

На правах рукописи

ЕГОРОВ
АНДРЕЙ ВИКТОРОВИЧ

**ФУНКЦИОНАЛЬНО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ
ХОРИОРЕТИНАЛЬНОГО КРОВОТОКА У ПАЦИЕНТОВ
ПОСЛЕ ЭНДОВИТРЕАЛЬНОЙ ХИРУРГИИ РЕГМАТОГЕННОЙ
ОТСЛОЙКИ СЕТЧАТКИ, ОСЛОЖНЁННОЙ
ПРОЛИФЕРАТИВНОЙ ВИТРЕОРЕТИНОПАТИЕЙ,
И ВОЗМОЖНОСТИ ИХ КОРРЕКЦИИ**

3.1.5. – Офтальмология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2022

Работа выполнена в Федеральном государственном автономном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Хабаровский филиал)

Научный руководитель: **Коленко Олег Владимирович**
доктор медицинских наук, директор Хабаровского филиала ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени акад. С.Н. Фёдорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Официальные оппоненты: **Махмутов Владимир Юрьевич**
доктор медицинских наук, профессор, врач-офтальмолог Федерального государственного бюджетного учреждения «Клиническая больница» Управления делами Президента Российской Федерации

Файзрахманов Ринат Рустамович
доктор медицинских наук, заведующий центром офтальмологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт глазных болезней»

Защита диссертации состоится «10» октября 2022 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета Д.21.1.021.01 при ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России по адресу: 127486, Москва, Бескудниковский бульвар, дом 59А.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России по адресу: 127486, Москва, Бескудниковский бульвар, дом 59А.

Автореферат разослан «__» _____ 20__ г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук

Мушкова Ирина Альфредовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Регматогенная отслойка сетчатки (РОС) занимает одно из первых мест среди причин ограничения и утраты трудоспособности, глазной инвалидности. Известно, что в результате несвоевременной диагностики и неадекватного хирургического лечения РОС неминуемо возникает необратимая потеря зрения (Bartz-Schmidt U., Szurman P., Wong D., Kirchhof B., 2008; Захаров В.Д., 2011).

В последнее десятилетие современные высокотехнологичные методы эндовитреального хирургического лечения РОС, осложнённой пролиферативной витреоретинопатией (ПВР), занимают приоритетное место и позволяют в 93–99% случаев добиться полного анатомического прилегания сетчатки (Горшков И.М., 2012; Шкворченко Д.О., 2012; Машенко Н.В., 2014).

Однако, по данным отечественных и зарубежных исследователей, более чем у 40% пациентов после эндовитреальной хирургии, осложнённой РОС, даже при достижении положительного анатомического результата зрительные функции остаются на дооперационном уровне или улучшаются незначительно (Lewis H., Aaberg T.M., Abrams G.W., 1991; Байбородов Я.В., 2006). Существует мнение о том, что сосудистые нарушения и возникающая вследствие ишемии–гипоксии совокупность метаболических расстройств в сетчатке (снижение капиллярной перфузии, энергодефицит, локальное воспаление, окислительный стресс, истощение антиоксидантных резервов) могут иметь первостепенное значение для недостаточной зрительной эффективности эндовитреальной хирургии РОС (Завгородняя Н.Ш., 2014; Аванесова Т.А., 2015; Зайка В.А., 2015).

Отсутствие полного соответствия между анатомическим и функциональным результатом операции указывает на то, что данный крайне важный аспект проблемы остаётся пока нерешённым. Существующие на данный момент способы медикаментозного лечения (озонотерапия, ретиналамин, флаваноидные антиоксиданты), направленные на устранение зрительного дефицита при хирургическом лечении РОС, не всегда позволяют добиться позитивных и стабильных функциональных результатов (De Feudis F., 1997; Тюкавкина Н.А., Колесник Ю.А., Теселкин Ю.О., 1999; Каражаева М.И., 2004; Иванов С.В., 2010). В связи с этим поиск новых препаратов либо рациональных лекарственных комбинаций, способствующих улучшению зрительных функций после эндовитреальной хирургии РОС, приобретает особую актуальность.

В современной терапевтической стратегии нейропротекции при ишемии–гипоксии любых тканей исследователи уделяют все больше внимания новым полифункциональным лекарственным средствам, обладающим, по сравнению с монотерапией, более высокой лечебной эффективностью. В их числе клинический интерес представляет полимодалный препарат «Цитофлавин», компоненты которого

(янтарная кислота, рибофлавин – нуклеотид, инозин, никотинамид) одновременно воздействуют на все патогенетические механизмы ишемического процесса (Лазарев В.В., Гадомский И.В., 2016; Мазин П.В., 2017). Способность «Цитофлавина» активизировать капиллярный кровоток, оказывать антигипоксический, антиоксидантный эффект и противовоспалительное действие, особенно в эндотелии терминального сосудистого русла, а также преодолевать все гистогематические барьеры обусловили его эффективное применение в неврологии при острой и хронической церебральной ишемии (Федин А.И., 2002; Афанасьев В.В., 2005) и в офтальмологии, но пока только при медикаментозном лечении атрофии зрительного нерва (Павлюченко К.П., Ещенко Е.И., 2015; Гусев А.Н., Красногорская В.Н., 2016).

Из-за отсутствия в офтальмологической литературе прямых доказательств функциональной эффективности препарата «Цитофлавин» после эндовитреальной РОС возникла необходимость в клинической апробации данного способа медикаментозного лечения, а также в разработке метода математического моделирования ожидаемого зрительного прогноза после операции для стандартизации показаний к назначению «Цитофлавина» и продолжительности лечения, обеспечивающих оптимальное сочетание функциональной и затратной эффективности проводимой терапии.

Цель работы – изучение особенностей нарушений хориоретинального кровотока у пациентов после эндовитреальной хирургии регматогенной отслойки сетчатки, осложнённой пролиферативной витреоретинопатией, и разработка метода их коррекции

Задачи исследования

1. На основании анализа клинико-функциональных результатов эндовитреальной хирургии РОС, осложнённой ПВР, изучить динамику восстановления зрительных функций и выделить уровни зрительной реабилитации.

2. На основании данных оптической когерентной томографии (ОКТ) в режиме ангиографии (ОКТ-А) и лазерной доплеровской флуометрии (ЛДФ) провести послеоперационный морфологический мониторинг макулярной области, изучить особенности восстановления хориоретинального кровотока и определить их взаимосвязь с уровнем зрительной реабилитации.

3. На основании использования линейной регрессии разработать метод прогнозирования ожидаемого зрительного результата эндовитреальной хирургии РОС, осложнённой ПВР.

4. Разработать способ коррекции нарушений хориоретинального кровотока у пациентов с неблагоприятным зрительным прогнозом после эндовитреальной хирургии РОС, осложнённой ПВР.

5. Оценить клинико-функциональные результаты предложенного способа коррекции нарушений хориоретинального кровотока в сравнении со стандартными методами ведения пациентов после эндовитреальной хирургии РОС, осложнённой ПВР.

