

на правах рукописи

Юлова Александра Геннадьевна

**СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ГЛАЗА ПОСЛЕ
ИНТРАВИТРЕАЛЬНЫХ ИНЪЕКЦИЙ**

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

14.01.07 - глазные болезни

Москва – 2017

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

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Бубнова Ирина Алексеевна

Официальные оппоненты:

Страхов Владимир Витальевич, доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой офтальмологии.

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

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

Защита состоится 20 марта 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, 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 «_____» _____ 2017 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук

Иванов М.Н.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы и степень ее разработанности

Интравитреальное введение лекарственных препаратов в настоящее время все более широко используется для лечения различных заболеваний заднего отрезка глаза (Kovach J.L., 2012; Столяренко Г.Е., 2007; Кузьмин А.Г., 2009; Шадричев Ф.Е., 2011; Лоскутов И.А., 2014). Только в США в 2013г. было выполнено более 4 миллионов интравитреальных инъекций (ИВИ) и считается, что это количество будет неуклонно возрастать (Avery R.L., 2014).

Особенно актуально проведение интравитреальных инъекций при быстром снижении остроты зрения, например, при экссудативной форме возрастной макулярной дегенерации (ВМД). В развитии этого заболевания важную роль играет сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), вырабатываемый клетками, и стимулирующий ангиогенез. Эффективным методом лечения экссудативной формы ВМД в настоящее время является интравитреальное введение препарата ранибизумаб, который блокирует VEGF.

При данном способе терапии лекарственное вещество доставляется путем инъекции в «замкнутую» полость стекловидного тела, что теоретически не исключает возможности подъема внутриглазного давления (ВГД) и индуцированных изменений топографических взаимоотношений структур других отделов глазного яблока. По данным литературы к факторам, влияющим на степень повышения ВГД, можно отнести объем вводимого препарата, наличие обратного рефлюкса, жесткость фиброзной оболочки, размеры глаза, а также наличие в анамнезе глаукомы и хирургических вмешательств (Ravi S., 2012; Аветисов С.Э., 2013). Ряд авторов изучали влияние интравитреального введения (ИВВ) идентичного объема жидкости на глаза с эметропической, гиперметропической и миопической рефракцией. Получены данные о взаимосвязи между максимально повышенным ВГД и более короткой длиной глаза, а также изменениях глубины и объема передней камеры, параметров роговицы и угла передней камеры в ранний послеоперационный период (Kotliar K., 2007).

Отечественными авторами был выявлен локальный механизм гомеостатической саморегуляции гидродинамических процессов, который включается при интравитреальном введении дополнительного объема жидкости (Ермолаев А.П., 2010; Першин Б.С., 2012). Также изучены изменения объемного глазного кровотока и индивидуальной нормы ВГД после интравитреального введения анти-VEGF препаратов у пациентов с ВМД без глаукомы и при ее наличии (Мамиконян В.Р., 2014).

Однако основные функциональные и анатомо-топографические изменения, которые претерпевает глаз, как единая система после интравитреальных инъекций, изучены мало. Возникновение подобных изменений глаза требует новых подходов к их диагностике, что в дальнейшем необходимо для прогнозирования и минимизации возможных послеоперационных осложнений.

Цель исследования

Проанализировать структурно-функциональные изменения переднего и заднего отдела глаза, а также биомеханических свойств его фиброзной оболочки, вследствие повышения офтальмотонуса после интравитреальных инъекций в различные сроки после операции.

Задачи исследования

1. Оценить степень подъема ВГД в различные сроки после выполнения интравитреальной инъекции.
2. Исследовать взаимосвязь исходных данных фиброзной оболочки глаза с вариабельностью подъема ВГД после выполнения интравитреальной инъекции.
3. Оценить влияние повышения ВГД на биомеханические свойства роговицы и склеры после выполнения интравитреальной инъекции.
4. Изучить взаимосвязь повышения ВГД с изменением параметров переднего отрезка глаза после выполнения интравитреальной инъекции, путем получения высокоточных оптических срезов и построения 3-мерной модели переднего сегмента глаза в различные сроки после операции.

5. Оценить изменения морфометрических параметров диска зрительного нерва (ДЗН) после интравитреальной инъекции в различные сроки после операции.

6. Изучить динамику данных изменений при повторной интравитреальной инъекции.

Научная новизна работы

1. Проанализирована вариабельность подъема ВГД на репрезентативной выборке пациентов в различные сроки после выполнения интравитреальной инъекции.

2. Определены анатомо-функциональные изменения переднего отрезка глаза при повышении офтальмотонуса после интравитреальной инъекции.

3. Получены данные о влиянии биомеханических свойств фиброзной оболочки глаза на выраженность подъема ВГД после введения препарата в стекловидное тело.

4. Выявлены закономерности изменения морфометрических параметров ДЗН при повторной интравитреальной инъекции.

Теоретическая и практическая значимость работы

1. Установлен уровень повышения офтальмотонуса в разные сроки после интравитреальной инъекции.

2. Отработана модель для изучения структурно-функциональных изменений глаза в условиях повышения внутриглазного давления.

3. Определены области-мишени, которые подвержены статистически значимым изменениям при повышении внутриглазного давления, особенно при повторной интравитреальной инъекции.

4. Разработан алгоритм оценки морфометрических параметров ДЗН с помощью оптической когерентной томографии, который позволяет выявить особенности изменений тканей на фоне повышения офтальмотонуса.

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 когортного исследования с использованием клинических, инструментальных, аналитических и статистических методов.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Интравитреальное введение дополнительного объема жидкости вызывает выраженный статистически достоверный кратковременный подъем ВГД с последующей тенденцией к нормализации офтальмотонуса.

