

На правах рукописи

Жабина Ольга Анатольевна

**ВЛИЯНИЕ АКСИАЛЬНОЙ ДЛИННЫ ГЛАЗА НА СОСТОЯНИЕ
ЦЕНТРАЛЬНОЙ ЗОНЫ ГЛАЗНОГО ДНА**

14.01.07 — глазные болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2017

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

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Будзинская Мария Викторовна

Официальные оппоненты:

Лоскутов Игорь Анатольевич, доктор медицинских наук, Научный клинический центр ОАО «Российские железные дороги», заведующий офтальмологическим отделением.

Эскина Эрика Наумовна, доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Институт повышения квалификации Федерального медико-биологического агентства», профессор кафедры офтальмологии.

Ведущая организация: Федеральное государственное автономное учреждение «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения РФ.

Защита диссертации состоится «13» февраля 2017 г. В 14-00 на заседании диссертационного совета Д 001.040.01 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 « » _____ 2016г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук

Иванов М.Н.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы и степень её разработанности

В современном мире значительно увеличились темпы роста миопии независимо от стран и популяций. За последние 30 лет в США заболеваемость повысилась с 25 до 41% [Vitale S., 2009], а в азиатских странах до 70-90% [Lin L.L., 1999, Saw S.M., 1996].

Большинство исследователей признают, что миопия становится социально-значимой проблемой [Иодмина Е.Н., 2014, Тарутта Е.П., 2014]. В случае развития хориоидальной неоваскуляризации (ХНВ) прогноз по зрению неутешителен. Так, при 10-летнем наблюдении пациентов с миопией осложненной ХНВ острота зрения в 96,3% случаев снижается до 0,01 [Аветисов Э.С., 2009, Yoshida T., 2003].

В настоящее время единой классификации миопической макулопатии не существует [Grossniklaus H.E., 1992, Gass J.D.M., 1997, Steidl S.M., 1997, Rabb M.F., 1981, Noble K.G., 1982, Avila M.P., 1984]. Некоторые классификации, по аналогии с возрастной макулярной дегенерацией (ВМД), подразумевают сухую и влажную формы в зависимости от наличия ХНВ [Водовозов А.М., 1973, Wang N.K., 2012]. Согласно классификации, предложенной Т. Токото, выделяют паркетное глазное дно, диффузную хориоретинальную атрофию, очаговую хориоретинальную атрофию, лаковые трещины, ХНВ [Токото Т., 1998, 1988], однако ни одна из классификаций не учитывает состояние витреоретинальной поверхности.

При миопии высокой степени и увеличении аксиальной длинны глаза больше 27 мм, происходит формирование дефектов в мембране Бруха, что приводит к потере клеток ретинального пигментного эпителия (РПЭ) и хориокапилляров. В дальнейшем прогрессирующая атрофия хориокапилляров вызывает заметное разрежение фоторецепторного слоя [Jonas J.V., 2016 и Ohno-Matsui K., 2013]. Несмотря на большое количество работ, исследований, посвященных изучению РПЭ, немного [Эскина Э.Н.,

2014, 2015 Тарута Е.П., 2010], а работы по анализу аутофлуоресцентной картины глазного дна при миопии единичны.

Подходы к лечению миопической ХНВ и лечению экссудативной ВМД сходны [Лоскутов И.А., 2014, 2015]. Наиболее современным и распространенным методом лечения миопической ХНВ является интравитреальное введение (ИВВ) ранибизумаба [Бойко Э.В., 2013].

В международном мультицентровом исследовании REPAIR показана высокая эффективность ИВВ ранибизумаба при миопической ХНВ. За 6 месяцев средняя острота зрения увеличилась на 12,2 буквы EDTRS. Пациенты получали в среднем 1,9 инъекции [Tufail A., 2013]. Несмотря на проведенное исследование, поиск причин, влияющих на терапевтическую эффективность антиангиогенной терапии при осложненной миопии, не окончен.

Здравоохранение, социальные службы и страховые компании сегодня проявляют повышенный интерес к проблеме профилактики прогрессирования и лечению миопической макулопатии [Тарутта Е.П., 2014]. Для разработки адекватных профилактических программ необходимо понимание причинно-следственных связей, обуславливающих данный процесс [Аветисов Э.С., 2000, Тарутта Е.П., 2004, 2006]. На сегодняшний день накоплен большой клинический опыт по изучению различных форм миопической макулопатии. Однако остаются вопросы по причинам прогрессирования заболевания, сочетанию различных форм или стадий макулопатии. В связи с развитием новых технологий появилась возможность прижизненного, детального изучения как РПЭ, так и сосудистой оболочки миопического глаза [Эскина Э.Н. 2014,2015 Тарута Е.П., 2010]. С увеличением количества проводимых интравитреальных инъекций повышается количество осложнений. Таким образом, требуется систематизировать подход к отбору пациентов, проведению инъекций и ведению пациентов после терапии.

Цель.

Изучить влияние аксиальной длинны глаза на состояние центральной зоны глазного дна.

Задачи.

1. Провести сравнительный анализ клинической картины и степени выраженности изменений витреоретинального и ретинохориоидального профиля центральной зоны глазного дна у пациентов с миопической рефракцией на основе современных комплексных методик.
2. Верифицировать особенности сосудистой оболочки глаза и наружных слоев сетчатки по данным оптической когерентной томографии (ОКТ) у пациентов с миопией.
3. Провести анализ изменений РПЭ в перипапиллярной и макулярной зонах по данным аутофлюоресцентного анализа у пациентов с миопией.
4. Установить роль основных клинических факторов, влияющих на эффективность ИВВ ранибизумаба у пациентов с ХНВ, развившейся на фоне осложненной миопии.

Научная новизна

Впервые на большом количестве клинического материала с использованием высокотехнологичных методов обследования описаны изменения как витреоретинального, так и ретинохориоидального профиля и состояние линии сочленения наружных/внутренних сегментов фоторецепторов у пациентов с миопической рефракцией в зависимости от осевого размера глаза.

