

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ МОРФОМЕТРИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ СЕТЧАТКИ И ДИСКА ЗРИТЕЛЬНОГО НЕРВА, ПОЛУЧЕННЫХ НА РАЗЛИЧНЫХ ТИПАХ ОПТИЧЕСКИХ КОГЕРЕНТНЫХ ТОМОГРАФОВ

© С.Г. Белехова, Ю.С. Астахов

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Для цитирования: Белехова С.Г., Астахов Ю.С. Сравнительный анализ морфометрических параметров сетчатки и диска зрительного нерва, полученных на различных типах оптических когерентных томографов // Офтальмологические ведомости. — 2018. — Т. 11. — № 4. — С. 45–50. doi: 10.17816/OV11445-50

Поступила: 16.10.2018

Одобрена: 05.12.2018

Принята: 18.12.2018

✧ В статье представлены результаты сравнительного анализа толщины центральной зоны сетчатки, макулярного объёма и толщины слоя нервных волокон сетчатки, полученные на приборах Stratus OCT 3000, Cirrus HD-OCT 4000 и Spectralis OCT. Выявлены статистически значимые различия показателей толщины центральной зоны сетчатки и макулярного объёма. Обнаружено отсутствие закономерности различий в измерениях толщины слоя нервных волокон сетчатки на разных томографах.

✧ **Ключевые слова:** оптическая когерентная томография; Stratus OCT 3000; Cirrus HD-OCT 4000; Spectralis OCT.

COMPARATIVE ANALYSIS OF MORPHOMETRIC PARAMETERS OF THE RETINA AND OPTIC NERVE HEAD, OBTAINED WITH DIFFERENT TYPES OF OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHS

© S.G. Belekhova, Yu.S. Astakhov

Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

For citation: Belekhova SG, Astakhov YuS. Comparative analysis of morphometric parameters of the retina and optic nerve head, obtained with different types of optical coherence tomographs. *Ophthalmology Journal*. 2018;11(4):45-50. doi: 10.17816/OV11445-50

Received: 16.10.2018

Revised: 05.12.2018

Accepted: 18.12.2018

✧ The article presents the results of a comparative analysis of central retinal thickness, macular volume and retinal nerve fiber layer thickness obtained with Stratus OCT 3000, Cirrus HD-OCT 4000 and Spectralis OCT. Statistically significant differences in central retinal thickness and macular volume were revealed. The absence of a difference pattern in retinal nerve fiber layer thickness measurements on different tomographs was found.

✧ **Keywords:** optical coherence tomography; Stratus OCT 3000; Cirrus HD-OCT 4000; Spectralis OCT.

ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день в диагностике патологии сетчатки и зрительного нерва одной из наиболее востребованных методик является оптическая когерентная томография (ОКТ). Однако широкое внедрение в практику различных типов оптических когерентных томографов вызывает сложности в динамическом наблюдении за пациентами, в случае когда повторные исследования выполняют в различных учреждениях на разных приборах.

Сравнению результатов полученных на различных типах оптических когерентных томографов посвящён ряд публикаций [1–10]. Различия в принципах работы современных томографов, а также разные протоколы сканирования приводят к значительной вариабельности данных. Большинство исследований выполнено на небольшом количестве пациентов, и сравнительный анализ толщины проводился лишь в центральном подполе (зона 1,0 мм) [1, 2, 5, 11].

При сравнении морфометрических параметров диска зрительного нерва (ДЗН) некоторые исследователи пришли к выводу, что напрямую эти показатели сравнивать некорректно [12]. Однако некоторые авторы статистически достоверных различий в параметрах ДЗН между временным (time-domain) и спектральным (spectral-domain) томографами не выявили [13]. В связи с вариабельностью имеющихся результатов этот вопрос нуждается в дальнейшем изучении.

Расхождение данных, полученных на различных оптических когерентных томографах, может быть весьма существенным [4]. Кроме того, встречаются многоцентровые исследования и научные публикации, в которых используются результаты, полученные на разных томографах без учёта существующих между ними различий, что может быть неверно интерпретировано и стать причиной необоснованных выводов.