2. Степень подъема офтальмотонуса зависит от исходных параметров фиброзной оболочки глаза, в частности, от толщины роговицы и ее вязко-эластических свойств.

3. При повышенных значениях ВГД после интравитреальной инъекции происходит снижение корнеального гистерезиса (КГ) и повышение фактора резистентности роговицы (ФРР), что указывает на взаимное влияние вязко-упругих свойств корнеосклеральной капсулы и офтальмотонуса.

4. На фоне офтальмогипертензии после интравитреальных инъекций зафиксировано увеличение экскавации ДЗН без достоверных изменений положения передней поверхности решетчатой пластинки.

Степень достоверности работы

Достоверность проведенных исследований и их результатов определяется достаточным и репрезентативным объемом материала. В работе использовано современное сертифицированное офтальмологическое оборудование. Исследования проведены в стандартизованных условиях. Анализ материала и статистическая обработка полученных данных выполнены с применением современных методов.

Апробация работы

Материалы диссертации были представлены, доложены и обсуждены на VI международном симпозиуме «Осенние рефракционные чтения 2015» (Москва, 2015г.); IX и X Всероссийской научной конференции молодых ученых «Актуальные проблемы офтальмологии» (Москва, 2014, 2015г.); XV международном конгрессе ESASO Retina Academy (Barcelona, Spain, 2015).

Личный вклад автора в проведенные исследования

Личный вклад автора состоит в непосредственном участии в подготовке и проведении всех исследований, апробации большинства результатов, подготовке публикаций и докладов по теме диссертационной работы. Статистический анализ и интерпретация результатов выполнена лично автором.

Реализация результатов работы

Алгоритм анализа морфометрических параметров ДЗН, который позволяет выявить особенности изменений тканей ДЗН на фоне повышения офтальмотонуса, используется для оценки динамики состояния области ДЗН перед каждой последующей инъекцией.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 7 научных работ, 3 из них – в журналах, входящих в перечень рецензируемых журналов и изданий, рекомендованных ВАК.

Структура и объем диссертационной работы

Диссертация изложена на 111 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, заключения, выводов и списка литературы. Работа иллюстрирована 30 рисунками и 18 таблицами. Библиографический указатель содержит 190 источников (72 отечественных и 118 зарубежных).

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы.

Исследование проведено на случайной выборке из 420 пациентов (420 глаз), у которых выявлена ВМД с хориоидальной неоваскуляризацией (ХНВ). Всем пациентам по медицинским показаниям проводили ИВИ анти-VEGF препаратов.

Использовали препарат ранибизумаб (Новартис Фарма АГ, Швейцария), в объеме 0,05 мл (0,5 мг). Инъекции выполняли в условиях операционной, по

стандартной методике. В случае обратного рефлюкса пациент исключался из исследования.

Также условиями исключения из исследования были: глаукома, в частности характерные для глаукомной оптической нейропатии изменения зрительного нерва, ранее проведенные интраокулярные вмешательства, существенное снижение гемодинамики.

Всем пациентам проводили стандартное офтальмологическое обследование, включавшее визометрию, биомикроскопию, офтальмоскопию, периметрию и гониоскопию.

В **первую** группу (335 глаз) вошли пациенты, у которых оценивали подъем офтальмотонуса и его динамику через определенные промежутки времени (временные интервалы). Внутриглазное давление измеряли точечным контактным тонометром ICare Pro до интравитреального введения, через 1 минуту, 30 минут и через 3 часа. Так как, данное исследование проводилось в рамках лечебного процесса, первые измерения ВГД выполняли в операционной. Во **вторую** группу (85 глаз) вошли пациенты, у которых оценивали изменения параметров переднего и заднего отрезка глаза на фоне повышенного офтальмотонуса.

Учитывая ограничения временными рамками, а именно стабилизацию ВГД в течение первых часов после инъекции, пациенты были разделены на подгруппы для изучения изменений биомеханических параметров и параметров переднего отрезка глаза, а также заднего отдела глаза. При этом условием включения являлся показатель тонометрии ICare через 1 минуту после инъекции более 30 мм рт.ст., так как исследования проводились в пределах 30 минут.

Соответственно, **подгруппу 2А** (45 глаз) составили пациенты, у которых оценивали изменения биомеханических параметров и параметров переднего отрезка глаза. Исследование вязкоэластических свойств фиброзной оболочки глаза и внутриглазного давления с помощью динамической двунаправленной пневмоаппланации роговицы выполняли на приборе Ocular Response

Analyzer (ORA) (Reichert, США) до, в пределах 30 минут и через 3 часа после проведения интравитреальной инъекции. Получали следующие биомеханические и тонометрические показатели: корнеальный гистерезис (англ. Corneal Hysteresis, CH), фактор резистентности роговицы (англ. Corneal Resistance Factor, CRF), IOPg – показатель, аналогичный результату тонометрии по Гольдману (англ. Goldman Correlated IOP), и IOPcc – роговично-компенсированное ВГД (англ. Corneal Compensated IOP).

Параметры переднего отрезка глаза анализировали с помощью Pentacam (Oculus, Германия). Оценивали толщину и оптическую плотность роговицы; объем и ширину угла передней камеры. Исследование проводили до интравитреального введения и в максимально короткие сроки после него (в течение 30 минут). Исследование переднезадней оси глаза (ПЗО) проводили однократно до интравитреальной инъекции с помощью ультразвукового прибора А-скан (Tomey AL-3000, Япония).

Все пациенты для исследования были отобраны по величине ПЗО в диапазоне от 21 мм до 23 мм, медианное значение этого показателя составило 22,3 мм (21,82÷22,85 мм), что позволяет исключить возможность влияния размеров глаза на степень повышения ВГД.

