4	333,7±117,0	0,03	-1,9±3,3
		ПХ, пикс	53473±18776	51984±17543	0,002	-2,3±2,1
	Контрольный глаз	СТХ, мкм	319,0±80,6	320,0±81,8	0,65	0,4±2,9
		ПХ, пикс	49462±12916	49785±13057	0,42	1,2±2,6
Исследователь 2	Исследуемый глаз	СТХ, мкм	347,9±127,2	331,7±114,3	0,004	-2,2±3,1
		ПХ, пикс	52307±19169	50864±17594	0,016	-4,2±3,9
	Контрольный глаз	СТХ, мкм	319,3±80,1	321,8±85,7	0,5	0,9±3,7
		ПХ, пикс	49308±12852	49762±13122	0,3	0,4±5,1

Примечание: СТХ — субфовеальная толщина хориоидеи; ПХ — площадь хориоидеи.

Исследователь 2

После инстилляций пилокарпина средняя СТХ и площадь хориоидеи уменьшились с 347,9±127,2 мкм до 331,7±114,3 мкм (p = 0,004) и с 52307±19169 пикселей до 50864±17594 пикселей (p = 0,016), соответственно (Таблица 2). При этом контрольные глаза не показали статистически значимых изменений за тот же временной промежуток. Процент изменения СТХ составил -2,2±3,1% в исследуемом глазу и 0,9±3,7 в контрольном глазу (p = 0,007). Процент изменения площади сосудистой оболочки составил -4,2±3,9% в исследуемом глазу и 0,4±5,1% в контрольном глазу (p = 0,0013) (Рис. 1В, 1Г). Разница между изменением СТХ и площади хориоидеи исследуемого и контрольного глаза составила -4,6±6,6% и -3,1±4,0%, соответственно.

Как для оценки СТХ, так и для оценки площади были получены высокие коэффициенты воспроизводимости измерений между двумя исследователями, 0,98 (95% доверительный интервал 0,964–0,997) и 0,96 (95% доверительный интервал 0,912–1,000), соответственно. Была выявлена статистически значимая корреляция между магнитудой изменений СТХ и аксиальной длиной глаза (r = 0,73, p<0,001), а также исходной СТХ (r = 0,81, p<0,001).

Обсуждение

Данное исследование показало, что пилокарпин при местном применении вызывает уменьшение толщины и площади хориоидеи на кросс-секционном скане на величину 2–5% при многократной инстилляцией пилокарпина в течение относительно короткого промежутка времени. При этом амплитуда изменения толщины увеличивается в глазах с исходно более толстой хориоидеей. Данный

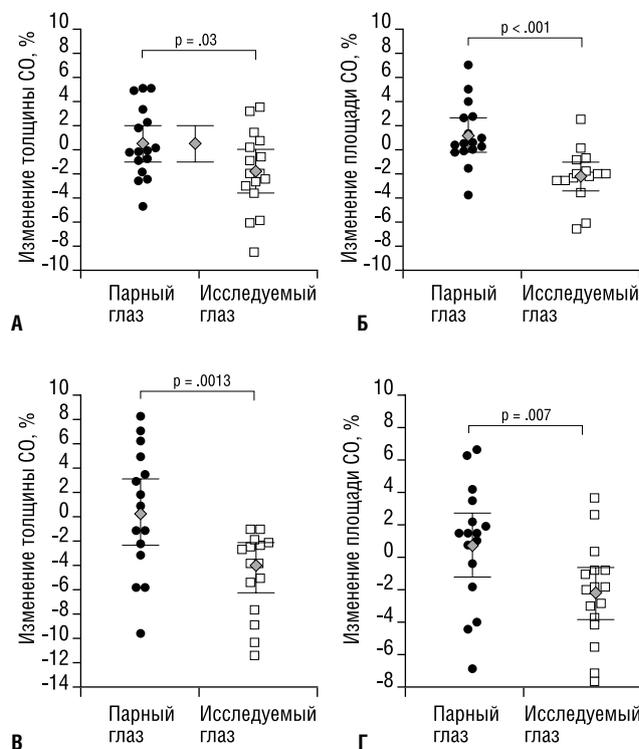


Рис. 1. Субфовеальная толщина (А, В) и площадь хориоидеи (Б, Г) до и после инстилляций 1% пилокарпина по данным двух исследователей. СО, сосудистая оболочка.

эффект может найти применение в лечении пахихориоидных заболеваний, что требует проведения дальнейших исследований в этой области.

Мы предполагаем, что уменьшение толщины связано с натяжением сосудистой оболочки цилиарной мышцей, как это предполагает одна из теорий аккомодации. В таком случае это позволяет рассчитывать на уменьшение перфузии вместе с уменьшением поперечного сечения сосудистого русла. Другим механизмом может быть влияние на гладкомышечные волокна стромального компонента хориоидеи. Однако это кажется маловероятным, учитывая низкую биодоступность местных лекарственных форм для тканей заднего сегмента.

