

На правах рукописи

Аржуханов Дмитрий Данильевич

**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ТЕЧЕНИЯ И РЕЗУЛЬТАТОВ СТЕРОИДНОЙ
ТЕРАПИИ ДИАБЕТИЧЕСКОГО МАКУЛЯРНОГО ОТЕКА ПРИ
НАТИВНОМ СТЕКЛОВИДНОМ ТЕЛЕ И АВИТРИИ**

3.1.5. – Офтальмология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2021

Диссертационная работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт глазных болезней».

Научный руководитель:

кандидат медицинских наук

Петрачков Денис Валериевич

Официальные оппоненты:

Файзрахманов Ринат Рустамович, доктор медицинских наук, ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения РФ, заведующий центром офтальмологии

Лоскутов Игорь Анатольевич, доктор медицинских наук, ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского», заведующий отделением офтальмологии

Ведущая организация:

Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения РФ

Защита диссертации состоится 21 марта 2022 г. в 14-00 часов на заседании диссертационного совета 24.1.174.01 при Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт глазных болезней» по адресу: 119021, Москва, ул. Россолимо, д.11 А, Б.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте www.niigb.ru Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт глазных болезней».

Автореферат диссертации разослан « _____ » _____ 2021 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук

Иванов М.Н.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы и степень ее разработанности

Диабетический макулярный отек (ДМО) – это одно из частых микрососудистых осложнений сахарного диабета, которое в ряде случаев приводит к значительному снижению остроты зрения и может возникать на любой стадии диабетической ретинопатии (ДР) (Patz A., 1973). Так, распространенность ДР и ДМО в европейских странах за 2019 г. составляет 25,7% и 3,7% больных, страдающих сахарным диабетом, а средняя годовая заболеваемость - 4,6% и 0,5% соответственно. При этом, предполагается, что к 2050 году число пациентов с диабетическим поражением органа зрения увеличиться с 6,4 миллионов человек до 8,6 миллионов (Li J.Q., 2020).

Воспаление играет ключевую роль в патогенезе ДМО (Stela Vujosevic, 2018). В связи с этим в последнее время уделяется большое внимание воспалительным биомаркерам. Нарушение гематоретинального барьера при ДР включает экспрессию цитокинов и факторов роста, включая эндотелиальный фактор роста (vascular endothelial growth factor — VEGF), которые расцениваются как молекулярные биомаркеры воспаления. К визуализируемым биомаркерам воспаления относят наличие гиперрефлективных точек, субретинальной жидкости, интравитреальных кист по данным оптической когерентной томографии (ОКТ).

В настоящее время наиболее распространенным методом лечения ДМО является интравитреальное введение ингибиторов ангиогенеза (ИВВ-ИА). По данным международных исследований RISE/RIDE и Protocol I частота резистентности ДМО к терапии ИВВ-ИА довольно высока и составляет 23% и 34,2% соответственно. В работе М.М. Бикбов, 2020 и соавт., были получены схожие результаты и составляли 28,2%.

Ограничение эффективности антиангиогенных препаратов основано на дополнительных звеньях патогенеза развития ДМО, не подвергающихся нивелированию при использовании анти-VEGF-препаратов. К таким

ключевым аспектам относятся процессы воспаления. ДМО является сложным многофакторным заболеванием. При развитии патологии сетчатки на фоне сахарного диабета в витреальной полости повышается концентрация провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкины (IL) IL-6, IL-1 β , фактор некроза опухоли α (TNF- α) и молекула внутриклеточной адгезии (ICAM) 1-го типа, что в свою очередь индуцирует хроническое воспаление, лейкостаз, повышение проницаемости сосудов с дальнейшим развитием МО (Файзрахманов Р. Р., 2019).

Интравитреальное введение имплантата дексаметазона (ИВВ-ИД), является эффективным методом лечения ДМО, однако имеет ряд ограничений, включающий транзиторное повышение внутриглазного давления и катарактогенный эффект (Boyer D.S., 2014).

Помимо описанных выше подходов, пациентам с ДМО может проводиться лазерная коагуляция сетчатки в макулярной зоне, но данная процедура не позволяет улучшить зрительные функции пациентов, в отличие от ИВВ-ИА и ИВВ-ИД (ETDRS report number 1, 1985).

Пациенты с поздними стадиями ДР с целью устранения гемофтальма и тракций не редко подвергаются витреоретинальной хирургии (Шкворченко Д.О., 2020). Имеется ряд работ, указывающих на возможный положительный эффект витрэктомии с удалением внутренней пограничной мембраны сетчатки (ВПМ) при ДМО, при этом только в 36% достигается увеличение остроты зрения (Iglіcki M., 2018) и в дальнейшем возникает вопрос дополнительной фармакотерапии. В связи с отсутствием стекловидного тела (авитрией) эффективность анти-VEGF терапии может быть снижена из-за быстрой элиминацией препарата из глаза и отсутствия формирования медикаментозного депо в стекловидном теле (Edington M., 2017).

Andrew Zheng, 2016 показал положительные результаты использования ИВВ-ИД непосредственно сразу после завершения витрэктомии, что способствовало уменьшению макулярного отека (связанного с воспалением, не ограничиваясь ДМО). Также ряд исследований показал наличие высокой

эффективности ИВВ-ИД при ДМО, как у пациентов с нативным стекловидным телом, так и при авитрии.