Научная новизна результатов исследования

1. Впервые на основании результатов клинико-функционального мониторинга у пациентов после эндовитреальной хирургии РОС, осложнённой ПВР, было выделено три уровня зрительной реабилитации: высокий, умеренный и низкий, различающихся по степени и темпам зрительного восстановления.

2. Впервые на основании данных ОКТ проанализирована и конкретизирована специфика нарушений микроструктуры макулярной области у пациентов с различным уровнем зрительной реабилитации после операции по поводу РОС, осложнённой ПВР.

3. Впервые с использованием методов ЛДФ и ОКТ-А определены показатели внутриглазного и локального хориоретинального капиллярного кровотока у пациентов с различным уровнем зрительной реабилитации после операции по поводу РОС, осложнённой ПВР.

4. Впервые предложен и клинически апробирован новый способ коррекции нарушений хориоретинального кровотока у пациентов с неблагоприятным зрительным прогнозом после эндовитреальной хирургии РОС, осложнённой ПВР.

5. Впервые в клинической практике показана возможность эффективной коррекции нарушений хориоретинального кровотока у пациентов с неблагоприятным зрительным прогнозом после эндовитреальной хирургии РОС, осложнённой ПВР.

Практическая значимость результатов исследования

1. Разработан и внедрен в клиническую практику математический метод прогнозирования ожидаемого зрительного результата после эндовитреальной хирургии РОС, осложнённой ПВР.

2. Расширены возможности эффективной лечебной коррекции нарушений хориоретинального кровотока у пациентов после эндовитреальной хирургии РОС, осложнённой ПВР, с неблагоприятным зрительным прогнозом.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

1. Проведенный анализ функциональных результатов эндовитреальной хирургии РОС, осложнённой ПВР, демонстрирует зависимость уровня зрительного восстановления от особенностей нарушений хориоретинального кровотока.

2. Разработанный метод математического прогнозирования ожидаемого зрительного результата после эндовитреальной хирургии РОС, осложнённой ПВР, основанный на линейной регрессии, позволяет корригировать послеоперационную медикаментозную тактику ведения пациентов в зависимости от зрительного прогноза.

3. Разработан подход к коррекции нарушений хориоретинального кровотока у пациентов после эндовитреальной хирургии РОС, осложнённой ПВР, позволяющий оптимизировать эффективность зрительной реабилитации.

Внедрение в практику

Разработанные новые методы прогнозирования и послеоперационного медикаментозного лечения пациентов с умеренным и низким зрительным прогнозом после эндовитреальной хирургии РОС внедрены в научно-клиническую и практическую деятельность Хабаровского, Новосибирского, Иркутского, Краснодарского филиалов ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России. Материалы диссертации включены в программу обучающих лекций и практических занятий факультета повышения квалификации и профессиональной подготовки врачей КГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения» Министерства здравоохранения Хабаровского края.

Апробация работы

Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на XIV и XV научно-практической конференции с международным участием «Современные технологии лечения витреоретинальной патологии» (Москва, 2016, Сочи, 2017); на XIII Всероссийской научной конференции молодых ученых «Актуальные проблемы офтальмологии» (Москва, 2018); на XXI Краевом открытом конкурсе молодых ученых и аспирантов Хабаровского края (Хабаровск, 2019, доклад занял II призовое место в секции «Медицинские и биологические науки»); на заседаниях краевого научно-практического Приамурского общества офтальмологов (Хабаровск, 2019, 2020); на XXX Юбилейной всероссийской научно-практической конференции «Оренбургская Конференция Офтальмологов», (Оренбург, 2019).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 24 печатные работы, из них 6 статей в рецензируемых научных изданиях из перечня ВАК РФ. Получено 2 патента РФ на изобретение, 1 рационализаторское предложение.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 132 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, четырех глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа содержит 22 таблицы, 16 рисунков. Список литературы включает 209 источников, из них 82 отечественных и 127 зарубежных.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Работа выполнена на базе Хабаровского филиала ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России под научным руководством директора филиала, доктора медицинских наук Коленко О.В. в период с 2015 по 2020 гг.

Клинические исследования базируются на результатах обследования 192-х пациентов с первичной РОС, осложнённой ПВР, с полным анатомическим прилеганием сетчатки после эндовитреальной хирургии РОС. Среди оперированных пациентов было мужчин – 95 чел. (49,5%) и женщин – 97 чел. (50,5%) в возрасте от 18 до 65 лет (средний возраст $40,3 \pm 4,8$ года).

Подробная характеристика пациентов до операции представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Общая характеристика пациентов, оперированных по поводу РОС, абсолютные числа (%)

Клинические признаки	Острота зрения	<0,01	40 (20,8)
		0,01–0,05	40 (20,8)
		0,06–0,1	70 (36,5)
		>0,1	42 (21,9)
	Клиническая рефракция	Миопия	132 (68,7)
		Эмметропия	41 (21,4)
		Гиперметропия	19 (9,9)
	Длительность РОС	<1 мес.	31 (16,1)
		1-3 мес.	57 (29,7)
		>3 мес.	104 (54,2)
	Виды разрывов	Дырчатые	89 (46,4)
		Клапанные	61 (31,8)
		Комбинация	42 (21,8)
Распространенность РОС	Субтотальная	116 (60,4)	
	Тотальная	76 (39,6)	
Стадии ПВР	С1	52 (27,1)	
	С2	54 (28,1)	
	С3	86 (44,8)	

Работа состояла из трёх последовательных разделов.

Первый раздел работы содержал комплексную оценку функционально-морфологического восстановления сетчатки после эндовитреальной хирургии РОС, осложнённой ПВР, с целью обоснования потребности в разработке способа медикаментозного лечения, оптимизирующего функциональные результаты операции.

Объектом исследования явились 90 пациентов после эндовитреальной хирургии РОС, мужчин – 44 чел., женщин – 46 чел., в возрасте от 18 до 65 лет (в среднем $39,5 \pm 11$ лет). Давность отслойки макулы составляла от 25 до 33 дней.

Критерии отбора пациентов: сопоставимая тяжесть РОС с захватом макулярной области; отсутствие передней ПВР, операционных, послеоперационных осложнений; полное анатомическое прилегание сетчатки на протяжении всего периода наблюдения (6 мес. после операции).

Второй раздел был посвящён разработке математического метода прогнозирования ожидаемого зрительного результата операции. Основным мотивом для математического моделирования являлась необходимость в диагностических критериях, позволяющих стандартизировать показания к назначению после операции медикаментозного лечения, включающего «Цитофлавин». В исследовании участвовали 68 пациентов, мужчин – 33 чел., женщин – 35 чел., в возрасте от 18 до 65 лет (в среднем 40 ± 10 лет). Среди них было выделено 2 группы – обучающая группа (53 чел.) и экзаменационная группа (15 чел.).

Третий раздел заключался в разработке медикаментозной тактики для повышения функциональной эффективности эндовитреальной хирургии РОС, осложнённой ПВР, основанной на применении «Цитофлавина». Под наблюдением находились 102 человека (102 глаза) с РОС, захватывающей макулярную область, в возрасте от 21 до 65 лет (в среднем 42 ± 12 лет). Давность РОС на момент операции варьировала от 3 до 11 недель, отслойки макулы – от 20 до 40 дней. Максимально скорректированная острота зрения (МКОЗ) перед операцией в среднем составляла $0,06 \pm 0,02$.