Подгруппу 2Б (40 глаз) составили пациенты, у которых оценивали изменения морфометрических параметров ДЗН до и в пределах 30 минут после манипуляции с помощью оптической когерентной томографии (ОКТ) на приборе Spectralis OCT (Heidelberg Engineering GmbH, Германия), используя модуль увеличенной глубины изображения (EDI) и звездообразное сканирование.

Радиальную сканирующую панель, состоящую из 6 сканирующих линий высокого разрешения, размещали в центральной области ДЗН. Выполняли две серии снимков с разрешением в 3 мкм, включая базовое сканирование, а также последующее исследование в идентичном положении сканирующей панели относительно ДЗН, на фоне повышенного ВГД. Все манипуляции

проводил один специалист, в условиях отсутствия медикаментозного мидриаза.

После регистрации 6 срезов, на базовых и полученных на фоне острого повышения ВГД снимках, выбирали лучший скан. Измерения выполняли в мкм, используя инструмент «масштабная линейка».

Линию, соединяющую конечные точки мембраны Бруха, определяли, как опорную для всех последующих измерений (отрезок АВ на рис. 1). В качестве передней поверхности решетчатой пластинки (РП) принимали высокореклефтивную область под преламинарной тканью. Для последующего анализа обозначали несколько пространственных измерений (Страхов В.В., 2015; Jiang R., 2015):

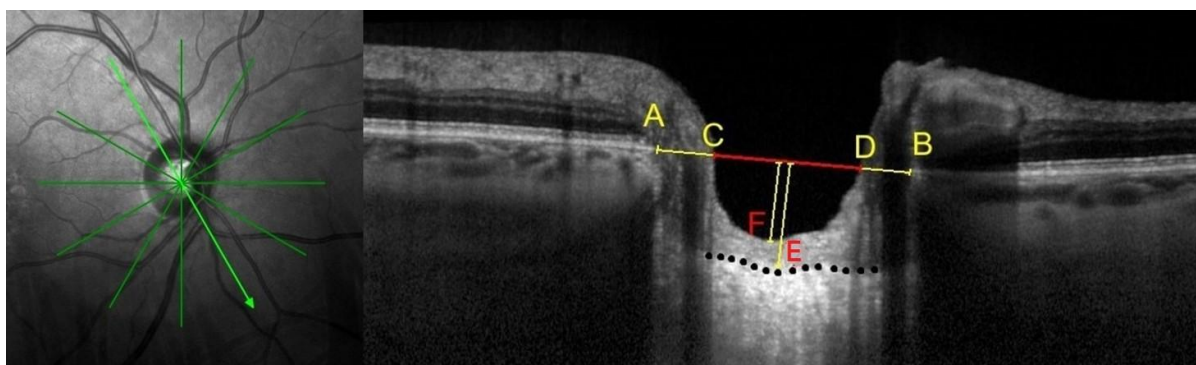


Рис. 1. Пример ОКТ-профиля ДЗН в полувертикальном срезе.

Условные обозначения: АВ – опорная линия. Отрезок CD – ширина экскавации. Расстояние до точки F – глубина экскавации. Расстояние до точки E – расстояние до передней поверхности РП.

1. Отрезок, лежащий на опорной линии и достигающий видимых высокореклефтивных краев экскавации ДЗН – ширина экскавации (отрезок CD на рис.1);

2. Перпендикуляр, опущенный от центра ширины экскавации до видимой преламинарной поверхности мягких тканей ДЗН (точки F на рис. 1.) – глубина экскавации;

3. Перпендикуляр, опущенный от центра опорной линии до передней поверхности РП (точки E на рис. 1.) – расстояние до передней поверхности РП.

При анализе последующего снимка сравнения, определяли разницу показателей между соответствующими величинами. Данный алгоритм повторяли при регистрации перпендикулярного среза.

Вторую инъекцию проводили через 4 недели с идентичным алгоритмом диагностических мероприятий.

Статистический анализ и оценка достоверности получаемых результатов проведены с помощью программ Microsoft Excel 2013 и SPSS Version 22. Так как распределение значений в группах не соответствовало нормальному, применяли методы непараметрической статистики. Для выявления центральной тенденции распределения рассчитывали медиану, границы доверительного интервала (ДИ) определяли с помощью вычисления 1-го и 3-го квартилей (25% и 75%, соответственно). Статистический анализ результатов проводили с использованием критерия Вилкоксона для связанных выборок и коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Первая группа.

Преинъекционный уровень офтальмотонуса составлял 14,0 мм рт.ст. (доверительный интервал 12÷16 мм рт.ст.) Через 1 минуту после введения 0,05 мл ранибизумаба в стекловидное тело был отмечен статистически достоверный ($p < 0,05$) подъем ВГД до 38 мм рт. ст. (доверительный интервал 30÷45 мм рт. ст.).

Через 30 минут после интравитреального введения показатель тонометрии снизился до 18 мм рт. ст. (доверительный интервал 15÷21 мм рт. ст.) Через 3 часа значения ВГД приблизились к исходным данным 14 мм рт.ст. (доверительный интервал 12÷16 мм рт. ст.).

После выявления у всех пациентов выраженного подъема ВГД на фоне введения дополнительного объема жидкости, наблюдали тенденцию к постепенной нормализации офтальмотонуса (табл. 1).