Отдельным аспектом, требующим изучения в настоящее время и играющим немаловажную роль в диагностике и лечении ДМО, является субъективная оценка пациентом качества зрения и жизни. Так, в работе И.А. Лоскутова, 2015 был показано, что на фоне ИВВ-ИА пациентам с влажной формой возрастной макулодистрофии отмечается повышение не только остроты зрения, но и улучшение качества жизни. В связи с этим возникает необходимость определения критических показателей как объективных, так и субъективных методик обследования с целью послеоперационного прогнозирования, и разработки современных алгоритмов лечения пациентов с ДМО.

Несмотря на то, что накоплено много данных, не существует единого подхода к лечению ДМО. С учетом, современного курса на персонализированную медицину, выявление и использование прогностических предикторов, влияющих на результат лечения и качество жизни, с целью определения персональной тактики лечения ДМО может быть крайне важным. Кроме того, в глазах после витрэктомии данные предикторы могут проявляться иначе и этот аспект требует дополнительного изучения.

Цель исследования

Провести сравнительную оценку течения диабетического макулярного отека и качества жизни у пациентов с нативным стекловидным телом и при авитрии на фоне стероидной терапии.

Задачи

1. Провести комплексный сравнительный анализ морфофункциональных нарушений макулярной зоны сетчатки у пациентов с ДМО в глазах с нативным стекловидным телом и в глазах после витрэктомии до и после ИВВ-ИД.

2. Определить основные критерии оценки течения и результатов лечения ДМО в глазах с различным статусом стекловидного тела.
3. Провести межгрупповой анализ ДМО по данным ОКТ и ОКТ-ангиография при нативном стекловидном теле и при авитрии до лечения.
4. Провести межгрупповой анализ ДМО по данным микропериметрии при нативном стекловидном теле и при авитрии до лечения.
5. Изучить особенности функционального ответа и микроциркуляции у больных с ДМО с различным статусом стекловидного тела на фоне стероидной терапии.
6. Выявить наиболее значимые до- и постинъекционные прогностические факторы, влияющие на анатомические результаты лечения ИВВ-ИД при ДМО.
7. Разработать математическую модель прогнозирования ответа на лечение ДМО при помощи ИВВ-ИД, в зависимости от морфологических, топографических и функциональных предикторов.
8. Провести сравнительную оценку качества жизни пациентов с ДМО с различным статусом стекловидного тела на фоне лечения имплантатом дексаметазона.

Научная новизна исследования

В работе впервые проведены сравнительный анализ эффективности ИВВ-ИД в лечении ДМО и оценка качества жизни у пациентов с ДМО в глазах с нативным стекловидным телом и при авитрии.

Впервые изучены морфологические, топографические и функциональные предикторы при ДМО и оценена их связь с ответом на лечение ИВВ-ИД, а также с изменениями качества жизни.

Впервые разработана математическая модель прогнозирования ответа на лечение ДМО при помощи ИВВ-ИД, в зависимости от морфологических, топографических и функциональных предикторов и разработан алгоритм лечения ДМО в зависимости от данных предикторов.

Теоретическая и практическая значимость работы

Проведенные исследования показали высокую теоретическую и практическую информативность комплексного обследования морфофункционального состояния макулярной зоны сетчатки и психосоматического статуса пациентов с ДМО с различным статусом стекловидного тела.

Определены топографические ретинальные предикторы раннего рецидивирования ДМО в группах с нативным стекловидным телом и с авитрией.

Анализ светочувствительности и качества жизни у пациентов с ДР и ДМО на фоне стероидной терапии свидетельствует о более выраженном и прогрессирующем улучшении показателей в глазах с авитрией, и указывает о наличии более раннего функционального ответа по сравнению с морфологическими данными диагностики и появлением клинически значимых признаков рецидива ДМО.

По результатам оптической когерентной томографии с функцией ангиографии выявлено прогрессирующее увеличение показателей сосудистой плотности глубокого капиллярного сплетения сетчатки в группе с авитрией в сравнении с группой с нативным стекловидным телом.

Установлены множественные значимые корреляционные зависимости между морфометрическими параметрами парафовеальной зоны на 3 месяц после ИВВ-ИД и зоной фовеа на 6 месяц наблюдения, а также перифовеальной зоной на 3 месяц и парафовеальной на 6 месяц наблюдения у пациентов с различным статусом стекловидного тела.

Методология и методы исследования

Методологической основой диссертационной работы явилось применение комплекса методов научного познания. Диссертация выполнена в соответствии с принципами научного исследования в дизайне проспективного

открытого сравнительного исследования с использованием клинических, инструментальных, аналитических и статистических методов.

Положения, выносимые на защиту

1. Наличие отека в парафовеальной зоне на 3 месяц наблюдения после ИВВ-ИД является топографическим предиктором рецидива ДМО при лечении имплантатом дексаметазона.
2. Изменения светочувствительности на 3 месяц наблюдения после ИВВ-ИД является функциональным предиктором рецидива ДМО.
3. Разработанная математическая модель прогнозирования ответа на лечение ДМО ИВВ-ИД, зависящая от морфологических, топографических и функциональных предикторов, позволяет оптимизировать диагностический алгоритм ведения пациентов с данным типом патологии.

