

На правах рукописи

Шаимова Татьяна Анатольевна

**МОРФОМЕТРИЧЕСКИЕ И ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ
В ОЦЕНКЕ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ
СОЧЕТАННОЙ ИНВОЛЮЦИОННОЙ ПАТОЛОГИИ ГЛАЗ**

14.01.07 – глазные болезни

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2018

Диссертационная работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор

Панова Ирина Евгеньевна

доктор медицинских наук

Ермак Елена Михайловна

Официальные оппоненты:

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

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

Ведущая организация:

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

Защита диссертации состоится «26» ноября 2018 года в 14-00 часов на заседании диссертационного совета Д 001.040.01 при Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт глазных болезней» по адресу: 119021, Москва, ул. Россолимо, 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 разослан « ____ » _____ 2018 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук

М.Н. Иванов

Общая характеристика работы

Актуальность темы и степень ее разработанности. В современных условиях в связи со старением населения основными инволюционными заболеваниями глаз являются катаракта, возрастная макулярная дегенерация и глаукома [O.E. Babalola et al., 2003; D.S. Friedman et al., 2004; H.A. Quigley et al., 2006].

Возрастная макулярная дегенерация (ВМД) и первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ) являются основными причинами, приводящими к необратимому снижению зрения, инвалидизации и снижению качества жизни пациентов старшего и пожилого возраста [F.Valtot, 2008; K. Evans et al., 2009, И.А. Лоскутов, 2014]. Данные патологии объединяют факторы риска и патогенетические звенья (первичные генетические дефекты, патологические изменения кровотока глазного яблока, метаболические и иммунопатологические механизмы) [Е.А. Егоров и др., 2009; В.П. Еричев и др., 2014; М.В. Будзинская, 2014].

Несмотря на широкую распространенность ВМД и ПОУГ среди населения, вопросы частоты встречаемости данного полиморбидного состояния и особенностей течения остаются открытыми. Так, в единичных публикациях представлены данные о частоте сочетанной патологии (4,1–5,4%), последовательном появлении ПОУГ и ВМД [D. E. Kreuger et al., 1999; A. Tarkkanen et al., 2008; Р.В. Авдеев и др., 2014]. Не вызывает сомнения, что детальное изучение особенностей клинического течения ВМД у пациентов с ПОУГ, манифестирующей, как правило, в более позднем возрасте, в значительной степени будет способствовать ранней диагностике и определению тактики наблюдения и лечения данной категории больных.

Внедрение неинвазивных методов исследования (оптической когерентной томографии (ОКТ), ультразвуковой дуплексной доплерографии) в клиническую практику офтальмолога расширило наши представления о морфофункциональных изменениях в сетчатке и кровоснабжении заднего отрезка глаза при отдельно взятых заболеваниях –

ВМД и ПОУГ [И.А. Лоскутов, 2003, И.Е. Панова и др., 2007; С.И. Харлап и др., 2009; Y. Manjanath et al. , 2011; Н.И. Курышева и др., 2013; А.Ю. Улитина, 2013; А. Garas et al., 2013; Э.Н. Эскина, 2014; М. Adhi et al. , 2014; U. Rimayanti et al., 2014; G. Yiu et al. , 2015], однако лишь единичные работы в данном направлении посвящены сочетанной патологии [Н.И. Курышева и др., 2014; М.Х. Эфендиева и др., 2016].

Представляет значительный научный и практический интерес детальное изучение гемодинамических изменений на уровне хориоидеи, в том числе в сопоставлении с данными ОКТ-параметров хориоидеи при сочетанной патологии – ВМД и ПОУГ. Исследование морфометрических и гемодинамических параллелей позволит уточнить некоторые аспекты патогенеза и обосновать тактику патогенетической терапии у пациентов с сочетанной патологией.

Цель исследования: совершенствование диагностики сочетанной инволюционной патологии глаз – возрастной макулярной дегенерации у больных с первичной открытоугольной глаукомой на основе изучения особенностей клинического течения, морфометрических параметров хориоретинального комплекса и локальных гемодинамических нарушений.

Задачи исследования

1. Установить частоту встречаемости и представить клиническую характеристику больных с сочетанной патологией – возрастной макулярной дегенерацией и первичной открытоугольной глаукомой.
2. Выявить особенности клинического течения возрастной макулярной дегенерации у больных с первичной открытоугольной глаукомой.
3. Определить морфометрические критерии клинического течения сочетанной патологии (возрастной макулярной дегенерации и первичной открытоугольной глаукомы) на основе изучения параметров хориоретинального комплекса макулярной зоны.
4. Определить гемодинамические критерии клинического течения сочетанной патологии (возрастной макулярной дегенерации и

первичной открытоугольной глаукомы) на основе изучения параметров хориоидального кровотока на уровне макулярной зоны.

5. На основе комплексного анализа морфометрических и гемодинамических критериев обосновать патогенетическое значение нарушений в хориоиде на уровне макулярной зоны у больных с сочетанной патологией – возрастной макулярной дегенерацией и первичной открытоугольной глаукомой.

Научная новизна

На основе репрезентативного клинического материала изучена частота встречаемости сочетанной патологии – ВМД и ПОУГ у больных с инволюционными заболеваниями глаз (ВМД, ПОУГ) – 9,7% и представлена клиническая характеристика данного полиморбидного состояния.

Установлены особенности клинического течения ВМД у пациентов с сочетанной патологией (ВМД и ПОУГ), характеризующиеся увеличением доли сухой формы ВМД по мере роста стадии ПОУГ, а также превалированием атрофической формы ВМД при всех стадиях ПОУГ.

Выявлены отличительные особенности морфометрических показателей хориоретинального комплекса макулярной зоны у пациентов с сочетанной патологией – ВМД и ПОУГ – по данным спектральной оптической когерентной томографии, проводимой в ручном режиме. Впервые предложен расчет индекса толщины слоя ганглиозных клеток сетчатки (индекс ТГКС), позволяющий оценивать динамику течения глаукомного процесса.

Впервые у пациентов с сочетанной патологией – ВМД и ПОУГ исследован хориоидальный кровоток на уровне макулярной зоны методом ультразвуковой дуплексной доплерографии. Выявлено формирование гипоперфузионного типа хориоидального кровоснабжения макулярной зоны с развитием некомпенсированного перфузионного дефицита.

На основе комплексного анализа морфометрических и гемодинамических критериев обоснована роль локальных гемодинамических нарушений в патогенезе сочетанной патологии (ВМД и ПОУГ) с высоким

риском ишемического поражения макулярной зоны, определяющим возможность усугубления течения ВМД с прогрессированием атрофических изменений.

