На правах рукописи

Гамза Юлия Александровна

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПЕРВИЧНОЙ ГЛАУКОМЫ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

3.1.5. Офтальмология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2022

Диссертационная работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ

Научный руководитель:
доктор медицинских наук **Фурсова Анжелла Жановна**

Официальные оппоненты:

Лоскутов Игорь Анатольевич, доктор медицинских наук, ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф.Владимирского», руководитель офтальмологического отделения

Ловпаче Джамиля Нурийдиновна, кандидат медицинских наук, ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения РФ, доцент кафедры глазных болезней имени академика А.П. Нестерова лечебного факультета

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней имени Гельмгольца» Министерства здравоохранения РФ

Защита состоится 17 октября 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, г. Москва, ул. Россолимо, д. 11, корп. 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 «____» _______________2022 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук М.Н. Иванов

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Первичная открытоугольная глаукома и сахарный диабет являются основными причинами слепоты и слабовидения в мире. В РФ за последние 20 лет число больных ПОУГ увеличилось более чем на 40%, в структуре причин слепоты доля глаукомы составила более 15% (Егоров Е.А., 2017), в качестве причины инвалидности возросла с 12 до 26% (Нероев В.В., 2017). При общей распространенности глаукомы в 3% в популяции пациентов с СД отмечается ее увеличение до 15,6%, доказано возрастание риска заболеваемости в 1,5–3,5 раза (Ko F., 2016, Lin H.C., 2015). Риск развития ДР зависит от длительности ПОУГ, каждые пять лет повышается в 1,5 раза и в 70% случаев коррелирует со стадией глаукомы (Apreutesei A.N., 2018). В основе развития глаукомы и СД лежат нарушение микрососудистой ауторегуляции и эндотелиальная дисфункция, сопровождающиеся ухудшением кровоснабжения сетчатки и зрительного нерва (Zhao Y.X., 2017). Апоптоз ГКС и истончение слоя ретинальных волокон являются характерными структурными признаками как глаукомы, так и ДР, доказан одинаковый уровень поражения сетчатки, при этом ряд исследователей находят признаки нейродегенеративного процесса, не исключая роль микрососудистых изменений (Rossino M.G., 2019). Расширение возможностей мультимодальной диагностики и внедрение в клиническую практику ОКТ-А позволило изучить ранние структурные и гемодинамические изменения зрительного нерва и макулярной области, что представляет научный и практический интерес и определяет актуальность исследования.

Степень разработанности темы диссертации. Большинство исследований, связанных с анализом структурных и гемодинамических изменений зрительного нерва и сетчатки при ПОУГ посвящены глаукоме как самостоятельной нозологической форме. Имеющиеся данные о взаимосвязи с СД, скоростью и выраженностью прогрессирования, возможностью ранней диагностики и ее критериями представлены малочисленными и разрозненными исследованиями. Особенности течения ГОН у пациентов с ДМО, в том числе получающих антиангиогенную терапию, ее долгосрочное влияние мало изучены. Потребность в выявлении, характеристике и валидизации спектра диагностических характеристик для выбора эффективного индивидуализированного лечения и обеспечения контроля ПОУГ в сочетании с СД и минимизации его прогрессирования определила своевременность и актуальность данного исследования.

Цель исследования. На основе комплексного анализа системных и офтальмологических характеристик изучить клинические особенности течения и прогрессирования первичной открытоугольной глаукомы у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и установить факторы риска развития глаукомной оптической нейропатии.

Задачи исследования:

1. Изучить структурно-функциональные и гемодинамические особенности изменений зрительного нерва и сетчатки при сочетании ПОУГ и СД.
2. Оценить характер течения ПОУГ у пациентов СД 2 типа и скорость ее прогрессирования.
3. Определить маркеры, влияющие на течение ПОУГ у пациентов с СД, и прогностические критерии прогрессирования ГОН.
4. Изучить влияние компенсации углеводного обмена на течение и прогрессирование ПОУГ при сочетании с СД.
5. Изучить влияние анти-VEGF терапии на развитие морфометрических, гемодинамических и структурно-функциональных изменений зрительного нерва и сетчатки и прогрессирование ПОУГ у пациентов с ДМО.
6. Разработать алгоритм лечения и мониторинга ПОУГ при сочетании с СД.

Научная новизна:

1. Установлены особенности структурно-функциональных и гемодинамических изменений сетчатки и зрительного нерва у пациентов с ПОУГ и СД 2 типа (уменьшение толщины RNFL, GCL+IPL, снижение PP wiPD, PP wiVD, PF wiPD и PF wiVD, увеличение площади ФАЗ).

2. Впервые показана роль ранних ОКТ-А признаков прогрессирования глаукомного процесса на фоне СД (увеличение площади микрососудистых

нарушений хориоидеи, снижение плотности сосудов и перфузии перипапиллярной и макулярной области во внутренних секторах, увеличение площади ФАЗ).

3. Верифицированы основные прогностические критерии, определяющие характер течения ПОУГ при сочетании с СД, риск и скорость ее прогрессирования: увеличение площади CMvD $\geq 0{,}11$ мм^2 в год, снижение средней плотности перфузии ДЗН $\geq 2{,}98\%$ в год, плотности сосудов ДЗН на $\geq 0{,}159$/мм в год, увеличение площади ФАЗ $\geq 0{,}53$ мм^2, снижение средней плотности перфузии и сосудов макулярной области во внутренних секторах $\geq 2{,}11\%$ в год и $\geq 0{,}14$/мм в год ($p = 0{,}001$).

4. Впервые изучено влияние углеводного обмена на прогрессирование ГОН у пациентов с СД 2 типа, определена зависимость уровня ВГД, снижения PF wiPD и PF wiVD, скорости прогрессирования ГОН от уровня HbA1c.

5. Впервые показано долгосрочное влияние анти-VEGF терапии на структурное и функциональное состояние сетчатки и зрительного нерва (повышение уровня ВГД, снижение RNFL, GCL+IPL, PPwiPD, PPwiVD, PFwiPD, PFwiVD, увеличение площади ФАЗ и снижение индекса циркулярности) и прогрессирования ГОН у пациентов с ДМО.

6. Определена значимость и необходимость раннего и расширенного мониторинга ГОН (включая ОКТ-А) у пациентов с СД 2 типа для профилактики прогрессирования и максимального сохранения зрительных функций.

Практическая значимость работы:

1. Разработан алгоритм мультимодальной диагностики для оценки исходного состояния сетчатки и зрительного нерва и прогнозирования течения ПОУГ у пациентов с СД 2 типа.

2. Определены ранние специфические диагностические маркеры прогрессирования глаукомного процесса на фоне СД: наличие CMvD и увеличение его площади, снижение плотности сосудов и перфузии внутренних секторов макулы и ДЗН увеличение площади ФАЗ, повышение уровня HbA1C.

3. Разработаны и дифференцированы критерии прогрессирования ПОУГ у пациентов с СД, позволяющие определить тактику ведения пациентов и выбор наиболее эффективного метода лечения.

4. Обоснована необходимость расширенного мониторинга состояния сетчатки, зрительного нерва и прогрессирования ГОН при длительном анти-VEGF лечении ДМО для своевременного определения показаний к хирургическому лечению ПОУГ.

Методология и методы диссертационного исследования.

Работа выполнена в дизайне проспективного когортного исследования с использованием современных клинических, инструментальных и статистических методов.

Положения, выносимые на защиту:

1. Сочетанное течение ПОУГ и СД сопровождается выраженными структурно-функциональными (уменьшение толщины RNFL на 15,8–23%, $p = 0{,}005$, GCL+IPL на 9,8–14,3%, $p = 0{,}05$) и гемодинамическими изменениями зрительного нерва (снижение PP wiPD на 1,46–3,9%, $p = 0{,}05$ и PP wiVD на 5,23–6,44%, $p = 0{,}05$) и сетчатки (снижение PF wiPD на 16,9–20,8% и PFwiVD 13,5–15,6%, $p = 0{,}005$, увеличение площади ФАЗ на 33,3–38,8%, $p = 0{,}05$).

2. Маркерами прогрессирования ПОУГ у пациентов с СД 2 типа являются: повышение уровня систолического АД, HbA1c, уменьшение толщины RNFL, GCL+IPL, снижение PP wiVD, PP wiPD, PF wiVD, PF wiPD (внутренний сектор), увеличение площади CMvD, площади ФАЗ.