Степень достоверности и апробация результатов

Степень достоверности результатов проведенных исследований определяется достаточным и репрезентативным объемом выборок, применением современных методов исследования, широко распространенных при проведении научных исследований и на практике, что позволило получить результаты с признаками научной новизны, полноты и достоверности. Статистический анализ материалов исследования выполнен с применением современных методов обработки научных данных. Выводы и заключения, представленные в диссертационной работе, подтверждены и обоснованы данными системного анализа результатов клинико-инструментальных исследований.

Личный вклад автора в проведенное исследование

Личный вклад автора состоит в непосредственном участии на всех этапах диссертационного исследования: в разработке идеи работы, анализе состояния вопроса по данным современной литературы, в определении цели и

задач, выборе методов исследования, статистической обработке полученных результатов исследования с последующей интерпретацией, формулировании положений на защиту, выводов и практических рекомендаций. Автором лично проведены сбор материала для данного исследования, литературы для обзора современных данных по теме диссертационной работы, выполнении этапов исследования, а также получении основных результатов, изложенных в работе.

Внедрение результатов работы

Результаты настоящего исследования внедрены в лечебную деятельность и применяются в работе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт глазных болезней».

Публикации

По теме диссертации опубликовано 8 научных работ, из них – 4 в журналах, входящих в перечень рецензируемых журналов и изданий, рекомендованных ВАК.

Объем и структура диссертационной работы

Диссертация изложена на 121 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, заключения, выводов и списка литературы, содержащего 176 источников (32 отечественных и 144 зарубежных). Диссертация иллюстрирована 13 таблицами и 27 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Данное исследование проводилось на базе ФГБНУ «НИИ Глазных болезней» в период с 2018 по 2021 г. Всего под наблюдением находилось 60

пациентов (60 глаз) в возрасте 46-82 лет (средний возраст $63,4 \pm 1,8$ года) с диагнозом сахарный диабет (СД) 2 типа, непролиферативная диабетическая ретинопатия (НПДР) (различной степени тяжести), ДМО, артификация. Представленные данные свидетельствуют, что среди всего обследуемого контингента пациентов 42% были мужчины, 58% - женщины. Объем и структура клинических исследований представлена в таблице 1.

Таблица 1. Объем и структура клинических исследований.

№	Исследования	Общее количество пациентов
1	Исследование основных закономерностей нарушений зрительной системы (по морфологическим, функциональным, микроциркуляторным показателям) у пациентов с ДМО при нативном СТ и авитрии (группы 1 и 2, соответственно)	60
2	Комплексная оценка клинической эффективности проведения ИВВ-ИД пациентам с ДМО в группах 1 и 2 по морфологическим, функциональным, микроциркуляторным параметрам зрительной системы.	60
3	Оценка состояния качества жизни (КЖ) пациентов с ДМО при нативном СТ и авитрии	60

Выполнено три серии клинических исследований.

Первая серия была направлена на исследование основных закономерностей нарушений зрительной системы (по морфологическим, функциональным, микроциркуляторным показателям) у пациентов с возникшим ДМО с нативным стекловидным телом и при авитрии. Обследованы 30 пациентов (30 глаз) первой группы с нативным СТ и ДМО, а также 30 пациентов (30 глаз) второй группы, перенесших витрэктомию по

поводу эпимакулярного фиброза или витреомакулярного тракционного синдрома, у которых впоследствии развился ДМО. Обеим группам впоследствии планировалось ИВВ-ИД.

Вторая серия была направлена на оценку состояния КЖ пациентов с ДМО с нативным СТ и при авитрии. Обследовано 30 пациентов первой группы и 30 пациентов второй группы.

Третья серия была выполнена в целях комплексной оценки клинической эффективности проведения ИВВ-ИД пациентам с ДМО с нативным СТ или авитрией по морфологическим, функциональным, микроциркуляторным параметрам зрительной системы, а также по динамике КЖ.

В качестве критериев включения пациентов в группу для проведения ИВВ-ИД применялись признаки клинически значимого макулярного отека (КЗМО), а именно утолщение сетчатки в зоне 500 мкм в центре макулы, наличие твердых экссудатов в зоне 500 мкм в центре макулы в сочетании с утолщением сетчатки, а также утолщение сетчатки площадью не менее 1 диаметра диска зрительного нерва при его удалении от центра макулы в пределах 1 диаметра диска. ИВВ-ИД (с учетом современных требований и условий выполнения, также, как и требований по реализации и алгоритму выполнения технологии) было проведено у 60 пациентов (60 глаз) обеих групп. Комплексное (морфофункциональное и медико-психологическое) обследование пациентов выполнялось до, через 1, 3 и 6 месяцев после интравитреального вмешательства. При последнем повторном обследовании каждому пациенту был также предложен опросник NEI-VFQ-25 (National Eye Institute Visual Function Questionnaire), позволяющий определить субъективное восприятие изменений зрительного статуса после проведения интравитреальной инъекции.

Критериями исключения являлись:

1. Любая активная интраокулярная или периокулярная инфекция, или активное интраокулярное воспаление в изучаемом глазу при первом визите.