Всё вышеизложенное послужило основанием для проведения нашего исследования.

Цель — оценить результаты прямого сравнения измерений толщины центральной зоны сетчатки, макулярного объёма и толщины слоя нервных волокон сетчатки, полученных на трёх различных оптических когерентных томографах.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для сравнения толщины сетчатки в макулярной области и макулярного объёма было обследовано 50 здоровых добровольцев (90 глаз): 39 женщин и 11 мужчин в возрасте от 21 до 79 лет. Средний возраст составил $55,06 \pm 21,28$ (медиана — 63) года.

Критериями не включения в исследование были:

- наличие заболеваний заднего отрезка глаза;
- помутнение оптических сред, затрудняющее визуализацию глазного дна и препятствующее выполнению ОКТ;
- наличие миопии высокой степени (сферический эквивалент рефракции больше или равен $-6,25$ диоптрий).

Всем пациентам помимо полного стандартного офтальмологического обследования была выполнена ОКТ макулярной области на трёх приборах: Stratus OCT 3000 (Carl Zeiss Meditec, США); Cirrus HD-OCT 4000 (Carl Zeiss Meditec, США), Spectralis OCT (Heidelberg Engineering, Германия).

Для обследования макулярной области сетчатки на томографе Stratus OCT 3000 применяли протокол сканирования Fast Macula, на Cirrus

HD-OCT 4000 — протокол сканирования Macular cube 128×512 и на Spectralis OCT — протокол сканирования Fast Retina. В результате сканирования формировали макулярную карту, состоящую из девяти секторов. В исследовании проводили сравнение толщины сетчатки в каждой из девяти зон, а также макулярного объёма.

Для сравнения толщины слоя нервных волокон сетчатки (CHVC) диска зрительного нерва было обследовано 50 здоровых добровольцев (90 глаз): 38 женщин и 12 мужчин в возрасте от 21 до 79 лет. Средний возраст составил $52,91 \pm 21,47$ (медиана — 61) года.

Для обследования ДЗН на Stratus OCT 3000 использовали протокол сканирования Fast optic disc, на приборе Cirrus HD-OCT 4000 — протокол сканирования Optic Disc Cube 200×200 , а на томографе Spectralis OCT — протокол сканирования RNFL protocol. В исследовании сравнивали толщину слоя нервных волокон сетчатки в четырёх секторах: верхнем (S), нижнем (I), носовом (N) и височном (T).

Статистический анализ данных выполняли с помощью статистической программы SAS (версия 9.4). Сравнение между приборами осуществляли при помощи Mixed ANOVA, в целом попарное сравнение отдельных приборов между собой оценивали при помощи критерия Tukey-Kramer. Описательная статистика количественных переменных представлена в виде средних, стандартных отклонений, минимальных и максимальных значений показателей.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Установлены значимые различия показателей толщины макулярной сетчатки между приборами. В табл. 1–3 представлены средние значения разницы в измерениях толщины макулярной сетчатки для каждой из девяти зон между приборами Spectralis OCT и Cirrus HD-OCT 4000; Cirrus HD-OCT 4000 и Stratus OCT 3000; Spectralis OCT и Stratus OCT 3000 соответственно.

Выявленные изменения связаны с особенностями измерения толщины срезов сетчатки. Наименьшие значения были получены на приборе Stratus OCT 3000, так как измерение толщины сетчатки выполняется от внутренней пограничной мембраны (ВПМ) до слоя наружных сегментов фоторецепторов. Спектральный томограф Cirrus HD-OCT 4000 измеряет толщину сетчатки от ВПМ до наружной границы пигментного эпителия, а Spectralis OCT — от ВПМ до мембраны Бруха.

Средняя разница показателей толщины центрального подполя между Cirrus HD-OCT 4000 и Stratus OCT 3000 составила $39,9 \pm 2,48$ мкм, между Spectralis OCT и Cirrus HD-OCT 4000 — $16,55 \pm 2,47$ мкм и между Spectralis OCT и Stratus OCT 3000 — $56,45 \pm 2,05$ мкм ($p < 0001$).