3. Критериями прогрессирования ($MD \geq 1$дБ) ПОУГ у пациентов с СД 2 типа являются гемодинамические паттерны: увеличение площади CMvD $\geq 0{,}11$ мм^2 в год, снижение PP wiVD $\geq 2{,}98\%$ в год, PP wiPD $\geq 0{,}159$/мм в год, PF wiPD $\geq 2{,}11\%$ в год, PF wiVD во внутренних секторах $\geq 0{,}14$/мм в год, увеличение площади ФАЗ $\geq 0{,}53$ мм^2 в год, а также ОКТ-паттерны: потеря средней RNFL $\geq 5{,}5$ мкм в год, средней GCL+IPL $\geq 5{,}3$ мкм в год и клинические паттерны: повышение АД систолического ≥ 11 мм рт. ст. в год, HbA1c на 1% в год ($p = 0{,}001$).

4. У пациентов с ПОУГ и ДМО, получающих анти-VEGF терапию при двухлетнем наблюдении отмечается повышение уровня ВГД на 4,4% ($p \leq 0{,}05$), сопровождающееся структурными и гемодинамическими изменениями

зрительного нерва и сетчатки и увеличением скорости прогрессирования ГОН на 1,58 дБ в год в 56% случаев (28 глаз), на 0,63 дБ в год в 18% случаев (9 глаз) ($p = 0,001$).

5. Использование ОКТ-А необходимо для верификации маркеров (наличие и расширение площади CMvD, изменения гемодинамических параметров ДЗН и сетчатки) и мониторинга течения ПОУГ у пациентов с СД.

Степень достоверности и апробация результатов работы. Степень достоверности результатов исследований определяется репрезентативным объемом выборок (358 пациентов). Исследования проведены на высоком методологическом уровне, статистический анализ выполнен с применением современных методов обработки научных данных, что позволило получить достоверные результаты. Основные положения диссертации обсуждены и доложены на XXVI и XXVII Международных офтальмологических конгрессах «Белые ночи» (Санкт-Петербург, 2020, 2021), научно-практической конференции с международным участием XIII Российский общенациональный офтальмологический форум (Москва, 2020). Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом НИР ФГБОУ ВО «НГМУ» МЗ России в рамках темы № АААА-А19-119111990006-6 «Патогенетические и клинические аспекты диагностики и лечения нейродегенеративных, воспалительных и дистрофических заболеваний глаз», апробирована на заседании проблемной комиссии «Патология сенсорных систем организма» ФГБОУ ВО «НГМУ» МЗ России (Новосибирск, 2021).

Внедрение результатов исследования. Разработанные алгоритмы диагностики и прогнозирования риска прогрессирования глаукомы внедрены в диагностический алгоритм обследования пациентов офтальмологического отделения ГБУЗ НСО «ГНОКБ» и в учебно-педагогический процесс кафедры офтальмологии ФГБОУ ВО «НГМУ» МЗ РФ.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 12 печатных работ в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования РФ, из них шесть входят в базу цитирования Scopus.

Личный вклад автора. Автор участвовал в наборе пациентов, организации и проведении всех этапов исследования, обработке медицинского и статистического материала, анализе и интерпретации данных и подготовке публикаций.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 149 страницах машинописного текста, состоит из введения, четырех глав, содержащих обзор литературы, описание материала и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждение результатов, выводов, практические рекомендации, списка сокращений, списка литературы, списка иллюстративного материала, приложения. Работа иллюстрирована таблицами и рисунками. Список литературы включает 171 источник (19 отечественных и 152 зарубежных).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клиническая характеристика пациентов и дизайн исследования. Исследование выполнено на базе Новосибирской государственной областной клинической больницы в период с февраля 2019 г. по апрель 2021 г. В исследование включено 358 пациентов (358 глаз), среди которых выделены 5 основных групп: 258 пациентов (258 глаз): 1-я группа – 58 пациентов (58 глаз) с ПОУГ I стадии и СД; 2-я группа – 50 пациентов (50 глаз) с ПОУГ I стадии; 3-я группа – 50 пациентов (50 глаз) с ПОУГ III стадии и СД; 4-я группа – 50 пациентов (50 глаз) с ПОУГ III стадии; 5-я группа – 50 пациентов (50 глаз) с СД. На момент включения в исследование у всех пациентов достигнут целевой уровень ВГД. Гипотензивную терапию аналогами простагландинов получали в 1-й группе 79,31% пациентов, во 2-й – 82%, фиксированными комбинациями в 1-й – 8,62%, в 3-й – 66%, в 4-й – 70%. Целевой уровень HbA1c достигнут у 43% (25 пациентов) 1-й группы, 36% (18 пациентов) 3-й и 68% (34 пациентов) 5-й групп. Изучено влияние антиангиогенной терапии при ДМО на характер течения ПОУГ в 2 дополнительных группах исследования: 6-я группа – 50 пациентов (50 глаз) с ПОУГ I стадии и ДМО, 7-я группа – 50 пациентов (50 глаз) с ДМО, получающие интравитреальные инъекции афлиберцептом 2 мг (пять загрузочных, далее «по потребности»). Период наблюдения – 24 месяца, для анализа показателей использованы данные трех визитов: первый – первичное обследование, затем два визита с интервалом 12 месяцев. Промежуточные исследования не включены в анализ. Среднее количество инъекций в группах в первый и второй годы наблюдения сопоставимо (8,08 ± 3,65 и 8,85 ± 3,08, 5,35 ± 2,68 и 5,45 ± 2,82).

Критерии исключения: МКОЗ менее 0,3, сфероэквивалент более ±6,0 дптр, ВГД более 21 мм рт. ст., препролиферативная и пролиферативная ДР, наличие иных заболеваний, которые могут отразиться на интерпретации результатов исследования. Дизайн исследования представлен на рис. 1. Клинико-демографические характеристики пациентов представлены в табл. 1.