2. Помутнение оптических сред любой этиологии, которое препятствует четкой визуализации макулярной области и/или диска зрительного нерва, либо препятствует проведению ОКТ макулярной области исследуемого глаза по данным обследования при первом визите.
3. Наличие сопутствующей макулярной патологии (например, возрастная макулярная дегенерация)
4. Наличие тракционной отслойки сетчатки с вовлечением макулярной области на исследуемом глазу.
5. Наличие регматогенной или тракционно-регматогенной отслойки сетчатки в исследуемом глазу.
6. Наличие при первом визите неконтролируемой глаукомы исследуемого глаза, определяемой как внутриглазное давление (ВГД) >25 мм.рт.ст. несмотря на применение препаратов, снижающих ВГД, либо согласно суждению Исследователя.
7. Интравитреальное введение ингибиторов VEGF в течение 6 месяцев до исходной оценки.
8. Интравитреальная имплантация депо дексаметазона в течение 12 месяцев до исходной оценки.
9. Витреоретинальная операция в любое время до исходной оценки.
10. Внутриглазное хирургическое вмешательство (за исключением витреоретинального) за 3 месяца до исходной оценки.
11. Лазерная коагуляция сетчатки любого объема в течение 6 месяцев до исходной оценки.
12. Лазерная терапия в области макулы в любое время до исходной оценки.

Всем пациентам проведено офтальмологическое обследование: определение максимальной корригированной остроты зрения (МКОЗ) по таблицам ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group), рефракции, проведение пневмотонометрии, биомикроскопии, прямой и обратной офтальмоскопии в условиях медикаментозного мидриаза.

Помимо стандартных методов всем пациентам было выполнено комплексное обследование морфофункционального состояния макулярной области и органа зрения, включающее в себя оценку клинкоморфологических, функциональных и микроциркуляторных показателей.

Морфологическая оценка витреомакулярного интерфейса осуществлялась с помощью оптического когерентного томографа OCT Spectralis Heidelberg (Heidelberg, Германия). С целью анализа функциональных нарушений макулярной зоны сетчатки проводилась микропериметрия (МП) посредством микропериметра MAIA, (CenterVue, Италия). Исследование микроциркуляции выполнялось с помощью ОКТ с функцией ангиографии (ОКТА) Revo Nx (Optopol Technology, Польша) с использованием протоколов «Retina Angio», «Angio Wide 6x6 mm». С целью определения локализации качественных и количественных структурных изменений центральной зоны при использовании аппаратной диагностики анализировалась область диаметром 6 мм, разделенная на 3 концентрических круга диаметром 1 (CS), 3 и 6 мм. Концентрические круги диаметра 3 и 6 мм (парафовеа и перифовеа), дополнительно разделены на верхний (SS), нижний (IS), назальный (NS) и височный (TS) сегменты. Оценка и анализ качества жизни осуществлялись посредством сокращенного русифицированного адаптированного варианта опросника NEI-VFQ-25. Все исследования выполнены автором самостоятельно.

Все данные, полученные в ходе исследования и анализа пациентов с СД и ДМО, были внесены в базу данных Microsoft Excel. Статистическая обработка результатов проводилась в пакете программ IBM SPSS Statistics v.21.

Результаты собственных исследований

К основным жалобам пациентов относились затруднения во время чтения (98% пациентов), рассматривания объектов вдаль (91%), вождения автомобиля (67%), а также бытовые трудности (51%).

Анализ представленных данных изменчивости МКОЗ по таблицам ETDRS обеих групп после ИВВ-ИД в период мониторинга показал прогрессирующее улучшение ее показателей, при этом наибольшее увеличение МКОЗ наблюдалось на 3 мес. после инъекции в обеих группах.

Представленные результаты сравнительной оценки показателей ретинальной толщины (RT) и объема (RV) свидетельствуют о статистически достоверном ($p < 0,05$) и наиболее выраженном снижении параметров каждого сегмента как в группе 1, так и в группе 2 на 3 мес. после ИВВ-ИД, в отличие от 1 мес. данные параметры 6 мес. наблюдения характеризовались увеличением RT в фовеальной зоне и IS диаметра 3 мм в группе 1 ($p < 0,05$), и увеличением RT в 4 сегментах парафовеальной зоны (концентрического круга диаметром 3 мм) группы 2 ($p < 0,05$). В тоже время перифовеальная зона (концентрического круга диаметром 6 мм) статистически значимо не изменялась в обеих группах. Необходимо отметить незначительное количество сегментов, в которых значимо снижался показатель RV по сравнению с RT. Так, в группе 1 достоверно уменьшился RV в IS и TS диаметра 3 мм, а в группе 2 – только SS диаметра 3 мм на 3 мес. после ИВВ-ИД.

Результаты посегментного анализа показателей сосудистой плотности (СП) поверхностного капиллярного сплетения (SCP) макулярной зоны, свидетельствовали об отсутствии значимых изменений всех 9 сегментов группы 1 и 2 за весь период наблюдения, за исключением сегментов SS диаметра 3 мм и TS диаметра 6 мм, СП которых увеличилась на 6 мес. в группе 2 ($p < 0,05$). Таким образом, можно сделать вывод о низкой прогностической ценности данных показателей в течении ДМО на фоне стероидной терапии.