Таблица 1

Динамика ВГД по данным ICare после первой интравитреальной инъекции в первой группе, мм рт. ст.

| | | До введения | Через 1 минуту | Через 30 мин | Через 3 часа |
|-----------------|-----------|-------------|----------------|--------------|--------------|
| Количество | | 335 | 335 | 335 | 335 |
| Медиана | | 14,0 | 38,0 | 18,0 | 14,0 |
| Квартили | 25 | 12,0 | 30,0 | 15,0 | 12,0 |
| | 50 | 14,0 | 38,0 | 18,0 | 14,0 |
| | 75 | 16,0 | 45,0 | 21,0 | 16,0 |

Проведен анализ вариабельности подъема ВГД. Наиболее многочисленную группу составили пациенты, у которых разница между исходным ВГД и уровнем через 1 минуту находилась в диапазоне от 21 до 30 мм рт.ст. (36,71%), самая малочисленная группа включала пациентов с низким уровнем подъема – до 10 мм рт.ст. (6,65%) (рис. 2).

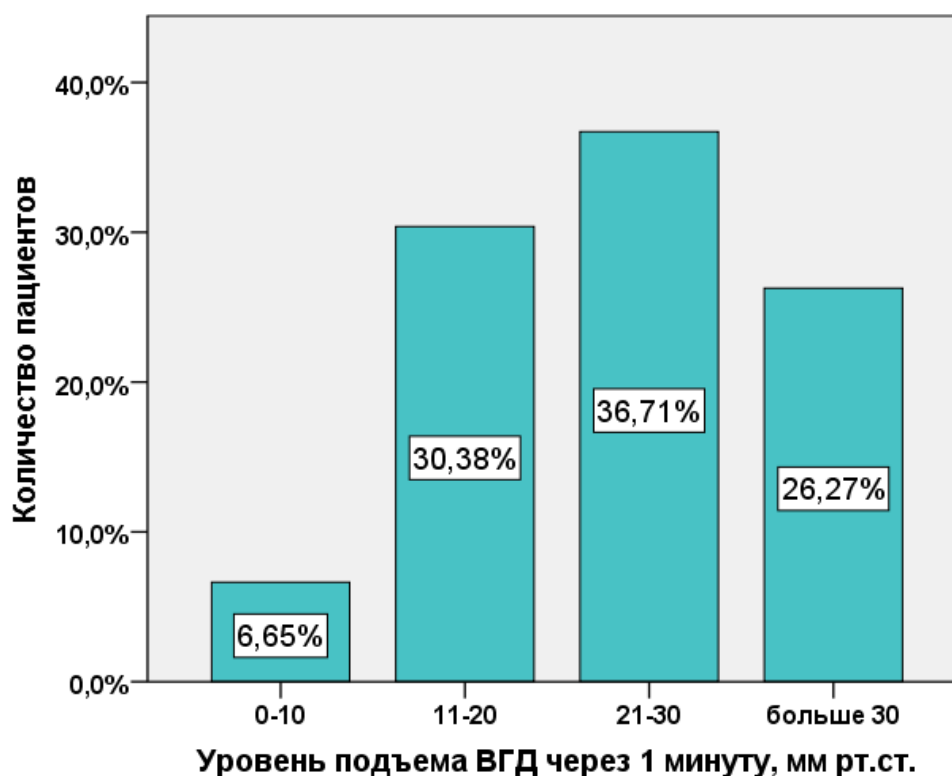


Рис. 2. Процентное соотношение уровня подъема ВГД (ICare) через 1 минуту после первой инъекции в первой группе.

Через 30 минут после первой инъекции наиболее многочисленную группу составили пациенты, с диапазоном подъема в пределах 5 мм рт.ст. (72,47%),

что свидетельствует о быстрой нормализации офтальмотонуса. Более выраженный подъем, а именно, более 5 мм рт.ст. зафиксирован в 21,2% случаях.

Через 4 недели после первой ИВИ каждому пациенту выполняли повторную инъекцию. Данные о динамике ВГД, полученные в результате тонометрии ICare до второй ИВИ, через 1 минуту, 30 минут и через 3 часа после нее представлены в таблице 2.

Таблица 2

Динамика ВГД по данным ICare после второй интравитреальной инъекции в первой группе, мм рт. ст.

| | До введения | Через 1 минуту | Через 30 мин | Через 3 часа |
|--------------------|-------------|----------------|--------------|--------------|
| Количество | 335 | 335 | 335 | 335 |
| Медиана | 14,0 | 38,0 | 17,0 | 14,0 |
| Квартили 25 | 12,0 | 32,0 | 15,0 | 12,0 |
| 50 | 14,0 | 38,0 | 17,0 | 14,0 |
| 75 | 15,0 | 44,0 | 20,0 | 16,0 |

Полученные значения сопоставимы с результатами, зафиксированными после первой инъекции, достоверных различий между ними не установлено.

Повторно проведен анализ вариабельности подъема ВГД после второй инъекции. Наиболее многочисленную группу составили пациенты, у которых разница между исходным ВГД и уровнем через 1 минуту находилась в диапазоне от 21 до 30 мм рт.ст. Самая малочисленная группа пациентов была с низким уровнем подъема – до 10 мм рт. ст. (рис. 3).

Через 30 минут после второй инъекции наиболее многочисленную группу составили пациенты, с диапазоном подъема в пределах 5 мм рт.ст. (64,87%). Более выраженный подъем, а именно, более 5 мм рт.ст. зафиксирован в 28,16% случаях.