Понятно, что хронические формы пахихориоидного спектра, маловероятно будут чувствительны к фармакологическому воздействию на толщину хориоидеи, однако острые случаи, например пациенты с острой ЦСХ могут оказаться подходящими кандидатами. Потенциальное положительное влияние уменьшение толщины хориоидеи при ЦСХ, связанное со спазмом аккомодации и уменьшением ее толщины, следует из протективного эффекта близорукости, которая фактически является фактором антириска ЦСХ, наиболее вероятно, из-за меньшей толщины хориоидеи у пациентов с большой аксиальной длиной. Кроме того, это находит отражение

в уменьшении толщины хориоидеи у пациентов в ходе разрешения острой формы ЦСХ.

С точки зрения воздействия на толщину хориоидеи в клинической практике, представляет интерес корреляция между аксиальной длиной и исходной толщиной хориоидеи и амплитудой изменения толщины хориоидеи, которую выявило это исследование. Это значит, что лица с толстой хориоидеей более чувствительны к пилокарпину в терминах изменения ее толщины. Потенциально это позволяет рассчитывать на, что именно группа лиц с ЦСХ — лица с толстой хориоидеей могут быть высокочувствительны к пилокарпину и получить клиническую пользу от его применения.

Оценка толщины сосудистой оболочки связана с рядом трудностей: это плохая визуализация хориосклеральной границы, изменение толщины сосудистой оболочки в течение дня (циркадные ритмы), субъективность оценки из-за отсутствия автоматической сегментации [13; 14]. И хотя EDI позволяет частично преодолеть плохую визуализацию хориосклерального сочленения, часть пациентов все равно не может быть обследована корректно и выпадают из анализа [14]. Стандартным подходом к оценке СО, позволяющим преодолеть субъективность измерений, является оценка вслепую и привлечение 2 или 3 специалистов с последующей оценкой согласованности измерений. В нашем исследовании оценка воспроизводимости показала высокую согласованность измерений двух специалистов. Это подтверждает сходство динамики изменений толщины и площади СО на кросс-секционном скане в исследуемой когорте пациентов обнаруженной двумя независимыми исследователями. Дополнительным фактором, осложняющим проведение ОКТ в рамках данного исследования, было сужение зрачка, которое препятствовало адекватной визуализации сетчатки и сосудистой оболочки за пределами центральной зоны. Для того чтобы преодолеть эту проблему при оценке площади мы использовали только центральную часть скана шириной 4 мм, на участке, где визуализация хориосклерального сочленения была наилучшей.

Это исследование имеет несколько ограничений. Во-первых, из-за невозможности оценить толщину сосудистой оболочки у части лиц мы не можем в полной мере экстраполировать данные этого исследования на пациентов с очень толстой сосудистой оболочкой. Поскольку амплитуда изменений показала зависимость от исходной толщины СО мы не можем также быть уверены, что лица с тонкой СО будут также реагировать на напряжение аккомодации.

Сильной стороной этого исследования была оценка сосудистой оболочки в одно и то же время суток (с 15 до 18 часов), а также симультанная оценка толщины и площади на срезе, показавшие сходную динамику. Действительно, в нашем исследовании изменение субфовеальной толщины и площади сосудистой имели сходную амплитуду (около 2%). Это позволяет рассчи-

тывать, что уменьшение толщины носит нелокальный характер, а затрагивает всю хориоидею, по крайней мере в центральных участках глазного дна. Если бы толщина хориоидеи уменьшалась преимущественно субфовеально амплитуда изменения площади была бы меньше. В таком случае клиническое значение уменьшения толщины сосудистой оболочки имело бы меньший клинический смысл, так как могло бы не влиять на другие участки глазного дна, где может появляться точка просачивания.

Интересно, что не все исследуемые глаза продемонстрировали уменьшение толщины хориоидеи. Однако оценка разницы между глазами при этом показала нарастание различий. Это вполне объяснимо поскольку если момент оценки выпадает на циркадное увеличение толщины хориоидеи. Эффекта пилокарпина может быть недостаточно для того, чтобы преодолеть физиологические изменения и вызвать уменьшение толщины. Однако его эффект все рано заметен по уменьшению амплитуды прироста толщины по сравнению с контрольным глазом.