Впервые установлены особенности аутофлюоресценции перипапиллярной и макулярной зон у пациентов с миопией и описаны основные паттерны FAF при миопии.

Впервые выявлены клинические индикаторы, такие как площадь зон гипоаутофлюоресценции, исходная острота зрения и срок проведения ИВВ, влияющие на эффективность ИВВ ранибизумаба у пациентов с ХНВ, развившейся на фоне осложненной миопии.

Теоретическая и практическая значимость работы

Выделен симптомокомплекс изменений макулярной зоны у пациентов с миопической рефракцией. При увеличении аксиальной длины глаза повышается степень поражения РПЭ и хориоидеи. Диффузная хориоретинальная атрофия занимает первое место (43,9%) среди обследованных пациентов с ПЗО более 26 мм, а на втором месте (24,4%) стоит очаговая атрофия. Увеличение ПЗО более 26 мм можно отнести к факторам риска развития выраженных патологических изменений приводящих к потере РПЭ и хориокапилляров.

Методология и методы диссертационного исследования

Методологической основой диссертации явилось применение комплекса методов научного познания. Работа выполнена в дизайне проспективного открытого сравнительного исследования с использованием клинических, аналитических и статистических методов.

Положения, выносимые на защиту:

Основными факторами, влияющими на остроту зрения после ИВВ ранибизумаба при ХНВ у пациентов с миопией, являются: площадь перипапиллярной и макулярной зон FAF аутофлуоресценции, исходная острота зрения и срок проведения ИВВ не позднее чем через 6 месяцев от начала клинических проявлений.

Выявлена «магистрализация» хориоидального кровотока у пациентов с миопией при аксиальной длине глаза более 26мм.

При анализе перипапиллярной зоны глазного дна у пациентов с миопией нами были выявлены следующие FAF-паттерны:

1. Перипапиллярные гипоаутофлуоресцентные полосы.
2. Перипапиллярная гипоаутофлуоресценция (соответствует атрофии РПЭ):
 - с краевой, фокальной гиперфлуоресценцией;
 - без гиперфлуоресценции.

При анализе макулярной зоны глазного дна были выделены FAF-паттерны:

1. Макулярная крапчатая гиперавтофлюоресценция.
2. Макулярная крапчатая гипоавтофлюоресценция.
3. Макулярная очаговая гипоавтофлюоресценция (соответствует атрофии РПЭ):
 - с краевой, линейной гиперавтофлюоресценцией;
 - без гиперавтофлюоресценции.

Степень достоверности и апробация результатов

Степень достоверности результатов исследования определяется достаточным и репрезентативным объемом выборок, использованием современных методов исследования и подтверждена в процессе статистической обработки материала. Анализ результатов исследования и статистическая обработка выполнены с применением современных методов сбора и обработки научных данных в программе IBM SPSS Statistics 23. Научные положения и выводы, сформулированные в диссертации, аргументированы и логически вытекают из системного анализа результатов клинических исследований.

Основные положения диссертации доложены: на конференции EURETINA 2013 (Hamburg, Germany 2013), научно-практической конференции по офтальмохирургии с международным участием «Восток-Запад» (Уфа, Россия 2013), IX Всероссийской научной конференции молодых ученых. «Актуальные вопросы офтальмологии» (Москва, Россия, 2014), VI на Всероссийском семинаре - «круглый стол» «Макула – 2014» (Ростов-на-Дону, Россия, 2014), XXI Международном офтальмологическом конгрессе «Белые ночи» (Санкт-Петербург, Россия, 2015), научно-практической конференции по офтальмохирургии с международным участием «Восток-Запад» (Уфа, Россия, 2016).

Личный вклад автора в проведенное исследование:

Личный вклад автора состоит в непосредственном участии в планировании и проведении данного исследования, апробации результатов, подготовке публикаций и докладов по теме работы. Вся обработка и интерпретация полученных результатов выполнены лично автором.

Внедрение результатов работы:

результаты работы внедрены в клиническую практику ФГБНУ «НИИГБ».

Публикации

По теме диссертации опубликовано 11 печатных работ, из них 2 в журналах, входящих в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, определенных Высшей аттестационной комиссией.

Структура и объем диссертационной работы

Диссертация изложена на 108 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, собственных исследований, изложенных в 4 главах, заключения, выводов, списка литературы, включающего 175 источников (32 отечественных и 143 зарубежных автора). Диссертация иллюстрирована 34 таблицами и 45 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Всего исследование включало 157 человек (226 глаз) старше 18 лет с размером переднезадней оси глаза (ПЗО) более 24 мм (мужчин 35, женщин 98).

Критерии включения в основную группу:

- наличие миопии, с размером ПЗО более 24 мм;
- возраст пациентов старше 18 лет.

Критерии включения в группу контроля:

- пациенты с ПЗО менее 24 мм;
- возраст пациентов старше 18 лет.

Критерии исключения:

- неспособность соблюдать требования исследования и проходить процедуры исследования;
- любой тип прогрессирующего, тяжёлого или нестабильного заболевания;
- наличие в анамнезе злокачественных заболеваний любых систем органов;
- наличие инсульта в анамнезе;
- наличие субретинальной неоваскулярной мембраны (СНМ), вызванной причинами, не связанными с осложненной миопией (ОМ);
- наличие сухой или экссудативной формы ВМД;
- невозможность получения фотографий глазного дна, изображений ОКТ и флюоресцентных ангиограмм должного качества для проведения анализа;
- наличие некомпенсированной глаукомы;
- интраокулярные хирургические вмешательства на исследуемом глазу за последние 3 месяца;
- витреоретинальные операции на исследуемом глазу в анамнезе;
- любые глазные заболевания, кроме ОМ, которые могут повлиять на изменение остроты зрения.