Критерии отбора: положительный и стабильный анатомический результат операции; умеренный и низкий уровень ожидаемого повышения МКОЗ после операции.

У всех 102 пациентов при осмотре неврологом перед операцией была установлена хроническая мозговая дисфункция 1–2 степени тяжести, обусловленная снижением цереброваскулярного кровотока, с признаками когнитивных расстройств (эмоциональная лабильность, инертность интеллектуальной деятельности, снижение работоспособности). При этом 68 пациентам для коррекции мозговой дисфункции неврологом перед операцией был назначен «Цитофлавин». У остальных 34 пациентов в результате наличия противопоказаний к компонентам препарата (гастрит, язвенная болезнь, уролитиаз, аллергические реакции) «Цитофлавин» неврологом не назначался.

Третий раздел работы состоял из двух серий клинических исследований.

Первая серия была посвящена обоснованию оптимальных сроков курсового назначения «Цитофлавина» в зависимости от результатов зрительного прогнозирования. В исследовании участвовали 34 пациента (22 чел. с ожидаемым умеренным зрительным прогнозом, и 12 чел. – с низким), получавших «Цитофлавин» на протяжении 1 мес. после операции на обоих этапах эндовитреальной хирургии. С помощью метода ЛДФ каждые три дня регистрировали показатель микроциркуляции (ПМ). Критерием достаточности назначения «Цитофлавина» были сроки достижения пика максимального и устойчивого повышения ПМ.

Вторая серия клинических исследований включала сравнительную оценку результатов включения «Цитофлавина» в послеоперационное лечение пациентов при эндовитреальной хирургии РОС с умеренным и низким зрительным прогнозом.

В исследовании участвовали 68 пациентов (68 глаз), разделенные на две клинические группы: 1-я (основная) – 34 человека, получавшие после операции «Цитофлавин» на фоне стандартной терапии и 2-я (контрольная) – 34 человека, получавшие только стандартные средства терапии. Группы были сопоставимы по полу, возрасту, тяжести РОС и ожидаемому зрительному прогнозу ($p > 0,05$). Сравнительное исследование функциональных результатов операции проводилось на основании оценки прироста показателей МКОЗ, световой чувствительности (СЧ) и ПМ на окончательном этапе наблюдения (6 мес. после операции). Методом ОКТ-А через 1–2 суток после удаления силикона и на завершающем этапе исследования в обеих клинических группах регистрировали площадь неперфузии фовеальной аваскулярной зоны (нФАЗ, мм²), плотность поверхностной капиллярной сети (ППКС, %), плотность глубокой капиллярной сети (ПГКС, %), фовеальную плотность сосудов (ФПС, %).

Общеклинические методы исследования включали клинико-лабораторное и инструментальное обследование, необходимое для выполнения операции: клинический анализ крови, свертываемость и длительность кровотечения, кровь на сахар, сифилис, электрокардиографию, флюорографию органов грудной клетки, консультации специалистов – терапевта, невролога, отоларинголога, стоматолога.

Офтальмологическое обследование помимо стандартных методов (визометрия, авторефрактометрия, тонометрия, биомикроскопия, офтальмоскопия) включало: микропериметрию (МАИА, CenterVue, Италия) по программе macula-12; регистрацию средней СЧ (дБ), стабильности фиксации (2° и 4°, %) и устойчивости фиксации (%); измерение методом ЛДФ на лазерном анализаторе кровотока ЛАКК-02 (Россия) ПМ (пф. ед.), среднего квадратического отклонения (пф. ед.) и коэффициента вариации (Kv, %); методами ОКТ и ОКТ-А на приборе RTVue XR Avanti (Optovue, США) по протоколу Retina Map оценку центральной толщины фовеа (ЦТФ), частоты нарушений микроструктуры макулы – дефекты линии соединения наружных и внутренних сегментов фоторецепторов (IS/OS) и наружной пограничной мембраны (НПМ), наличия

эпиретинальной мембраны (ЭРМ); по протоколу Angio Retina [3.0] в макуле определение ППКС (%), ПГКС (%), площади нФАЗ (мм²) и ФПС (%). В качестве контроля регистрировали показатели парного глаза.

Методика хирургического лечения. Всем пациентам была выполнена стандартная трехпортовая витрэктомия на хирургическом комбайне EVA (Dorc, Нидерланды) по технологии 25G с временной тампонадой витреальной полости перфторорганическими соединениями, эндолазеркоагуляция в два-три ряда по краям разрывов с помощью интегрированного зеленого лазера 532 нм и замена перфторорганического соединения на силиконовое масло вязкостью 5700 сантистокс. Силиконовое масло удалялось через 3 мес. методом активной аспирации. Операцию на обоих этапах эндовитреальной хирургии завершали субконъюнктивальным введением 2 мг дексаметазона.

Методика медикаментозного лечения. В послеоперационном периоде на обоих этапах операций все пациенты получали стандартную местную терапию: инстилляции в конъюнктивальную полость пиклоксидина 0,05%, раствора дексаметазона 0,1% и раствора диклофенака 0,1% 4 раза в день в течение 1 мес.

При разработке способа медикаментозного лечения, оптимизирующего функциональные результаты после эндовитреальной хирургии РОС, выбор многокомпонентного препарата «Цитофлавин» был обусловлен его свойствами повышать уровень капиллярной перфузии в ишемизированных тканях, активировать внутриклеточный синтез белка и метаболические процессы в нервной ткани, улучшать коронарный и мозговой кровоток. При назначении «Цитофлавина» был использован междисциплинарный подход с участием офтальмолога и невролога.

«Цитофлавин» дополнительно к стандартной местной терапии назначали внутривенно капельно по 10 мл на 200 мл 5% р-ра глюкозы в течение первых 5 дней после операции. В последующем «Цитофлавин» назначали в таблетках 425 мг по 2 таблетки 2 раза в день. Курсы лечения проводили дважды: на этапе силиконовой тампонады и после ее завершения.

Статистическая обработка материала. Статистическая обработка данных выполнялась с использованием программы IBM SPSS Statistics 20. Проверка нормальности распределений осуществлялась с использованием критерия Шапиро-Уилка. Качественные независимые признаки сравнивались точным двусторонним критерием Фишера, зависимые – критерием Мак-Немара. Количественные признаки сравнивались t-критерием Стьюдента. Сравнение трех и более групп производилось с помощью однофакторного дисперсионного анализа, с последующими апостериорными тестами Даннетта. Рассчитывались коэффициенты корреляции: Пирсона (r) и точечный бисериальный (r_{pb}). Отличия считались значимыми на уровне $p < 0,05$.

Разработку математической модели зрительного прогрессирования осуществляли

методом множественной линейной регрессии. Качество прогностической модели оценивали с использованием коэффициента детерминации R^2 , дисперсионного анализа и анализа остатков.