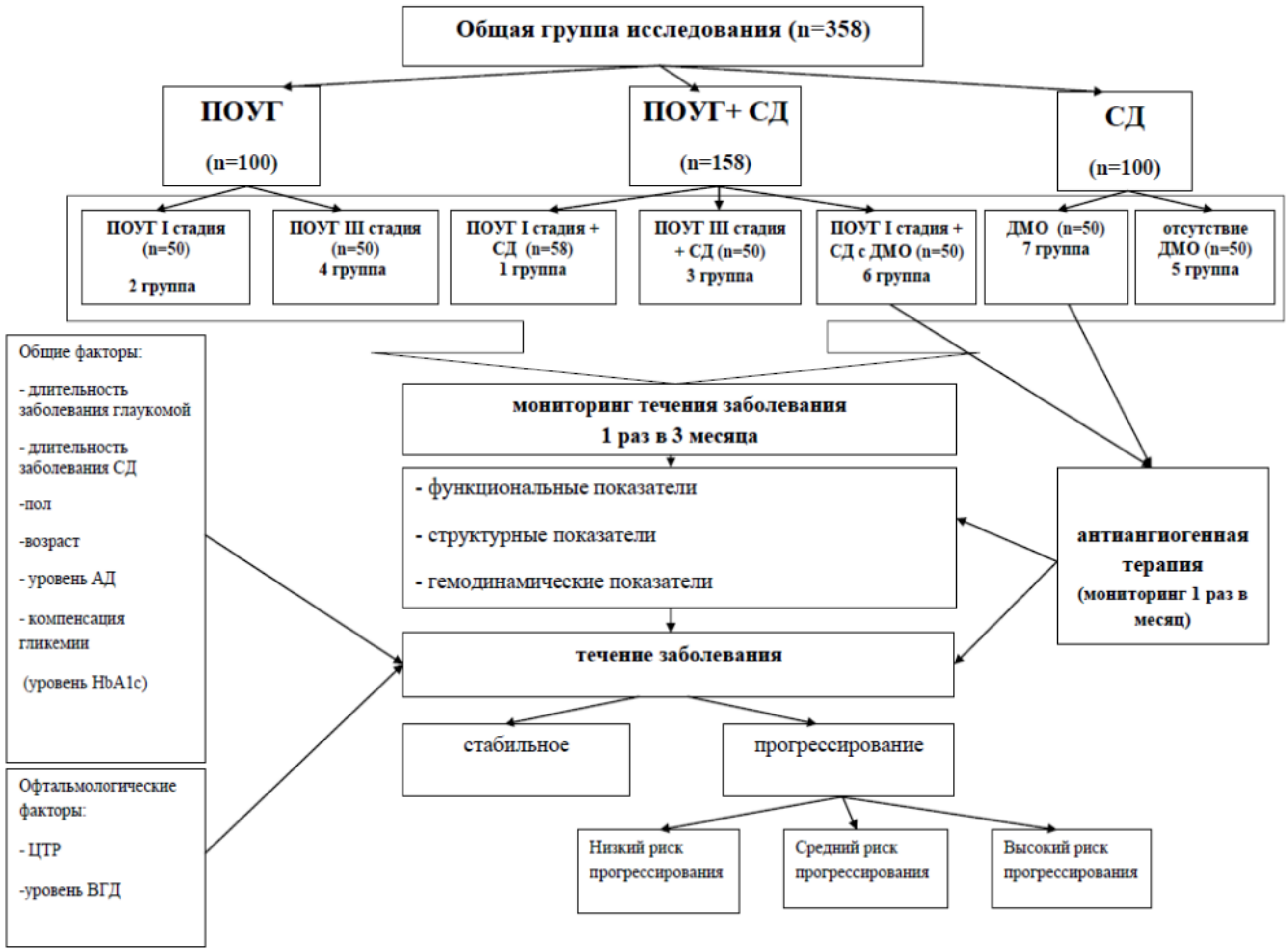

Рис. 1 – Дизайн исследования

Таблица 1 – Исходные клинико-демографические характеристики пациентов в группах исследования

Признак	1 гр., n = 58	2 гр., n = 50	3 гр., n = 50	4 гр., n = 50	5 гр., n = 50	6 гр., n = 50	7 гр., n = 50
Мужчины	20 (34,5%)	27 (54%)	25 (50%)	22 (44%)	17 (34%)	22 (44%)	24 (48%)
Женщины	38 (65,5%)	23 (46%)	25 (50%)	28 (56%)	33 (66%)	28 (56%)	26 (52%)
Возраст, лет	67,4 ±6,4*	62,9 ±8,4*	63,3 ±7,3*	69,4 ±7,4*	61,1 ±6,3*	66,4 ±5,4*	62,2 ±6,3*
длительность СД, лет	10,3 ±4,9*		10,8 ±5,1*		8,1 ±2,9*	11,5 ±3,1*	10,5 ±3,6*
HbA1c[1],%	7,9 ±1,8**	4,5 ±1,1**	8,4 ±1,1**	4,9 ±0,9**	7,4 ±1,0**	8,0 ±0,4**	7,7 ±0,9**
АД сист, мм. рт. ст.	135,7 ±3,9*	133,3 ±5,9*	143,7 ±16,8*	133,7 ±3,9*	132,8 ±4,7*	138,6 ±4,7*	132,2 ±5,2*
АД диаст, мм. рт. ст.	82,4 ±3,9*	83,5 ±4,3*	86,9 ±8,7*	84,8 ±4,6*	82,9 ±4,2*	89,7 ±3,8*	82,6 ±3,6*
длительность глаукомы, лет	5,1 ±2,3*	4,1 ±1,6*	6,1 ±2,1*	5,8 ±1,3*		5,3 ±1,6*	
ЦТР, мкм	548,6 ±31,3**	552,1 ±29,2**	550,0 ±29,9**	550,0 ±29,9**	549,7 ±*29,4*	548,0 ±12,3**	551,0 ±24,6**
МКОЗ	0,7 ±0,2*	0,9 ±0,1*	0,4 ±0,1**	0,5 ±0,1**	0,7 ±0,2**	0,5 ±0,2***	0,4 ±0,2*
ВГД, мм рт. ст.	19,6 ±1,5***	18,3 ±1,1***	20,1 ±1,3**	19,7 ±1,5**	18,6 ±1,1***	18,5 ±1,6*	16,9 ±1,1*
MD, дБ (–)	3,9 ±1,4***	2,9 ±1,2***	19,7 ±4,5**	18,7 ±2,3**	1,2 ±0,1***	2,7 ±0,9*	1,6 ±0,9**
PSD, дБ	2,7 ±1,12*	2,5 ±1,2*	8,7 ±1,2***	8,6 ±1,9***	2,3 ±1,0**	1,6 ±0,5*	1,8 ±0,8***
VFI, %	92,7 ±8,4**	98,2 ±1,4**	66,4 ±8,6**	67,1 ±8,1**	94,1 ±5,9***	91,2 ±1,4**	96 ±1,5**

Примечание: n – число глаз; * – p-level ≤ 0,05; ** – p-level ≤ 0,005; *** – p-level ≤ 0,001.

Статистическая обработка результатов. Для обработки полученных данных были использованы пакеты программ OfficeStd. 2007 (Excel 2007), Statistica 6.0, GraphPad Prism 9.2.0. Оценка значимости различия между группами проводилась непараметрическими методами – при помощи U-критерия Манна–Уитни, изучение статистических взаимосвязей – путем расчета коэффициентов корреляции Спирмена (rs). Критическим уровнем значимости принято $p = 0{,}05$, т.е. различие считалось статистически значимым, если $p < 0{,}05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Особенности структурно-функциональных, морфометрических, гемодинамических показателей зрительного нерва и сетчатки.

У пациентов с ПОУГ и СД зарегистрировано максимальное уменьшение толщины RNFL, GCL+IPL, наиболее выраженные в нижнем, верхнем и нижнем назальных секторах (табл. 2).

Таблица 2 – Исходные структурные и гемодинамические характеристики пациентов в основных группах исследования

Признак	1 гр., n = 58	2 гр., n = 50	3 гр., n = 50	4 гр., n = 50	5 гр., n = 50
Ср. RNFL, мкм	81,57±11,4**	106,0±22,65**	64,86±10,15***	78,0±11,28***	96,5±26,96**
Ср. GCL+IPL, мкм	66,43±14,83**	77,52±6,14**	55,88±8,39***	63,5±8,71***	69,98±11,12*
PP wiVD,/мм	0,398±0,04***	0,42±0,03***	0,334±0,03***	0,357±0,03***	0,393±0,04*
PP wiPD,%	43,16±2,84**	43,8±3,12**	39,17±3,43***	40,76±3,67***	43,1±2,67*
PF wiPD,%	31,46±10,34**	37,85±5,68**	22,2±2,97***	28,04±4,23***	33,32±7,96*
PF wiVD,/мм	13,77±3,66**	16,31±1,89**	12,15±4,07***	14,04±1,67***	14,15±3,01*
Площадь CMvD, мм^2	0,26±0,05**	0,17±0,03**	0,59±0,03**	0,57±0,03**	0,25±0,06**
Площадь ФАЗ, мм^2	0,49±0,22**	0,3±0,08**	0,6±0,25***	0,4±0,06***	0,35±0,28*
Периметр ФАЗ, мм	3,56±1,3**	2,38±0,38**	3,82±1,17**	2,81±0,54**	2,62±1,06*
ИЦ[1]	0,63±0,1*	0,65±0,1*	0,59±0,1*	0,62±0,06*	0,64±0,1*

Примечание: n – число глаз; * – p-level ≤ 0,05; ** – p-level ≤ 0,005; *** – p-level ≤ 0,001; ИЦ – индекс циркулярности.

PP wiVD и PF wiPD были снижены во всех группах исследования, с максимально низким значением и преимущественной заинтересованностью внутренних и наружных секторов при ПОУГ III и СД (PF wiPD 22,2 ± 2,97%, p = 0,001 и 23,33 ± 4,08%, p = 0,004, PF wiVD 12,15 ± 4,07/мм, p = 0,001 и 11,57 ± 3,76/мм, p = 0,001). Отмечено расширение площади ФАЗ у пациентов с ПОУГ I стадии и СД (0,49 ± 0,22 мм^2, p = 0,005), с увеличением показателя в 2 раза по сравнению с исходным при ПОУГ III стадии и СД (0,6 ± 0,25 мм^2, p = 0,001) и сопоставимо низким значением индекса циркулярности как в 1-й и 3-й группах (0,63 ± 0,1, p = 0,05 и 0,59 ± 0,1 p = 0,01), так и в 5-й группе (0,64 ± 0,1, p = 0,05), что позволяет предположить влияние индуцированных СД изменений микроциркуляторного русла на снижение перфузии. Таким образом, в ходе проведенного нами исследования установлено, что пациенты с сочетанным течением ПОУГ и СД имеют исходно более низкие структурные, функциональные, морфометрические, гемодинамические показатели ДЗН и сетчтки при сопоставимых длительности и стадии глаукомы.

