

На правах рукописи

Афанасьева Мария Альбертовна

**КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ОТСЛОЕК РЕТИНАЛЬНОГО
ПИГМЕНТНОГО ЭПИТЕЛИЯ**

3.1.5. Офтальмология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2022

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт глазных болезней»

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Будзинская Мария Викторовна

Официальные оппоненты:

Володин Павел Львович, доктор медицинских наук, ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения РФ, заведующий отделом лазерной хирургии сетчатки

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

Ведущая организация:

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения РФ

Защита состоится 28 ноября 2022 г. в 14-00 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, 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

Иванов М.Н.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы и степень ее разработки.

Отслойка ретинального пигментного эпителия (ОРПЭ) - это отделение базальной мембраны ретинального пигментного эпителия от внутреннего коллагенового слоя мембраны Бруха. Считается, что ОРПЭ является следствием экстравазального выхода жидкости (серозной / геморрагической) из сосудов хориоидальной неоваскулярной мембраны (ХНВ), что приводит к повышению гидростатического давления в соответствующей области с развитием отслойки пигментного эпителия. Чаще всего отслойки пигментного эпителия ассоциируются с тремя состояниями: васкуляризированной и аваскулярной ОРПЭ при возрастной макулярной дегенерации (ВМД), полипоидной хориоидальной васкулопатии (ПХВ) и центральной серозной хориоретинопатии (ЦСХР) (Tan A.C.S., 2016). ПХВ и ЦСХР относятся к группе пахихориоидальных заболеваний, хотя ПХВ, по классификации (Maruko I., 2007), является подтипом ХНВ при ВМД.

ВМД поражает пациентов старшей возрастной группы по всему миру. Около 30-50 миллионов людей страдают от ВМД, у 10-15% из них неоваскулярная ВМД. ОРПЭ может возникнуть более, чем в 80% случаев при экссудативной (неоваскулярной) форме ВМД (Ambati J., 2003; Casswell A.G., 1985). ЦСХР встречается у пациентов от 20 до 50 лет, с преобладанием в возрасте около 40 лет. Наиболее часто выявляется в европеоидной, латиноамериканской и восточной популяциях (Yanuzzi L.A., 1990). На сегодняшний день нет общепринятой классификации ОРПЭ. Немецкие исследователи на основании ангиографической картины предлагают выделять друзеноидную ОРПЭ, серозную ОРПЭ, васкуляризованную ОРПЭ и фиброваскулярную ОРПЭ (Perple K., 2011). Однако серозная ОРПЭ может быть

как аваскулярная, так и васкуляризированная, что не отражено в существующей классификации. В целом, нет данных о дифференциально диагностических критериях аваскулярных и васкуляризированных серозных ОРПЭ при перечисленных выше заболеваниях. При васкуляризированных и аваскулярных ОРПЭ применяют различную тактику лечения и прогноз дальнейшего течения заболевания. В соответствии с этим вопрос дифференциального диагноза аваскулярных и васкуляризированных ОРПЭ является весьма актуальным и важным.

Золотым стандартом лечения ХНВ как при ВМД, так и при ЦСХР является анти-VEGF терапия, доказавшая свою эффективность в рандомизированных исследованиях и реальной клинической практике (Sarraf D., 2016; Waldstein S.M., 2016; Lee W.K., 2018). По данным литературы можно сказать, что нет необходимости достижения полной регрессии ОРПЭ при отсутствии активности заболевания, так как у большинства пациентов даже при анатомическом улучшении, не всегда происходит повышение зрительных функций (Khanani A.M., 2018). Достаточно часто пациентов с васкуляризированными ОРПЭ считают резистентными к анти-VEGF терапии (Arcinue C.A., 2015). Однако при этом следует учитывать, что степень ответа на терапию может зависеть от состояния ОРПЭ и типа хориоидальной неоваскуляризации, а полного прилегания ОРПЭ невозможно достичь из-за существующих анатомических предпосылок.

Цель работы: изучить особенности клинического проявления, диагностических критериев и терапии отслоек ретинального пигментного эпителия.

Задачи работы

1. Провести сравнительный морфометрический анализ аваскулярных ОРПЭ при ВМД и ЦСХР.

2. Оценить функциональные и морфометрические изменения васкуляризированных ОРПЭ при различных подтипах хориоидальной неоваскуляризации при ВМД на фоне анти-VEGF терапии.

3. Разработать алгоритм дифференциальной диагностики васкуляризированных и аваскулярных серозных ОРПЭ при ВМД.

4. Оценить функциональные и морфометрические изменения ОРПЭ при ЦСХР.

Научная новизна работы

Впервые доказано, что у пациентов с аваскулярными ОРПЭ при ЦСХР наблюдается самопроизвольное уменьшение толщины хориоидеи ($p=0,001$) с уменьшением суммарного показателя ($p=0,01$) и повышением максимальной корригируемой остроты зрения (МКОЗ) ($p=0,04$) через 12 месяцев исследования.

Выявлено, что крупные гиперрефлективные точки и интратретинальный фенотип, на фоне аваскулярных ОРПЭ, связаны с более низкой МКОЗ и более высокой ОРПЭ.