Теоретическая и практическая значимость

У больных с сочетанной патологией – ВМД и ПОУГ – выявлены отличительные клинические характеристики ВМД, определены морфометрические и гемодинамические критерии. Полученные результаты позволили разработать комплексный подход к диагностике сочетанной патологии – ВМД и ПОУГ.

Предложенный расчет индекса ТГКС удобен в практическом применении для оценки состояния ганглиозных клеток сетчатки (ГКС) в процессе динамического наблюдения.

Выявлены диагностические критерии гемодинамических нарушений на уровне хориоидального сегмента бассейна глазной артерии при сочетанной патологии – ВМД и ПОУГ – на основе метода ультразвуковой дуплексной доплерографии, что обуславливает целесообразность применения ультразвуковой дуплексной доплерографии в мониторинге течения данной категории заболеваний.

Теоретическая значимость работы заключается в обосновании роли морфометрических показателей хориоретинального комплекса и локальных гемодинамических нарушений в патогенезе сочетанной патологии – ВМД и ПОУГ.

Методология и методы диссертационного исследования

Применение комплекса методов научного познания определяет методологическую основу данной диссертации. Работа выполнена на базе ретроспективного (2001–2014 гг.) и проспективного (2013–2016 гг.) сравнительного исследования с применением клинических, аналитических, инструментальных и статистических методов.

Положения, выносимые на защиту:

1. У больных с инволюционной патологией глаз (возрастной макулярной дегенерацией и первичной открытоугольной глаукомой) установлены частота данного полиморбидного состояния, сопутствующая общая и офтальмологическая патология.
2. ВМД у больных с ПОУГ имеет особенности клинического течения, характеризующиеся увеличением доли сухой формы ВМД по мере прогрессирования глаукомного процесса и превалированием атрофической формы ВМД при всех стадиях ПОУГ.
3. Выявлены морфометрические критерии параметров хориоретинального комплекса макулярной зоны у больных с сочетанной инволюционной патологией глаз (ВМД, сухая форма и ПОУГ) в виде уменьшения толщины нейросенсорной сетчатки, слоя ГКС и толщины хориоидеи.
4. Предложенный расчет индекса ТГКС характеризуется высокой информативностью (чувствительность теста 80%, специфичность 75,5%), позволяет оценивать динамику течения глаукомного процесса.
5. Выявленные гемодинамические критерии параметров хориоидального кровотока макулярной зоны у больных с сочетанной инволюционной патологией глаз (ВМД, сухая форма и ПОУГ) в виде некомпенсированного систоло-диастолического перфузионного дефицита определяют увеличение риска ишемического поражения ткани макулы с прогрессированием атрофических изменений и возможность усугубления течения глаукомной нейрооптикопатии.
6. Обоснована роль локальных нарушений хориоидальной гемодинамики на уровне макулярной зоны в патогенезе сочетанной инволюционной патологии глаз (ВМД и ПОУГ) с высоким риском ишемического поражения макулярной зоны и зрительного нерва.

Степень достоверности и апробация результатов

Степень достоверности работы определяется достаточным и репрезентативным объемом выборок, применением современных методов

исследования, широко распространенных при проведении научных исследований и на практике. Статистический анализ полученных результатов выполнен с использованием современных методов обработки научных данных.

Основные результаты диссертационной работы доложены и обсуждены на международном конгрессе «Глаукома: теории, тенденции, технологии, HRT клуб Россия – 2013» (Москва, Россия, декабрь 2013), IV Всероссийской научной конференции с международным участием «Хирургия и фармакотерапия в современной офтальмологической практике» (Санкт-Петербург, Россия, ноябрь 2014), 14th European School for Advanced Studies in Ophthalmology (ESASO) Retina Academy 2014 (Istanbul, Turkey, November 2014), III Всероссийской молодежной научно-практической офтальмологической конференции с участием представителей Шанхайской организации сотрудничества – ОКО 2015 (Уфа, Россия, март 2015), 6th World Glaucoma Congress 2015 (Hong Kong, China, June 2015), Euretina 2015 (Nice, France, September 2015), 15th ESASO Retina Academy 2015 (Barcelona, Spain, October 2015), XXVI Всероссийской научно-практической конференции «Новые технологии микрохирургии глаза» (Оренбург, Россия, ноябрь 2015), XV Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Современные технологии лечения витреоретинальной патологии» (Сочи, Россия, март, 2017).

Апробация диссертации состоялась на расширенном заседании кафедры глазных болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России) с привлечением членов научно-проблемных комиссий № 3 и № 4, протокол № 13 от 11.04.2017.

Личный вклад автора

Личный вклад автора состоит в непосредственном участии на всех

этапах диссертационного исследования: в разработке идеи работы, анализе состояния вопроса по данным современной литературы, в определении цели и задач, выборе методов исследования, сборе материала для данного исследования, выполнении оптической когерентной томографии, статистической обработке полученных результатов исследования с последующей интерпретацией, формулировании положений, выносимых на защиту, выводов и практических рекомендаций, подготовке публикаций к печати.

Внедрение результатов работы

Результаты исследования внедрены в работу кафедры глазных болезней ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, а также в клиническую практику государственных бюджетных учреждений здравоохранения (ГБУЗ): третьего специализированного отделения поликлиники Челябинского областного клинического терапевтического госпиталя ветеранов войн (ЧОКТГВВ), офтальмологического отделения Областной клинической больницы № 3 (Челябинск).

Публикации

По теме диссертации опубликованы 23 печатных работы, в том числе 5 статей в научных журналах, входящих в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, определенных Высшей аттестационной комиссией.

Структура и объем диссертационной работы

Диссертация изложена на 153 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, собственных исследований, изложенных в 4 главах, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, включающего 161 источник (75 отечественных и 86 зарубежных авторов). Диссертация иллюстрирована 43 таблицами и 30 рисунками, 2 клиническими примерами.

Содержание работы

Материал и методы исследования

Исследование выполнено на клинических базах кафедры глазных болезней ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России: офтальмологического центра ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница» (руководитель Кузнецов А.А.), третьего специализированного отделения поликлиники ГБУЗ ЧОКТГВВ (зав. – Баканов С.И.) (Челябинск). Изучены данные обследования 449 пациентов.