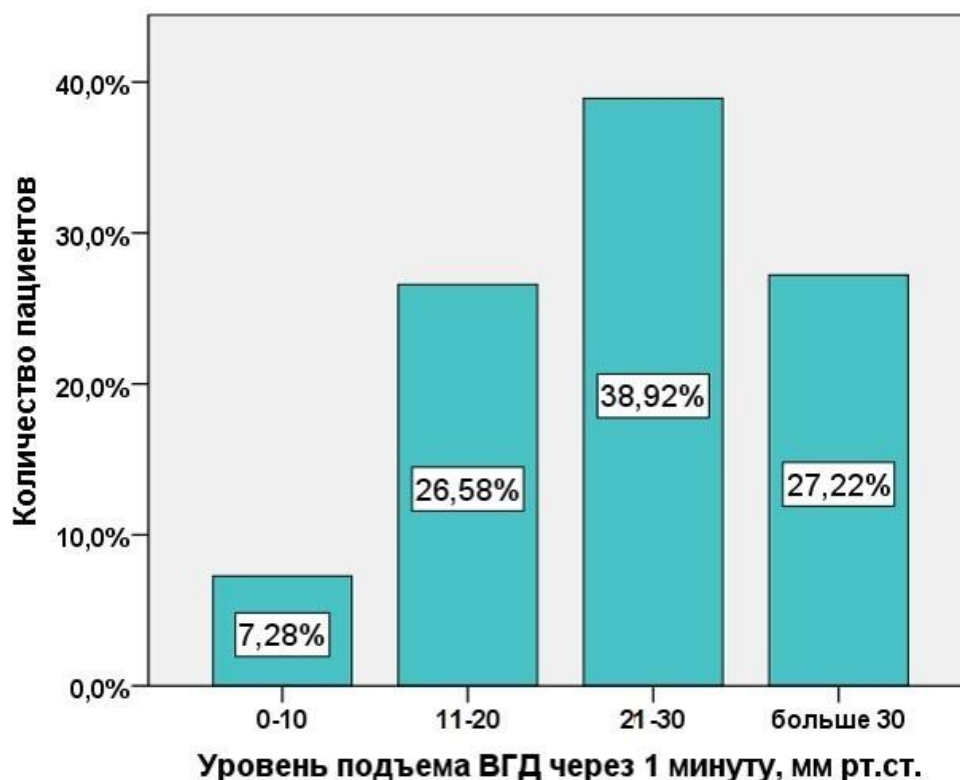


Рис. 3. Процентное соотношение уровня подъема ВГД (ICare) через 1 минуту после второй инъекции в первой группе.

Таким образом, после второй инъекции прослеживается общая тенденция к нарастанию степени подъема ВГД, а именно, через 30 минут после инъекции доля пациентов с диапазоном подъема в пределах 10 мм рт.ст. увеличилась с 21,2% (после 1-й инъекции) до 28,16% (после 2-й инъекции) ($p < 0,05$).

Вторая группа.

Подгруппа 2А.

Так как полученные результаты зависят от степени подъема ВГД, следовательно, целесообразно представление данных на основании временных интервалов, а именно:

1. Через 1 минуту,
2. В пределах 30 минут.

Максимальный подъем офтальмотонуса фиксировали через 1 минуту с помощью тонометра ICare, в пределах 30 минут оценивали показатель,

аналогичный тонометрии по Гольдману (IOPg) и роговично-компенсированное ВГД (IOPсс) (табл. 3).

Таблица 3

Динамика уровня ВГД, аналогичного тонометрии по Гольдману (IOPg), роговично-компенсированного ВГД (IOPсс) и показателя тонометрии ICare в подгруппе 2А, мм рт.ст.

| Параметры ВГД | Статистические показатели | До инъекции | Через 1 минуту | В пределах 30 минут | Разница показателей до и после** |
|---------------|---------------------------|-------------|----------------|---------------------|----------------------------------|
| IOPсс | Медиана | 13,5 | - | 20,0 | 6,4* |
| | Доверительный интервал | 12,3÷15,3 | - | 17,8÷22,6 | |
| | Количество | 45 | 45 | 45 | |
| IOPg | Медиана | 13,1 | - | 20,8 | 6,9* |
| | Доверительный интервал | 12,2÷15,2 | - | 18,8÷22,6 | |
| | Количество | 45 | 45 | 45 | |
| ICare | Медиана | 14,0 | 34,0 | 19,0 | - |
| | Доверительный интервал | 13,0÷16,0 | 32,0 ÷37,0 | 16,0 ÷22,0 | |
| | Количество | 45 | 45 | 45 | |

*P <0,05 (Критерий знаковых рангов Вилкоксона для связанных выборок)

** В данном случае указана медиана разности показателей до и после инъекции.

Анализ данных через 1 минуту.

При анализе соотношения толщины роговицы, медиана которой составила 531 мкм (доверительный интервал 518÷557) и степени подъема ВГД (ICare), медиана которого составила 34 мм рт. ст. (доверительный интервал 32÷37) через 1 минуту выявлена обратная корреляционная взаимосвязь ($r = -0,685$, $p = 0,01$).

При оценке соотношения исходных биомеханических параметров, а именно фактора резистентности роговицы, корнеального гистерезиса и степени подъема ВГД (ICare) через 1 минуту выявлена обратная корреляционная взаимосвязь ($r = -0,650$, $p = 0,01$), ($r = -0,672$, $p = 0,01$).

При анализе вариабельности подъема ВГД через 1 минуту в зависимости от исходной толщины роговицы, зафиксированы более высокие значения офтальмотонуса в группе с меньшей толщиной (рис. 4.)