Посегментный анализ показателей сосудистой плотности глубокого капиллярного сплетения (DCP) макулярной зоны, выявил следующие статистически значимые изменения: в 1 группе – увеличение СП в IS диаметра 3 мм в 1 мес. наблюдения, SS и IS диаметра 6 мм в 3 мес., NS диаметра 3 мм и SS диаметра 6 мм в 3 мес. ($p < 0,05$); во 2 группе – SS, IS, NS диаметра 6 мм в 1

и 3 мес. наблюдения, а также SS, IS, NS, TS диаметра как 3 мм, так и 6 мм на 6 мес. ($p < 0,05$). Исходя из данных ОКТА, наблюдалась формирующаяся тенденция повышения показателей СР DCP макулярной зоны после ИВВ-ИД начиная с зоны перифовеа с 1 мес. мониторинга с дальнейшим вовлечением зоны парафовеа (диаметра 3 мм) к 6 мес. Необходимо отметить относительную стабильность показателей в период с 1 по 3 мес. и последующий их рост с 3 по 6 мес. Однако описанная тенденция для большинства сегментов была более выражена, характерна и значима для авитреальной группы, чем для группы с нативным стекловидным телом.

Анализ полученных данных динамики светочувствительности (СЧ) макулярной зоны с аналогичной сегментацией в группах 1 и 2, показал достоверное повышение СЧ в группе 1 на 1 мес. зон фовеа, SS, NS парафовеа и IS перифовеа ($p < 0,05$); на 3 мес. - фовеа, SS парафовеа и IS перифовеа ($p < 0,05$); на 6 мес. – только IS перифовеа ($p < 0,05$). Отмечено постепенное снижение показателей СЧ сегментов парафовеа в период с 3 по 6 мес. наблюдения, а также последующее возвращение к исходным данным до ИВВ-ИД показателей фовеа и парафовеа к 6 мес. Группа 2 характеризовалась значимым повышением СЧ как на 3, так и на 6 мес. наблюдения, однако только в зоне фовеа. В отличие от полученного функционального ответа группы 1 параметры парафовеальной и перифовеальной областей группы 2 значимо не различались. В тоже время, необходимо отметить более высокие исходные параметры СЧ макулярной зоны при ДМО до ИВВ-ИД, основанные на анализе параметра К (K-value – количество точек со СЧ ниже 24 дБ), в группе с авитрией, по сравнению с группой с нативным стекловидным телом ($p < 0,05$). Суммируя вышеизложенное, можно сделать вывод об общей тенденции к улучшению функционального состояния сетчатки на фоне ИВВ-ИД, максимальный эффект которого наблюдался в 1 мес. мониторинга у группы 1, и в 3 мес. – у группы 2. Таким образом, микропериметрия может выступать дополнительным методом комплексного обследования ДМО с различным

статусом стекловидного тела, ввиду повышенной прогностической ценности ее данных в течении ДМО и определения сроков реинъекции.

Оценка качества жизни пациентов с ДМО обеих групп на фоне проводимого лечения, с применением опросника VFQ-25, показала значимые повышения таких параметров, как: на 1 мес. наблюдения - общее зрение (ОЗР), зрительное функционирование вблизи (ЗФВБ), зрительное функционирование вдаль (ЗФВД) и вождение (В) в группах 1 и 2 ($p < 0,05$), а также психическое здоровье (ПСЗ), зависимость (З) и периферическое зрение (ПЗ) в группе 2 ($p < 0,05$); на 3 мес. – ЗФВД группы 1 ($p < 0,05$) и ОЗР, ЗФВБ, ЗФВД, ПСЗ, З, В, ПЗ, а также ролевые трудности (РТ) группы 2 ($p < 0,05$); на 6 мес. – ОЗР, ЗФВБ и ПСЗ в группе 2 ($p < 0,05$), однако в группе 1 показатели вернулись к исходным до ИВВ-ИД. Таким образом, исходя из результатов анализа КЖ можно сделать вывод о достоверном улучшении параметров КЖ в 1 мес. на фоне стероидной терапии как у группы с нативным стекловидным телом, так и у группы с авитрией, а к 3 и 6 мес. данная тенденция сохраняется преимущественно только для группы 2.

На основании вышеизложенных результатов можно заключить, что лечение ДМО посредством ИВВ-ИД сопровождалось достоверным улучшением как морфометрических, и функциональных, так и показателей качества зрительных функций с 1 по 3 мес. наблюдения. Так, средняя МКОЗ до инъекции у пациентов обеих групп составляла $53,5 \pm 13,2$ и $53,1 \pm 10,4$ букв по таблицам ETDRS соответственно; на 1 мес. после ИВВ-ИД – $66,1 \pm 9,2$ и $65,5 \pm 7,9$ букв по ETDRS; на 3 мес. - $67,0 \pm 8,5$ и $68,4 \pm 9,3$ букв по ETDRS; на 6 мес. – $64,8 \pm 11,3$ и $69,0 \pm 10,3$ букв по ETDRS. В тоже время, несмотря на относительную устойчивость показателей МКОЗ в период с 1 по 6 мес., улучшения функциональных параметров на основе опросников КЖ VFQ-25 и по данным МП было различным в группах 1 и 2. Так, качество жизни в авитреальной группе сохранялось на более высоком уровне, чем в группе с нативным стекловидным телом.