Исследование частоты сочетанной патологии – ВМД и ПОУГ – у больных с инволюционной патологией глаз (ВМД, ПОУГ) проведено за период 2001–2014 гг. на объединенной выборке из 2570 пациентов (4705 глаз), состоящей из двух диспансерных групп, одна из которых находилась на диспансерном учете с ПОУГ, другая – с ВМД, с анализом медицинской карты амбулаторного больного (форма N025/у-04). Сочетанная патология – ВМД и ПОУГ – выявлена у 248 пациентов (427 глаз).

Клиническая характеристика пациентов и особенности клинического течения ВМД изучены в двух исследовательских группах (ИГ): ИГ1 – 248 пациентов (427 глаз) с сочетанной патологией – ВМД и ПОУГ (77 мужчин и 171 женщина, средний возраст $72,5 \pm 8,7$ года); ИГ2 – 92 пациента (173 глаза) с ВМД без признаков нейрооптикопатии с уровнем офтальмотонуса, соответствовавшим усредненным значениям согласно «Национальному руководству по глаукоме для практикующих врачей» (2-е издание) (29 мужчин и 63 женщины, средний возраст $78,6 \pm 8,8$ года).

Анализ морфометрических особенностей хориоретинального комплекса проведен в трех исследовательских группах: ИГ1 – сочетанная патология – ВМД, сухая форма и ПОУГ, 38 пациентов (65 глаз); ИГ2 – ВМД, сухая форма, 37 пациентов (62 глаза); ИГ3 – ПОУГ, 27 пациентов (48 глаз); контрольная группа – 22 человека (40 глаз), у которых отсутствовали клинические признаки заболеваний сетчатки и зрительного нерва. Анализ гемодинамических характеристик кровотока в сосудах хориоидеи также

проведен в трех исследовательских группах: ИГ1 – сочетанная патология – ВМД, сухая форма и ПОУГ, 24 пациента (44 глаза); ИГ2 – ВМД, сухая форма, 22 пациента (41 глаз); ИГ3 – ПОУГ, 17 пациентов (32 глаза); контрольная группа – 15 человек (30 глаз), у которых отсутствовали клинические признаки заболеваний сетчатки и зрительного нерва. Группы были сопоставимы по возрастно-гендерной характеристике.

Интерпретация морфометрических и гемодинамических параметров проводилась с учетом деления ИГ1 и ИГ2 на подгруппы: А – атрофическая форма ВМД (ИГ1А и ИГ2А); Б – вариант клинического течения ВМД в виде друз макулы (ИГ1Б и ИГ2Б); критериями исключения из исследования служили отсутствие компенсации внутриглазного и артериального давления, наличие псевдоэксфолиативной и нормотензивной глаукомы, миопии и гиперметропии средней и высокой степени, хронических аутоиммунных заболеваний, сахарного диабета, системных заболеваний, острых нарушений кровообращения в анамнезе.

Всем пациентам проведен стандартный объем офтальмологического обследования: авторефрактометрия, визометрия, тонометрия, биомикроскопия, офтальмоскопия, компьютерная периметрия, биомикроофтальмоскопия с линзой Гольдмана. При сборе анамнеза выяснялось наличие у пациента сопутствующих общесоматических и офтальмологических заболеваний. При анализе течения ВМД выделяли сухую (атрофическая форма и друзы макулы) и влажную формы. ПОУГ классифицировалась согласно «Национальному руководству по глаукоме для практикующих врачей» (2-е издание).

Исследование морфометрических параметров хориоретинального комплекса проведено методом ОКТ с помощью аппаратов экспертного класса «RTVue 100» (Optovue, США), «Avanti RTVue XR» (Optovue, США) в режиме Cross line, в ручном режиме в двух зонах: зона I – в макулярной зоне: носовой сегмент, на границе фовеа/парафовеа, что составило 3–4 мм латеральнее диска зрительного нерва (ДЗН), и зона II – 4 мм медиальнее

ДЗН. Определяемые параметры: толщина нейросенсорной сетчатки и слоя ГКС – 102 пациента (175 глаз), толщина хориоидеи – 71 пациент (116 глаз). Впервые предложен расчет индекса толщины слоя ГКС: индекс ТГКС = толщина слоя ГКС/толщина нейросенсорной сетчатки.

Исследование гемодинамических критериев с оценкой параметров хориоидального кровотока проведено методом ультразвуковой дуплексной доплерографии с помощью ультразвукового сканера экспертного класса «PHILIPS iU 22» (PHILIPS, Нидерланды) линейным широкополосным датчиком в диапазоне частот 10–12 мГц в режиме цветового доплеровского картирования энергии отраженного доплеровского сигнала и спектральном доплеровском режиме в двух зонах: зона I – 4 мм латеральнее ДЗН и зона II – 4 мм медиальнее ДЗН. Определяемые параметры: пиковая систолическая скорость кровотока (V_{ps}); максимальная конечная диастолическая скорость кровотока (V_{ed}); усредненная по времени максимальная скорость кровотока (V_{tamax}); индекс периферического сопротивления (RI). Исследования проводились согласно принципам безопасного применения диагностического ультразвука, механический индекс $MI \leq 0,23$, тепловой индекс $TI \leq 1,0$ с минимальным временем экспозиции. Этический комитет ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России одобрил проведение исследования (протокол № 11, 22.11.2013.).

Статистический анализ проводили с использованием непараметрических и параметрических статистик (критерий U Манна–Уитни, t -критерий Стьюдента, коэффициент корреляции V Крамера, ранговая корреляция по Спирмену, бинарная и мультиномиальная логистические регрессии, ROC-анализ) в программах SPSS 19.0 и прикладного пакета «Microsoft Excel». Статистическую обработку данных выполняли совместно с канд. пед. наук, доцентом кафедры математики, медицинской информатики и статистики, физики Шамаевой Т.Н.

Результаты исследований

Установлено, что частота сочетанной патологии – ВМД и ПОУГ у

больных с инволюционной патологией глаз (ВМД, ПОУГ) в объединенной выборке из 2570 человек (4705 глаз) составила 9,7%. Средний возраст пациентов составил $72,5 \pm 8,7$ года, преобладали женщины (69%). В структуре сопутствующих заболеваний у пациентов с полиморбидной патологией достоверно чаще диагностировались ишемическая болезнь сердца – 52,8% и ангиосклероз сетчатки – 60,4%.

В структуре ВМД у пациентов с сочетанной патологией преобладает сухая форма (91,8%) при всех стадиях ПОУГ. При этом с увеличением стадии ПОУГ возрастает доля сухой формы (преимущественно в виде атрофической) (рис. 1).