Особенности прогрессирования ПОУГ у пациентов с СД 2 типа.

Повышение среднего уровня ВГД у пациентов в 1-й и 3-й группах через два года наблюдения составило 1,34 мм рт. ст (+6,84%) и 1,72 мм рт. ст. (8,57%, $p < 0{,}05$), что значимо выше показателей контрольных групп (0,22 мм рт. ст. (+1,2%) и 1,02 мм рт. ст. (+5,18%), $p < 0{,}05$) и свидетельствует о более тяжелом течении заболевания. Динамика MD и VFI представлена на рис. 2.

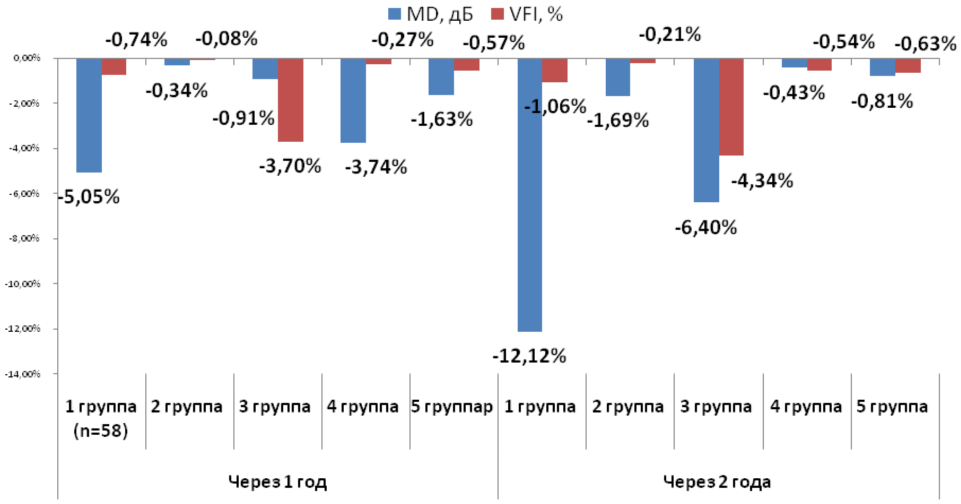

Рис. 2 – Динамика MD и VFI в группах исследования за два года наблюдения ($p \leq 0{,}05$)

Во всех группах за период наблюдения отмечено прогрессирование ГОН, данные представлены на рис. 3.

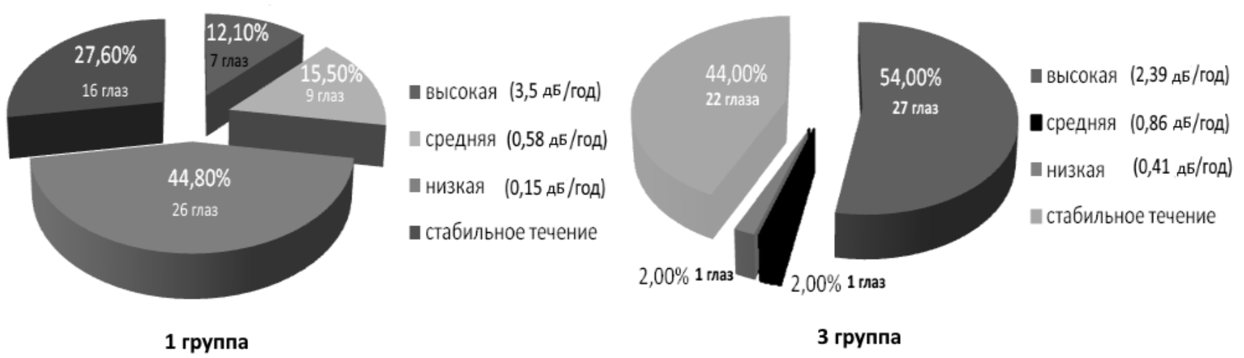

Рис. 3 – Скорость прогрессирования в 1-й и 3-й группах

Скорость уменьшения RNFL (рис. 4) в 1-й группе составила 2,23 мкм/г (–2,73%, $p \leq 0{,}05$) в первый и 2,76 мкм/г (–3,38%, $p \leq 0{,}05$) во второй годы исследования. У пациентов с ПОУГ III стадии на фоне СД она составила 0,72 мкм/г (–1,11%, $p \leq 0{,}05$), а через 24 месяца возросла вдвое – до 1,78 мкм/г (–2,74%, $p \leq 0{,}05$).

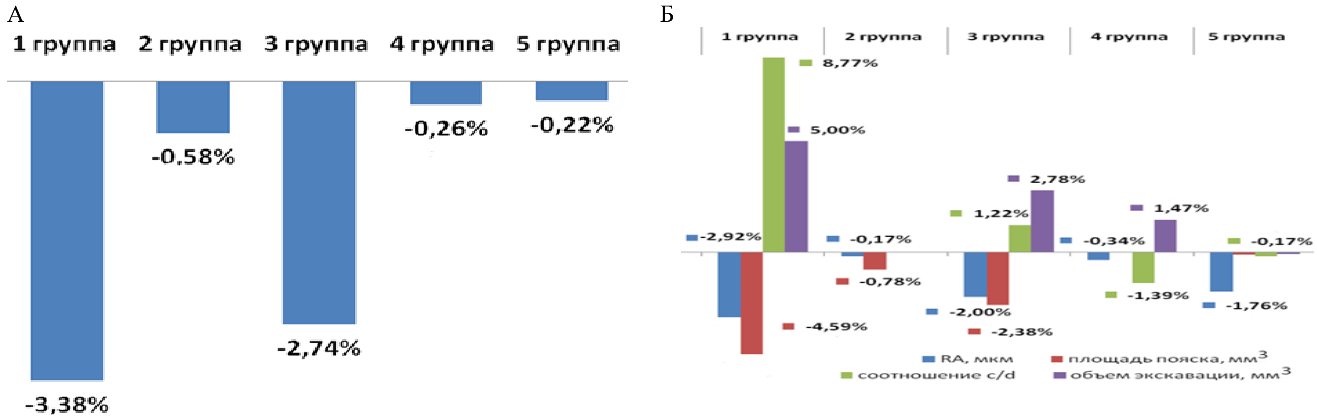

Рис. 4 – Диаграммы динамики через два года наблюдения в группах исследования ($p \leq 0{,}05$): А) RNFL; Б) структурных показателей ДЗН

Значимыми гемодинамическими изменениями при двухлетнем наблюдении пациентов с ПОУГ и СД являются: снижение PP wiPD в 1-й группе на 0,51% (Δ1,18%, $p \leq 0{,}05$), снижение PP wiVD в 1-й и 3-й группах: –0,011/мм (Δ2,76%) и 0,008/мм (Δ2,4%), $p \leq 0{,}05$, с наиболее значимым уменьшением VD в нижнем секторе: 0,008/мм (Δ2,03%) и 0,007/мм (Δ2,18%), $p \leq 0{,}05$ (рис. 5).