Офтальмологические методы обследования включали в себя визометрию, рефрактометрию, тонометрию, биомикроскопию, офтальмоскопию в условиях максимального мидриаза. Флюоресцентную ангиографию глазного дна (ФАГД) проводили стандартным методом с помощью фундус-камеры FF450 plus (ФФ450 плюс, «Карл Цейс», Германия) и Heidelberg Retinal Angiograph 2 (Германия) (д.м.н. М.В. Будзинская, н.с. И.В. Щеголева). ОКТ выполняли всем пациентам, используя томограф Spectralis OCT «Heidelberg Engineering» (Германия) (д.м.н. Будзинская М.В. н.с. И.В. Щеголева, к.м.н. А.А. Плюхова). Изучали витреомакулярный профиль, анатомо-топографическое соотношение слоев сетчатки и толщину сетчатки в макулярной зоне, толщину и структуру

хориоидеи; анализировали изображения глазного дна, полученные методом аутофлюоресценции. Для обоснования необходимости проведения анти-VEGF-терапии оценивали наличие хориоидальной неоваскуляризации и её характер, опираясь на данные ФАГД, ОКТ и характер офтальмоскопической картины глазного дна.

Биометрию выполняли с помощью ультразвуковой системы OcuScan RxP Measuring System «Alkon» (США) с А-датчиком 10МГц. Результат оценивали на основании 10 измерений.

Метод расчета толщины хориоидеи

Измерение проводили в 2 срезах, 14 точках, 2 из которых приходились на субфовеолярную область (место пересечения срезов), средний результат измерения принимали за среднюю толщину хориоидеи, среднее от измерений в субфовеолярной области – за толщину хориоидеи в субфовеолярной области. Также вычисляли интегральные показатели отражающие соотношение толщины хориоидеи и толщины слоя РПЭ, расстояния до зоны сочленения внутренних и наружных сегментов фоторецепторов, расстояния до наружной пограничной мембраны.

Метод оценки аутофлюоресценции глазного дна

Для оценки состояния РПЭ, выявления зон атрофии РПЭ в макулярной области и перипапиллярной атрофии были использованы аутофлюоресцентные изображения, полученные с помощью лазера BluePeak (BAF). Снимки обрабатывали с помощью программного обеспечения RegionFinder версии 2.4. Каждый элемент полученного изображения (пиксель) имеет определенную интенсивность сигнала аутофлюоресценции глазного дна (FAF). Это значение уменьшается в случае атрофии из-за потери РПЭ.

Площадь областей гипоаутофлюоресценции измеряли в межаркадном пространстве и перипапиллярно.

Метод проведения антиангиогенной терапии

В рамках исследования пациентам эндовитреально вводили препарат «Ранибизумаб» (Луцентис) в дозе 0,5 мг (0,05 мл) в режиме «по потребности», т. е. при признаках активности неоваскуляризации.

Международное непатентованное название: ранибизумаб.
Регистрационный номер: ЛСР-004567/08, 16.06.08.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ клинической картины пациентов с миопической макулопатией

При отсутствии единой классификации, на основании литературных данных были выделены следующие разновидности патологических изменений глазного дна при миопии:

1. Паркетное глазное дно (перераспределение пигмента с лакунарными областями диспигментации) – выявлено у 24,69% обследованных.
2. Лаковые трещины (линейные и звездчатые) – 12,1% обследованных.
3. Диффузная хориоретинальная атрофия (множественные точечные очаги атрофии РПЭ) – 35,4% обследованных.
4. Очаговая хориоретинальная атрофия – 20,4% обследованных.
5. Хориоидальная неоваскуляризация
 - активная
 - неактивная (субретинальный фиброз)
 - атрофическая стадия миопической ХНВ.

Также учитывалось наличие или отсутствие миопического, макулярного тракционного синдрома.

Все патологические изменения можно разделить в зависимости от патогенеза их развития: изменение в РПЭ и хориокапиллярном слое (пункты 1-4), рост новообразованных сосудов (пункт 5), а также нарушение витрео-ретиального взаимодействия, лежащее в основе макулярного тракционного синдрома.

Фактором риска в патогенезе развития патологических изменений, приводящих к поражению РПЭ и хориокапилляров, по данным наблюдений, можно отнести увеличение размера аксиальной длины глаза.

При больших размерах ПЗО наиболее часто встречается и большая выраженность миопических изменений.

Хориоидальная неоваскуляризация может встречаться при различных видах миопической макулопатии, но среди наших пациентов наиболее часто (47,8%) она встречалась при диффузной атрофии и наиболее редко (10%) у пациентов с паркетным глазным дном.

Аналогичные результаты наблюдались и при анализе состояния фоторецепторного слоя по данным ОКТ. Деструкция фоторецепторного слоя наблюдалась в 55,5% случаев у пациентов с диффузной атрофией и только в 5,5% случаев у пациентов с паркетным глазным дном.

При анализе распределения остальных морфометрических показателей сетчатки у пациентов с различными типами миопической макулопатии наиболее выражено и достоверно ($p < 0,05$) было уменьшение толщины хориоидеи и увеличение зон гипеоутофлюоресценции. (таб. 1).

Отмеченные изменения косвенно свидетельствуют о перерастяжении сосудистой оболочки, что в свою очередь ведет к нарушению трофики и ишемизации РПЭ и наружных слоёв сетчатки, в том числе фоторецепторного слоя. Таким образом увеличение размеров ПЗО, с одной стороны, отражает степень миопии, а с другой – влияет на толщину хориоидеи и сохранность фоторецепторного слоя.

Толщина сетчатки в фовеолярной зоне колебалась в широком диапазоне, и отсутствовала её четкая зависимость от размеров ПЗО, что не позволяет расценивать этот показатель в качестве критерия изменения сетчатки при миопии. Более информативна визуальная оценка ОКТ-среза.

При оценке витреоретинального профиля у пациентов с миопической макулопатией наблюдались проявления миопического

тракционного синдрома: в 26% случаев встречался эпиретинальный фиброз и в 24,4 % – эпиретинальный фиброз в сочетании с ретиношизисом.