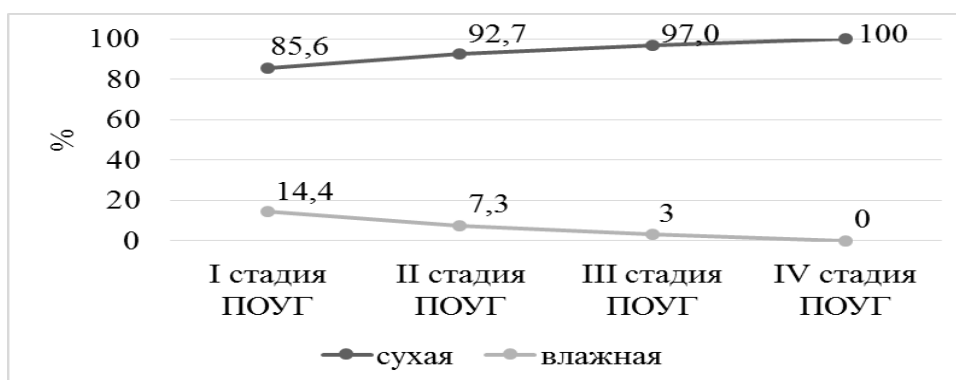


Рис. 1. Частота встречаемости сухой и влажной форм ВМД у пациентов с сочетанной патологией с учетом стадии ПОУГ.

Сравнительный анализ особенностей клинического течения сухой формы макулодистрофии показал, что у пациентов с сочетанной патологией достоверно чаще диагностируется атрофическая форма (71,7%), в то время как при изолированном поражении макулярной зоны сетчатки выявляются друзы макулы (60,4%).

Исследование ОКТ-морфометрических параметров хориоретинального комплекса (табл. 1) показало, что при сочетанной патологии в макулярной зоне имело место снижение значений толщины нейросенсорной сетчатки ($p < 0,01$); толщина слоя ГКС и значения индекса ТГКС были снижены в зонах I и II в сравнении с данными контрольной группы ($p < 0,01$) и группы больных с ВМД ($p < 0,01$) вне зависимости от варианта течения сухой формы ВМД

(атрофическая форма и друзы макулы).

Впервые предложен расчет индекса толщины слоя ГКС (индекс ТГКС), позволяющий оценивать динамику течения глаукомного процесса.

Таблица 1. Сравнительный анализ параметров нейросенсорной сетчатки в зоне I в исследуемых группах

Группа пациентов	Толщина нейросенсорной сетчатки, мкм	Толщина слоя ГКС, мкм	Индекс ТГКС
ИГ1А (ВМД, атрофическая форма и ПОУГ) (n=18)	217* ○ ○ ○ 199-251 130-317	33* ** 26-41 20-59	0,15* ** 0,11-0,18 0,09-0,26
ИГ1Б (ВМД, друзы макулы и ПОУГ) (n=47)	271* ** 250-287 176-307	40* ** 31-45 10-76	0,14* ** 0,12-0,17 0,04-0,25
ИГ2А (ВМД, атрофическая форма) (n=31)	241* ○ ○ ○ 225-255 124-303	51* ○ ○ ○ 45-57 33-70	0,21 ○ ○ 0,18-0,23 0,14-0,32
ИГ2Б (ВМД, друзы макулы) (n=31)	293 ○ ○ 275-311 223-287	58 ○ ○ 54-65 31-74	0,20 ○ ○ 0,18-0,21 0,11-0,24
ИГ3 (ПОУГ) (n=48)	277* 257-293 155-332	41* 32-50 15-61	0,14* 0,12-0,17 0,08-0,23
Контрольная группа (n=40)	297 284-308 245-337	57 54-61 41-74	0,20 0,19-0,21 0,14-0,23

Примечание. n – количество глаз в исследуемой группе; количественные параметры представлены в виде медианы (первая строка ячейки), 25–75-го перцентилей (вторая строка ячейки), минимального–максимального значений (третья строка ячейки); * – статистическая значимость различий показателей исследуемых групп и контрольной группы ($p < 0,05$); ** – статистическая значимость различий между данными ИГ1 и ИГ2 ($p < 0,05$); ○ – статистическая значимость различий между результатами подгрупп А и Б в пределах одной группы ($p < 0,05$); ○ ○ – статистическая значимость различий данных в ИГ1 и ИГ2 в сравнении с данными ИГ3, ($p < 0,05$)

Возможности информативности расчета индекса ТГКС в зонах I и II при диагностике ПОУГ в ИГ1 (ВМД и ПОУГ) и ИГ3 (ПОУГ) оценены методом ROC-анализа. Определены пороговые значения индекса ТГКС при диагностике ПОУГ, которые как при сочетанной патологии (ВМД и ПОУГ), так и при изолированном течении ПОУГ в зоне I составили меньше 0,18

(AUROC=0,852 и 0,884, чувствительность теста 80 и 85,4%, специфичность 75,5 и 76,2% соответственно); в зоне II пороговые значения индекса ТГКС составили меньше 0,15 (AUROC=0,941 и 0,924, чувствительность теста 95 и 83,7%, специфичность 81,5 и 79,2% соответственно). Вместе с тем по данным корреляционного анализа установлена статистически значимая обратная корреляция между стадией ПОУГ и параметрами нейросенсорной сетчатки, в том числе индексом ТГКС в ИГ1 (ВМД и ПОУГ) в зоне I ($r_s=-0,5$, $p<0,01$), а в ИГ3 (ПОУГ) – в зонах I и II ($r_s=-0,6$ и $-0,5$ соответственно, $p<0,01$). Так, с увеличением стадии ПОУГ отмечалось уменьшение толщины нейросенсорной сетчатки, слоя ГКС и индекса ТГКС. Таким образом, для применения значений индекса ТГКС в практической деятельности врача с учетом принципов универсальности и простоты исследования правильнее ограничиться значениями данного параметра в макулярной зоне (зона I).

Установлено уменьшение толщины хориоидеи по данным ОКТ в зонах I и II во всех исследуемых группах ($p<0,05$). При этом наиболее низкие медианные значения толщины хориоидеи в макулярной зоне (зона I) отмечены у пациентов с сочетанной патологией: ИГ1 (ВМД и ПОУГ) – 149 мкм, ИГ2 (ВМД) – 157 мкм, ИГ3 (ПОУГ) – 185 мкм.