На основании данных оптической когерентной томографии (ОКТ) разработан новый способ дифференциальной диагностики аваскулярных и васкуляризированных серозных ОРПЭ при ВМД (наличие отслойки нейроэпителлия у верхушки ОРПЭ ($p=0,002$), отслойка нейроэпителлия, находящаяся в пределах треугольника с вершиной на уровне внутренней пограничной мембраны сетчатки, с биссектрисой проведенной от вершины треугольника через точку максимальной высоты ОРПЭ и боковыми сторонами, являющимися касательными к боковым сторонам ОРПЭ ($p=0,004$), интратретинальная жидкость (ИРЖ) ($p=0,002$), проминенция верхушки ОРПЭ ($p=0,009$), толщина РПЭ на вершине ОРПЭ больше, чем у основания ($p=0,006$), гиперрефлективный слой под РПЭ ($p<0,005$), увеличение гиперрефлективности фоторецепторов на верхушке РПЭ по отношению к основанию ($p=0,009$)).

Теоретическая и практическая значимость работы

Проанализированы группы отслоек ретинального пигментного эпителия и выявлены их особенности.

Проанализирована эффективность анти-VEGF терапии в режиме каждые два месяца после проведения трех загрузочных инъекций в различных группах васкуляризированных отслоек ретинального пигментного эпителия.

Предложен способ дифференциальной диагностики аваскулярных и васкуляризированных серозных ОРПЭ.

Разработаны практические рекомендации по ведению пациентов с отслойками ретинального пигментного эпителия в зависимости от их типа.

Методология и методы диссертационного 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.

Основные положения, выносимые на защиту

МКОЗ у пациентов с аваскулярными ОРПЭ зависит от размеров: чем выше друзеноидная ОРПЭ, тем ниже острота зрения у пациента ($r=-0,898$; $p=0,001$).

Режим введения анти-VEGF препарата один раз в два месяца после трех ежемесячных загрузочных инъекций, является оптимальным у пациентов с васкуляризированными ОРПЭ на фоне ХНВ I и II типа, и не подходит для пациентов с ретинальной ангиоматозной пролиферацией (РАП) и ПХВ, которым требуется более частое введение препарата.

Для аваскулярной серозной ОРПЭ при ВМД характерно: наличие отслойки нейроэпителия у верхушки ОРПЭ ($p=0,002$); отслойка нейроэпителия

находится в пределах треугольника с вершиной на уровне внутренней пограничной мембраны сетчатки, с биссектрисой проведенной от вершины треугольника через точку максимальной высоты ОРПЭ и боковыми сторонами, являющимися касательными к боковым сторонам ОРПЭ ($p=0,004$).

Для васкуляризированной серозной ОРПЭ при ВМД характерно: наличие ИРЖ ($p=0,002$), проминенция верхушки ОРПЭ ($p=0,009$), увеличение толщины РПЭ на вершине ОРПЭ по сравнению с толщиной РПЭ у основания ($p=0,006$), наличие гиперрефлективного слоя под РПЭ ($p<0,005$), увеличение гиперрефлективности фоторецепторов на верхушке РПЭ по отношению к основанию ($p=0,009$).

При ЦСХР на фоне уменьшения толщины хориоидеи отмечается резорбция субретинальной жидкости.

Степень достоверности работы и апробация результатов

Степень достоверности полученных результатов исследования определяется достаточным и репрезентативным объемом выборок, применением современных методов исследований, 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.

Основные положения работы доложены на Научно-практической конференции «Лига молодых офтальмологов» (г. Уфа, 2021 г.), Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых «Федоровские чтения» (г. Москва, 2021 г.), 19-я Всероссийской научно-практической конференции с

международным участием «Современные технологии лечения витреоретинальной патологии» (г. Уфа, 2022 г.)

Личный вклад автора в проведенное исследование

Личный вклад автора состоит в непосредственном участии на всех этапах диссертационного исследования: в анализе состояния вопроса по данным современной литературы, в определении цели и задач, выборе методов исследования, статистической обработке полученных результатов исследования с последующей интерпретацией, непосредственном участии в проведении основных и дополнительных методов исследований.

Внедрение результатов работы

Результаты работы внедрены в клиническую практику ФГБНУ «НИИГБ».

Публикации

По теме диссертации опубликовано 13 печатных работ, в том числе 4 статьи в научных журналах, входящих в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, определенных Высшей аттестационной комиссией. По материалам диссертации оформлен Патент РФ №2763639 от 30.12.2021. Будзинская М.В., Плюхова А.А., Афанасьева М.А., Новиков И.А. Способ дифференциальной диагностики аваскулярной и васкулярной серозной отслойки ретинального пигментного эпителия (РПЭ) у пациентов с возрастной макулярной дегенерацией // Патент России №2763639 от 30.12.2021 Бюл. №1.

Структура и объем диссертационной работы

Диссертация изложена на страницах 135 машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, заключения, выводов, списка литературы, включающего 133 источников (25 отечественных и 108 зарубежных авторов). Диссертация иллюстрирована 18 таблицами и 62 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы

Данное исследование проходило на клинической базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт глазных болезней» в период с 2018-2021 гг. Всего в исследование вошло 81 человек (81 глаз). Средний возраст пациентов составил $68,07 \pm 10,86$ лет. Продолжительность периода наблюдения составила 12 месяцев.