Таблица 1

Средние значения ПЗО, возраста и морфометрических показателей при различных типах миопической макулопатии ($M \pm \sigma$)

Тип миопической макулопатии	ПЗО, мм	Возраст, годы	Средняя толщина хориоидеи, мкм	Субфовеолярная толщина хориоидеи, мкм	Толщина сетчатки в центральной зоне, мкм	Макулярный объем, мкм ³	Площадь гипофлуоресцентного очага в макулярной зоне, мкм ²	Площадь гипофлуоресцентного очага в перипапиллярной зоне, мкм ²	Общая площадь зоны гипофлуоресценции, мкм ²
Паркетное глазное дно	25,86 ±1,61	35,45 ±17,29	237,3 ±75,4	241,2 ±76,1	286,77 ±46,49	8,64 ±0,38	0,794 ±1,269	4,506 ±5,462	5,299 ±6,311
Лаковые трещины	28,45 ±2,06	25,97 ±16,24	98,8 ±58,3	97,8 ±63,4	292,38 ±61,56	8,27 ±0,96	2,087 ±2,955	9,552 ±7,471	11,713 ±7,933
Диффузная хориоретинальная атрофия	28,19 ±1,87	62,29 ±12,20	84,3 ±48,3	88,1 ±54,8	336,74 ±118,41	8,53 ±3,65	4,230 ±5,081	11,804 ±8,303	16,034 ±10,295
Очаговая хориоретинальная атрофия	27,86 ±1,58	60,38 ±10,47	81,6 ±51,9	86,4 ±59,4	371,89 ±188,24	8,59 ±3,14	7,275 ±7,703	14,834 ±11,071	22,110 ±14,042
Отсутствие патологических изменений	24,15 ±1,11	27,25 ±3,49	334,3 ±40,2	334,6 ±63,4	271,88 ±120,21	8,77 ±0,29	0,466 ±0,975	3,439 ±0,933	3,906 ±1,275

Примечание:

$M \pm \sigma$, где M – среднее значение, а σ – стандартное отклонение от среднего.

Чаще всего миопический тракционный синдром встречается при диффузной атрофии РПЭ и хориокапилляров (52,6%) и очаговой атрофии (33,3%).

Сквозной и ламиллярный макулярные разрывы чаще регистрировались при сочетании эпиретинальной мембраны и миопического макулярного ретиношизиса (66,7 и 75,0 % соответственно)

Анализ изменений сосудистой оболочки глаза и наружных слоев сетчатки по данным оптической когерентной томографии у пациентов с миопией

Был проведен морфометрический анализ наружных слоев сетчатки, РПЭ и хориоидеи как у всех пациентов с миопией, так и в зависимости от

размера ПЗО. У миопов наблюдались выраженные колебания исследуемых величин между максимальными и минимальными значениями, что не характерно для группы контроля с эмметропией.

Таблица 2

Морфометрические показатели наружных слоев сетчатки, ретинального пигментного эпителия и хориоидеи у пациентов с миопией (ПЗО более 24 мм)

Морфометрический показатель	Среднее	Средне.кв. отклонение	Максимальное значение	Минимальное значение
Средняя толщина хориоидеи (мкм)	102,77	69,80	366,00	18,50
Субфовеальная толщина хориоидеи (мкм)	174,02	107,51	509,00	14,00
РПЭ (мкм)	33,34	9,39	86	15
РНВСФ (мкм)	71,57	15,07	121,00	40,00
РНПМ(мкм)	99,07	23,485	322,00	52,00
Отношение РПЭ к субфовеолярной толщине хориоидеи	4,30	2,79	20,20	0,48
РНВСФ к субфовеолярной толщине хориоидеи	2,01	1,27	6,36	0,22
Отношение РНПМ к субфовеолярной толщине хориоидеи	1,48	0,96	4,76	0,14
Примечание. РНВСФ – Расстояние от наружной границы ретинального пигментного эпителия до сочленения внутреннего и наружного сегментов фоторецепторов РНПМ– Расстояние от наружной границы ретинального пигментного эпителия до наружной пограничной мембраны РПЭ – толщина слоя ретинального пигментного эпителия				

При визуальной оценке ОКТ-срезов у эмметропов в хориоидее хорошо визуализируются как большие хориоидальные сосуды с гипорефлективным центром и гиперрефлективной стенкой, так и комплекс РПЭ и хориокапилляры. Хориоидальные сосуды равномерно расположены относительно всей занимаемой площади.

У пациентов в группе с ПЗО 24-26 мм видно не только уменьшение толщины хориоидеи, но и увеличение процентного отношения больших хориоидальных сосудов по сравнению с сосудами меньшего диаметра.

В группе с ПЗО более 26 мм отмечается преобладание единичных, крупных, хориоидальных сосудов.

Были выявлены статистически значимые различия между показателями средней и субфовеолярной толщины хориоидеи во всех исследуемых группах.

Статистически значимые различия ($p < 0,05$) значений толщины комплекса РПЭ и хориокапилляров, расстояния между наружной стороной слоя РПЭ и границей между наружным и внутренним сегментом фоторецепторов – РНВСФ (в этой гипорефлективной зоне располагаются наружные сегменты фоторецепторов) и расстояния между наружной стороной слоя РПЭ и наружной пограничной мембраной – РНПМ (в этой зоне располагаются как наружные, так и внутренние сегменты фоторецепторов) были отмечены только в группе с ПЗО более 26 мкм (рис. 1-3).