Сравнительный анализ доплерографических показателей кровотока в сосудах хориоидеи (табл. 2) показал, что у больных с сочетанной патологией – ВМД и ПОУГ (ИГ1А, ИГ1Б) и изолированным течением ПОУГ выявлено наличие некомпенсированного систоло-диастолического перфузионного дефицита в сосудах хориоидеи на уровне макулярной зоны (зона I): снижение V_{ps} , V_{ed} , V_{tamax} ($p<0,05$) в ИГ1 (ВМД и ПОУГ) и ИГ3 (ПОУГ) и снижение RI ($p<0,05$) в ИГ3 (ПОУГ).

В ИГ2 (ВМД) при начальных проявлениях ВМД в виде друз макулы (ИГ2Б) доплерографические параметры хориоидального кровотока не имели статистически значимых различий по скоростным показателям с данными контрольной группы; поздние же проявления ВМД в виде атрофической формы (ИГ2А) сопровождалось снижением V_{ps} , V_{ed} , V_{tamax}

($p < 0,05$) в сосудах хориоидеи на уровне макулярной зоны в сравнении с аналогичными показателями группы контроля.

Таблица 2. Сравнительный анализ параметров хориоидального кровотока на уровне макулярной зоны (зона I) в исследуемых группах

Исследуемая группа	V_{ps} , см/с	V_{ed} , см/с	V_{tamax} , см/с	RI
ИГ1А (ВМД, атрофическая форма и ПОУГ) ($n=33$)	5,9* ** ○○	1,8*	3,4* **	0,68**
	4,6-7,2	1,4-2,4	2,2-3,8	0,58-0,73
	2,6-15,0	0,5-16,0	1,0-8,0	0,48-0,92
ИГ1Б (ВМД, друзы макулы и ПОУГ) ($n=11$)	6,0* ** ○○	1,8*	3,1* **	0,71
	5,6-9,3	1,6-2,4	2,9-4,5	0,61-0,76
	2,6-21,7	0,4-4,5	2,0-10,0	0,41-0,98
ИГ2А (ВМД, атрофическая форма) ($n=14$)	8,6* ○○○	2,2*	4,4* ○○○	0,75○○
	6,8-10,4	1,5-2,8	3,9-5,3	0,63-0,79
	4,7-16,2	1,3-3,5	2,0-9,0	0,56-0,88
ИГ2Б (ВМД, друзы макулы) ($n=27$)	16,7○○	3,3	9,2○○	0,78* ○○
	10,9-19,2	1,1-6,5	5,9-10,5	0,70-0,85
	2,7-38,6	0,01-14,0	2,0-21,0	0,01-1,0
ИГ3 (ПОУГ) ($n=32$)	4,8*	1,6*	2,6*	0,63*
	3,1-6,1	1,4-2,2	2,2-3,2	0,54-0,69
	1,9-11,6	0,8-4,8	1,0-8,0	0,33-0,98
Контрольная группа, ($n=30$)	11,8	3,1	6,9	0,71
	8,7-14,7	2,6-5,0	4,6-9,2	0,66-0,76
	4,4-22,1	0,2-6,9	2,5-11,0	0,50-0,98

Примечание. n – количество глаз в исследуемой группе; количественные параметры представлены в виде медианы (первая строка ячейки), 25–75-го перцентилей (вторая строка ячейки), минимального–максимального значений (третья строка ячейки); * – статистическая значимость различий между показателями исследуемых групп и контрольной группы ($p < 0,05$); ** – статистическая значимость различий между данными ИГ1 и ИГ2 ($p < 0,05$); ○ – статистическая значимость различий между значениями подгрупп А и Б в пределах одной группы ($p < 0,05$); ○○ – статистическая значимость различий результатов в ИГ1 и ИГ2 в сравнении с данными ИГ3 ($p < 0,05$)

Следует отметить, что в ИГ1А и ИГ1Б наблюдали снижение V_{ps} , V_{tamax} ($p < 0,05$) в сравнении с таковыми в ИГ2А и ИГ2Б, что отражает более выраженный перфузионный дефицит при сочетанной патологии, независимо от варианта течения сухой формы ВМД (атрофическая форма и друзы макулы), в сравнении с изолированным течением ВМД.

Для определения информативности доплерографических параметров хориоидального кровотока в дифференциальной диагностике сочетанной патологии (ВМД и ПОУГ) и изолированного течения ВМД использован метод ROC-анализа. Установлены пороговые значения V_{ps} при ВМД в виде

друз макулы меньше 11см/с (AUROC=0,766, чувствительность теста 81,8%, специфичность 76,9%), при атрофической форме ВМД – меньше 8см/с (AUROC=0,755, чувствительность 87,9%, специфичность 57,1%). Определены пороговые значения V_{tamax} при ВМД в виде друз макулы меньше 5см/с (AUROC=0,811, чувствительность теста 81,8%, специфичность 80,9%), при атрофической форме ВМД – меньше 4см/с (AUROC=0,753, чувствительность 75,8%, специфичность 71,4%).

Сравнительный анализ параметров хориоидального кровотока с учетом стадии ПОУГ (табл. 3) показал, что в ИГ1 (ВМД и ПОУГ) статистически значимо снижены V_{ps} и V_{tamax} в зоне I при всех стадиях ПОУГ, V_{ed} – при II, III и IV стадиях ПОУГ в сравнении с данными контрольной группы.

Таблица 3. Допплерографические параметры хориоидального кровотока на уровне макулярной зоны с учетом стадии ПОУГ в ИГ1 (ВМД и ПОУГ)

Параметр	Стадия ПОУГ			
	I	II	III	IV
V_{ps} , см/с	6,4* 3,6-7,7 3,6-21,7	5,6* 4,6-7,0 2,6-16,0	7,2* 6,2-8,7 3,2-15,0	4,6* 4,5-5,2 4,3-5,8
V_{ed} , см/с	1,7 1,5-3,2 1,4-4,5	1,9* 1,4-2,4 0,4-16,0	1,8* 1,6-2,3 1,4-4,0	1,5* 1,5-1,9 1,4-2,3
V_{tamax} , см/с	3,1* 2,1-4,9 2,0-10,0	3,3* 2,2-3,7 1,0-8,0	4,0* 3,0-4,4 2,0-7,0	2,7* 2,4-2,9 2,0-3,0
RI	0,67 0,58-0,78 0,56-0,79	0,66 0,57-0,73 0,41-0,98	0,73 0,67-0,78 0,54-0,87	0,67 0,64-0,68 0,61-0,68

Примечание. Количественные параметры представлены в виде медианы (первая строка ячейки), 25–75-го перцентилей (вторая строка ячейки), минимального–максимального значений (третья строка ячейки); * – статистическая значимость различий показателей исследуемой стадии ПОУГ и контрольной группы ($p<0,05$); ** – статистическая значимость различий данных исследуемой стадии ПОУГ и I стадии ПОУГ ($p<0,05$)

В зоне II в ИГ1 (ВМД и ПОУГ) и в ИГ3 (ПОУГ) выявлено снижение V_{ps} , V_{ed} , V_{tamax} и RI ($p<0,05$); в ИГ2 (ВМД) – снижение V_{tamax} ($p<0,05$) в сосудах хориоидеи.