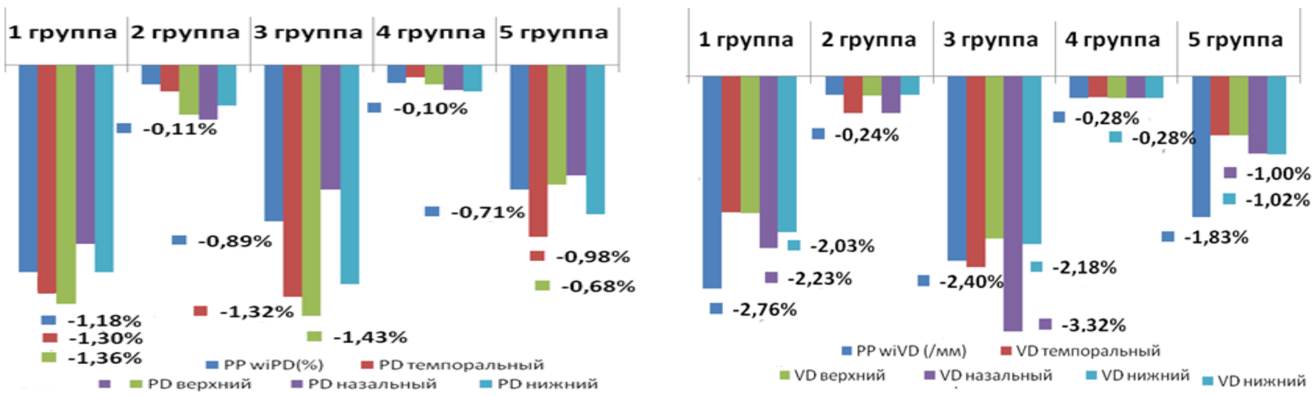

Рис. 5 – Диаграмма динамики средней перфузии и средней плотности сосудов в перипапиллярной области в группах исследования через два года наблюдения ($p \leq 0{,}05$)

Скорость потери ганглиозных клеток в группах ПОУГ и СД за первый год достоверно не отличалась при начальной и далекозашедшей стадиях – 1,35 мкм (–2,03%) и 1,32 мкм/г (–2,36%), $p \leq 0{,}05$, но в 3-й группе через два года увеличилась вдвое (2,48 мкм/год (4,44%,), $p \leq 0{,}05$). Максимальное уменьшение GCL+IPL у пациентов с ПОУГ I + СД ($p \leq 0{,}05$) отмечено в нижнем (–1,46 мкм/год (–2,28%)) и верхнем (–1,94 мкм/год (–2,99%)) секторах; при ПОУГ III + СД – в нижнем височном (–2,46 мкм/год (–4,46%)), нижнем назальном (–2,16 мкм/год (–4,02%)), нижнем (–2,02 мкм/год (–3,7%)) секторах. При изолированном СД изменения локализовались в нижнем назальном (–0,59 мкм (–0,9%, p ≤ 0,05)) и верхнем назальном (–0,77 мкм (–1,12%, p ≤ 0,05) секторах.

Зарегистрировано уменьшение PF wiPD и PF wiVD за два года в 1-й и 3-й группах во внутренних секторах: при начальной стадии – на 0,81% (–2,57%) и на 0,75/мм (–5,45%), p ≤ 0,05, при далекозашедшей – на 0,4% (–1,8%,) и 0,19/мм (–1,56%), p ≤ 0,05 (рис. 6). Отмечено увеличение площади ФАЗ у пациентов с ПОУГ и СД (рис. 7А).

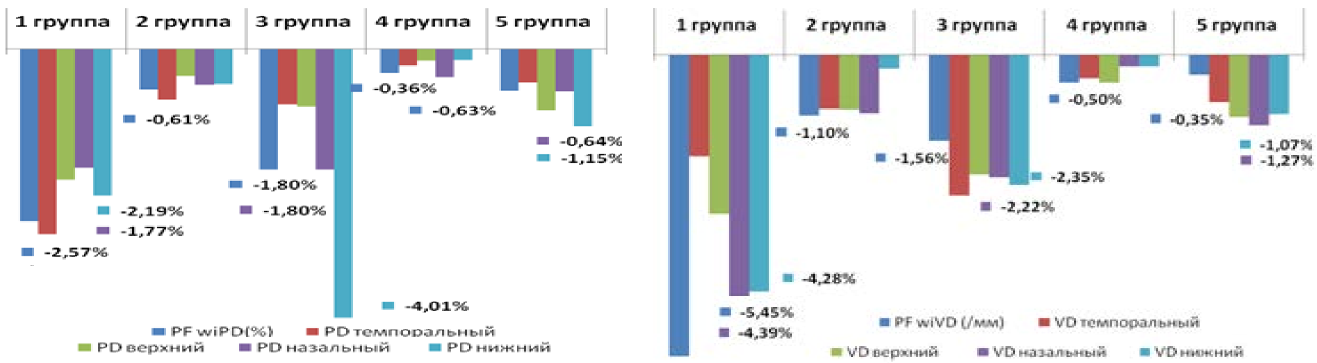

Рис. 6 – Диаграмма динамики плотности перфузии и плотности сосудов макулярной области во внутренних секторах через два года (p ≤ 0,05)

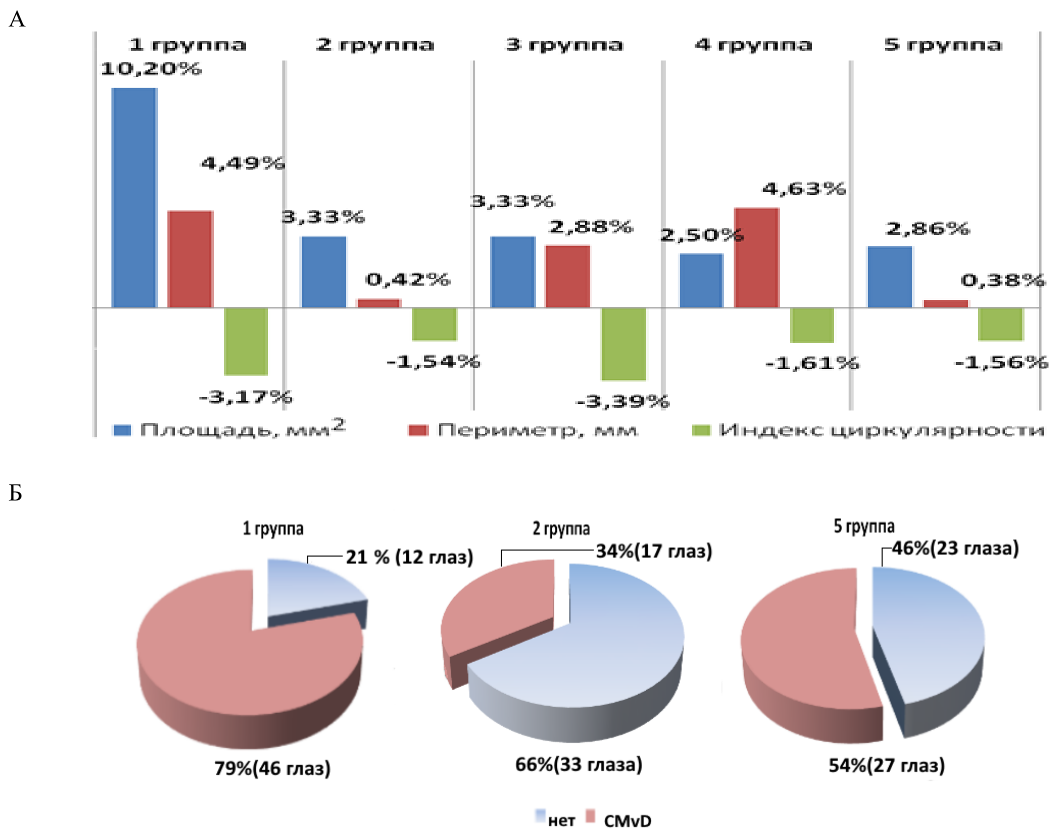

Рис. 7 – Диаграммы: А) динамики параметров ФАЗ через два года (p ≤ 0,05); Б) частоты встречаемости (CMvD) в исследуемых группах

Микрососудистые нарушения хориоидеи (CMvD) диагностированы при изолированной ПОУГ I стадии в 17 глазах (34%), у пациентов с СД – в 27 (54%), при ПОУГ I стадии + СД – в 46 (79,31%) глазах, у пациентов с III стадией вне зависимости от коморбидности – в 100% глаз (рис. 7Б), показатели площади и ее динамики представлены на рис. 8.