Критериями включения считались наличие следующих признаков: ОРПЭ при ВМД, ЦСХР и ПХВ.

Критериями исключения считались наличие следующих признаков: неспособность соблюдать требования исследования и проходить процедуры исследования; любой тип прогрессирующего, тяжёлого или нестабильного заболевания; наличие в анамнезе злокачественных заболеваний любых систем органов; наличие ХНВ, вызванной другой патологией (осложненная миопия, хориоретиниты, ангиоидные полосы); невозможность получения фотографий глазного дна, изображений ОКТ и ангиограмм должного качества для проведения анализа; наличие некомпенсированной глаукомы; витреоретинальные операции на исследуемом глазу в анамнезе; воспалительные заболевания на исследуемом глазу; ЦСХР, осложненная ХНВ; минимальная МКОЗ 35 букв по таблицам ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study); катаракта, которая либо потребует хирургического вмешательства во время исследования, либо повлияет на интерпретацию результатов.

Пациенты с ОРПЭ были разделены на 2 группы в зависимости от наличия и типа хориоидальной неоваскуляризации:

- I группа – васкуляризированные ОРПЭ – 42 глаза (42 пациента):
 - Ia подгруппа – ХНВ I типа – 17 глаз (17 пациентов);
 - Ib подгруппа – ХНВ II типа – 7 глаз (7 пациентов);

- Ic подгруппа – ХНВ III типа (РАП) – 9 глаз (9 пациентов);
- Id подгруппа – ПХВ (аневризматическая неоваскуляризация I типа) – 9 глаз (9 пациентов).

Из этих подгрупп была отдельно выделена:

- Ie подгруппа – васкуляризованная серозная ОРПЭ – 20 глаз (20 пациентов).
 - II группа – аваскулярные ОРПЭ – 39 глаз (39 пациентов):
- Ia подгруппа – друзеноидная ОРПЭ – 9 глаз (9 пациентов);
- Ib подгруппа – серозная ОРПЭ при ВМД – 20 глаз (20 пациентов);
- Ic подгруппа – серозные ОРПЭ при ЦСХР – 10 глаз (10 пациентов).

Всем пациентам проводили стандартные офтальмологические методы обследования. Специальные офтальмологические методы обследования включали: определение МКОЗ по таблицам ETDRS, цветная фоторегистрация глазного дна, ОКТ, ОКТ-А, индоцианин-зеленая ангиография (ИЗАГ).

МКОЗ был определен с помощью трех модифицированных таблиц ETDRS: R (для определения рефракции обоих глаз), 1 (для определения МКОЗ правого глаза), 2 (определения МКОЗ левого глаза). Таблицы используются в стандартном осветителе таблиц с приблизительно задней подсветкой 150 кд/м². МКОЗ будет составлять то суммарное количество букв, что пациент прочитал с 4 метров и 1 метра.

Цветная фоторегистрация глазного дна проводилась с использованием немидриатической ретинальной камеры TRC – NW 2000 «Topcon» (Япония) и мидриатической фундус-камеры FF 450 VISUPAC «Carl Zeiss» (Германия).

ОКТ проводили с использованием прибора Spectralis HRA+ОСТ «Heidelberg Engineering» (Германия). Для обследования макулярной области сетчатки использовался тип сканирования «ART 1» с площадью скана 20×20 мм², расстояние между сканами составляло 60 мкм, угол сканирования 30°. Для количественной оценки морфологических параметров были выбраны

следующие показатели: максимальная высота и ширина ОРПЭ, суммарный показатель (высота ОРПЭ + высота нейросенсорной части сетчатки), «общая» толщина хориоидеи.

Объем ОРПЭ был вычислен по совокупности профилей ОКТ с использованием интерполяции и стереометрических построений, выполненных в программе Surfer 9.0 (Golden Software, США). Интерполяцию данных высоты ОРПЭ в отдельных профилях проводили посредством алгоритма «Max Power of Distance», с эффективной дистанцией 300 мкм.

ОКТ-А проводили на приборе Spectralis HRA+ОСТ «Heidelberg Engineering» (Германия). Используется конфокальный сканирующий лазерный офтальмоскоп (сSLO) с площадью скана 3×3 мм² и количеством А-сканов 256×256 . С помощью ОКТ – ангиографии определялась патологическая хориоидальная неоваскуляризация, которая отображалась в виде дополнительной сосудистой сети неправильной формы и не совпадающая с общим нормальным рисунком сосудистой сети.

ИЗАГ проводили на приборе Heidelberg Spectralis HRA+ОСТ «Heidelberg Engineering» (Германия) в режиме ICG. В качестве контрастного вещества использовали раствор индоцианин-зелёного (PULSION Medical Systems SE, Германия) путем введения в локтевую вену в дозировке 25 мг.

В данном исследовании использовалась терапия в виде интравитреального введения анти-VEGF препарата в тех случаях, когда было обнаружена ХНВ. Производили три загрузочные дозы анти-VEGF препарата с интервалом в 1 месяц. Затем интравитреальное введение (ИВВ) препарата проводили один раз каждые 2 месяца до окончания сроков наблюдения.

Статистическая обработка материалов проводилась с помощью стандартной программы IBM SPSS Statistics.