Комплексная оценка функционально-морфологических результатов эндовитреальной хирургии РОС, осложнённой ПВР

Результаты визометрии и микропериметрии. Для углубленного анализа зрительных расстройств одновременно регистрировали МКОЗ и СЧ. Исследования были выполнены до операции, в 1–2 сутки после операции, а затем ежемесячно в контрольных визитах на протяжении 6 мес.

Для объективной оценки полученных данных на завершающем этапе наблюдения (6 мес. после операции) в соответствии с критериями медико-социальной экспертизы все пациенты были разделены по трем уровням зрительной реабилитации: высокий (МКОЗ 0,4 и выше) – 36 чел. (40%); умеренный (МКОЗ 0,1–0,3) – 40 чел. (44%); низкий (МКОЗ менее 0,1) – 14 чел. (16%). Сравнительная оценка МКОЗ при различных уровнях зрительной реабилитации представлена в таблице 2.

Таблица 2 – Результаты визометрии и СЧ у пациентов до и через 6 мес. после эндовитреальной хирургии РОС в зависимости от уровня зрительной реабилитации ($M \pm \sigma$)

Показатели	Подгруппы по уровню зрительной реабилитации		
	Высокий, n=36 глаз	Умеренный, n=40 глаз	Низкий, n=14 глаз
МКОЗ			
<i>до операции</i>	0,15±0,03	0,09±0,04	0,05±0,02
<i>через 6 мес. после операции</i>	0,71±0,13	0,35±0,08	0,09±0,02
Прирост МКОЗ	0,56±0,14**/**	0,26±0,07*/**	0,04±0,02*/**
Сроки восстановления оптимальной МКОЗ, мес.	2,4±0,7**/**	3,8±0,4*/**	5,7±0,5*/**
СЧ, дБ:			
<i>до операции</i>	13,1±3,0	12,7±1,9	11,1±2,0
<i>через 6 мес. после операции</i>	24,6±4,0	21,9±4,0	15,4±1,9
Прирост СЧ, дБ	11,5±3,5**/**	9,2±2,9*/**	4,3±1,9*/**
Сроки достижения оптимальной СЧ, мес.	3,0±0,4**/**	4,5±0,5*/**	5,3±0,5*/**
Примечание: * – значимые отличия от подгруппы с высоким, ** – от подгруппы с умеренным, *** – от подгруппы с низким уровнем зрительной реабилитации в соответствующие сроки наблюдения ($p < 0,001$).			

Анализ полученного материала, приведенного в таблице 2, показал, что у пациентов с высоким уровнем зрительной реабилитации к завершающему сроку наблюдения средний показатель МКОЗ составлял $0,71 \pm 0,13$ с приростом относительно исходной равным $0,56 \pm 0,14$; у пациентов с умеренным уровнем зрительной реабилитации средний показатель МКОЗ и значение её прироста оказались статистически значимо ниже, чем у пациентов с высоким уровнем и соответственно составили $0,35 \pm 0,08$ и $0,26 \pm 0,07$ ($p < 0,001$). Средние значения МКОЗ и показателя её прироста у пациентов с низким уровнем зрительной реабилитации были равны $0,09 \pm 0,02$ и $0,04 \pm 0,02$ соответственно, что статистически значимо ниже, чем в двух предыдущих подгруппах ($p < 0,001$).

Аналогичные различия в зависимости от уровня зрительной реабилитации определялись в скорости восстановления оптимального уровня МКОЗ. У пациентов с высоким уровнем зрительной реабилитации процесс восстановления МКОЗ продолжался в среднем $2,4 \pm 0,7$ мес., при умеренном и низком удлинялся по времени до $3,8 \pm 0,4$ мес. и $5,7 \pm 0,5$ мес. соответственно ($p < 0,001$).

В качестве основного параметра функциональной активности центрального отдела сетчатки при различных уровнях зрительной реабилитации методом микропериметрии анализировали динамику изменений СЧ. Как видно из таблицы 2, степень и сроки восстановления показателя и прирост СЧ после эндовитреальной хирургии РОС на завершающем этапе обследования варьировали. У пациентов с низким уровнем зрительной реабилитации средний прирост СЧ по сравнению с исходным был самым минимальным и составил $4,3 \pm 1,9$ дБ; при умеренном уровне – $9,2 \pm 2,9$ дБ; при высоком – $11,5 \pm 3,5$ дБ. Выявленные различия были статистически значимыми ($p < 0,001$).

При детализации сроков достижения максимальных значений СЧ установлено, что при высоком уровне зрительной реабилитации СЧ достигала максимальных значений через $3,0 \pm 0,4$ мес., умеренном – $4,5 \pm 0,5$ мес. и низком – $5,3 \pm 0,5$ мес. после операции ($p < 0,001$).

Таким образом, уровень и скорость восстановления показателей МКОЗ и СЧ после хирургического лечения РОС тесно взаимосвязаны, что не противоречит мнению других авторов (Толстик С.И., 2012).

Результаты микроструктурного мониторинга макулярной области. Для воссоздания единой морфофункциональной картины в состоянии макулярной области после эндовитреальной хирургии РОС проведён анализ микроструктурных изменений макулы, полученных методом ОКТ, при различном уровне зрительной реабилитации. Динамику ЦТФ (мкм) изучали каждый месяц на протяжении 6 мес. после операции и проводили анализ микроструктурных изменений в макулярной области (дефекты IS/OS, дефекты НПМ, ЭРМ) на завершающем этапе обследования (6 мес. после операции).

Послеоперационная динамика изменения ЦТФ у пациентов после эндовитреальной хирургии РОС с различным уровнем зрительной реабилитации представлена на рисунке 1.