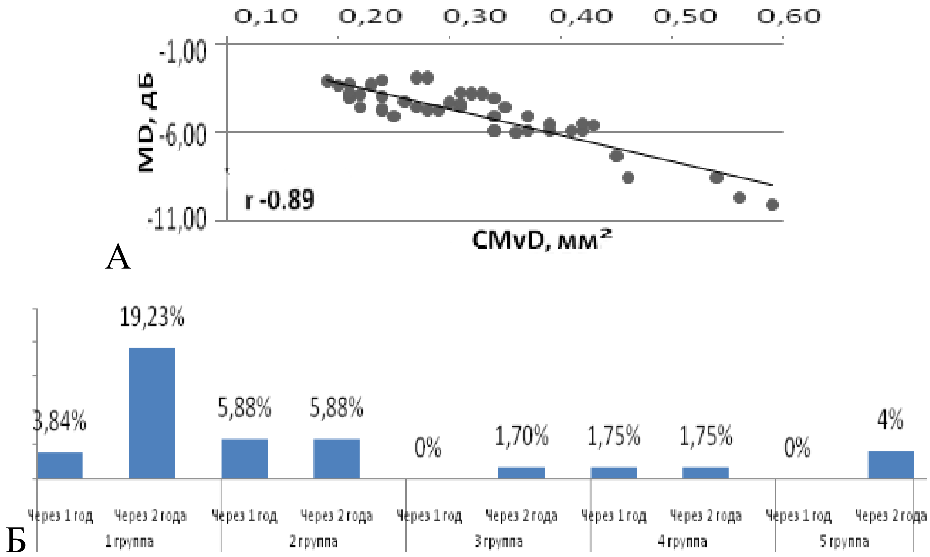

Рис. 8 – Диаграмма корреляции CMvD с MD (А) и динамика площади CMvD при 2-летнем наблюдении (Б) ($p \leq 0,05$)

Наиболее часто CMvD локализованы: при ПОУГ I стадии – в нижнем секторе (15 глаз, 88,24%), при изолированном СД – в височном секторе (20 глаз, 74,07%). Сочетанное течение ПОУГ и СД отличалось распространенным поражением: в нижнем и верхнем – 21 глаз (45,65%), во всех – 18 глаз (39,13%). При отсутствии исходной значимой разницы площади CMvD у пациентов ПОУГ I стадии за два года в 1-й группе отмечено увеличение площади на 19,23%, что в 4,8 раза превышает динамику в 5-й группе.

Получены сильные корреляции CMvD с MD ($r = –0,89$, $p = 0,005$), умеренные со структурными показателями ДЗН ($r = 0,59$, $p = 0,005$) и гемодинамическими показателями ($r = 0,54$; $r = 0,52$, $p = 0,005$), что позволяет использовать его в качестве биомаркера риска развития и прогрессирования ГОН.

Маркеры прогрессирования ПОУГ при СД. Результаты корреляционного анализа влияния основных функциональных, структурных и гемодинамических показателей ДЗН и макулы, параметров ФАЗ представлены на рис. 9.

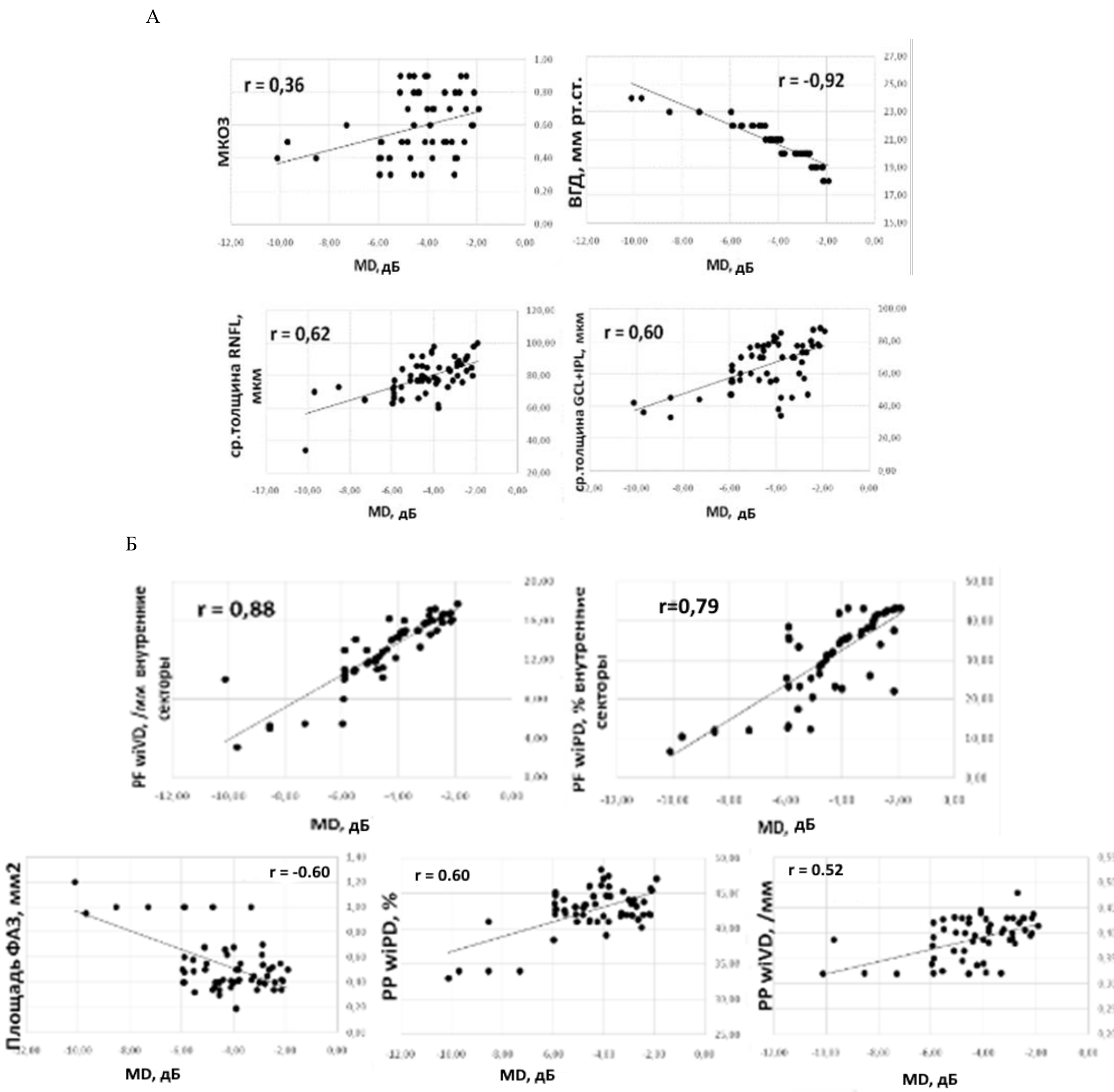

Рис. 9 – Графики корреляционных зависимостей: А) MD с основными функциональными и структурными показателями; Б) MD с гемодинамическими показателями

Влияние компенсации углеводного обмена. Выявлена связь между уровнем HbA1c и ВГД у пациентов в группах коморбидного состояния (1-я – r = 0,86, 3-я – r = 0,61 (p < 0,05), отрицательная связь с RNFL при I стадии (r –0,54, p < 0,05), при III стадии (r –0,61, p < 0,05), GCL+IPL: 1-я группа (r –0,49), 3-я группа (r –0,56), p < 0,05. Уровень HbA1c коррелировал с PP wiPD (r –0,57, p < 0,05) и PP wiVD (r –0,51, p < 0,05), при далекозашедшей стадии связь была значимо сильнее (r –0,76 и r –0,78). Сильные корреляции получены с PF wiPD как при начальной, так и при далекозашедшей стадиях (r –0,79, r –0,82, $p < 0,005$) и с PF wiVD во внутренних секторах (r –0,89 и r –0,86, $p < 0,05$). Согласно построенной модели линейного регрессионного анализа увеличение HbA1c на 1% в год увеличивает скорость прогрессирования ГОН на 2,08 дБ ($p = 0,003$).

Влияние анти-VEGF терапии на прогрессирование глаукомы. За два года отмечено увеличение ВГД на 4,4% (Δ0,82 мм рт. ст., $p \leq 0,05$) у пациентов с ПОУГ+ДМО с максимальным средним значением 19,13 ± 1,09 мм рт. ст. ($p = 0,001$), что в 2 раза выше показателей пациентов с ДМО (Δ0,41 мм рт. ст., +2,4%, $p \leq 0,05$, $p = 0,001$), но ниже чем в 1-й группе (Δ1,34 мм рт. ст., +6,84%, $p \leq 0,05$).

MD в группе ПОУГ+ДМО снизился на 2,48 дБ (92,1%, $p \leq 0,05$), приблизился к границе перехода во вторую стадию и составил 5,17 ± 1,0 дБ ($p = 0,03$), что отличалось от показателей пациентов с ПОУГ I стадии + СД, не получающих антиангиогенную терапию (–0,48 дБ, 12,12%, $p \leq 0,05$). Высокая скорость прогрессирования (1,58 дБ в год, $p = 0,001$) зарегистрирована в 28 глазах (56%), средняя скорость (0,63 дБ в год, $p = 0,001$) – в 9 глазах (18%), что явилось показанием к лазерному или хирургическому лечению. В группе ПОУГ+ДМО отмечено максимальное снижение RNFL на 6,55 мкм (–7,8%, $p \leq 0,05$), GCL+IPL – на 8,68 мкм (–12,7%, $p \leq 0,05$), что достоверно превышает динамику в группе ПОУГ I стадии и СД (–2,76 мкм, 3,38%, $p \leq 0,05$) и –1,41 мкм, –2,12%, $p \leq 0,05$).