Результаты собственных исследований

При сравнительном анализе функциональных и морфометрических параметров в группе аваскулярных ОРПЭ до начала наблюдения наибольшая высота ОРПЭ наблюдалась в подгруппе серозной ОРПЭ при ВМД ($412,44 \pm 45,84$ мкм), а наименьшая в подгруппе ОРПЭ при ЦСХР ($85,90 \pm 25,45$ мкм). В группе аваскулярных ОРПЭ наблюдается значимая разница по высоте ОРПЭ ($p < 0,05$).

Наибольший суммарный показатель высоты ОРПЭ и нейросенсорной части сетчатки отмечается в подгруппе серозных ОРПЭ при ВМД ($617,89 \pm 53,66$ мкм), а наименьший в подгруппе друзеноидной ОРПЭ ($407,00 \pm 49,78$ мкм). В группе аваскулярных ОРПЭ значимой разницы по суммарному показателю высоты ОРПЭ и нейросенсорной части сетчатки выявлено не было ($p > 0,05$).

Наибольшая ширина ОРПЭ наблюдалась в подгруппе серозной ОРПЭ при ВМД ($2159,89 \pm 643,09$ мкм), наименьшая ширина в подгруппе ОРПЭ при ЦСХР ($455,30 \pm 177,52$ мкм). В группе аваскулярных ОРПЭ наблюдается значимая разница по ширине ОРПЭ ($p < 0,05$).

Наибольшая толщина хориоидеи до начала исследования наблюдается в подгруппе ОРПЭ при ЦСХР ($395,59 \pm 46,70$ мкм). А наименьшая толщина хориоидеи в подгруппе серозной ОРПЭ при ВМД ($282,76 \pm 35,77$ мкм). Статистически достоверной разницы толщины хориоидеи в группе аваскулярных ОРПЭ не обнаружено ($p = 0,09$).

Наибольшая МКОЗ отмечается в подгруппе ОРПЭ при ЦСХР ($81,20 \pm 5,89$ букв), наименьшая МКОЗ в подгруппе серозной ОРПЭ при ВМД ($71,67 \pm 11,43$ букв). Статистически достоверной разницы по остроте зрения между подгруппами обнаружено не было ($p = 0,06$).

В подгруппе с друзеноидной ОРПЭ через 1 месяц, 3 месяца, 6 месяцев и 12 месяцев не наблюдается значимых изменений. В данной подгруппе отмечается прямая корреляционная связь между высотой ОРПЭ и суммарным

показателем высоты ОРПЭ и нейросенсорной части сетчатки ($r=0,700$; $p=0,04$), высотой и шириной ОРПЭ ($r=0,739$; $p=0,02$), обратная высокая корреляционная связь между высотой ОРПЭ и МКОЗ ($r=-0,898$; $p=0,001$). Эти данные могут говорить о том, что чем выше ОРПЭ, тем ниже острота зрения у пациентов в подгруппе друзеноидных ОРПЭ.

В подгруппе аваскулярной серозной ОРПЭ при ВМД через 1 месяц и 3 месяца наблюдается статистически значимое увеличение ширины ОРПЭ, что может говорить о том, что за счет дефекта в слое РПЭ, увеличивается объем серозной жидкости под ОРПЭ. Через 12 месяцев происходит значимое уменьшение высоты ОРПЭ по сравнению с началом исследования ($p=0,03$), что возможно связано с коллапсом ОРПЭ. Наблюдается прямая корреляционная связь между высотой ОРПЭ и суммарным показателем высоты ОРПЭ и нейросенсорной части сетчатки ($r=0,911$; $p=0,001$), высотой и шириной ОРПЭ ($r=0,828$; $p=0,006$); шириной ОРПЭ и суммарным показателем высоты ОРПЭ и нейросенсорной сетчатки ($r=0,852$; $p=0,004$). Чем выше и шире серозная ОРПЭ, тем больше значения суммарного показателя высоты ОРПЭ и нейросенсорной части сетчатки.

При наблюдении за пациентами с аваскулярными друзеноидными и серозными ОРПЭ при ВМД в течении года, статистически значимых изменений высоты ОРПЭ и МКОЗ отмечено не было. Переход аваскулярной ОРПЭ при ВМД в васкуляризованную произошел у 1-го пациента. На 12 месяце наблюдения в подгруппе серозных ОРПЭ у 3-х пациентов был обнаружен коллапс ОРПЭ, в подгруппе друзеноидных ОРПЭ у 1-го пациента.

В подгруппе серозных ОРПЭ при ЦСХР наблюдается значимое уменьшение суммарного показателя высоты ОРПЭ и нейросенсорной части сетчатки через 1 месяц ($p=0,03$), через 3 месяца ($p=0,03$), через 6 месяцев ($p=0,04$) и через 12 месяцев ($p=0,01$) за счет уменьшения отслойки

нейроэпителия. Также отмечается значимое уменьшение толщины хориоидеи через 3 месяца ($p=0,004$), через 6 месяцев ($p=0,001$) и через 12 месяцев ($p=0,001$). По сравнению с исходными данными повышается МКОЗ через 1 месяц ($p=0,04$), через 3 месяца ($p=0,04$), через 6 месяцев ($p=0,04$) и через 12 месяцев ($p=0,04$). Отмечается высокая корреляционная связь между суммарным показателем высоты ОРПЭ и нейросенсорной части сетчатки, и шириной ОРПЭ ($r=0,815$; $p=0,05$). Возможно, за счет уменьшения толщины хориоидеи происходит пропорциональное уменьшение суммарного показателя высоты ОРПЭ и нейросенсорной части сетчатки, с уменьшением как высоты, так и ширины ОРПЭ.