Общая средняя разница показателей толщины центральной зоны сетчатки между Cirrus HD-OCT 4000 и Stratus OCT 3000 составила $32,12 \pm 3,77$ мкм; между Spectralis OCT и Cirrus HD-OCT 4000 — $18,78 \pm 2,08$ мкм и между Spectralis OCT и Stratus OCT 3000 — $50,9 \pm 4,47$ мкм ($p < 0001$). Это необходимо учитывать при сравнении данных, полученных на различных оптических когерентных томографах.

Следует помнить, что при низкой остроте зрения и отсутствии у пациента центральной фикса-

ции последующее повторное выполнение сканирования макулярной области в той же зоне возможно лишь на одном и том же томографе и только при наличии у него функции, позволяющей автоматически выполнять позиционирование скана в том же месте, что и при первом визите. Кроме того, на развитых стадиях некоторых заболеваний из-за грубых изменений архитектоники сетчатки томографы не могут определить верно границы слоёв. В этих случаях сравнивать полученные результаты на различных приборах некорректно, а динамическое наблюдение за пациентом следует проводить только на одном и том же приборе.

Также проведено сравнение объёма макулярной сетчатки, полученной на приборах Stratus OCT 3000, Cirrus HD-OCT 4000 и Spectralis OCT. Средний объём сетчатки, измеренный на приборе Stratus OCT 3000, соста-

Таблица 1 / Table 1

Показатели разницы в измерениях толщины сетчатки в макулярной области для каждой из девяти зон между приборами Spectralis OCT и Cirrus HD-OCT 4000

Indices of the difference in measurements of retinal thickness in the macular area for each of the 9 zones between Spectralis OCT and Cirrus HD-OCT 4000

Зона исследования	Разница показателей (мкм)	Минимальное значение (мкм)	Максимальное значение (мкм)	Adj P (Tukey-Kramer)
1	16,5556	14,0812	19,0299	< 0001
2	21,1778	18,3146	24,0409	< 0001
3	19,3778	17,2182	21,5374	< 0001
4	18,7667	16,2275	21,3058	< 0001
5	21,7222	17,5172	25,9272	< 0001
6	16,8222	14,7349	18,9096	< 0001
7	15,8444	13,6566	18,0323	< 0001
8	18,4444	16,6003	20,2886	< 0001
9	20,3333	17,884	22,7826	< 0001

Таблица 2 / Table 2

Показатели разницы в измерениях толщины сетчатки в макулярной области для каждой из девяти зон между приборами Cirrus HD-OCT 4000 и Stratus OCT 3000

Indices of the difference in measurements of retinal thickness in the macular area for each of the 9 zones between Cirrus HD-OCT 4000 and Stratus OCT 3000

Зона исследования	Разница показателей (мкм)	Минимальное значение (мкм)	Максимальное значение (мкм)	Adj P (Tukey-Kramer)
1	39,9	37,4256	42,3744	< 0001
2	34,1111	31,248	36,9743	< 0001
3	35,1222	32,9626	37,2818	< 0001
4	30,9222	28,3831	33,4614	< 0001
5	31,7444	27,5394	35,9494	< 0001
6	28,0889	26,0015	30,1762	< 0001
7	29,0556	26,8677	31,2434	< 0001
8	28,5222	26,6781	30,3664	< 0001
9	31,6333	29,184	34,0826	< 0001

Таблица 3 / Table 3

Показатели разницы в измерениях толщины сетчатки в макулярной области для каждой из девяти зон между приборами Spectralis OCT и Stratus OCT 3000

Indices of the difference in measurements of retinal thickness in the macular area for each of the 9 zones between Spectralis OCT and Stratus OCT 3000

Зона исследования	Разница показателей (мкм)	Минимальное значение (мкм)	Максимальное значение (мкм)	Adj P (Tukey-Kramer)
1	56,4556	53,9812	58,9299	< 0001
2	55,2889	52,4257	58,152	< 0001
3	54,5	52,3404	56,6596	< 0001
4	49,6889	47,1497	52,228	< 0001
5	53,4667	49,2617	57,6717	< 0001
6	44,9111	42,8238	46,9985	< 0001
7	44,9	42,7122	47,0878	< 0001
8	46,9667	45,1225	48,8108	< 0001
9	51,9667	49,5174	54,416	< 0001