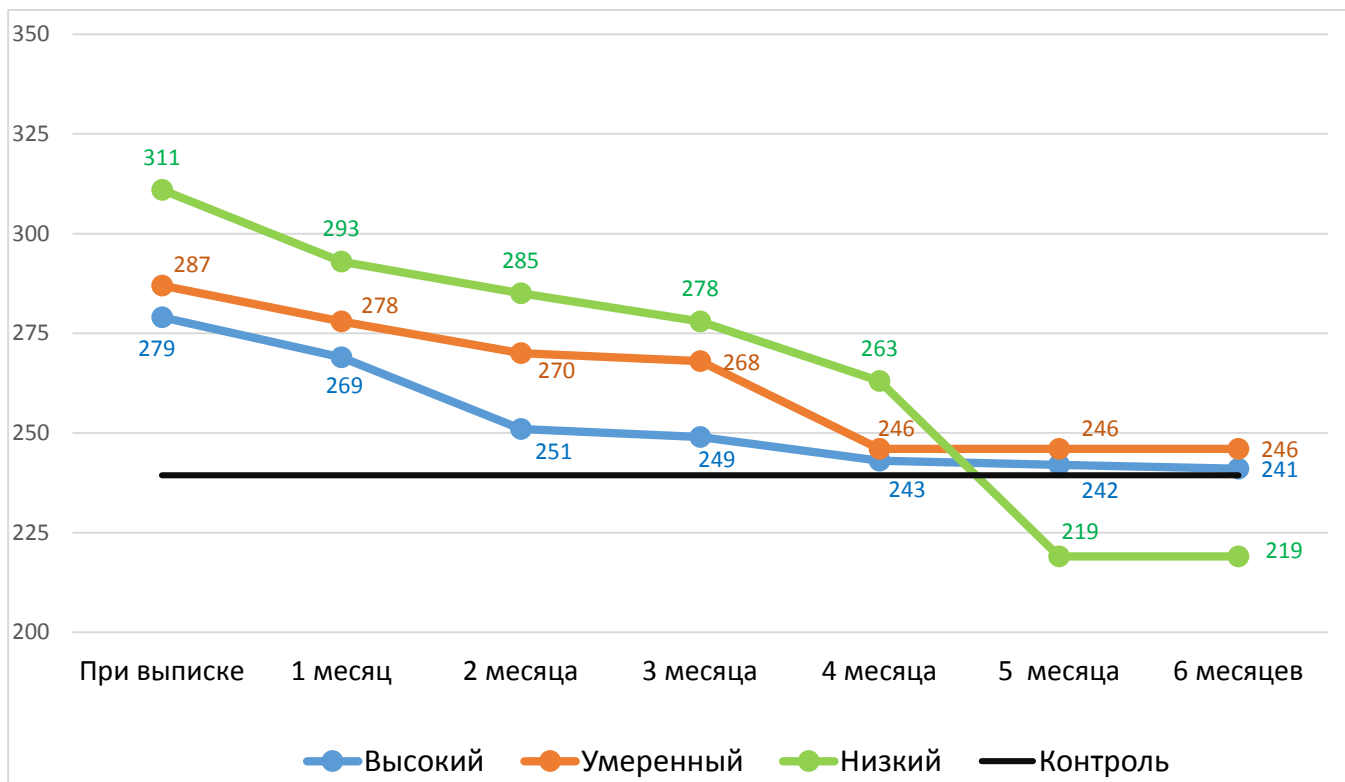


Рисунок 1 – Послеоперационная динамика ЦТФ (мкм) у пациентов с различным уровнем зрительной реабилитации

Как видно из рисунка 1, у пациентов с высоким уровнем зрительной реабилитации по данным ОКТ на 1–2 сутки после операции определялось увеличение ЦТФ, превышающее в среднем на $40 \pm 8,5$ мкм данный показатель парного глаза. Восстановление ЦТФ до значений контроля у всех пациентов происходило через $2,1 \pm 0,4$ мес. после операции.

У пациентов с умеренным уровнем зрительной реабилитации определялось увеличение ЦТФ в среднем на $48 \pm 13,1$ мкм по сравнению с парным глазом и восстановление ее до показателей контроля через $3,5 \pm 0,1$ мес. после операции.

У пациентов с низким уровнем зрительной реабилитации увеличение ЦТФ относительно парного глаза в первые дни после операции составило $72 \pm 13,7$ мкм с дальнейшим её уменьшением через $4,4 \pm 0,3$ мес. после операции до показателей ниже, чем в контроле ($p < 0,05$).

Характеристика качественных микроструктурных нарушений макулы у пациентов с различным уровнем зрительной реабилитации на завершающем этапе наблюдения (через 6 мес.) приведена в таблице 3.

Таблица 3 – Характеристика микроструктурных изменений макулярной зоны, полученная методом ОКТ, у пациентов после эндовитреальной хирургии РОС с различным уровнем зрительной реабилитации (через 6 мес.), абс. число (%)

Микроструктурные нарушения макулы	Подгруппы по уровню зрительной реабилитации, n=90 чел.		
	Высокий, n=36 глаз	Умеренный, n=40 глаз	Низкий, n=14 глаз
Дефекты IS/OS	2 (6) ** /***	10 (25) * /***	9 (64) * /**
Дефекты НПМ	- (0)	6 (15)	5 (36)
ЭРМ	- (0)	- (0)	3 (21)
Примечание: * – значимые отличия от подгруппы с высоким, ** – от подгруппы с умеренным, *** – от подгруппы с низким уровнем зрительной реабилитации в соответствующие сроки наблюдения (p<0,05).			

Как видно из таблицы 3, у пациентов с низким уровнем зрительной реабилитации на завершающем этапе обследования диагностирована самая большая частота встречаемости дефектов IS/OS (64%) и НПМ (36%), а также ЭРМ (21%).

Частота микроструктурных изменений достоверно уменьшалась с возрастанием уровня зрительной реабилитации и оказалась самой минимальной у пациентов с высоким уровнем зрительной реабилитации (p<0,05).

Таким образом, в результате проведенных морфофункциональных исследований было установлено, что нарушение микроструктуры макулы является главным морфологическим компонентом, влияющим на эффективность зрительной реабилитации при эндовитреальной хирургии РОС. Полученные данные явились основанием для изучения патогенеза данных изменений.

Результаты изучения хориоретинальной микрогемодикуляции и капиллярного кровотока в макуле. Измерение внутриглазного хориоретинального кровотока осуществляли методом ЛДФ на этапе силиконовой тампонады и после её завершения с определением ПМ. Дополнительно для характеристики ретинального микрокровотока в макуле после завершения силиконовой тампонады был использован метод ОКТ-А, с помощью которого измеряли площадь нФАЗ (мм²), ФПС (%), ППКС (%) и ПГКС (%).

В качестве контроля всех изучаемых параметров были взяты аналогичные показатели парных глаз.

Изменения хориоретинального микрокровотока рассматривали в зависимости от уровня зрительной реабилитации.

На рисунке 2 представлена динамика изменения ПМ у пациентов с различным уровнем зрительной реабилитации на этапе силиконовой тампонады.