Следует отметить менее выраженное изменение плотности перфузии и плотности сосудов ДЗН в группе ПОУГ+ДМО (0,31%, –0,77% и 0,006/мм, –1,52%, $p \leq 0,05$) при сравнении с пациентами ПОУГ I + СД, не получавших антиангиогенную терапию (0,51%, –1,18% и 0,011/мм, –2,76%, $p \leq 0,05$). При этом в группе ПОУГ I + ДМО зарегистрировано значимое снижение гемодинамики макулы преимущественно во внутренних секторах: PFwiPD на 1,04% (3,1%), PFwiVD на 0,94/мм (–6,46%), при ПОУГ I + СД –0,81% (–2,57%) и –0,75/мм (–5,45%) ($p \leq 0,005$), сопровождающиеся увеличением площади ФАЗ на 0,05 мм^2 (+10%, $p \leq 0,05$), периметра на 0,14 мм (+3,88%, $p \leq 0,05$), снижением индекса циркулярности на 0,03 (–4,83%, $p \leq 0,05$).

Алгоритм диагностики и мониторинга течения ПОУГ при сочетанном с СД течении (рис. 10).

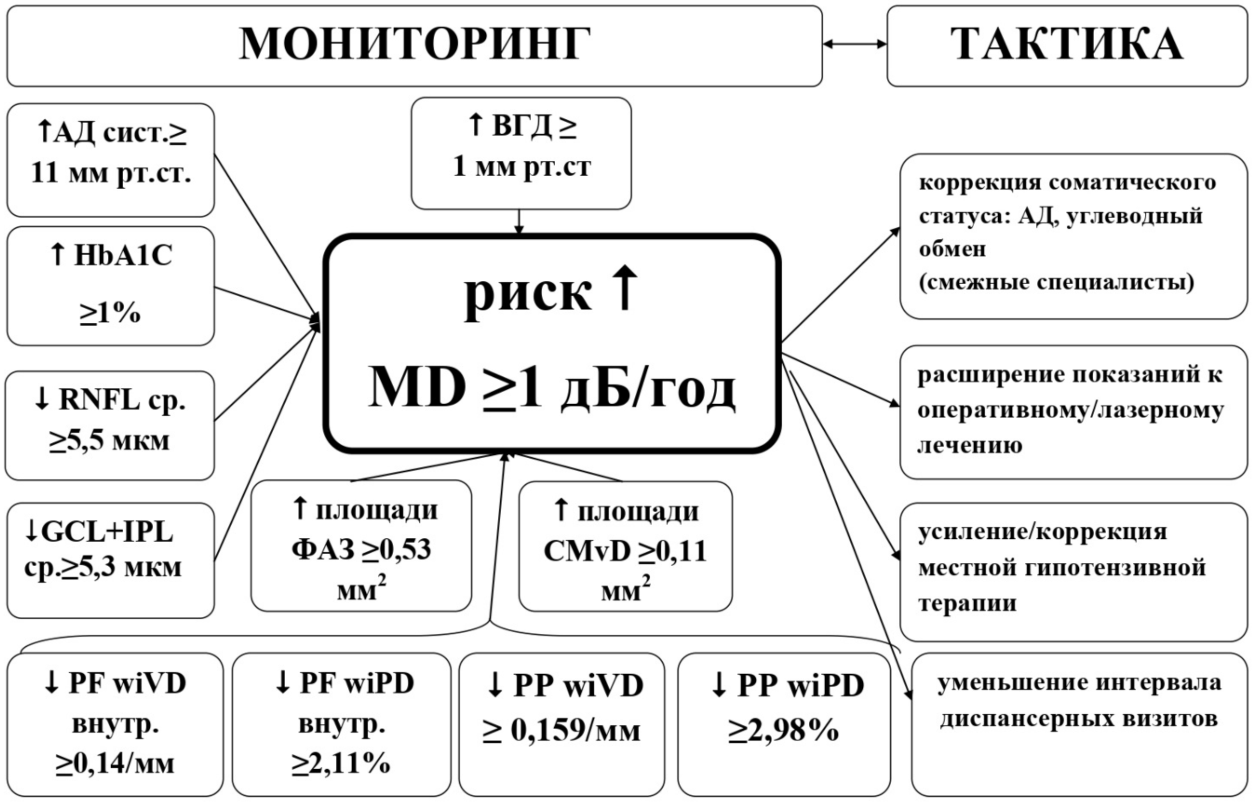

Рис. 10 – Алгоритм диагностики и мониторинга течения ПОУГ+СД

Определение прогностических критериев, определяющих риск прогрессирования ГОН.

Таблица 3 – Параметры регрессионного уравнения

Показатель	β-коэффициент	P value	R squared
Площадь ФАЗ, мм^2	19,50	<0,0001	0,8276
Площадь CMvD, мм^2	1,341	<0,01	0,8276
PF wiPD, % внутр. сект.	–0,4736	0,0010	0,7653
PF wiVD, /мм внутр. сект.	–7,139	0,0010	0,7653
PP wiPD, %	–0,3352	<0,0001	0,7653
PP wiVD, /мм	–6,282	0,0010	0,7653
Ср. толщина RNFL, мкм	–0,18108	<0,0001	0,8174
Ср. толщина GCL+IPL, мкм	–0,18864	<0,0001	0,8174
HbA1c, %	2,08	0,003	0,2414
ВГД	1,18	0,003	0,3751
АД, мм рт. ст.	–0,08541	0,03	0,1583

Для оценки скорости прогрессирования глаукомы использована модель линейного регрессионного анализа на основе GraphPad Prism 9 по формуле: $Y = \text{Intercept} + \beta \times P$, где Y – скорость прогрессирования (ΔMD/год), β – коэффициент показателя в уравнении, P – изучаемый показатель. Оценены достоверность (p-value) и дисперсия показателя скорости прогрессирования (R squared × 100%). На основании полученного β-коэффициента проведены расчеты для быстрой (≥1 дБ/год) (табл. 3) и средней (0,5–0,1 дБ/год) скорости прогрессирования ГОН.

ВЫВОДЫ

1. Проспективный анализ клинических данных 358 пациентов, проведенный в течение 24 месяцев наблюдения в группах ПОУГ на фоне СД выявил выраженные структурно-функциональные (уменьшение толщины RNFL при I стадии на 23%, при III стадии на 15,8%, $p = 0,005$; GCL+IPL на 14,3% и 9,8% соответственно, $p = 0,05$), гемодинамические изменения ДЗН (снижение PP wiPD и PP wiVD при I стадии на 1,46%, $p = 0,04$, и 5,23%, $p = 0,05$, при III стадии на 3,9%, $p = 0,05$ и 6,44%, $p = 0,005$) и сетчатки (снижение PF wiPD и PFwiVD при I стадии на 16,9% и 15,6%, $p = 0,005$, увеличение площади ФАЗ на 38,8%, $p = 0,05$; при III стадии PF wiPD на 20,8%, PFwiVD на 13,5%, $p = 0,05$, увеличение площади ФАЗ на 33,3%, $p = 0,05$) по сравнению с изолированным течением ПОУГ.

2. У пациентов с ПОУГ в сочетании с СД за два года наблюдения отмечено значимое прогрессирование ГОН по сравнению с группами изолированного течения: в 1-й группе – 72,4% (42 глаза, $p = 0,05$), во 2-й – 30% (15 глаз, $p = 0,05$), в 3-й – 56% (28 глаз, $p = 0,05$), в 4-й – 36% (18 глаз, $p = 0,05$), при этом высокая скорость прогрессирования отмечена только в группах пациентов с коморбидным состоянием — 1-я группа: 12,1% (3,5 дБ в год, $p = 0,002$) и 3-я группа: 54% (2,39 дБ в год, $p = 0,05$).