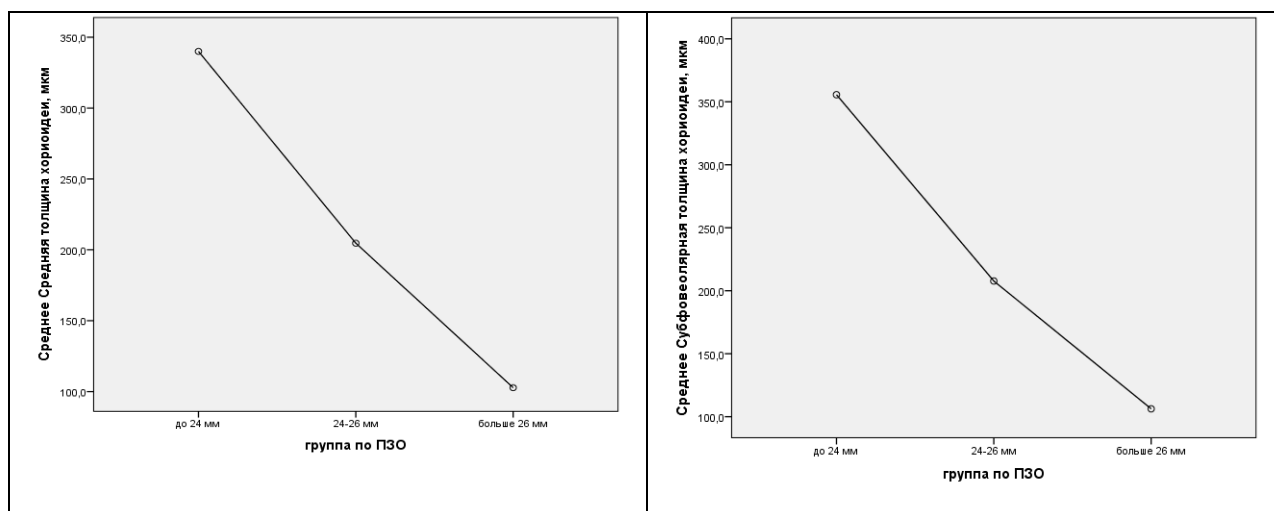


Рис. 1. Графическое отображение зависимости размеров средней и субфовеолярной толщины хориоидеи от размеров ПЗО ($p < 0,05$).

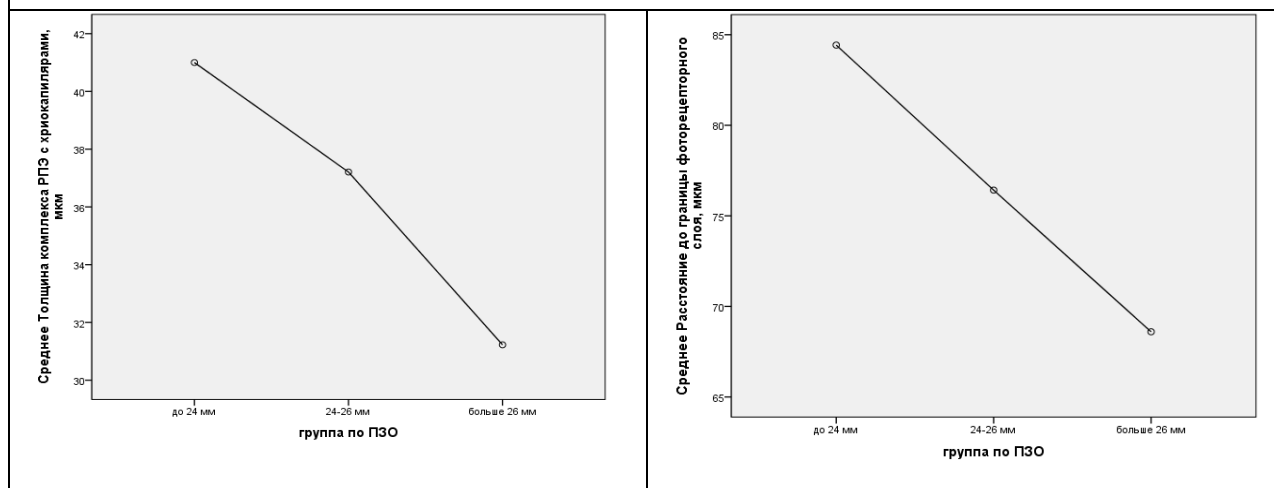


Рис. 2. Графическое отображение зависимости средних размеров толщины РПЭ и РНВСФ от размеров ПЗО ($p < 0,05$).