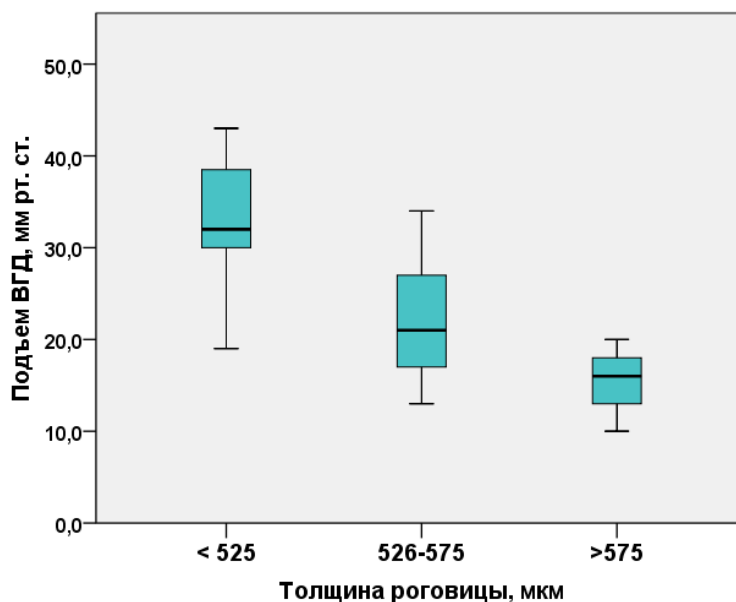


Рис. 4. Распределение подъема ВГД (ICare) через 1 минуту в зависимости от исходной толщины роговицы в подгруппе 2А.

Таким образом, степень подъема ВГД зависит от исходных параметров фиброзной оболочки глаза, в частности от толщины роговицы и ее вязко-эластических свойств. Бóльшая толщина роговицы ($r = -0,685$, $p = 0,01$) и высокие значения фактора резистентности роговицы и корнеального гистерезиса ($r = -0,650$, $p = 0,01$), ($r = -0,672$, $p = 0,01$) ассоциируются с меньшим подъемом ВГД, что может быть объяснено лучшей адаптацией к возрастающей механической нагрузке и хорошим поглощением поступающей энергии.

Анализ данных через 30 минут.

При исследовании изменений толщины роговицы было выявлено, что медиана увеличения толщины роговицы составила 27 мкм (доверительный интервал $14 \div 38$), что является статистически достоверным ($p=0,041$). Данные изменения, вероятно, происходят за счет отека более поверхностных слоев роговицы, вследствие повышения ВГД после инъекции. Этот факт подтверждает и медиана увеличения оптической плотности роговицы, которая составила 16,7 у.е. (доверительный интервал $10,4 \div 19,5$) ($p=0,039$). Медиана уменьшения объема передней камеры составила 3 мм³ (доверительный интервал $-9 \div -1$) мм³, изменения статистически не достоверны. Данные об изменении ширины угла передней камеры довольно разнородны: медиана изменения ширины угла передней камеры составила 1,4° (доверительный интервал $-2,3 \div 2,5$). Подобное наблюдение может объясняться различным анатомическим строением угла передней камеры в каждом отдельном случае.

Перед проведением повторной инъекции все исследуемые показатели находились на исходных значениях, что свидетельствует о том, что регистрируемые изменения толщины и оптической плотности роговицы носят кратковременный характер и регрессируют с нормализацией офтальмотонуса. При сравнительном анализе изменений параметров после первой и второй инъекциями, достоверных различий зафиксировано не было.

При корреляционном анализе изменений между подъемом ВГД (ICare) через 30 минут и изменениями угла и объема передней камеры взаимосвязи не установлено.

При повышении внутриглазного давления (в пределах 30 минут), происходит статистически достоверное снижение уровня КГ, что косвенно может указывать на изменение вязко-эластических свойств фиброзной оболочки и степени ее гидратации.

При увеличении офтальмотонуса (в пределах 30 минут) происходит достоверное повышение уровня ФРР (табл. 4).

Таблица 4

Изменение корнеального гистерезиса, фактора резистентности роговицы в пределах 30 минут и через 3 часа после инъекции в подгруппе 2А, мм рт.ст.

| Биомеханические параметры | Статистические показатели | До инъекции, мм рт. ст. | После инъекции (30 мин), мм рт. ст. | Через 3 часа, мм рт. ст. | Разница показателей до и после** |
|---------------------------------------|----------------------------------|--------------------------------|--|---------------------------------|---|
| Корнеальный гистерезис | Медиана | 10,0 | 9,1 | 10,2 | 1,6* |
| | Доверительный интервал | 8,9÷11,3 | 7,9÷10,3 | 9,0÷11,5 | |
| Фактор резистентности роговицы | Медиана | 9,3 | 10,5 | 9,6 | -1,0* |
| | Доверительный интервал | 8÷11,3 | 9,8÷12,1 | 8,4÷11,9 | |

* $P < 0,05$ (Критерий знаковых рангов Вилкоксона для связанных выборок)

Следует отметить, что при исследовании вышеуказанных параметров через 3 часа, выявлено их восстановление к исходному уровню. Данное наблюдение может быть связано со снижением ВГД.

Подгруппа 2Б.

При анализе морфометрических параметров ДЗН, было зарегистрировано статистически достоверное изменение ширины экскавации, медиана данного показателя увеличилась на 22 мкм (доверительный интервал 8÷26) (табл. 5). Глубина экскавации также претерпела статистически достоверные изменения, однако в меньшей степени, медиана увеличилась на 13 мкм (доверительный интервал 4÷23). Другие исследуемые показатели остались практически неизменными.