вил 7,1 мм³ (максимальное значение — 7,19 мм³, минимальное значение — 7,01 мм³); на Spectralis OCT — 8,46 мм³ (максимальное значение — 8,55 мм³, минимальное значение — 8,37 мм³); на приборе Cirrus HD-OCT 4000 — 9,86 мм³ (максимальное значение — 9,95 мм³, минимальное значение — 9,77 мм³).

Данные статистического анализа объема макулярной сетчатки представлены в табл. 4. Наибольший объем сетчатки был получен на приборе Cirrus HD-OCT 4000 по сравнению с томографами Stratus OCT 3000 и Spectralis OCT, в то время как наибольшая толщина сетчатки была определена на Spectralis OCT. Возможно, данное несоответствие связано не только с особенностями измерения толщины сканов, но и с различным количеством срезов, из которых строится карта макулярной области. Так как в скрининговом протоколе сканирования на приборе Cirrus HD-OCT 4000 предусмотрено большее количество сканов, чем в двух других томографах, карта макулярной области формируется более детально, что приводит к увеличению макулярного объема.

В отличие от различных принципов определения толщины сетчатки на разных оптических когерентных томографах, алгоритмы оценки толщины слоя нервных волокон сетчатки одинаковые. Определение толщины слоя нервных волокон сетчатки на всех томографах выполняется на круговом срезе диаметром 3,46 мм. Сравнение толщины СНВС между приборами проводили в четырех секторах: верхнем (S), нижнем (I), носовом (N) и височном (T).

В табл. 5–7 представлены средние значения разницы в измерениях толщины СНВС для каждого из четырех секторов между приборами Spectralis OCT и Cirrus HD-OCT 4000, Cirrus HD-OCT 4000 и Stratus OCT 3000, Spectralis OCT и Stratus OCT 3000 соответственно.

В ходе исследований выявлены различия в толщине СНВС, измеренной на разных приборах. Предполагалось, что показатели приборов должны совпадать или их разница должна быть минимальной. Разница показателей варьировала от 0,15 до 7,1 мкм. Вероятно, разброс полученных данных связан с невозможностью выполнить позициониро-

Таблица 4 / Table 4

Показатели разницы в измерениях объема сетчатки в макулярной области между приборами Spectralis OCT, Stratus OCT 3000 и Cirrus HD-OCT 4000

Indices of the difference in measurements of macular volume between Spectralis OCT, Stratus OCT 3000 and Cirrus HD-OCT 4000

Приборы	Разница показателей	Минимальное значение	Максимальное значение	Adj P (Tukey-Kramer)
Cirrus HD-OCT 4000 vs. Spectralis OCT	1,396	1,3434	1,4486	< 0001
Cirrus HD-OCT 4000 vs. Stratus OCT 3000	2,7638	2,7111	2,8164	< 0001
Spectralis OCT vs. Stratus OCT 3000	1,3678	1,3151	1,4204	< 0001

Таблица 5 / Table 5

Показатели разницы в измерениях толщины слоя нервных волокон сетчатки в четырёх секторах перипапиллярной зоны между приборами Spectralis OCT и Cirrus HD-OCT 4000

Indices of the difference in measurements of retinal nerve fibre layer thickness in 4 zones of peripapillary area between Spectralis OCT and Cirrus HD-OCT 4000

Зона исследования	Разница показателей	Стандартное отклонение	Adj P (Tukey-Kramer)
Верхний сектор	2,2667	0,9484	0,0468
Носовой сектор	-0,5222	1,1573	0,8939
Нижний сектор	2,4222	0,9977	0,0426
Височный сектор	4,6556	0,8253	< 0001