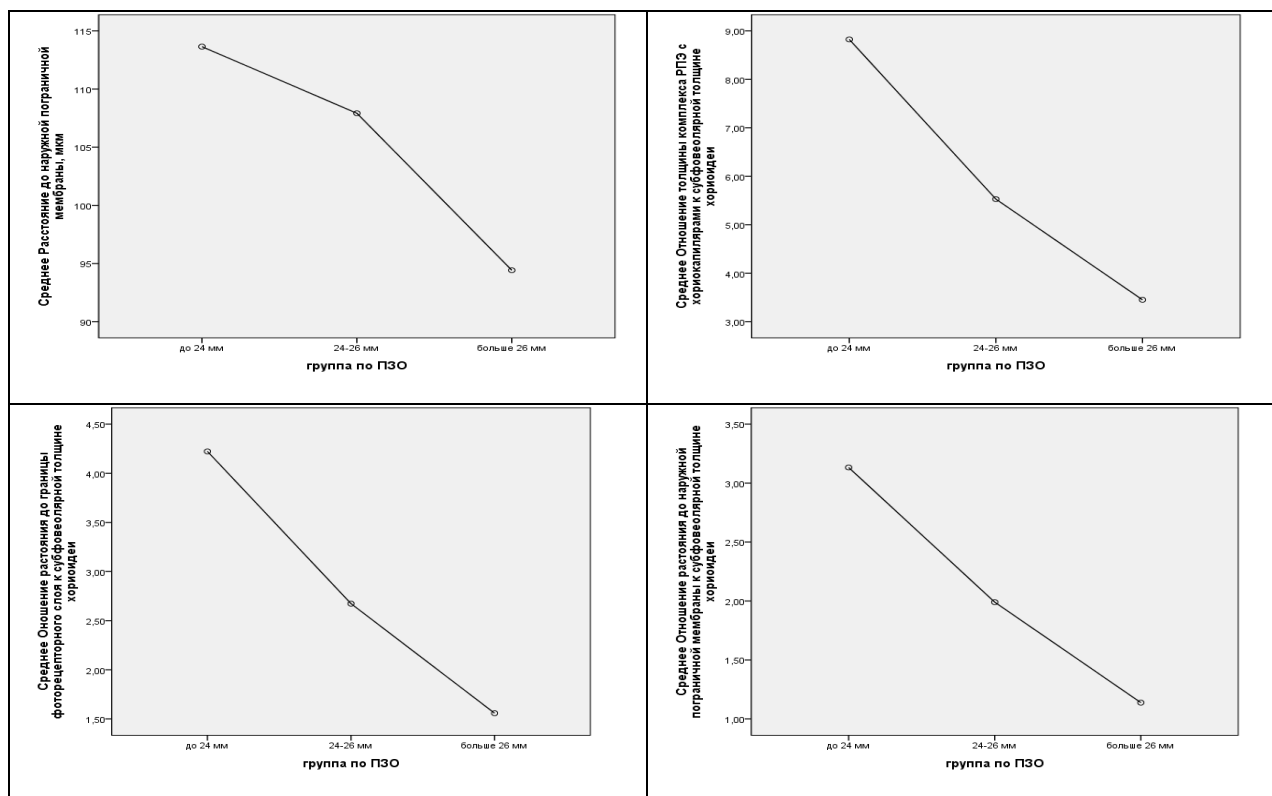


Рис. 3. Графическое отображение зависимости размеров РНПМ и интегральных показателей от размеров ПЗО ($p < 0,05$).

В работе выявлена выраженная отрицательная связь ПЗО не только с общей толщиной хориоидеи ($r = -0,688$, $p = 0,000$) и толщиной хориоидеи в фовеальной зоне ($r = -0,665$, $p = 0,000$), но и с толщиной комплекса ретинального пигментного эпителия с мембраной Бруха и хориокапиллярами ($r = -0,416$, $p = 0,000$), что говорит о «магистрализации» кровотока у пациентов с миопией.

Анализ изменений ретинального пигментного эпителия по данным аутофлуоресцентного анализа у пациентов с миопией

Аутофлуоресцентный анализ FAF дает возможность более четкой оценки состояния РПЭ (наличие/отсутствие альтерации и атрофии, а также определение площади данных показателей). Оценка только офтальмоскопической картины глазного дна может привести к ложному заключению о наличии атрофии РПЭ. Возможна и обратная ситуация, когда при отсутствии офтальмоскопических проявлений на аутофлуоресцентном

изображении выявляются очаги с пониженной интенсивностью сигнала, что может соответствовать зонам альтерации РПЭ.

При анализе перипапиллярной зоны глазного дна у пациентов с миопией, нами были выявлены следующие FAF–паттерны:

1. Перипапиллярные гипоаутофлюоресцентные полосы.
2. Перипапиллярная гипоаутофлюоресценция (соответствует атрофии РПЭ):
 - с краевой, фокальной гипераутофлюоресценцией;
 - без гипераутофлюоресценции.

При анализе макулярной зоны глазного дна были выделены FAF–паттерны:

1. Макулярная крапчатая гипераутофлюоресценция.
2. Макулярная крапчатая гипоаутофлюоресценция.
3. Макулярная очаговая гипоаутофлюоресценция (соответствует атрофии РПЭ):
 - с краевой, линейной гипераутофлюоресценцией
 - без гипераутофлюоресценции.

Учитывая полученные данные, показывающие уменьшение толщины РПЭ у пациентов с миопией, мы провели аутофлюоресцентный анализ в динамике (срок наблюдения 12 месяцев) как у всех пациентов с миопией, так и по подгруппам в зависимости от ПЗО (табл. 3)

Таблица 3

Сравнение средних показателей площади очагов гипоаутофлюоресценции в 1-й месяц и через 12 месяцев после начала исследования у пациентов с ПЗО менее 24 мм, с ПЗО 24-26 мм и с ПЗО более 26 мм

Сравнение показателей	ПЗО		
	Менее 24 мм	24-26 мм	Более 26 мм
Площадь гипофлюоресцентного очага в макулярной зоне и площадь гипофлюоресцентного очага в макулярной зоне через 12 месяцев, мкм ²	$t = -1,496$ $p = 0,159$	$t = -2,289$ $p = 0,026$	$t = -6,728$ $p < 0,0001$
Площадь гипофлюоресцентного очага в перипапиллярной зоне и площадь гипофлюоресцентного очага в перипапиллярной зоне через 12 месяцев, мкм ²	$t = -2,749$ $p = 0,017$	$t = -2,142$ $p = 0,036$	$t = -5,204$ $p < 0,001$
Общая площадь зоны гипофлюоресценции, и общая площадь зоны гипофлюоресценции через 12 месяцев, мкм ²	$t = -2,2421$ $p = 0,031$	$t = -2,819$ $p = 0,006$	$t = -6,190$ $p < 0,001$

Примечание.

t – значение t-критерия

p -достоверность различий между показателями групп

При проведении корреляционного анализа была выявлена прямая связь средней силы между площадями атрофии, размерами ПЗО ($r=0,469$, $p<0,001$) и возрастом ($r=0,414$, $p<0,001$). Таким образом, чем старше пациент и чем больше у него осевые размеры глаза, тем больше у него будет площадь как макулярной, так и перипапиллярной атрофии РПЭ и хориокапилляров.

Хориоидальная неоваскулярная мембрана у пациентов с осложненной миопией

На начальном этапе исследования был проведен анализ развития хориоидальной неоваскуляризации (ХНВ) у пациентов с миопией. При обследовании 240 человек с миопической рефракцией выявлено, что ХНВ чаще развивалась в группе пациентов с ПЗО более 26 мм. В группе с ПЗО менее 24 мм ХНВ не наблюдалась, в группе с ПЗО 24-26 мм ХНВ развивалась у 25,8 % пациентов, в группе с ПЗО более 26 мм – в 45,1% наблюдений.

На основании полученных данных была составлена таблица сопряженности. При использовании теста ХИ-квадрат выявлено наличие связи между размером ПЗО и возможностью развития ХНВ ($p<0,001$), а по Z-критерию выявлена значимость различий ($p<0,05$).