На основании полученных клинко-инструментальных данных предложена схема патогенетического значения морфометрических параметров хориоретинального комплекса и локальных гемодинамических нарушений в клиническом течении ВМД у больных с ПОУГ (рис. 2). Данная схема наглядно демонстрирует, что снижение ОКТ-параметров толщины хориоидеи и формирование гипоперфузионного типа хориоидального кровоснабжения макулярной зоны являются ведущими факторами развития атрофической формы ВМД у пациентов с сочетанной инволюционной патологией глаз. Не исключено, что представленные изменения лежат и в основе прогрессирования оптической нейрооптикопатии.

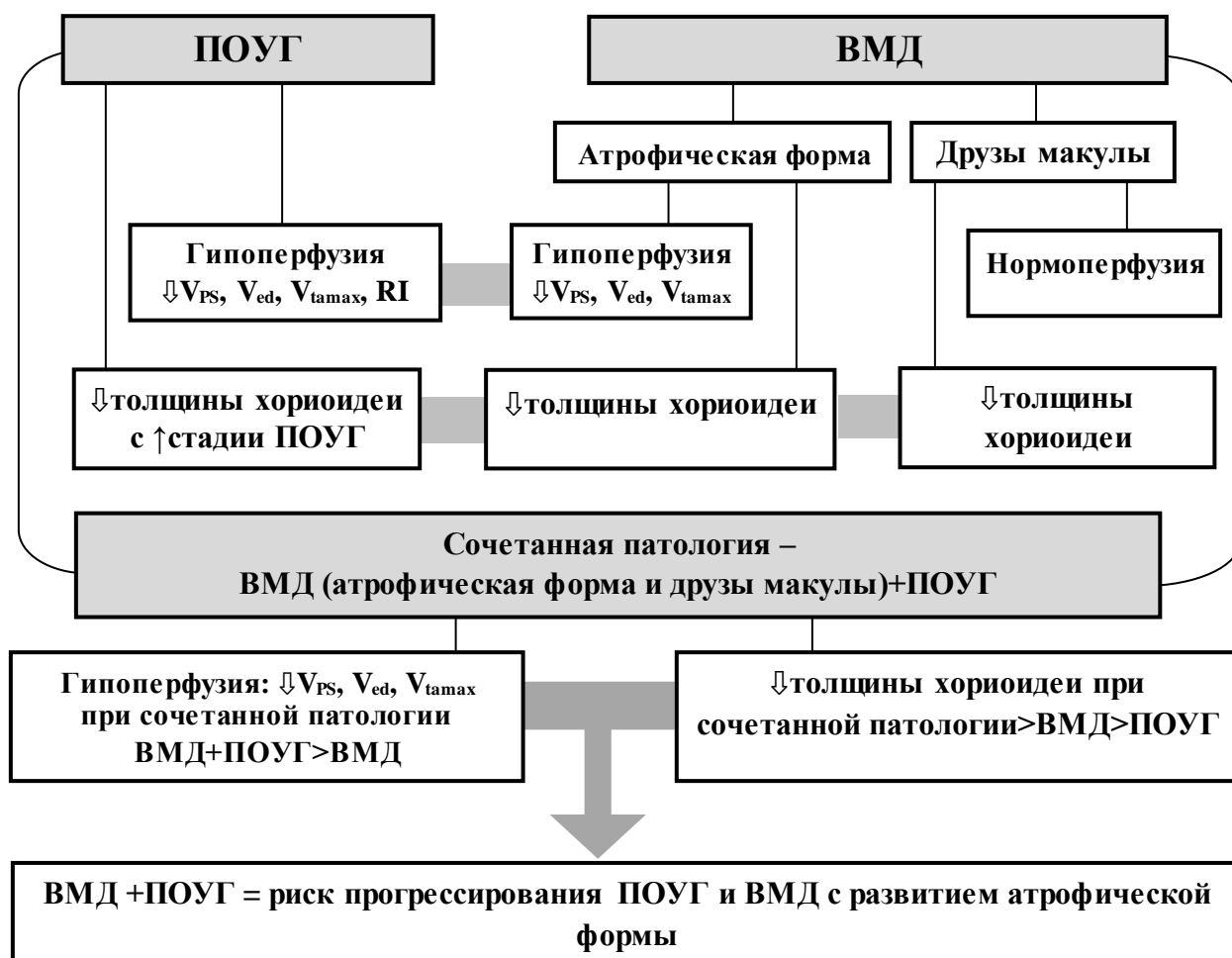


Рис.2. Схема патогенетического значения морфометрических и гемодинамических критериев в клиническом течении ВМД у больных с сочетанной патологией – ВМД и ПОУГ

Выводы

1. На основе репрезентативного клинического материала установлено, что сочетанная инволюционная патология – ВМД и ПОУГ – диагностирована у 9,7% пациентов, в возрасте $72,5 \pm 8,7$ года, преимущественно у женщин (69%) на фоне сопутствующей патологии (ишемической болезни сердца – 52,8%, ангиосклероза сетчатки – 60,4%).
2. У больных с сочетанной патологией течение ВМД характеризуется превалированием сухой формы (91,8%), преимущественно в виде атрофической формы (71,7%) на всех стадиях ПОУГ; доля сухой (атрофической) формы ВМД увеличивается с возрастанием стадии ПОУГ ($p < 0,05$).
3. У больных с сочетанной патологией (ВМД и ПОУГ) в макулярной зоне выявлено уменьшение толщины нейросенсорной сетчатки, в большей мере при атрофической форме ($p < 0,05$), снижение толщины слоя ГКС ($p < 0,05$) и толщины хориоидеи ($p < 0,05$) в сравнении с аналогичными показателями группы контроля.
 - 3.1. Установлено, что значения толщины слоя ГКС у пациентов с сочетанной патологией снижены в сравнении с данными группы больных с ВМД ($p < 0,05$) при отсутствии статистически значимых различий с данными группы больных с ПОУГ.
 - 3.2. Выявлено достоверное снижение значений толщины хориоидеи у пациентов с сочетанной патологией в сравнении с показателями группы больных с ПОУГ ($p < 0,05$).
4. Предложенный расчет индекса толщины слоя ГКС (ТГКС = толщина ГКС/толщина нейросенсорной сетчатки) позволяет оценивать динамику течения глаукомной нейрооптикопатии, методом ROC-анализа определено пороговое значение индекса в макулярной зоне при диагностике ПОУГ – ТГКС меньше 0,18 (AUROC=0,852, чувствительность теста 80%, специфичность 75,5%), выявлена обратная

корреляция между значениями индекса и стадией ПОУГ ($r_s=-0,5$, $p<0,01$).