С целью определения степени влияния параметров ОКТ, одного из периодов наблюдения на каждый последующий, с учетом ранее описанной топографической сегментации был проведен корреляционный анализ, в ходе которого был установлен заметный уровень прямой связи между толщиной сетчатки сегментов парафовеа на 3 мес. наблюдения и зоной фовеа через 6 мес. после ИВВ-ИД у 1 группы, исключая при этом взаимосвязи фовеа с перифовеальной зоной 3 мес. мониторинга. Группа 2 характеризовалась заметным и высоким уровнями прямой связи между фовеа, парафовеа 3 мес. и фовеа 6 мес. динамического осмотра по аналогии с группой 1 (табл. 2).

В тоже время, заметная корреляционная взаимосвязь наблюдалась между сегментами перифовеальной зоны 3 мес. на фоне стероидной терапии и парафовеальной зоны 6 мес. после проводимого лечения и представлена в таблицах 3 и 4. Так, между SS, NS диаметра 3 мм 6 мес. и SS, NS диаметра 3 и 6 мм, 3 мес. выявлен высокий уровень прямой связи в группе 1. Такая же тенденция отмечалась в группе 2 между SS, IS, NS, TS диаметра 3 мм 6 мес. и SS, IS, NS, TS диаметра 3 и 6 мм 3 мес. соответственно, в которых также выявлен высокий уровень прямой связи. Обобщая полученные данные корреляционного анализа был определен центростремительный вектор (перифовеа – парафовеа – фовеа) прогрессирования ДМО в период с 3 по 6 мес. после ИВВ-ИД в обеих группах. Таким образом, локализация и зона распространения, рецидивирующего макулярного отека может рассматриваться как топографический предиктор течения ДМО в последующие месяцы наблюдения после достижения пиковой концентрации препарата в витреальной полости на 3 мес. осмотра.

Результаты проведенного исследования позволили выявить различия в течении ДМО в глазах с различным статусом стекловидного тела на фоне ИВВ-ИД. Установлено, что прогрессирующее улучшение как морфометрических, функциональных, так и показателей качества жизни наблюдалось до 3 мес. после инъекции и было более выражено в группе с авитрией. Выявленные топографические предикторы течения ДМО на фоне

проводимого лечения дают возможность оценить риск возникновения рецидива и определить наиболее благоприятный период для реинъекции с целью сохранения зрительных функций.

Таблица 2. Корреляционный анализ зависимости сегментов парафовеа и фовеа по данным ОКТ ТС 3 и 6 мес. в группах 1 и 2.

Сегмент	CS 6 мес. группы 1		CS 6 мес. группы 2	
	r	p	r	p
SS парафовеа (SS3) 3 мес.			0,601	0,018
IS парафовеа (IS3) 3 мес.	0,615	0,044	0,561	0,029
NS парафовеа (NS3) 3 мес.			0,814	0,0002
TS парафовеа (TS3) 3 мес.	0,609	0,047	0,518	0,048

Примечание: r - Коэффициент корреляции Спирмена; p – уровень достоверности

Таблица 3. Корреляционный анализ зависимости сегментов перифовеа и парафовеа по данным ОКТ ТС 3 и 6 мес. группы 1.

Сегмент	SS3 6 мес.		IS3 6 мес.		NS3 6 мес.		TS3 6 мес.	
	r	p	r	p	r	p	r	p
SS перифовеа (SS6) 3 мес.								
IS перифовеа (IS6) 3 мес.								
NS перифовеа (NS6) 3 мес.	0,764	0,006			0,618	0,043		
TS перифовеа (TS6) 3 мес.								

Примечание: r - Коэффициент корреляции Спирмена; p – уровень достоверности

Таблица 4. Корреляционный анализ зависимости сегментов перифовеа и парафовеа по данным ОКТ ТС 3 и 6 мес. группы 2.

Сегмент	SS3 6 мес.		IS3 6 мес.		NS3 6 мес.		TS3 6 мес.	
	r	p	r	p	r	p	r	p
SS6 3 мес.	0,712	0,003	0,630	0,012	0,680	0,005		
IS6 3 мес.			0,688	0,005				
NS6 3 мес.	0,629	0,012	0,782	0,001	0,679	0,005		
TS6 3 мес.							0,598	0,019

Примечание: r - Коэффициент корреляции Спирмена; p – уровень достоверности

Прогнозирование финальной толщины зоны фовеа в период мониторинга после ИВВ-ИД.

Оценка влияния предикторов на финальную центральную толщину сетчатки (ЦТС) проводилась с помощью модели множественной линейной регрессии. Математический анализ выявил зависимость финальной ЦТС от трех доинъекционных и семи постинъекционных (3 мес. наблюдения) факторов. При коэффициенте детерминации $R^2 = 0,960$ модель была информативна и значима ($F = 36,289$; $p < 0,0001$). Было показано, что наибольшее влияние на конечный результат изменения фовеальной толщины сетчатки на 6 мес. наблюдения оказывают RT SS3, IS3 и TS3 до ИВВ-ИД, а также RT IS3 и NS3 3 мес. наблюдения по данным ОКТ и СЧ SS3, IS3, NS3, SS6 и TS6 3 мес. наблюдения по данным МП (табл. 5).

Таблица 5. Наиболее значимые до- и постинъекционные факторы влияющие на финальную толщину зоны фовеа.