Таблица 6 / Table 6

Показатели разницы в измерениях толщины слоя нервных волокон сетчатки в четырёх секторах перипапиллярной зоны между приборами Stratus OCT 3000 и Cirrus HD-OCT 4000

Indices of the difference in measurements of retinal nerve fibre layer thickness in 4 zones of peripapillary area between Stratus OCT 3000 and Cirrus HD-OCT 4000

Зона исследования	Разница показателей	Стандартное отклонение	Adj P (Tukey-Kramer)
Верхний сектор	2,5889	0,9484	0,019
Носовой сектор	5,6333	1,1573	< 0001
Нижний сектор	7,1667	0,9977	< 0001
Височный сектор	4,8111	0,8253	< 0001

Таблица 7 / Table 7

Показатели разницы в измерениях толщины слоя нервных волокон сетчатки в четырёх секторах перипапиллярной зоны между приборами Stratus OCT 3000 и Spectralis OCT

Indices of the difference in measurements of retinal nerve fibre layer thickness in 4 zones of peripapillary area between Stratus OCT 3000 and Spectralis OCT

Зона исследования	Разница показателей	Стандартное отклонение	Adj P (Tukey-Kramer)
Верхний сектор	0,3222	0,9484	0,9384
Носовой сектор	6,1556	1,1573	< 0001
Нижний сектор	4,7444	0,9977	< 0001
Височный сектор	0,1556	0,8253	0,9806

вание области сканирования в том же месте, что и на другом томографе. Так, в приборах Stratus OCT 3000 и Spectralis OCT отсутствует функция автоматического определения центра ДЗН и в ряде случаев возникает необходимость позиционирования области сканирования вручную. Как следствие этого, круговой срез сетчатки может выполняться в несовпадающих зонах. Отсутствие закономерности в выявленных различиях при измерении толщины СВНС не даёт возможности создать математический алгоритм пересчёта для сравнения результатов, полученных на различных оптических когерентных томографах. Таким образом, динамическое наблюдение следует проводить только на одном и том же приборе.

ВЫВОДЫ

1. Установлены значимые различия показателей толщины и объёма сетчатки в макуляр-

ной зоне. Разница измерений толщины сетчатки между Cirrus HD-OCT 4000 и Stratus OCT 3000 составила $32,12 \pm 3,77$ мкм, между Spectralis OCT и Cirrus HD-OCT 4000 — $18,78 \pm 2,08$ мкм, между Spectralis OCT и Stratus OCT 3000 — $50,9 \pm 4,47$ мкм. Разница измерений объёма макулярной сетчатки между Cirrus HD-OCT 4000 и Stratus OCT 3000 в среднем составила $2,7638$ мм³, между Cirrus HD-OCT 4000 и Spectralis OCT — $1,396$ мм³ и между Spectralis OCT и Stratus OCT 3000 — $1,3678$ мм³.

2. Выявлено отсутствие закономерности различий в измерениях толщины слоя нервных волокон сетчатки на разных оптических когерентных томографах. В связи с этим при динамическом наблюдении некорректно выполнять сравнение результатов, полученных на разных приборах.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При необходимости сравнения результатов толщины и объёма сетчатки в макулярной области, полученных на различных моделях оптических когерентных томографов, следует помнить, что приборы проводят измерения, ориентируясь на разные анатомические структуры. Предложенные в нашей работе поправочные коэффициенты возможно использовать для ориентировочного сравнения данных этих исследований в динамике. Однако следует помнить, что при низкой остроте зрения, отсутствии у пациента центральной фиксации взора, а также при грубых изменениях сетчатки даже определённые нами поправочные коэффициенты имеют очень ограниченное применение, так как достоверность сравнения между собой результатов в таких случаях будет крайне низкой.
2. При динамическом наблюдении или проведении многоцентровых клинических исследований не следует выполнять сравнение результатов измерения толщины слоя нервных волокон сетчатки, полученных на различных моделях оптических когерентных томографов.