3. Ранними маркерами, определяющими высокий риск прогрессирования глаукомы являются гемодинамические нарушения: увеличение площади микрососудистых нарушений хориоидеи, снижение плотности сосудов и перфузии перипапиллярной и макулярной области во внутренних секторах, увеличение площади ФАЗ. Критерии быстрого прогрессирования ПОУГ на фоне СД 2 типа: увеличение площади CMvD $\geq 0,11$ мм^2 в год ($p = 0,001$), снижение средней плотности перфузии ДЗН $\geq 2,98\%$ в год ($p < 0,0001$), плотности сосудов ДЗН на $\geq 0,159$/мм в год ($p = 0,001$), увеличение площади ФАЗ $\geq 0,53$ мм^2 в год ($p < 0,0001$),

снижение средней плотности перфузии и плотности сосудов макулярной области во внутренних секторах ($\geq$ 2,11% в год, $p = 0{,}001$ и $\geq$0,14/мм в год, $p = 0{,}001$).

4. Нарушение компенсации углеводного обмена является одним из значимых факторов прогрессирования, увеличение уровня HbA1c на 1% в год определяет увеличение скорости прогрессирования ГОН на 2,08 дБ ($p = 0{,}0003$).

5. У пациентов с ПОУГ, получающих анти-VEGF терапию ДМО, при долгосрочном наблюдении отмечено увеличение ВГД на 4,4% (0,82 мм рт. ст., $p \leq 0{,}05$), сопровождающееся высокой скоростью прогрессирования ГОН (56%, 28 глаз) на 1,58 дБ в год и снижением RNFL на 6,55%, GCL+IPL на 12,7%, PPwiPD на 0,77%, PPwiVD на 1,52%, PFwiPD на 3,1%, PFwiVD на 6,46%, увеличением площади ФАЗ на 10%, периметра на 3,88%, снижением индекса циркулярности на 4,83%.

6. Комплексная диагностика и мониторинг пациентов с ПОУГ и СД, помимо стандартных офтальмологических, должны включать специальные диагностические методы (ОКТ и ОКТ-А) с целью ранней верификации маркеров прогрессирования ГОН.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для оценки исходного состояния сетчатки и зрительного нерва у пациентов с ПОУГ и СД, прогнозирования течения глаукомы целесообразно использование алгоритма мультимодальной диагностики с включением ОКТ-А и мониторингом PP wiPD, PP wiVD, площади CMvD, ФАЗ, PF wiPD и PF wiVD.

2. Выделение групп высокого и среднего риска прогрессирования ПОУГ при комплексной оценке ОКТ и ОКТ-А определяет необходимость уменьшения интервалов диспансерных визитов, усиления медикаментозной терапии и расширения показаний для лазерного либо оперативного лечения глаукомы.

3. Необходим мониторинг уровня АД и HbA1c, определяющий значимость междисциплинарного взаимодействия со смежными специалистами.

4. При проведении анти-VEGF терапии у пациентов с ПОУГ и ДМО необходим расширенный мониторинг как уровня ВГД, так и данных ОКТ, ОКТ-А ДЗН и макулярной области.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАНЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ:

1. Фурсова А.Ж., Гамза Ю.А., Тарасов М.С., Дербенева А.С. Первичная открытоугольная глаукома у пациентов с сахарным диабетом: патогенетические и клинические параллели развития (обзор литературы) // **Национальный журнал глаукома. 2020. Т. 19. № 2. С. 66–74.**

2. Фурсова А.Ж., Гамза Ю.А., Тарасов М.С., Васильева М.А., Дербенева А.С. Сравнительное исследование структурных и микроциркуляторных параметров у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой и сахарным диабетом // **Российский офтальмологический журнал. 2020. Т. 13. № 3. С. 42–50.**

3. Фурсова А.Ж., Гамза Ю.А., Васильева М.С., Дербенева А.С., Тарасов М.С. Сравнительное исследование микроциркуляторных и структурных параметров фовеальной аваскулярной зоны у пациентов с глаукомой и сахарным диабетом // **Национальный журнал глаукома. 2020. Т. 19. № 3. С. 23–33.**

4. Фурсова А.Ж., Гамза Ю.А., Дербенева А.С., Васильева М.С. Антиангиогенная терапия диабетического макулярного отека у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой // **Вестник офтальмологии. 2020. Т. 136. № 6. С. 183–192.**

5. Фурсова А.Ж., Гамза Ю.А., Дербенева А.С., Васильева М.А. Влияние антиангиогенной терапии на гемодинамику зрительного нерва и макулярной области сетчатки у пациентов с диабетическим макулярным отеком и глаукомой // **Вестник НМХЦ им. Н.И. Пирогова. 2021. Т. 16. № 1. С. 93–98.**

6. Фурсова А.Ж., Гамза Ю.А., Гусаревич О.Г., Васильева М.С., Дербенева А.С. Динамика функциональных, структурных и гемодинамических параметров диска зрительного нерва у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой и сахарным диабетом при долгосрочном наблюдении // **Российский офтальмологический журнал. 2021. Т. 14. № 3. С. 54–64.**

7. Фурсова А.Ж., Гамза Ю.А., Гусаревич О.Г., Дербенева А.С., Васильева М.А., Чубарь Н.В., Тарасов М.С. Анализ динамики структурных и гемодинамических параметров макулярной области у пациентов с первичной

открытоугольной глаукомой и сахарным диабетом при долгосрочном наблюдении // **Национальный журнал глаукома. 2021. Т. 20. № 3. С. 59–77.**

8. Фурсова А.Ж., Дербенева А.С., Васильева М.А., Тарасов М.С., Никулич И.Ф., Гамза Ю.А. Особенности структурных и микроваскулярных изменений сетчатки и хориоидеи при хронической болезни почек // **Вестник офтальмологии. 2021. Т. 137. № 5. С. 99–108.**

9. Фурсова А.Ж., Гамза Ю.А., Зубкова М.Ю., Дербенева А.С., Доронина О.Б., Доронина К.С., Булатова Н.В., Бельгибаева А.С. Офтальмологическая диагностика в дебюте и при прогрессировании нейродегенеративных заболеваний // **Российский офтальмологический журнал. 2021. Т. 14. № 1. С. 104–110.**

10. Фурсова А.Ж., Забанова В.Е., Гамза Ю.А., Тарасов М.С., Васильева М.А., Никулич И.Ф., Дербенева А.С. Профиль офтальмологической безопасности антиангиогенной терапии // **Вестник офтальмологии. 2021. Т. 137. № 2. С. 114–122.**

11. Фурсова А.Ж., Дербенева А.С., Тарасов М.С., Васильева М.А., Гамза Ю.А., Чубарь Н.В. Клиническая эффективность антиангиогенной терапии у пациентов с диабетическим макулярным отеком в реальной клинической практике (2-летние результаты) // **Российский офтальмологический журнал. 2021. Т. 14. № 2. С. 42–49.**

12. Фурсова А.Ж., Дербенева А.С., Тарасов М.С., Васильева М.А., Гамза Ю.А., Чубарь Н.В. Роль биомаркеров по данным ОКТ-ангиографии в оценке результатов долгосрочной анти-vegf терапии диабетического макулярного отека // **Российский офтальмологический журнал. 2021. Т. 14. № 4. С. 95–102.**

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

ВГД – внутриглазное давление
ГКС – ганглиозные клетки сетчатки
ГОН – глаукомная оптическая нейропатия
ДЗН – диск зрительного нерва
ДМО – диабетический макулярный отек
ДР – диабетическая ретинопатия
МКОЗ – максимальная корригированная острота зрения
ОКТ – оптическая когерентная томография
ПОУГ – первичная открытоугольная глаукома
СД – сахарный диабет
ФАЗ – фовеолярная аваскулярная зона
ЦТС – центральная толщина сетчатки
CMvD (Choroidal Microvascular Dropout) – микрососудистые нарушения хориоидеи
GCL+IPL(Ganglion Cell Layer+Inner Plexiform Layer) – слой ганглиозных клеток сетчатки и внутреннего плексиформного слоя сетчатки
HbA1C – гликированный гемоглобин
PF (parafoveolar) – парафовеолярная
PP (peripapilary) – перипапиллярная
RA (Rim area) – толщина нейроретинального пояска
RNFL(Retinal Nerve Fiber Layer) – слой нервных волокон сетчатки
VEGF (Vascular endothelial growth factor) – фактор роста эндотелия сосудов
wiPD (perfusion density) – средняя плотность перфузии
wiVD (vessel density) – средняя плотность сосудов