Предоперационные факторы	Коэффициент В	Значение р	Вклад предикторов в финальную ЦТС, %
Свободный член	-156,349	0,084	
RT SS3 до ИВВ-ИД	0,508	0,001	6%
RT IS3 до ИВВ-ИД	-1,651	0,000	28%
RT TS3 до ИВВ-ИД	0,968	0,000	16%
RT IS3 3 мес.	1,723	0,000	35%
RT NS3 3 мес.	0,444	0,013	8%
СЧ SS3 3 мес.	19,108	0,001	
СЧ IS3 3 мес.	-5,632	0,000	4%
СЧ NS3 3 мес.	-13,948	0,000	
СЧ SS6 3 мес.	-13,437	0,001	
СЧ TS6 3 мес.	6,582	0,001	2%

Рассчитанный ранее коэффициент корреляции Спирмена R выявил прямую связь между толщиной сетчатки сегментов параfoвеа 3 мес. и зоны foвеа 6 мес. наблюдения в обеих группах после проведенного лечения. Значимый вклад СЧ верхнего и назального сегмента параfoвеа 3 мес. наблюдения в финальную ЦТС, рассчитанный с помощью модели множественной линейной регрессии (см. таблицу 5), следует считать опосредованным.

Отсюда уравнение регрессии финальной ЦТС, прогнозируемой на 6 мес. после ИВВ-ИД от наиболее значимых до- и постинъекционных топографических предикторов и данных микропериметрии представлялось следующим образом:

$$\begin{aligned} \text{Прогнозируемая ЦТС (6 мес.)} = & -156,349 + 0,508 \times (\text{RT SS3 до ИВВ-ИД}) - \\ & 1,651 \times (\text{RT IS3 до ИВВ-ИД}) + 0,968 \times (\text{RT TS3 до ИВВ-ИД}) + 1,723 \times (\text{RT IS3} \\ & \text{3 мес. после ИВВ-ИД}) + 0,444 \times (\text{RT NS3 3 мес. после ИВВ-ИД}) + 19,108 \times \\ & (\text{СЧ SS3 3 мес. после ИВВ-ИД}) - 5,632 \times (\text{СЧ IS3 3 мес. после ИВВ-ИД}) - \\ & 13,948 \times (\text{СЧ NS3 3 мес. после ИВВ-ИД}) - 13,437 \times (\text{СЧ SS6 3 мес. после} \\ & \text{ИВВ-ИД}) + 6,582 \times (\text{СЧ TS6 3 мес. после ИВВ-ИД}). \end{aligned}$$

Таким образом, разработанный способ прогнозирования финальной ЦТС на 6 месяцев наблюдения после ИВВ-ИД позволяет своевременно определить возможность рецидива диабетического макулярного отека на 3 месяц терапии и оптимизировать диагностический алгоритм ведения и проведения своевременного повторного лечения, путем модифицирования частоты мониторинга пациентов в период с 3 по 6 месяцев после ИВВ-ИД.

ВЫВОДЫ

1. Впервые на репрезентативном клиническом материале (60 пациентов, 60 глаз) проведен комплексный сравнительный анализ морфологических и

функциональных изменений макулярной зоны сетчатки с целью оценки течения и результатов лечения диабетического макулярного отека при нативном стекловидном теле и авитрии.

2. Основными критериями оценки течения и результатов лечения диабетического макулярного отека, определяемые уровнем значимости, являлись следующие показатели по данным ОКТ, ОКТА и микропериметрии: толщина сетчатки в зонах фовеа и парафовеа, светочувствительность и сосудистая плотность сетчатки, а также топографическая локализация отека.

3. Анализ межгрупповых различий до проведенного лечения не выявил достоверных различий морфометрических и микроциркуляторных показателей макулярной зоны при диабетическом макулярном отеке в группах с нативным стекловидным телом и авитрией.

4. По данным микропериметрии до лечения отмечены более высокие исходные параметры светочувствительности макулярной зоны при диабетическом макулярном отеке, на основе анализа параметра К, при авитрии, по сравнению с нативным стекловидным телом ($p < 0,05$).

5. После интравитреального введения имплантата дексаметазона выявлена общая тенденция к повышению функционального ответа, максимальный эффект имел место через 1 мес. в 1 группе, и через 3 мес. – во 2 группе. При этом, по данным ОКТА не выявлено негативного влияния глюкокортикостероида на микроциркуляцию сетчатки.

6. После интравитреального введения имплантата дексаметазона в период от 3 до 6 месяцев в обеих группах отмечено смещение эпицентра отека из перифовеальной области в зону парафовеа, а также из парафовеа в область фовеа, формирующее центростремительный вектор (перифовеа – парафовеа – фовеа).

7. Разработана математическая модель прогнозирования центральной толщины сетчатки после ИВВ-ИД у пациентов с ДМО, в зависимости от морфологических, топографических и функциональных предикторов.