Участие авторов:

Ю.С. Астахов — концепция и дизайн исследования;

С.Г. Белехова — сбор и обработка материала, анализ полученных данных, написание текста.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bentaleb-Machkour Z, Jouffroy E, Rabilloud M, et al. Comparison of Central Macular Thickness Measured by Three OCT Models and Study of Interoperator Variability. *Scientific World J.* 2012;2012:1-6. doi: 10.1100/2012/842795.
2. Forooghian F, Cukras C, Meyerle CB, et al. Evaluation of Time Domain and Spectral Domain Optical Coherence Tomography in the Measurement of Diabetic Macular Edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008;49(10):4290-4296. doi: 10.1167/iops.08-2113.
3. Grover S, Murthy RK, Brar VS, Chalam KV. Comparison of retinal thickness in normal eyes using Stratus and Spectralis optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010;51(5):2644-7. doi: 10.1167/iops.09-4774.
4. Knight OJ, Chang RT, Feuer WJ, Budenz DL. Comparison of retinal nerve fiber layer measurements using time domain and spectral domain optical coherent tomography. *Ophthalmology.* 2009;116(7):1271-1277. doi: 10.1016/j.opht.2008.12.032.
5. Leung CK, Cheung CY, Weinreb RN, et al. Comparison of Macular Thickness Measurements between Time Domain and Spectral Domain Optical Coherence Tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008;49(11):4893-4897. doi: 10.1167/iops.07-1326.
6. Sull AC, Vuong LN, Price LL, et al. Comparison of spectral/Fourier domain optical coherence tomography instruments for assessment of normal macular thickness. *Retina.* 2010;30(2):235-245. doi: 10.1097/IAE.0b013e3181bd2c3b.
7. Lange AP, Sadjadi R, Saeedi J, et al. Time-Domain and Spectral-Domain Optical Coherence Tomography of Retinal Nerve Fiber Layer in MS Patients and Healthy Controls. *J Ophthalmol.* 2012;2012:1-7. doi: 10.1155/2012/564627.
8. Ozkok A, Akkan JC, Tamcelik N, et al. Comparison of retinal nerve fiber layer and macular thickness measurements with Stratus OCT and OPKO/OTI OCT devices in healthy subjects. *Int J Ophthalmol.* 2015;8(1):98-103. doi: 10.3980/j.issn.2222-3959.2015.01.18.
9. Seibold LK, Mandava N, Kahook MY. Comparison of retinal nerve fiber layer thickness in normal eyes using time – domain and spectral-domain optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol.* 2010;15(6):807-14. doi: 10.1016/j.ajo.2010.06.024.
10. Sung KR, Kim DY, Park SB, Kook MS. Comparison of retinal nerve fiber layer thickness measured by Cirrus HD and Stratus optical coherence tomography. *Ophthalmology.* 2009;116(7):1264-70. doi: 10.1016/j.ajo.2010.06.024.
11. Kakinoki M, Sawada O, Sawada T, et al. Comparison of Macular Thickness Between Cirrus HD-OCT and Stratus OCT. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging.* 2008;39(4):37-42.
12. Savini G, Barboni P, Carbonelli M, et al. Comparison of optic nerve head parameter measurements obtained by time-domain and spectral-domain optical coherence tomography. *J Glaucoma.* 2013;22(5):384-9. doi: 10.1097/IJG.0b013e31824c9423.
13. Kim NR, Kim JH, Kim CY, et al. Comparison of the optic nerve imaging by time-domain optical coherence tomography and Fourier-domain optical coherence tomography in distinguishing normal eyes from those with glaucoma. *J Glaucoma.* 2013;22(1):36-43. doi: 10.1097/IJG.0b013e31821e85f3.

Сведения об авторах

Светлана Георгиевна Белехова — ассистент, кафедра офтальмологии. ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: beleksv@yandex.ru.

Юрий Сергеевич Астахов — д-р мед. наук, профессор, кафедра офтальмологии. ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: astakhov73@mail.ru.

Information about the authors

Svetlana G. Belekhova — Assistant, Ophthalmology Department. Academician I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: beleksv@yandex.ru.

Yury S. Astakhov — MD, PhD, DMedSc, Professor, Ophthalmology Department. Academician I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: astakhov73@mail.ru.