При сравнении пациентов с крупными гиперрефлективными точками, наблюдается меньшая МКОЗ и более высокая ОРПЭ ($p=0,04$) по сравнению с группой контроля (без крупных гиперрефлективных точек на период начала наблюдения). Через 12 месяцев после начала наблюдения, в исследуемой группе отмечается снижение МКОЗ и высоты ОРПЭ, когда как в группе контроля наблюдается небольшое повышение МКОЗ на фоне снижения высоты ОРПЭ. Аналогичные изменения были получены при сравнении групп с отторгающимся, интравитреальным фенотипами и группой контроля (без данных изменений на период начала наблюдения) в группе с интравитреальным фенотипом до начала наблюдения и через 12 месяцев отмечается меньшая МКОЗ ($p=0,004$) с высокой ОРПЭ по сравнению с другими группами. При интравитреальном фенотипе произошло снижение МКОЗ и уменьшение высоты ОРПЭ, что можно объяснить развитием коллапса ОРПЭ у 3-х пациентов.

Возможно, миграция клеток РПЭ, проявляющаяся на ОКТ в виде крупных гиперрефлективных точек и интравитреального фенотипа, является признаком прогрессии макулярной атрофии, которая ведет к снижению зрительных функций.

Таким образом, серозная аваскулярная ОРПЭ при ВМД отличается наибольшей высотой и шириной по отношению к друзеноидной ОРПЭ и ОРПЭ при ЦСХР, не изменяется на протяжении года наблюдения. Чем выше ($r=0,911$; $p=0,001$) и шире ($r=0,852$; $p=0,004$) серозная ОРПЭ при ВМД, тем больше значения суммарного показателя высоты ОРПЭ и нейросенсорной части сетчатки.

Чем выше друзеноидная ОРПЭ, тем ниже острота зрения у пациента ($r=-0,898$; $p=0,001$).

Аваскулярные ОРПЭ при ЦСХР характеризуются самыми маленькими размерами – как по высоте, так и по ширине по отношению к другим аваскулярным ОРПЭ, и наибольшей толщиной хориоидеи по отношению к серозной ОРПЭ при ВМД ($p=0,02$). Через 12 месяцев наблюдения только в этой группе наблюдалось самопроизвольное уменьшение толщины хориоидеи ($p=0,001$) и суммарного показателя высоты ОРПЭ и нейросенсорной части сетчатки ($p=0,011$), и повышение МКОЗ ($p=0,04$). Чем меньше суммарный показатель высоты ОРПЭ и нейросенсорной части сетчатки, тем меньше ширина ОРПЭ.

Крупные гиперрефлективные точки и интратетинальный фенотип, на фоне аваскулярных ОРПЭ, связаны с более низкой МКОЗ и более высокой ОРПЭ.

При изучении разницы между средними величинами размеров ОРПЭ (максимальная высота и ширина), суммарной высотой ОРПЭ и нейросенсорной части сетчатки, общей толщины хориоидеи и МКОЗ при различных типах ХНВ до начала лечения наибольшая высота ОРПЭ выявлена в подгруппе ПХВ ($503,22 \pm 210,79$ мкм). Статистически достоверная разница наблюдалась с пациентами с ХНВ II типа ($p=0,001$) и РАП ($p=0,04$). Наименьшая ОРПЭ выявлена в подгруппе ХНВ II типа ($120,80 \pm 59,78$ мкм). Статистически достоверная разница наблюдалась с подгруппой ХНВ I типа ($p=0,003$).

Наибольший суммарный показатель высоты ОРПЭ и нейросенсорной части сетчатки выявлен в подгруппе ПХВ ($727,11 \pm 192,89$ мкм). Определена статистически значимая разница с подгруппой ХНВ II типа ($p=0,007$). Наименьший суммарный показатель высоты ОРПЭ и нейросенсорной части сетчатки наблюдается в подгруппе ХНВ II типа ($506,40 \pm 65,58$ мкм).

Наибольшая ширина ОРПЭ выявлена в подгруппе ПХВ ($2947,78 \pm 677,00$ мкм). Статистически достоверная разница между шириной ОРПЭ наблюдается с подгруппой ХНВ II типа ($p < 0,05$) и РАП ($p=0,005$). Наименьшая ширина ОРПЭ выявлена в подгруппе ХНВ II типа ($1142,80 \pm 349,22$ мкм).

Наибольшая толщина хориоидеи наблюдается в подгруппе ПХВ ($271,24 \pm 48,33$ мкм), она была значима по отношению ко всем подгруппам: ХНВ I типа ($p=0,01$), ХНВ II типа ($p=0,01$), РАП ($p=0,002$). Наименьшая толщина хориоидеи отмечается в подгруппе РАП ($184,58 \pm 53,12$ мкм), статистической разницы с показателями других подгрупп не выявлено.