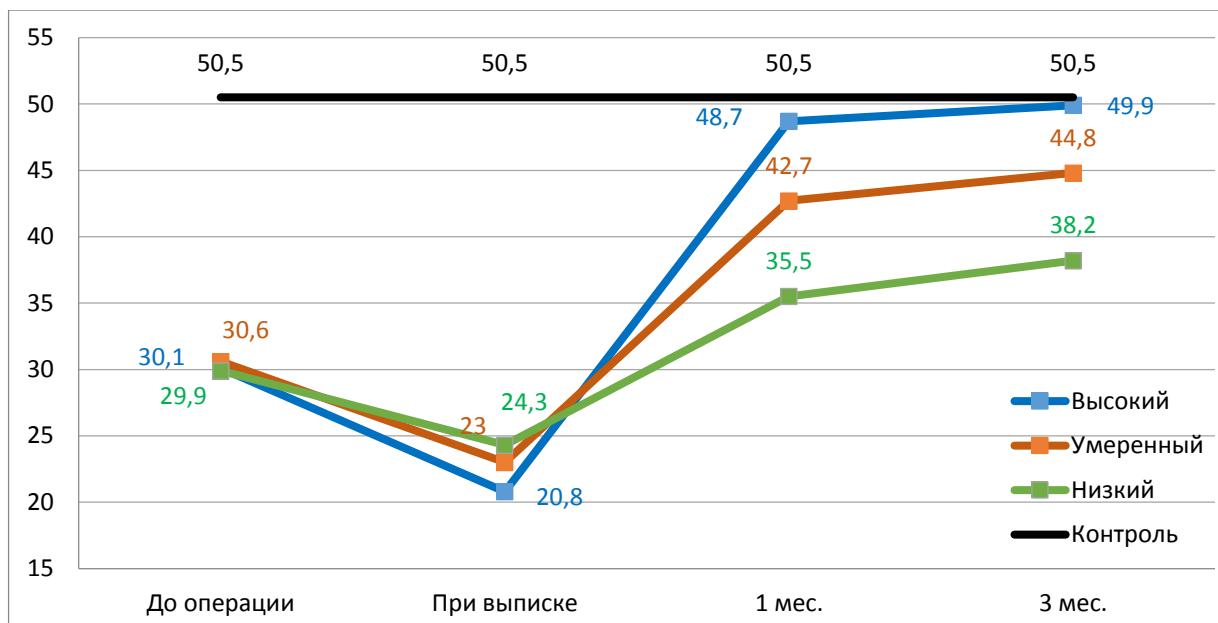


Рисунок 2 – Динамика изменения ПМ у пациентов с различным уровнем зрительной реабилитации на этапе силиконовой тампонады

Представленные на рисунке 2 результаты регистрации ПМ показали наличие выраженного дефицита внутриглазной гемодинамики до операции у пациентов при всех уровнях зрительной реабилитации, который усугублялся в первые дни после проведения силиконовой тампонады. В дальнейшем на протяжении всех последующих 3-х мес. периода витреальной силиконовой тампонады зарегистрирована тенденция к постепенному улучшению внутриглазного кровотока.

На рисунке 3 представлена динамика изменения ПМ после завершения силиконовой тампонады.

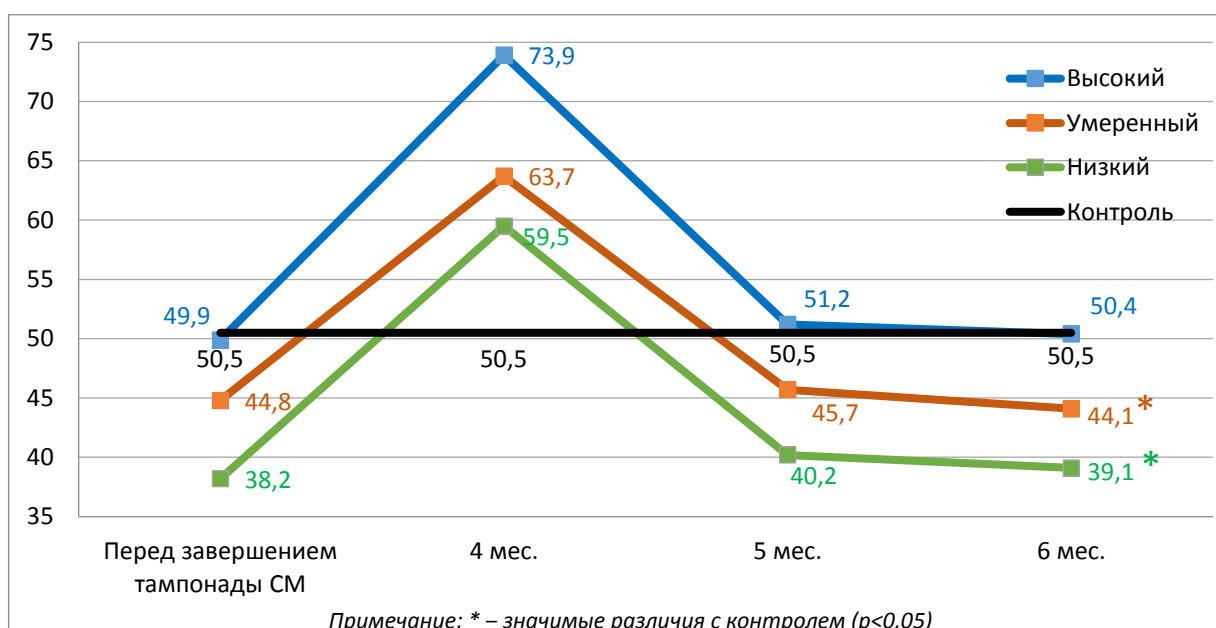


Рисунок 3 – Динамика изменения ПМ у пациентов с различным уровнем зрительной реабилитации после завершения силиконовой тампонады

Данные, представленные на рисунке 3, показали, что окончательное и стабильное восстановление хориоретинального кровотока после завершения силиконовой тампонады у пациентов с высоким уровнем зрительной реабилитации до сопоставимых с контролем значений (ПМ – $51,2 \pm 6,4$ пф. ед.) было зарегистрировано уже через 2 мес. после удаления силикона. У пациентов с умеренным уровнем зрительной реабилитации наблюдали отсроченное восстановление хориоретинального микрокровоотока с повышением ПМ до $44,1 \pm 7,1$ пф. ед. спустя 3 мес. после удаления силикона. И, наконец, в подгруппе с низким уровнем зрительной реабилитации даже через 3 мес. после удаления силикона сохранялся выраженный дефицит хориоретинального микрокровоотока с ПМ равным $39,1 \pm 5,6$ пф. ед.

Показатели микрокровоотока в макуле, полученные методом ОКТ-А, у пациентов после эндовитреальной хирургии РОС в зависимости от уровня зрительной реабилитации на завершающем этапе обследования представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Показатели микрокровоотока в макулярной области через 6 мес. после эндовитреальной хирургии РОС в зависимости от уровня зрительной реабилитации ($M \pm \sigma$)

Показатели	Подгруппы по уровню зрительной реабилитации, n=90 глаз			Контроль
	Высокий, n=36 глаз	Умеренный, n=40 глаз	Низкий, n=14 глаз	
нФАЗ, мм ²	$0,41 \pm 0,08$	$0,82 \pm 0,12^*$	$1,31 \pm 0,13^*$	$0,39 \pm 0,05$
ФПС, %	$49,5 \pm 2,7$	$40,1 \pm 6,2^*$	$24,8 \pm 5,7^*$	$51,2 \pm 3,4$
ППКС, %	$53,9 \pm 3,0$	$43,3 \pm 3,5^*$	$37,1 \pm 3,0^*$	$54,4 \pm 3,9$
ПГКС, %	$52,1 \pm 4,0$	$41,7 \pm 3,7^*$	$35,3 \pm 2,8^*$	$52,6 \pm 5,7$
Примечание: * – значимые различия с контролем ($p < 0,001$).				

Как видно из таблицы 4, у пациентов с высоким уровнем зрительной реабилитации параметры макулярного микрокровоотока в макуле на завершающем этапе обследования не отличались от показателей контроля ($p > 0,05$). В то же время при умеренном уровне зрительной реабилитации у всех пациентов, по сравнению с контролем, к завершающему этапу наблюдения диагностировали статистически значимое снижение всех показателей, характеризующих капиллярный кровоток в макуле ($p < 0,001$). Наиболее выраженными оказались изменения капиллярного кровотока в макуле у пациентов с низким уровнем зрительной реабилитации ($p < 0,001$).