8. Результаты сравнительной оценки качества зрительной функции и жизни (на основе опросника «VFQ-25») у пациентов с ДМО с различным состоянием стекловидного тела на фоне проведенного лечения свидетельствуют о наличии исходных жалоб в процессе чтения, рассматривании объектов вдаль, вождении автомобиля и выполнении бытовой деятельности, и повышении показателей качества жизни через 3 месяца после начала лечения.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Алгоритм диагностики и мониторинга ДМО после ИВВ-ИД должен включать оптическую когерентную томографию, микропериметрию и оптическую когерентную томографию с функцией ангиографии, а также дифференцирование пациентов по статусу стекловидного тела.
2. При первичном осмотре пациентов с ДМО рекомендовано, помимо стандартного офтальмологического обследования, выполнение ОКТ, МП и ОКТА с фиксацией морфометрических параметров сегментируемых зон макулы с целью определения морфофункционального состояния и состояния микроциркуляторного русла сетчатки, и возможности последующего мониторинга ее изменений.
3. При динамическом наблюдении пациентов с ДМО рекомендовано проводить анкетирование с применением опросника качества жизни с целью определения субъективной удовлетворенности лечением пациентом и выявления ранних признаков прогрессирования течения заболевания.
4. Для оценки дальнейшей динамики и прогнозирования течения ДМО рекомендовано использовать показатели и степень изменения толщины, светочувствительности в парафовеальной и перифовеальной зонах.
5. Увеличение прогнозируемой на основе полученной математической модели центральной толщины сетчатки на 6 месяц более 320 мкм, необходимо рассматривать как показание к ежемесячному мониторингу пациента в период

с 3 по 6 месяц наблюдения; при прогнозируемой ЦТС на 6 месяц менее 320 мкм – повторный осмотр рекомендован на 3 и 6 месяцы после ИВВ-ИД.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Петрачков, Д.В. Особенности послеоперационного периода у пациентов с тракционной отслойкой сетчатки на фоне пролиферативной диабетической ретинопатии с завершением операции на сбалансированном физиологическом растворе (без тампонады) / Д.В. Петрачков, И.С. Казаков, М.А. Артемов, Д.Д. Аржуханов // *Современные технологии в офтальмологии.* – 2019. – № 1. – С. 147-152
2. Будзинская, М.В. К вопросу о классификациях диабетической ретинопатии / М.В. Будзинская, Д.В. Петрачков, О.А. Савочкина, Д.Д. Аржуханов // **Вестник Офтальмологии.** – 2019. – Т. 135. – № 5-2. – С.272-277
3. Петрачков, Д.В. Первичный ответ у пациентов с диабетическим макулярным отеком на антиангиогенную терапию / Д.В. Петрачков, М.В. Будзинская, В.Г. Павлов, Д.Д. Аржуханов // *Точка Зрения. Восток – Запад.* – 2019. – № 2. – С. 25-28
4. Петрачков, Д.В. Роль пилинга внутренней пограничной мембраны сетчатки в лечении диабетического макулярного отека / Д.В. Петрачков, М.В. Будзинская, Д.Д. Аржуханов // **Вестник Офтальмологии.** – 2020. – Т. 136. – № 4. – С. 359-366
5. Аржуханов, Д.Д. Влияние толщины и сосудистой плотности сетчатки на ее светочувствительность при диабетическом макулярном отеке / Д.Д. Аржуханов, Д.В. Петрачков, А.Г. Матющенко // *Точка зрения. Восток-Запад.* – 2021. – № 2. – С. 37-40
6. Аржуханов, Д.Д. Оценка динамики резорбции диабетического макулярного отека на фоне стероидной терапии / Д.Д. Аржуханов, Д.В. Петрачков, М.В. Будзинская // *Современные технологии в офтальмологии.* – 2021. – № 3 (38). – С. 292-295
7. Петрачков, Д.В. Влияние интраоперационной панретинальной лазеркоагуляции сетчатки на морфометрические показатели макулярной области у пациентов с диабетической ретинопатией в ранние сроки наблюдения / Д.В. Петрачков, К.В. Барышев, Д.Д. Аржуханов // **Саратовский научно-медицинский журнал.** – 2021. – Т. 17. – № 2. – С. 356-361
8. Аржуханов, Д.Д. Морфофункциональные особенности макулярной зоны у пациентов с диабетическим макулярным отеком на фоне лечения имплантатом дексаметазона в авитреальных глазах / Д.Д. Аржуханов, Д.В. Петрачков // **Саратовский научно-медицинский журнал.** – 2021. – Т. 17. – № 3. – С. 434-438

Список сокращений

ВПМ	внутренняя пограничная мембрана сетчатки
ДМО	диабетический макулярный отек
ДР	диабетическая ретинопатия
ИВВ-ИА	интравитреальное введение ингибиторов ангиогенеза
ИВВ-ИД	интравитреальное введение имплантата дексаметазона
КЖ	качество жизни
МКОЗ	максимально корригированная острота зрения
МП	микропериметрия
НПДР	непролиферативная диабетическая ретинопатия
ОКТ	оптическая когерентная томография
ОКТА	оптическая когерентная томография – ангиография
СД	сахарный диабет
СП	сосудистая плотность
СЧ	светочувствительность
ЦТС	центральная толщина сетчатки
CS	центральный сегмент, зона фовеа (central segment)
DCP	глубокое капиллярное сплетение (deep capillary plexus)
ETDRS	группа по изучению раннего лечения диабетической ретинопатии (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group)
IS	нижний сегмент (inferior segment)
NEI-VFQ-25	опросник качества жизни, разработанный национальным офтальмологическим институтом США (National Eye Institute Visual Function Questionnaire)
NS	назальный сегмент (nasal segment)
RT	толщина сетчатки (retinal thickness)
RV	объем сетчатки (retinal volume)
SCP	поверхностное капиллярное сплетение (superficial capillary plexus)
SS	верхний сегмент (superior segment)
TS	височный сегмент (temporal segment)
VEGF	сосудистый эндотелиальный фактор роста (vascular endothelial growth factor)