Таблица 5

Изменение параметров ДЗН после первой интравитреальной инъекции на фоне острого подъёма ВГД в подгруппе 2Б (первый срез), мкм.

| Параметры ДЗН | Статистические показатели | До инъекции | После инъекции | Разница показателей** |
|---------------------------------------|---------------------------|-------------|----------------|-----------------------|
| Ширина экскавации | Медиана | 661 | 672 | 22* |
| | Доверительный интервал | 609÷747 | 636÷768 | |
| | Количество | 40 | 40 | |
| Глубина экскавации | Медиана | 244 | 250 | 13* |
| | Доверительный интервал | 176÷340 | 202÷351 | |
| | Количество | 40 | 40 | |
| Ширина отверстия мембраны Бруха | Медиана | 1729 | 1740 | 3 |
| | Доверительный интервал | 1652÷1897 | 1636÷1892 | |
| | Количество | 40 | 40 | |
| Расстояние до передней поверхности РП | Медиана | 424 | 424 | 2 |
| | Доверительный интервал | 306÷469 | 310÷470 | |
| | Количество | 40 | 40 | |

* $P < 0,05$ (Критерий знаковых рангов Вилкоксона для связанных выборок)

** В данном случае указана медиана разности показателей до и после инъекции.

При анализе перпендикулярного среза подтвердились полученные данные касательно расширения экскавации ДЗН (табл. 6), медиана увеличилась на 23 мкм (доверительный интервал 14÷26). Глубина экскавации, ширина отверстия мембраны Бруха и расстояние до передней поверхности РП достоверно не изменились. Отличия в изменении показателей между двумя срезами сканирования могут быть обусловлены индивидуальной конфигурацией ДЗН.

Таблица 6

Изменение параметров ДЗН после первой интравитреальной инъекции на фоне острого подъема ВГД в подгруппе 2Б (перпендикулярный срез), мкм.

| Параметры ДЗН | Статистические показатели | До инъекции | После инъекции | Разница показателей** |
|--|---------------------------|-------------|----------------|-----------------------|
| Ширина экскавации | Медиана | 649 | 673 | 23* |
| | Доверительный интервал | 609÷745 | 637÷769 | |
| | Количество | 40 | 40 | |
| Глубина экскавации | Медиана | 261 | 260 | 2 |
| | Доверительный интервал | 222÷352 | 231÷351 | |
| | Количество | 40 | 40 | |
| Ширина отверстия мембраны Бруха | Медиана | 1729 | 1740 | 3 |
| | Доверительный интервал | 1652÷1897 | 1636÷1892 | |
| | Количество | 40 | 40 | |
| Расстояние до передней поверхности РП | Медиана | 425 | 432 | 2 |
| | Доверительный интервал | 328÷469 | 326÷471 | |
| | Количество | 40 | 40 | |

* $P < 0,05$ (Критерий знаковых рангов Вилкоксона для связанных выборок)

** В данном случае указана медиана разности показателей до и после инъекции.

Лечение пациентов с экссудативной формой ВМД предусматривает постоянное наблюдение и контроль над активностью процесса, а также выполнения повторных инъекций по необходимости.

Всем пациентам в данной выборке проводили повторную терапию, что связано с декомпенсацией основного заболевания.

Перед второй инъекцией все исследуемые показатели приближались к исходным значениям, статистически значимой разницы между ними не выявлено. ВГД до повторной ИВИ у всех пациентов было в пределах

статистической нормы, медиана составила 15,0 мм рт.ст. (доверительный интервал 13,0÷16,0).

При изучении срезов после повторной инъекции было выявлено достоверное увеличение ширины экскавации, при этом медиана данного показателя стала больше на 38,0 мкм (доверительный интервал 17÷52). Глубина экскавации также изменилась, медиана увеличилась на 19,0 мкм (доверительный интервал 7,5÷33,2). Остальные исследуемые показатели достоверно не изменились.

При анализе перпендикулярного среза после второй инъекции медиана ширины экскавации увеличилась на 29,0 мкм (доверительный интервал 15,0÷41,0). Медиана глубины экскавации увеличилась на 11,0 мкм (доверительный интервал 5,0÷19,0), ширина отверстия мембраны Бруха и расстояние до передней поверхности РП достоверно не изменились.

Таким образом, в результате острого повышения ВГД после ИВИ анти-VEGF препаратов несколько изменяется конфигурация поверхностных структур ДЗН, а именно, в ответ на приложенную нагрузку происходит расширение экскавации ДЗН, причем при повторном эпизоде степень расширения неуклонно растет. Разница между абсолютными значениями изменения ширины экскавации между инъекциями достоверна ($p < 0,05$) и указывает на ее увеличение.

Проведен корреляционный анализ изменений профиля ДЗН после инъекции. Между повышением уровня ВГД и степенью расширения, а также увеличением глубины экскавации ДЗН выявлена прямая корреляционная связь ($r=0,521$, при $p=0,001$), ($r=0,397$, при $p=0,011$) соответственно.

Корреляционной зависимости между повышением ВГД, изменениями расстояния до передней поверхности РП и шириной отверстия мембраны Бруха не выявлено.

При сравнительном анализе результатов после первой и второй инъекции выявлена тенденция к увеличению, как подъема ВГД, так и последующего расширения, и углубления экскавации после приложенной нагрузки.

Вся совокупность полученных данных свидетельствует о том, что площадь и объем экскавации ДЗН изменяется на фоне повышения ВГД.