Наибольшая МКОЗ до начала исследования наблюдается в подгруппе с ПХВ ($70,89 \pm 9,64$ букв), однако с подгруппами ХНВ I типа ($p=0,06$), ХНВ II типа ($p=0,9$) и РАП ($p=0,3$) статистически достоверной разницы выявлено не было.

На фоне проведенного лечения у пациентов с ХНВ I типа отмечается статистически значимое уменьшение высоты ОРПЭ и суммарного показателя, а также повышение МКОЗ через 1 месяц, через 3 месяца, через 6 месяцев и 12 месяцев по сравнению с данными от начала наблюдения, при этом толщина хориоидеи и ширина ОРПЭ не менялась.

У пациентов с ХНВ II типа наблюдается статистически значимое уменьшение суммарного показателя через 1 месяц ($p=0,03$), через 3 месяца ($p=0,007$), через 6 месяцев ($p=0,006$) и через 12 месяцев ($p=0,001$). И повышение МКОЗ через 3 месяца ($p=0,04$), 6 месяцев ($p=0,04$) и 12 месяцев ($p=0,04$). Также через 12 месяцев наблюдения отмечается увеличение ширины ОРПЭ ($p=0,05$) и

уменьшение толщины хориоидеи ($p=0,001$) по сравнению с исходными данными.

У пациентов с РАП на фоне проводимого лечения отмечали значимое уменьшение максимальной высоты ОРПЭ через 1 месяц ($p=0,008$), через 3 месяца ($p=0,006$) и через 6 месяцев ($p=0,01$) по сравнению с исходными данными. Но через 12 месяцев исследования наблюдается увеличение высоты ОРПЭ по сравнению с данными 6 месяца исследования, значения через один год ниже исходных, но выше данных после трех загрузочных инъекций. Аналогичные результаты получены в ходе анализа суммарного показателя у пациентов с РАП. Это может говорить о том, что неоваскулярная мембрана остается активной с режимом ИВВ препарата один раз каждые два месяца.

Через 1 и 3 месяца наблюдения у пациентов с ПХВ отмечается достоверное уменьшение высоты ОРПЭ ($p=0,009$ и $p=0,03$, соответственно) и суммарного показателя ($p=0,008$ и $p=0,03$, соответственно). Через 6 и 12 месяцев можно увидеть рост ОРПЭ, который к 12-му месяцу не превалировал над исходными значениями, но был выше по отношению к показателям после трех ежемесячных загрузочных ИВВ. При этом достоверных изменений ширины ОРПЭ, толщины хориоидеи и МКОЗ через 1, 3, 6, 12 месяцев не выявлено ($p>0,05$).

Исходя из вышесказанного можно сделать вывод, что режим введения анти-VEGF препарата один раз в два месяца, после трех ежемесячных загрузочных инъекций является наиболее эффективным в группах ХНВ I типа и ХНВ II типа. Для групп ПХВ и РАП данный режим не является оптимальным и требует индивидуального подхода.

Проведены исследования по определению дифференциальных ОКТ-признаков аваскулярной и васкуляризированной серозной ОРПЭ у пациентов с ВМД и были отобраны наиболее значимые ОКТ-признаки (таблица 1). Наличие

(или отсутствие) новообразованных сосудов верифицировалась при помощи ОКТ-А, ИЗАГ.

Таблица 1.

Дифференциально диагностические критерии васкуляризированных и аваскулярных серозных ОРПЭ при ВМД.

Исследуемый признак	Васкуляризированная ОРПЭ (n=20)	p	Аваскулярная ОРПЭ (n=20)
Наличие ИРЖ	8 (40%)	0,002	0 (0%)
Наличие отслойки нейроэпителлия у основания ОРПЭ	7 (35%)	0,294	4 (20%)
Наличие отслойки нейроэпителлия у верхушки ОРПЭ	4 (20%)	0,002	14 (70%)
Проминенция верхушки ОРПЭ	6 (30%)	0,009	0 (0%)
Отслойка нейроэпителлия находится в пределах треугольника с вершиной на уровне внутренней пограничной мембраны сетчатки, с биссектрисой проведенной от вершины треугольника через точку максимальной высоты отслойки РПЭ и боковыми сторонами, являющимися касательными к боковым сторонам отслойки РПЭ.	0 (0%)	0,004	7 (35%)
Наличие твердого экссудата	2 (10%)	0,152	0 (0%)
Наличие геморрагий	0 (0%)	-	0 (0%)
Куполообразная, ровная ОРПЭ	13 (65%)	0,496	15 (75%)
Наличие нескольких вершин у ОРПЭ	1 (5%)	0,317	0 (0%)
Толщина РПЭ на вершине ОРПЭ больше, чем в основании	10 (50%)	0,006	2 (10%)
Толщина РПЭ на вершине ОРПЭ меньше, чем в основании	9 (45%)	0,056	15 (75%)
Перераспределение клеток РПЭ на мембране Бруха	7 (35%)	0,209	11 (55%)
Гиперрефлективные точки в нейроэпителлии	14 (70%)	0,114	9 (45%)
Гиперрефлективный слой под РПЭ	12 (60%)	p<0,005	0 (0%)
W – изменения на вершине ОРПЭ	2 (10%)	0,152	0 (0%)
Разрыв РПЭ	0 (0%)	-	0 (0%)
Микротрещина РПЭ	2 (10%)	0,118	6 (30%)
Удлинение фоторецепторов на верхушке РПЭ по отношению к основанию	6 (30%)	0,471	4 (20%)
Увеличение гиперрефлективности фоторецепторов на верхушке РПЭ по отношению к основанию	8 (40%)	0,009	1 (5%)
Нарастание объема ОРПЭ более 15% за месяц	3 (15%)	0,075	0 (0%)
Уменьшение объема ОРПЭ более 15% за месяц на фоне анти-VEGF	11 (55%)		-