Разработка математической модели зрительного прогнозирования после эндовитреальной хирургии РОС, осложнённой ПВР

Целью данного раздела работы было создание с использованием метода множественной линейной регрессии математической модели, позволяющей прогнозировать у пациентов в первый день после эндовитреальной хирургии РОС уровень зрительной реабилитации и гибко корректировать послеоперационную медикаментозную тактику, направленную на повышение зрительных функций.

При формировании обучающей матрицы поиск и отбор клинических признаков, с которыми значимо связана динамика восстановления послеоперационной МКОЗ, проводили с использованием корреляционного анализа. Из всей совокупности признаков (пол, возраст, исходная МКОЗ, внутриглазное давление, клиническая рефракция, длина ПЗО, распространённость и давность РОС, уровень субретинальной жидкости в макуле, характер ретинальных разрывов, стадия ПВР, длительность витреальной фазы операции) для решения задачи зрительного прогнозирования были отобраны 4 признака – давность РОС, длина ПЗО, МКОЗ до операции и длительность операции, обеспечивающих наилучшее качество прогнозирования послеоперационной МКОЗ.

Полученная прогностическая модель выглядит следующим образом:

$$Y = 2,4597 - 0,0147 * X_1 - 0,0655 * X_2 + 0,7839 * X_3 - 0,006 * X_4,$$

где Y – прогнозируемая МКОЗ через 6 мес.; X_1 – давность отслойки сетчатки (недель); X_2 – ПЗО (мм); X_3 – МКОЗ до операции; X_4 – длительность манипуляций в витреальной полости (мин).

Послеоперационная МКОЗ, рассчитанная по разработанной модели, у всех 15 пациентов (100%) экзаменационной выборки клинически подтвердила возможность её достоверного математического прогнозирования и использования при эндовитреальной хирургии в качестве скрининговой методики. Размах остатков модели для пациентов экзаменационной выборки составил от -0,22 до 0,19 (в среднем $-0,02 \pm 0,09$); типичная ошибка модели – 0,08, что свидетельствует о ее высокой диагностической информативности.

Разработка и клиническая оценка медикаментозного лечения, включающего «Цитофлавин», направленного на повышение функциональной эффективности при эндовитреальной хирургии РОС, осложнённой ПВР

В работе был использован принцип последовательности путём проведения двух серий клинических исследований.

Первая серия была посвящена обоснованию оптимальных сроков курсового назначения «Цитофлавина» в зависимости от зрительного прогноза (умеренный и низкий).

Результаты исследований послеоперационной динамики ПМ и его прироста показали, что на обоих этапах эндовитреальной хирургии РОС у пациентов с умеренным зрительным прогнозом ПМ достигал оптимально устойчивых значений к 15-м суткам после операции, у пациентов с низким зрительным прогнозом – к 24–27-м суткам (+49% и +32% соответственно). На основании полученных результатов были обоснованы оптимальные сроки курсового назначения «Цитофлавина» после операции на обоих этапах эндовитреальной хирургии РОС в зависимости от уровня зрительного прогноза: при умеренном зрительном прогнозе – 15 суток, при низком – 25 суток.

Вторая серия клинических исследований включала сравнительную оценку результатов включения «Цитофлавина» в послеоперационное лечение пациентов при эндовитреальной хирургии РОС.

В таблице 5 представлен анализ динамики макулярного микрокровоотока и функциональных результатов применения «Цитофлавина» после эндовитреальной хирургии РОС в сравнении с пациентами, получавшими после операции только стандартное лечение.

Таблица 5 – Морфологические показатели ретинального микрокровоотока макулы и средний прирост функциональных показателей относительно исходных у пациентов сравниваемых групп через 6 мес. после эндовитреальной хирургии РОС ($M \pm \sigma$)

Показатели	1-ая группа, n=34	2-ая группа, n=34
нФАЗ, мм ²	0,69±0,14	0,95±0,15 *
ППКС, %	49,9±5,9	41,7±5,3 *
ПГКС, %	49,4±4,9	40,0±4,7 *
ФПС, %	46,4±5,2	36,4±5,9 *
Прирост МКОЗ	0,48±0,17	0,14±0,07 *
Прирост СЧ, дБ	11,9±3,6	8,4±3,6 *
Прирост ПМ, пф. ед.	18,7±5,2	10,8±5,0 *
Примечание: * – значимые отличия с 1-й группой ($p < 0,05$).		

Из таблицы 5 видно, что к завершающему этапу обследования в общей совокупности пациентов 1-ой группы, в сравнении со 2-ой, диагностированы: статистически значимое уменьшение площади нФАЗ в 1,4 раза; увеличение ППКС и ПГКС в 1,2 раза, ФПС – в 1,3 раза ($p < 0,05$), что свидетельствует о прямой взаимосвязи между повышением зрительных функций у пациентов после эндовитреальной хирургии

РОС и степенью улучшения внутриглазного микрокровотока и капиллярной перфузии в макуле. Назначение «Цитофлавина» пациентам после эндовитреальной хирургии РОС значительно улучшает функциональный исход операции. Через 6 мес. после вмешательства у пациентов 1-ой клинической группы, в сравнении со 2-ой, прирост всех показателей был статистически значимо выше: МКОЗ – в 3,4 раза выше, СЧ – в 1,4 раза, ПМ – в 1,73 раза ($p < 0,05$).

ВЫВОДЫ

1. Анализ собственного клинического материала, посвященного оценке результатов восстановления зрительных функций у пациентов при анатомически успешной эндовитреальной хирургии РОС, осложнённой ПВР, на завершающем этапе обследования, позволил выделить 3 уровня зрительной реабилитации: высокий – с частотой встречаемости 40%, умеренный – 44%, низкий – 16%, достоверно различающиеся по темпам и степени восстановления МКОЗ и СЧ ($p < 0,001-0,0015$)

2. Морфологическими признаками, влияющими на зрительные функции после операции, являются отёк и микроструктурные деформации макулы. К главным отягощающим патогенетическим факторам, определяющим морфофункциональные результаты эндовитреальной хирургии РОС, осложнённой ПВР, относятся степень и скорость восстановления хориоретинального капиллярного кровотока после операции по данным ЛДФ и ОКТ-А, с параметрами которого тесно ассоциируется уровень зрительной реабилитации.

3. Разработана математическая модель прогнозирования ожидаемого зрительного результата операций, которая обеспечивает высокую точность и позволяет избирательно подходить к выбору терапевтической тактики послеоперационного ведения пациентов, направленной на повышение качества зрительной реабилитации.

4. Разработаны оптимальные сроки коррекции нарушений хориоретинального кровотока у пациентов после эндовитреальной хирургии РОС, осложнённой ПВР, с учётом критериев зрительного прогноза.

5. Предложенный способ коррекции нарушений хориоретинального кровотока у пациентов с неблагоприятным зрительным прогнозом после эндовитреальной хирургии РОС, осложнённой ПВР, приводит к приросту МКОЗ в 3,4 раза и СЧ сетчатки – в 1,4 раза по сравнению с дооперационным уровнем.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Наиболее объективную оценку степени тяжести клинико-функциональных и морфологических нарушений центральной зоны сетчатки у пациентов после эндовитреальной хирургии РОС обеспечивает комплекс современных методов диагностики – микропериметрия, ЛДФ, ОКТ-А.