5. Установлено формирование гипоперфузионного типа хориоидального кровоснабжения в виде некомпенсированного систоло-диастолического перфузионного дефицита в сосудах хориоидеи на уровне макулярной зоны у больных с сочетанной патологией (ВМД и ПОУГ): снижение V_{ps} , V_{ed} , V_{tamax} ($p<0,05$).
 - 5.1 Выявлено наличие гипоперфузионного типа хориоидального кровоснабжения у больных с сочетанной патологией вне зависимости от варианта течения сухой формы ВМД (атрофическая форма и друзы макулы) и стадии глаукомы.
 - 5.2 Для больных с сочетанной патологией (ВМД и ПОУГ) характерен более выраженный перфузионный дефицит в сравнении с изолированным течением ВМД независимо от варианта течения сухой формы ВМД (атрофическая форма и друзы макулы): снижение V_{ps} , V_{tamax} в сравнении с данными больных с изолированным течением ВМД ($p<0,05$).
 - 5.3 Определены пороговые значения наиболее информативных параметров хориоидального кровотока на уровне макулярной зоны у больных с сочетанной патологией в дифференциальной диагностике с изолированным течением ВМД: при ВМД, друзы макулы V_{ps} меньше 11 см/с и V_{tamax} меньше 5 см/с (AUROC=0,766 и 0,811, чувствительность теста 81,8 и 81,8%, специфичность 76,9 и 80,9% соответственно); при атрофической форме ВМД V_{tamax} меньше 4 см/с (AUROC=0,753, чувствительность 75,8%, специфичность 71,4%).
6. Патогенетическое значение гемодинамических нарушений на уровне хориоидеи при сочетанной патологии – ВМД и ПОУГ – определяется уменьшением толщины хориоидеи и формированием гипоперфузионного типа хориоидального кровоснабжения макулярной

зоны, что увеличивает риск ишемического поражения ткани макулы и определяет возможность усугубления течения глаукомной нейрооптикопатии и ВМД с прогрессированием атрофических изменений.

Практические рекомендации

1. Установленная частота и выявленные клинические особенности сочетанной инволюционной патологии глаз – ВМД и ПОУГ – определяют необходимость тщательного клинико-инструментального мониторинга центральной зоны сетчатки у пациентов с ПОУГ в целях диагностики «сухой» формы макулярной дегенерации, оценки течения и назначения патогенетической терапии.
2. При ОКТ сетчатки у пациентов с данным полиморбидным состоянием рекомендуется проводить оценку толщины слоя ганглиозных клеток сетчатки с определением индекса ТГКС: $ТГКС = \frac{\text{толщина ГКС}}{\text{толщина нейросенсорной сетчатки}}$, что позволит судить о динамическом течении глаукомного процесса.
3. Важным диагностическим исследованием в мониторинге пациентов с сочетанной патологией – ВМД и ПОУГ – является проведение ультразвуковой доплерографии с оценкой хориоидального кровотока.
4. Выявленные особенности локальной хориоидальной гемодинамики на уровне макулярной зоны при сочетанной патологии – ВМД и ПОУГ – в виде формирования гипоперфузионного типа кровоснабжения с развитием некомпенсированного перфузионного дефицита обосновывают целесообразность своевременного превентивного назначения сосудистой и трофической терапии для уменьшения риска ишемического поражения макулярной зоны и прогрессирования атрофических изменений.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Панова, И.Е. Особенности клинического течения атрофической формы возрастной макулярной дистрофии сетчатки / И.Е. Панова, Т.А. Шаимова, Р.Б. Шаимов, А.А. Кузнецов // Сборник научных трудов научно-

- практической конференции с международным участием «VI Российский общенациональный офтальмологический форум». – Москва, 2013. – Т.1. – С. 103-105.
2. Панова, И.Е. Особенности хориоидального кровотока у пациентов с возрастной макулярной дистрофией и нейрооптикопатией / И.Е. Панова, Е.М. Ермак, Т.А. Шаимова, Р.Б. Шаимов, О.В. Жилиева // Сборник научных статей XI международного конгресса «Глаукома: теории, тенденции, технологии. НРТ клуб Россия - 2013». – Москва, 2013. – С. 227-230.
 3. Панова, И.Е. Морфометрические и гемодинамические особенности течения возрастной макулярной дистрофии при сочетанной патологии: возрастная макулярная дистрофия и глаукома / И.Е. Панова, Е.М. Ермак, Т.А. Шаимова, А.Ю. Галин // **Офтальмологические ведомости. – 2014. – Т. VII, № 4. – С. 35-42.**
 4. Панова, И.Е. Частота и особенности течения возрастной макулярной дистрофии у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой / И.Е. Панова, Т.А. Шаимова, Шаимов Т.Б. // Вестник Оренбургского государственного университета. – 2014. – №12 (173). – С. 244-247.
 5. Panova, I. The course of the age-related macular degeneration with open-angle glaucoma / I. Panova, M. Prokopieva, T. Shaimova // Ophthalmologica. – 2014. – Vol. 232 (Suppl. 2). – P. 7-8.
 6. Прокопьева, М.Ю. Особенности клинического течения сочетанной патологии глаз – возрастной макулодистрофии и нейрооптикопатии – у геронтологических больных / М.Ю. Прокопьева, Р.Б. Шаимов, Т.А. Шаимова // **Медицинский Вестник Башкортостана. – 2014. – Т. 9, № 2. – С. 136-138.**
 7. Прокопьева, М.Ю. Характеристика возрастной макулярной дегенерации при сопутствующих заболеваниях зрительного нерва / М.Ю. Прокопьева, Р.Б. Шаимов, Т.А. Шаимова // Вестник Совета молодых ученых и специалистов Челябинской области. – 2014. – №1(5). – С. 40-41.
 8. Шаимова, Т.А. Анализ частоты встречаемости и особенностей клинического течения при сочетанной патологии – возрастной макулярной дегенерации и открытоугольной глаукомы у геронтологических больных / Т.А. Шаимова, И.Е. Панова // Сборник научных трудов научно-практической конференции с международным участием «VII Российский общенациональный офтальмологический форум». – Москва, 2014. – Т.1. – С. 162-164.
 9. Шаимова, Т.А. Структура клинических форм возрастной макулярной дистрофии у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой / Т.А. Шаимова, О.М. Чумакова // Сборник статей «XXII Научно-практическая конференция офтальмологов по вопросам хирургического и консервативного лечения заболеваний органа зрения». – Екатеринбург, 2014. – С. 88-89.
 10. Панова, И.Е. Исследование гемодинамических параметров глаза