При сравнительном анализе выявлено, что для аваскулярной серозной ОРПЭ характерно: наличие отслойки нейроэпителия у верхушки ОРПЭ ($p=0,002$), отслойка нейроэпителия находится в пределах треугольника с вершиной на уровне внутренней пограничной мембраны сетчатки, с биссектрисой проведенной от вершины треугольника через точку максимальной высоты отслойки РПЭ и боковыми сторонами, являющимися касательными к боковым сторонам отслойки РПЭ ($p=0,004$).

Для васкуляризированной серозной ОРПЭ характерно: наличие ИРЖ ($p=0,002$), проминенция верхушки ОРПЭ ($p=0,009$), толщина РПЭ на вершине ОРПЭ больше, чем в основании ($p=0,006$), гиперрефлективный слой под РПЭ ($p<0,005$), увеличение гиперрефлективности фоторецепторов на верхушке РПЭ по отношению к основанию ($p=0,009$).

Следовательно, выявленные критерии позволяют выбрать адекватную тактику лечения пациентов с серозной ОРПЭ при ВМД в зависимости от выявленной формы – васкуляризированной или аваскулярной.

ВЫВОДЫ

1. Впервые на достаточном клиническом материале (81 человек), разработан и обоснован современный подход к дифференциальной диагностике васкуляризированных и аваскулярных отслоек ретинального пигментного эпителия.

2. Серозная аваскулярная отслойка ретинального пигментного эпителия при возрастной макулярной дегенерации отличается наибольшей высотой ($p=0,002$) и шириной ($p=0,006$) по отношению к друзеноидной отслойке ретинального пигментного эпителия, характеризуется большей высотой ($p=0,001$) и шириной

($p=0,001$) по отношению к отслойке ретинального пигментного эпителия при центральной серозной хориоретинопатии, не изменяется на протяжении года.

3. Аваскулярные отслойки ретинального пигментного эпителия при центральной серозной хориоретинопатии характеризуются наименьшими размерами – как по высоте, так и по ширине (по отношению к друзеноидной отслойке ретинального пигментного эпителия $p=0,005$ и $p=0,007$, соответственно; к серозной отслойке ретинального пигментного эпителия $p=0,001$ и $p=0,001$), и наибольшей толщиной хориоидеи ($p=0,02$), и большей максимально скорректированной остротой зрения ($p=0,02$) по отношению к серозной отслойке ретинального пигментного эпителия при возрастной макулярной дегенерации.

4. Васкуляризованная отслойка ретинального пигментного эпителия при полиповидной хориоидальной васкулопатии характеризуется развитием большей отслойки ретинального пигментного эпителия по отношению к хориоидальной неоваскуляризации II типа (как по высоте $p=0,001$, так и по ширине $p<0,05$) и к ретинальной ангиоматозной пролиферации (по высоте $p=0,04$ и по ширине $p=0,005$), и большей толщиной хориоидеи по отношению ко всем другим отслойкам ретинального пигментного эпителия ($p\leq 0,05$).

5. Терапия в режиме 2q8 (1 раз в 8 недель после трех загрузочных инъекций) является эффективной для лечения пациентов с хориоидальной неоваскуляризацией I типа и II типа, и является недостаточной для лечения пациентов с полиповидной хориоидальной васкулопатией и ретинальной ангиоматозной пролиферацией.

6. Аваскулярные серозные отслойки ретинального пигментного эпителия при возрастной макулярной дегенерации характеризуются наличием отслойки нейроэпителия у верхушки отслойки ретинального пигментного эпителия ($p=0,002$), отслойки нейроэпителия, находящейся в пределах треугольника с

вершиной на уровне внутренней пограничной мембраны сетчатки, с биссектрисой проведенной от вершины треугольника через точку максимальной высоты отслойки ретинального пигментного эпителия и боковыми сторонами, являющимися касательными к боковым сторонам отслойки ретинального пигментного эпителия ($p=0,004$).

7. Для васкуляризированной серозной отслойки ретинального пигментного эпителия характерно наличие интратетинальной жидкости ($p=0,002$), проминенции верхушки отслойки ретинального пигментного эпителия ($p=0,009$), увеличение толщины пигментного эпителия на вершине отслойки ретинального пигментного эпителия по сравнению с толщиной пигментного эпителия у основания ($p=0,006$), гиперрефлективного (двойного) слоя под ретинальным пигментным эпителием ($p<0,005$), увеличение гиперрефлективности фоторецепторов на верхушке отслойки ретинального пигментного эпителия по отношению к фоторецепторам, находящимся у основания ($p=0,009$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Современный алгоритм диагностики пациентов с ОРПЭ различной этиологии должен включать ОКТ, ОКТ-А, ИЗАГ.
2. Апробированный алгоритм обеспечивает возможность уточнения диагноза, определения формы ОРПЭ и оценки их степени влияния на зрительную функцию и прогнозирования остроты зрения.
3. Для пациентов с ХНВ I типа и ХНВ II типа показан режим введения анти-VEGF препарата один раз каждые два месяца после трех ежемесячных загрузочных инъекций с проведением ОКТ, ОКТ-А.
4. Пациенты с ПХВ и РАП требуют персонализированного подхода (контроль активности ХНВ при помощи ОКТ-А, ИЗАГ):