Все пациенты с ХНВ получали интравитреальные инъекции ранибизумаба в зависимости от активности процесса.

Для определения факторов, влияющих на результат лечения, был проведён анализ зависимости начальной (до лечения) и конечной (после лечения) остроты зрения от следующих показателей:

- размера ПЗО;
- возраст;
- толщины хориоидеи в субфовеолярной области;
- средней толщины хориоидеи;
- площади зоны FAF-гипофлюоресценции в макулярной области;
- площади зоны FAF-гипофлюоресценции в перипапиллярной области;

- общей площади зоны FAF-гипофлюоресценции.

С учётом равенства дисперсий была оценена значимость влияния ПЗО на стартовую и итоговую остроту зрения по t-критерию Стьюдента. Ни при первичной оценке, ни после лечения влияния ПЗО на остроту зрения после лечения не выявлено.

При оценке влияния возраста как количественного показателя на данные остроты зрения до и после лечения связи между этими параметрами на диаграмме рассеяния обнаружено не было.

Для более детального анализа проведена оценка влияния возраста на результаты лечения с учётом возрастных групп:

Группа 1 – пациенты моложе 30 лет.

Группа 2 – пациенты в возрасте 30-39 лет включительно.

Группа 3 – пациенты в возрасте 40-49 лет включительно.

Группа 4 – пациенты в возрасте 50-59 лет включительно.

Группа 5 – пациенты в возрасте 60-69 лет включительно.

Группа 6 – пациенты в возрасте 70-79 лет включительно.

Группа 7 – пациенты в возрасте 80 лет и старше.

При проведении дисперсионного анализа достоверного различия между исследуемыми группами не выявлено.

При анализе влияния толщины хориоидеи на остроту зрения как до, так и после лечения на диаграмме рассеяния связи между этими параметрами также не выявлено.

Для анализа зависимости показателей был использован коэффициент корреляции Спирмена (т.к. отсутствует нормальное распределение). Значимых корреляций остроты зрения с толщиной хориоидеи не выявлено.

При анализе влияния площадей зон гипоаутофлюоресценции на исходную остроту зрения и остроту зрения после лечения на диаграмме рассеяния между ними выявлена нелинейная связь.

При проведении корреляционного анализа был использован коэффициент корреляции r-Спирмена, выявлена связь между площадями

атрофии как макулярной, так и перипапиллярной области и остротой зрения до лечения, но в большей степени остроты зрения после лечения.

Выявлена прямая двусторонняя умеренная связь между стартовой и итоговой остротой зрения ($r=0,686$ $p<0,001$). Таким образом, чем выше острота зрения перед началом лечения, тем лучше будет функциональный результат.

Также был проведен анализ влияния сроков начала лечения на показатель остроты зрения после лечения.

Для достижения запустевания зоны ХНВ вне зависимости от сроков обращения потребовалось сопоставимое количество инъекций.

Наилучшая максимальная скорректированная острота зрения (МКОЗ) регистрировалась в случае раннего начала лечения (до 6 месяцев от появления признаков заболевания). Несмотря на положительную динамику при позднем обращении МКОЗ была наихудшей среди групп и не превышала $0,215\pm 0,188$. У 11 из 14 человек она не превышала 0,3, что являлось препятствием к чтению.

При анализе влияния количества потребованных инъекций на эффективность проводимой терапии была построена общая линейная модель с повторными измерениями (до и после лечения) с тремя группами на основании полученного числа инъекций. Результат показал, что есть влияние фактора повторных измерений, т.е. во всех трёх группах была положительная динамика по наблюдаемым параметрам ($p<0,001$). Связи с количеством полученных инъекций не выявлено.

Для оценки связи количества инъекций с увеличением зоны гипофлюоресценции были построены диаграммы рассеяния. При графическом отображении зависимости показателей наблюдается нелинейная связь. Но при проведении количественного анализа с использованием коэффициента корреляции Спирмана связи увеличения зон аутофлюоресценции с количеством полученных инъекций не выявлено. Таким образом, ИВВ ранибизумаба у пациентов с ХНВ на фоне миопии является безопасным методом и не влияет на прогрессирования атрофии РПЭ.

ВЫВОДЫ

1. На большом клиническом материале (157 человека (226 глаз) с миопической рефракцией) выявлено, что при увеличении ПЗО, повышается степень поражения РПЭ и хориоидеи. Так, при ПЗО 24-26 мм наиболее часто встречающейся патологией является паркетное глазное дно (54,8%), а диффузная хориоретинальная атрофия стоит на втором месте (21,0%). При ПЗО более 26 мм диффузная хориоретинальная атрофия занимает уже первое место (43,9%), а на втором месте (24,4%) стоит очаговая хориоретинальная атрофия. Как деструкция фоторецепторного слоя, так и развитие ХНВ чаще всего (42,7%) сочетались с развитием диффузной атрофии и реже всего (10,0%) с паркетным глазным дном.
2. Миопический тракционный синдром чаще всего сочетался с диффузной атрофией РПЭ и хориокапилляров. Сквозной и ламеллярный макулярные разрывы чаще регистрировались при сочетании эпиретинальной мембраны и миопического макулярного ретиношизиса.
3. Выявлена выраженная отрицательная корреляция ПЗО не только с общей толщиной хориоидеи ($r=-0,688$ $p<0,0001$) и толщиной хориоидеи в фовеолярной зоне ($r=-0,665$ $p<0,0001$), но и комплексом РПЭ с мембраной Бруха и хориокапиллярами ($r=-0,416$ $p=0,0001$), что говорит о «магистрализации» кровотока у пациентов с миопией при ПЗО более 26 мм.
4. Наибольшие значения площади атрофии РПЭ как перипапиллярной, так и макулярной областей наблюдались при больших значениях ПЗО (более 26мм). При проведении корреляционного анализа была выявлена прямая корреляция средней силы между площадями атрофии, размерами ПЗО ($r=0,589$, $p<0,0001$) и возрастом ($r=0,501$, $p<0,0001$).
5. Определены основные факторы, влияющие на остроту зрения после ИВВ ранибизумаба при ХНВ у пациентов с миопией: площадь перипапиллярной и макулярной зон FAF-гипоаутофлюоресценции,

исходная острота зрения и срок проведения ИВВ не позднее 6 месяцев от начала клинических проявлений. При анализе площадей гипоаутофлюоресценции выявлено, что ИВВ ранибизумаба пациентам с ХНВ на фоне миопии является безопасным и не влияет на прогрессирование атрофии РПЭ.