- методом ультразвуковой доплерографии у пациентов с сочетанной патологией – возрастной макулярной дистрофией и первичной открытоугольной глаукомой / И.Е. Панова, Т.А. Шаимова // VII Евро-Азиатская конференция по офтальмохирургии «Дискуссионные вопросы современной офтальмохирургии»: сб. материалов. – Екатеринбург, 2015. – С. 98-99.
11. Панова, И.Е. Морфометрические параметры хориоретинального комплекса у пациентов с сочетанной патологией – возрастная макулярная дистрофия и первичная открытоугольная глаукома по данным оптической когерентной томографии / И.Е. Панова, Т.А. Шаимова // Сборник научных трудов научно-практической конференции с международным участием «VIII Российский общенациональный офтальмологический форум». – Москва, 2015. – Т.2. – С. 728-732.
 12. Panova, I. The choroidal blood flow parameters researched by doppler ultrasound examination in patients with combined pathology: age-related macular degeneration and primary open-angle glaucoma / I. Panova, T. Shaimova, E. Ermak // International Glaucoma Review. – 2015. – Suppl. – P. 344. – 6th World Glaucoma Congress 2015. Abstract Book.
 13. Panova, I. The Parameters of the complex retina-choroid in patients with combined pathology: age-related macular degeneration and glaucoma by optical coherence tomography / I. Panova, T. Shaimova, T. Shaimov, A. Galin // Ophthalmic Research. – 2015. – Vol. 54 (Suppl. 1). – P. 9-10.
 14. Шаимова, Т.А. Варианты клинического течения возрастной макулярной дистрофии у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой / Т.А. Шаимова // Новые технологии в офтальмологии : материалы Всерос. науч.-практ. конф. 17-18 апреля 2015 г. – Казань, 2015. – С. 151-152.
 15. Шаимова, Т.А. Исследование хориоидального кровотока методом ультразвуковой доплерографии у пациентов с возрастной макулярной дистрофией при нейрооптикопатии различного генеза / Т.А. Шаимова // **Медицинский вестник Башкортостана.** – 2015. – Т. 10, №2. – С. 78-81.
 16. Шаимова, Т.А. ОКТ параметры хориоретинального комплекса у пациентов с сочетанной патологией – возрастной макулярной дистрофией и первичной открытоугольной глаукомой / Т.А. Шаимова, И.Е. Панова, Е.М. Ермак // Вестник Оренбургского государственного университета. – 2015. – №12 (187). – С. 296-299.
 17. Шаимова, Т.А. Оценка толщины хориоидеи у больных с сочетанной патологией – сухой формой возрастной макулярной дистрофии и первичной открытоугольной глаукомой / Т.А. Шаимова, В.А. Шаимова // Вестник Совета молодых учёных и специалистов Челябинской области. – 2015. – Т.2, №4 (11). – С. 69-73.
 18. Шаимова, Т.А. Характеристика хориоидального кровотока у пациентов с сочетанной патологией – возрастной макулярной дистрофией и первичной открытоугольной глаукомой / Т.А. Шаимова, И.Е. Панова, Е.М.

- Ермак // Съезд офтальмологов России, 10-й : сб. науч. материалов. – Москва, 2015. – С. 104.
19. Панова, И.Е. Состояние хориоидального кровотока в макулярной зоне при сочетании возрастной макулярной дегенерации и первичной открытоугольной глаукомы / И.Е. Панова, Е.М. Ермак, Т.А. Шаимова, В.А. Шаимова // **Вестник офтальмологии.** – 2016. – Т.132, №4. – С. 48-53.
20. Шаимова, Т.А. Допплерографическая характеристика хориоидального кровотока при сочетанной патологии – возрастной макулярной дистрофии сетчатки и первичной открытоугольной глаукоме / Т.А. Шаимова, Е.М. Ермак, И.Е. Панова // **Ультразвуковая и функциональная диагностика.** – 2016. – №5. – С. 98-99.
21. Шаимова, Т.А. Исследование параметров хориоидеи методом оптической когерентной томографии при сочетанной патологии – возрастной макулярной дегенерации и первичной открытоугольной глаукоме / Т.А. Шаимова, И.Е. Панова, В.А. Шаимова, Ж.А. Голощапова // **Лазерные технологии в медицине : сб. науч.-практ. работ.** – Челябинск, 2016. – Вып. 6. – С. 216-220.
22. Шаимова, Т.А. К вопросу о взаимосвязи морфометрических параметров хориоретинального комплекса в макулярной зоне у больных с сочетанной патологией — возрастной макулярной дистрофией и первичной открытоугольной глаукомой / Т.А. Шаимова, И.Е. Панова, В.А. Шаимова // **Практическая Медицина.** – 2016. – №6 (98). – С. 204-208.
23. Шаимова, Т.А. Оценка УЗДГ-параметров в артериях хориоидеи у пациентов с сочетанной патологией – возрастной макулярной дистрофией и первичной открытоугольной глаукомой / Т.А. Шаимова, И.Е. Панова, Е.М. Ермак, Э.М. Базарова // VII Всероссийский семинар-«круглый стол» «Макула – 2016»: микролекции, доклады, дискуссии, лица, "кулуары и подковоерь". – Ростов-на-Дону, 2016. – С. 623-625.

Список сокращений

- ВМД – возрастная макулярная дегенерация
ПОУГ – первичная открытоугольная глаукома
ОКТ – оптическая когерентная томография
ГКС – ганглиозные клетки сетчатки
Индекс ТГКС – индекс толщины слоя ганглиозных клеток сетчатки
ДЗН – диск зрительного нерва
ИГ – исследовательские группы
AUROC – площадь под кривой ROC-анализа
 V_{ps} – пиковая систолическая скорость
 V_{ed} – конечная диастолическая скорость
 V_{tmax} – усредненная по времени максимальная скорость кровотока
ROC (receiver operating characteristic) – рабочая характеристика оператора
RI – индекс периферического сопротивления