а) при наличии активности заболевания ежемесячное введение анти-VEGF препарата;

б) при отсутствии активности заболевания увеличение интервала на 4 недели.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Будзинская М.В., Плюхова А.А., Афанасьева М.А., Новиков И.А. Изменение объема и высоты отслойки ретинального пигментного эпителия на фоне anti-VEGF терапии. **Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова 2019; 14, №3, приложение: 63-65.**

2. Афанасьева М.А., Будзинская М.В., Плюхова А.А. Современные представления о пахихориоидальных заболеваниях. **Вестник офтальмологии, 2019;135(5): 293-298.**

3. Будзинская М.В., Плюхова А.А., Афанасьева М.А. Риск развития разрывов ретинального пигментного эпителия на фоне анти-VEGF терапии у пациентов с экссудативной формой возрастной макулярной дегенерации. Точка зрения. Восток-Запад, 2019;2:88-90.

4. Афанасьева М.А., Андреева И.В. Эффективность анти-VEGF терапии у пациентов с отслойкой ретинального пигментного эпителия. Точка зрения. Восток-Запад, 2019;2:32-34.

5. Афанасьева М.А., Плюхова А.А., Будзинская М.В., Андреева И.В. Зависимость толщины хориоидеи от типа возрастной макулярной дегенерации. В кн.: XII Российский общенациональный офтальмологический форум. Сборник научных трудов. М.; 2019; 1: 22-27.

6. Афанасьева М.А., Плюхова А.А., Будзинская М.В., Кузнецов А.В. Сравнительный анализ измерения максимальной корригируемой остроты зрения по шкале ETDRS и таблице Сивцева у пациентов с экссудативной формой возрастной макулярной дегенерации. В кн.: XII Российский общенациональный офтальмологический форум. Сборник научных трудов. М.; 2019; 1: 28-33.

7. Плюхова А.А., Афанасьева М.А. Функциональные показатели больных с центральной серозной хориоретинопатией, осложненной хориоидальной неоваскуляризацией на фоне антиангиогенной терапии. Точка зрения. Восток-Запад, 2020;2:40-42.

8. Будзинская М.В., Плюхова А.А., Афанасьева М.А. Изучение локализации хориоидальной неоваскуляризации (ХНВ) у пациентов с возрастной макулярной дегенерацией (ВМД). Современные технологии в офтальмологии. 2020;1(32):294-297.

9. Будзинская М.В., Плюхова А.А., Афанасьева М.А. Мультиמודальная визуализация аваскулярных отслоек ретинального пигментного эпителия. Современные технологии в офтальмологии. 2020;4(35):87-88.

10. Шеланкова А.В., Будзинская М.В., Андреева И.В., Афанасьева М.А. Реальная клиническая практика применения антиангиогенной терапии у пациентов с возрастной макулярной дегенерацией. Ретроспективный анализ функциональных результатов. **Вестник офтальмологии. 2020;136(4):207–213.**

11. Шеланкова А.В., Афанасьева М.А., Плюхова А.А. Анализ применения антиангиогенной терапии у пациентов с ретинальной ангиоматозной пролиферацией. Современные технологии в офтальмологии. 2021;3(38):355-359.

12. Афанасьева М.А., Плюхова А.А., Шеланкова А.В. Подходы к антиангиогенной терапии при аневризматической неоваскуляризации первого типа. Современные технологии в офтальмологии. 2021;3(38):296-300.

13. Будзинская М.В., Шеланкова А.В., Андреева И.В., Плюхова А.А., Афанасьева М.А. Антиангиогенная терапия при I и II подтипах макулярной неоваскуляризации при возрастной макулярной дегенерации. **Вестник офтальмологии. 2021;137(5):7-13.**

Список изобретений по теме диссертации:

1. Будзинская М.В., Плюхова А.А., Афанасьева М.А., Новиков И.А.. Способ дифференциальной диагностики аваскулярных и васкулярных отслоек ретинального пигментного эпителия (РПЭ) у пациентов с возрастной макулярной дегенерацией // Патент РФ №2763639 от 30.12.2021 Бюл. №1

Список сокращений

ВМД	возрастная макулярная дегенерация
ИВВ	интравитреальное введение
ИЗАГ	индоцианин-зелёная ангиография
ИРЖ	интратретинальная жидкость
МКОЗ	максимально скорректированная острота зрения
ОКТ	оптическая когерентная томография
ОКТ-А	оптическая когерентная томография в режиме «ангиографии»
ОРПЭ	отслойка ретинального пигментного эпителия
ПХВ	полипоидная хориоидальная васкулопатия
РАП	ретинальная ангиоматозная пролиферация
РПЭ	ретинальный пигментный эпителий
ЦСХР	центральная серозная хориоидеопатия
VEGF	фактор роста эндотелия сосудов