Практические рекомендации.

1. Ранняя диагностика миопической ХНВ и начало анти-VEGF-терапии в первые 6 месяцев клинических проявлений способствуют повышению эффективности лечения.
2. Применение препарата «Ранибизумаб» не приводит к ускорению прогрессирования атрофии РПЭ и может быть использовано безопасно у пациентов с миопической макулопатией, осложненной ХНВ.
3. Для оценки тяжести состояния пациентов с миопической макулопатией, а также динамики прогрессирования процесса наряду с ОКТ следует проводить аутофлюоресцентное исследование глазного дна в макулярной и перипапиллярной области.
4. Определение размера ПЗО и оценку толщины и структуры сосудистой оболочки на основании ОКТ следует также включать в план обследования пациентов с миопией. Повторять данные исследования при динамическом наблюдении не реже чем 1 раз в 12 месяцев.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Budzinskaya M.V., Gabina O.A., Chikun E.A., Gurova I.V., Sizova M.V. Ranibizumab in patients with complicated myopia. Pilot study. // EURETINA 2013.– 26-29 September 2013. – Hamburg , Germany. – P. 91.
2. Аветисов С.Э., Будзинская М.В., Жабина О.А., Андреева И.В., Плюхова А.А. Анализ эффективности ранибизумаба у пациентов с субретинальной неоваскулярной мембраной и миопией // VI Всероссийский семинар - "круглый стол" "Макула 2014" микролекции , тезисы докладов, стенограммы дискуссий. –2014. – С. 100-104.
3. Жабина О.А. ,Андреева И.В., Плюхова А.А., Кобзова М.В., Мусаева Г.М., Будзинская М.В. Анализ толщины сосудистой оболочки и слоя ретинального пигментного эпителия у пациентов с миопией.// IX Всероссийская научная конференция молодых ученых. «Актуальные вопросы офтальмологии».– Москва.–2014. – С. 28-30.
4. Будзинская М.В., Жабина О.А., Юлова А.Г., Кузнецов А.В., Плюхова А.А. Первый опыт применения эндовитреального введения ранибизумаба при миопической макулопатии, осложненной субретинальной неоваскулярной мембраной. // « Невские горизонты» – 25-26 апреля 2014 – Санкт-Петербург. – С. 413.
5. Будзинская М.В., Жабина О.А., Андреева И.В., Плюхова А.А., Кобзова М.В., Мусаева Г.М. Влияние размеров глаза на состояние глазного дна у пациентов с миопией. // Сборник статей «VII Российский Общенациональный Офтальмологический Форум». – Москва. – 2014.– С. 38-41.
6. Будзинская М.В., Жабина О.А., Андреева И.В., Плюхова А.А., Щеголева И.В. Миопическая макулопатия. // Сборник научных материалов. X Съезд офтальмологов России. – Москва. – 17-19 июня 2015 – С. 142
7. Будзинская М.В., Жабина О.А., Андреева И.В., Плюхова А.А. Эффективность анти-VEGF терапии у пациентов с хориоидальной неоваскуляризацией на фоне миопической макулопатии. // Точка зрения. Восток-Запад. – 2015. – №1. – С. 136-137.
8. Жабина О.А., Андреева И.В., Плюхова А.А., Кобзова М.В., Мусаева Г.М., Будзинская М.В. Применение оптической когерентной томографии при исследовании хориоидеи у пациентов с миопией высокой степени. // XIV Всероссийская школа офтальмолога. Сборник научных трудов. – Москва – 2015– С. 208-214
9. Аветисов С.Э., Будзинская М.В., Жабина О.А., Андреева И.В., Плюхова А.А., Кобзова М.В., Мусаева Г.М. Анализ изменений центральной зоны глазного дна при миопии по данным флюоресцентной ангиографии и оптической когерентной томографии // **Вестник офтальмологии. – 2015. - Т. 131. – №4. – С. 38-48.**
10. Жабина О.А. Вудс Е.А. Плюхова А.А. Современный взгляд на миопическую макулопатию// **Вестник офтальмологии. - 2016. – Т.132. – № 1. – С. 85-90.**
11. Будзинская М.В., Жабина О.А., Андреева И.В., Плюхова А.А. Влияние сроков начала лечения на эффективность антиангиогенной терапии у пациентов с осложненной миопией и хориоидальной неоваскуляризацией. // Точка зрения. Восток-Запад. – 2016. – №1. – С 99-100

СПИСОК ПРИМЕНЯЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ

ВМД – возрастная макулярная дегенерация

ИВВ – интравитреальное введение

ИВИ – интравитреальная инъекция

МКОЗ – максимальная коррегированная острота зрения.

ОКТ – оптическая когерентная томография

ОМ – осложненная миопия.

ПЗО – переднезадняя ось глаза

РНВСФ – расстояние от наружной границы ретинального пигментного эпителия до сочленения внутреннего и наружного сегментов фоторецепторов

РНПМ – расстояние от наружной границы ретинального пигментного эпителия до наружной пограничной мембраны

РПЭ – ретинальный пигментный эпителий

СНМ – субретинальная неоваскулярная мембрана

ФАГД – флюоресцентная ангиография глазного дна

ХНВ – хориоидальная неоваскуляризация

EDTRS – метод определения максимальной остроты зрения

ВAF – аутофлюоресцентное изображение полученное с помощью голубого лазера

FAF – аутофлюоресценция глазного дна

VEGF – фактор роста эндотелия сосудов