ВЫВОДЫ

1. На репрезентативном клиническом материале – 420 пациентов (420 глаз) проанализированы структурно-функциональные изменения переднего и заднего отдела глаза, а также биомеханические свойства фиброзной оболочки, вследствие повышения ВГД после интравитреальных инъекций.
2. Установлено, что интравитреальное введение дополнительного объема жидкости вызывает значительное повышение ВГД (ICare) в среднем до 38 мм рт.ст. (ДИ 30÷45 мм рт.ст., $p < 0,05$), с последующей тенденцией к нормализации офтальмотонуса. Через 30 минут показатель тонометрии остается немного выше начального уровня – 18 мм рт. ст. (ДИ 15÷21 мм рт. ст., $p < 0,05$). Через 3 часа ВГД приближается к исходным данным – 14 мм рт. ст. (ДИ 12÷16 мм рт. ст., $p > 0,05$). После второй инъекции выявлено нарастание степени подъема офтальмотонуса, что проявляется в увеличении доли пациентов с диапазоном подъема в пределах 10 мм рт.ст. через 30 минут после инъекции с 21% (после первой инъекции) до 28% (после второй инъекции) ($p < 0,05$).
3. Определено, что степень подъема ВГД (ICare) зависит от исходных параметров фиброзной оболочки глаза, в частности от толщины роговицы и ее вязко-эластических свойств. Бóльшая толщина роговицы ($r = -0,685$, $p = 0,01$) и высокие значения фактора резистентности роговицы и корнеального гистерезиса ($r = -0,650$, $p = 0,01$), ($r = -0,672$, $p = 0,01$) ассоциируются с меньшим подъемом ВГД.
4. Выявлено, что повышение ВГД после интравитреальной инъекции приводит к статистически значимому снижению корнеального гистерезиса на 1,6 мм рт.ст. (16%), (ДИ 1,0÷2,2, $p < 0,05$) и увеличению фактора резистентности роговицы на 1,0 мм рт.ст. (10,7%), (ДИ 0,7÷1,6, $p < 0,05$).

После нормализации офтальмотонуса через 3 часа данные параметры возвращаются к исходным значениям.

5. Непосредственно после интравитреальной инъекции (в течение 30 минут) на фоне повышенного ВГД достоверно изменяются следующие параметры роговицы: толщина увеличивается на 27 мкм (5%), (ДИ 14÷38 мкм, $p < 0,05$), оптическая плотность повышается на 16,7 у.е. (48%), (ДИ 10,4÷19,5 у.е., $p < 0,05$). Объем и ширина угла передней камеры статистически достоверно не изменяются.

6. Выявлено, что в результате острого повышения ВГД происходит статистически значимое расширение экскавации ДЗН на 22,0 мкм (3,3%) (ДИ 8÷26 мкм, $p < 0,01$), и увеличение глубины экскавации – на 13,0 мкм (5,3%) (ДИ 4÷23 мкм, $p < 0,05$), степень изменений увеличивается после повторной интравитреальной инъекции (соответственно $p < 0,05$). Расстояние до передней поверхности решетчатой пластинки достоверно не изменяется.

7. Установлено, что возвращение вышеуказанных показателей к исходному уровню в течение нескольких часов после интравитреальной инъекции (в том числе повторной) позволяет говорить о том, что данные изменения носят транзиторный характер. Однако повторная инъекция сопровождается увеличением подъема ВГД и отрицательными изменениями параметров ДЗН.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Перед проведением интравитреальной инъекции следует комплексно оценивать уровень ВГД и морфометрические параметры ДЗН с целью исключения глаукомы.

2. После проведения интравитреальной инъекции необходим динамический контроль над уровнем офтальмотонуса до его нормализации, особенно при многократном введении препаратов.

3. Опираясь на возможные изменения морфометрических параметров ДЗН, следует оценивать риски усугубления отрицательной динамики перед каждой интравитреальной инъекцией.

Список работ, опубликованных по теме диссертации:

1. Юлова А.Г., Бубнова И.А., Карпилова М.А., Будзинская М.В. Анализ анти-VEGF терапии у пациентов с влажной формой ВМД и глаукомой. // "Актуальные проблемы офтальмологии". Сборник научных трудов. - 2014. - с. 119-121.
2. 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. // Сборник научных трудов «Невские горизонты». – 2014. – с. 313.
3. Юлова А.Г., Бубнова И.А., Будзинская М.В., Антонов А.А., Андреева И.В. Исследование функционального состояния фиброзной оболочки глаза при проведении анти-VEGF терапии. // Современные технологии в офтальмологии – 2015. - № 3. - с.191-194.
4. Юлова А.Г. Будзинская М.В., Бубнова И.А., Андреева И.В. Изменения структур переднего отрезка глаза, индуцированные интравитреальными инъекциями // XIV Всероссийская школа офтальмолога 2015. Сборник научных трудов. – 2015. – с. 234-237.
5. Еричев В.П., Будзинская М.В., Карпилова М.А., Юлова А.Г., Смирнова Т.В., Андреева И.В., Щеголева И.В., Плюхова А.А. Оценка эффективности анти-VEGF терапии у пациентов с экссудативной формой возрастной макулярной дегенерации и глаукомой // **Вестник офтальмологии.** – 2015. - № 3. - с. 27-33.
6. Юлова А.Г., Зелянина Е.В. Интравитреальная инъекция как возможная модель изучения «биомеханики» фиброзной оболочки глаза // **Вестник офтальмологии.** – 2016. - № 2. – с. 85-89.
7. Бубнова И.А., Юлова А.Г. Изменение морфометрических параметров ДЗН на фоне острого повышения ВГД после интравитреальных инъекций // **Национальный журнал Глаукома.** – 2016. – т. 15(2). – с. 54-60.

Список сокращений, используемых в работе:

- ВГД** – внутриглазное давление
- ВМД** – возрастная макулярная дегенерация
- ДЗН** – диск зрительного нерва
- ДИ** – доверительный интервал
- ИВВ** – интравитреальное введение
- ИВИ** – интравитреальная инъекция
- КГ** – корнеальный гистерезис
- РП** – решетчатая пластинка
- ОКТ** – оптическая когерентная томография
- ПЗО** – переднезадняя ось
- ФРР** – фактор резистентности роговицы
- ХНВ** – хориоидальная неоваскуляризация
- EDI** – Enhanced Depth Imagine (модуль увеличенной глубины изображения)
- IOPg** – внутриглазное давление, аналогичное результату тонометрии по Гольдману
- IOPcc** – роговично-компенсированное внутриглазное давление
- ORA** – Ocular Response Analyzer (анализатор биомеханических свойств)
- VEGF** – сосудистый эндотелиальный фактор роста