Данное исследование является острым экспериментом и остается неясным будет ли обнаруженная амплитуда уменьшения толщины хориоидеи сохраняться в других условиях. В частности, при уменьшении частоты закапываний до приемлемого в клинических условиях, например 4–6 раз в сутки и как долго в можно удерживать снижение толщины применяя фиксированный режим инстилляций. Более того, нельзя с уверенностью сказать, что уменьшение толщины на 2–5% будет клинически значимым. Хотя Chung Y и соавт. сообщили о примерно 7% изменении субфовеальной толщины при переходе из острой в разрешившуюся ЦСХ (дельта 32,1 мкм при исходной толщине 446,8 мкм в острую фазу заболевания), что происходило практически исключительно за счет изменения толщины слоя Халлера [7].

Другое важное обстоятельство возраст исследуемой группы. Достаточно молодые добровольцы были отобраны в связи с отсутствием сопутствующей патологии и высокой активностью аккомодации. Таким образом у лиц старшего возраста с менее активной аккомодацией амплитуда изменения толщины хориоидеи может быть меньше. Это может быть экстраполировано на хронические формы пахихориоидного спектра, но для острой ЦСХ выбранная группа является репрезентативной, так острая ЦСХ манифестирует в молодом возрасте.

В заключение это исследование показало снижение толщины хориоидеи у здоровых молодых добровольцев под действием 1% раствора пилокарпина, которое носит более выраженный характер у лиц с большей аксиальной длиной и исходно более толстой хориоидеей.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов (The authors declare no conflict of interest).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Warrow DJ, Hoang QV, Freund KB. Pachychoroid pigment epitheliopathy. *Retina*. 2013 Sep; 33(8): 1659–72.
2. Gallego-Pinazo R, Dolz-Marco R, Gómez-Ulla F, Mrejen S, Freund KB. Pachychoroid diseases of the macula. *Med Hypothesis Discov Innov Ophthalmol*. 2014 Winter; 3(4): 111–5.
3. Pang CE, Freund KB. Pachychoroid neovascuopathy. *Retina*. 2015 Jan; 35(1): 1–9.
4. Maltsev DS, Kulikov AN, Chhablani J. Topography-guided identification of leakage point in central serous chorioretinopathy: a base for fluorescein angiography-free focal laser photocoagulation. *Br J Ophthalmol*. 2018; 102: 1218–1225.
5. Мальцев Д.С., Куликов А.Н., Чхаблани Д., Кутик Д.С., Арсенов Н.В. Оптическая когерентная томография в диагностике и лечении центральной серозной хориоретинопатии // Вестник офтальмологии. — 2018. — 134. — С. 15–24. [Maltsev DS, Kulikov AN, Chhablani J, Kutik DS, Arsenov NV. Optical coherence tomography in diagnosis and treatment of central serous chorioretinopathy. *Vestnik oftal'mologii*. 2018; 134: 15–24. (In Russ).]
6. Cheung CMG, Lee WK, Koizumi H, Dansingani K, Lai TYY, Freund KB. Pachychoroid disease. *Eye (Lond)*. 2019 Jan; 33(1): 14–33.
7. Chung YR, Kim JW, Choi SY, Park SW, Kim JH, Lee K. Subfoveal choroidal thickness and vascular diameter in active and resolved central serous chorioretinopathy. *Retina*. 2018; 38(1): 102–107.
8. Sahoo N, Maltsev DS, Goud A, Kulikov AN, Chhablani J. Choroidal changes at the leakage site in acute central serous chorioretinopathy. *Semin Ophthalmol* 2018; under review.
9. The effect of 2% homatropine on the choroidal thickness of young healthy adults. Beata Sander; Michael Collins; Scott Read. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2013 June; Vol.54: 5168.
10. The effect of topical atropine on the choroidal thickness of healthy children. Zhengwei Zhang, Yuanting Zhou, Zhifang Xie, Tiantian Chen, Yan Gu, 1 Shui Lu, and Zhifeng Wu. *Sci Rep*. 2016; 6: 34936.
11. Bhayana AA, Kumar V, Tayade A, Chandra M, Chandra P, Kumar A. Choroidal thickness in normal Indian eyes using swept-source optical coherence tomography. *Indian J Ophthalmol*. 2019 Feb; 67(2): 252–255.
12. Sanchez-Cano A, Orduna E, Segura F, Lopez C, Cuenca N, Abecia E, Pinilla I. Choroidal thickness and volume in healthy young white adults and the relationships between them and axial length, ametropia and sex. *Am J Ophthalmol*. 2014 Sep; 158(3): 574–83.
13. Tan CS, Ouyang Y, Ruiz H, Sadda SR. Diurnal variation of choroidal thickness in normal, healthy subjects measured by spectral domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012 Jan 25; 53(1): 261–6.
14. Spaide RF, Koizumi H, Pozzoni MC. Enhanced depth imaging spectral-domain optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol*. 2008 Oct; 146(4): 496–500.