2. Выбор оптимальной терапевтической тактики послеоперационного введения пациентов при эндовитреальной хирургии РОС базируется на основе результатов разработанного зрительного прогноза. Расчет и его достоверная клиническая оценка при решении задачи прогнозирования проводится на основании математической прогностической модели:

$$Y = 2,4597 - 0,0147 * X_1 - 0,0655 * X_2 + 0,7839 * X_3 - 0,006 * X_4,$$

где Y – прогнозируемая МКОЗ через 6 мес.; X₁ – давность отслойки сетчатки (недель); X₂ – ПЗО (мм); X₃ – МКОЗ до операции; X₄ – длительность манипуляций в витреальной полости (мин).

Значения МКОЗ равные 0,45 и выше после операции соответствуют высокому уровню зрительного прогноза; 0,4–0,1 – умеренному; ниже 0,1 – низкому.

3. В послеоперационном медикаментозном лечении пациентов с умеренным и низким зрительным прогнозом рекомендовано применение многокомпонентного препарата «Цитофлавин». Дополнительным показанием для его назначения является сопутствующая цереброваскулярная патология и рекомендации невролога. «Цитофлавин» переносится пациентами легко, без побочных эффектов. По данным ВОЗ частота нежелательных эффектов после введения «Цитофлавина» очень низкая (<1:10000). Противопоказаниями к назначению «Цитофлавина» являются декомпенсированная сердечно-сосудистая система и выраженные нарушения функций печени и почек.

4. Способ медикаментозного лечения препаратом «Цитофлавин» включает в первые 5 дней после операции на обоих этапах (силиконовой тампонады и ее завершения) введение препарата внутривенно капельно по 10 мл на 200 мл 5% р-ра глюкозы. Затем лечение «Цитофлавином» продолжают перорально по 425 мг 2 раза в день.

5. Решающее значение для выбора сроков курсового лечения препаратом «Цитофлавин» имеет результат зрительного прогнозирования: при умеренном зрительном прогнозе общая продолжительность составляет 15 дней, при низком – 25 дней.

Список работ, опубликованных по теме диссертации в ведущих рецензируемых научных изданиях из перечня Высшей аттестационной комиссии Министерства образования и науки Российской Федерации

1. Егоров, В.В. Прогнозирование уровня восстановления зрительных функций у больных с анатомическим прилеганием сетчатки после эндовитреальной хирургии регматогенной отслойки сетчатки с пролиферативной витреоретинопатией / В.В. Егоров, **А.В. Егоров**, Г.П. Смолякова. – Текст : непосредственный // РМЖ. Клиническая офтальмология. – 2017. – № 1. – С. 39–41.

2. Егоров, В.В. Особенности хориоретинального кровотока у пациентов с различной остротой зрения после эндовитреальной хирургии регматогенной отслойки сетчатки с анатомическим эффектом / В.В. Егоров, **А.В. Егоров**, Г.П. Смолякова. – Текст : непосредственный // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2018. – №2. – С. 55–58.

3. **Егоров, А.В.** Обоснование клинических подходов к применению современной фармакологической нейропротекции у пациентов после эндовитреальной хирургии регматогенной отслойки сетчатки / **А.В. Егоров**, В.В. Егоров, Г.П. Смолякова. – Текст : непосредственный // Acta Biomedica Scientifica. – 2019. – Т. 4, № 4. – С. 96–101.

4. **Егоров, А.В.** Оценка эффективности нейропротекторной терапии после эндовитреальной хирургии регматогенной отслойки сетчатки / **А.В. Егоров**, В.В. Егоров, Г.П. Смолякова. – Текст : непосредственный // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2019. – Т. 15, № 2. – С. 460–464.

5. Оценка результатов применения нового фармакотерапевтического подхода в функциональной реабилитации пациентов после эндовитреальной хирургии регматогенной отслойки сетчатки с положительным анатомическим результатом / **А.В. Егоров**, В.В. Егоров, Г.П. Смолякова, А.Ю. Худяков. – Текст : непосредственный // Вестник офтальмологии. – 2020. – Т. 136, № 4. – С. 66–74.

6. Перспективы современной фармакотерапии в послеоперационной реабилитации пациентов при эндовитреальной хирургии регматогенной отслойки сетчатки / **А.В. Егоров**, О.В. Коленко, В.В. Егоров, Г.П. Смолякова. – Текст : непосредственный // Офтальмохирургия. – 2021. – № 2. – С. 19–24.

Патенты РФ на изобретения по теме диссертации

1. Патент № 2654585 Российской Федерации, МПК А61В 5/00 (2006.01), А61В 3/10 (2006.01). Способ прогнозирования послеоперационной остроты зрения при эндовитреальной хирургии регматогенной отслойки сетчатки : № 2017117344 : 19.05.2017 : опубл. 21.05.2018 / **Егоров А.В.**, Смолякова Г.П., Егоров В.В., Пашенцев Я.Е. – 5 с. – Текст : непосредственный.

2. Патент № 2703306 Российской Федерации, МПК А61F 9/007 (2006.01), А61К 31/455 (2006.01), А61К 31/194 (2006.01), А61К 31/4412 (2006.01), А61Р 27/02 (2006.01).

Способ повышения зрительных функций при эндовитреальной хирургии регматогенной отслойки сетчатки : № 2018133980 : 27.09.2018 : опубл. 16.10.2019 / Егоров А.В., Егоров В.В., Смолякова Г.П. – 7 с. – Текст : непосредственный.

Список сокращений

ЛДФ – лазерная доплеровская флуометрия

нФАЗ – неперфузия фовеальной аваскулярной зоны

МКОЗ – максимально скорректированная острота зрения

НПМ – наружная пограничная мембрана

ОКТ – оптическая когерентная томография

ОКТ-А – оптическая когерентная томография в режиме ангиографии

ПВР – пролиферативная витреоретинопатия

ПГКС – плотность глубокой капиллярной сети

ПМ – показатель микроциркуляции

ППКС – плотность поверхностной капиллярной сети

РОС – регматогенная отслойка сетчатки

СЧ – световая чувствительность

ФПС – фовеальная плотность сосудов

ЦТФ – центральная толщина фовеа

ЭРМ – эпиретинальная мембрана

IS/OS – линия сочленения внутренних и наружных сегментов фоторецепторов

Биографические данные

Егоров Андрей Викторович, 1988 года рождения, окончил ГБОУ ВПО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России по специальности «Педиатрия» в 2012 году. С 2012 по 2014 гг. прошел обучение по основной образовательной программе послевузовского профессионального образования (ординатура) по специальности «Офтальмология» в ДВГМУ.

С 2014 года и по настоящее время работает в Хабаровском филиале ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России врачом-офтальмологом 4-го офтальмологического отделения (витреоретинальной хирургии). Является автором 36 научных публикаций, 2 патентов РФ на изобретения. Индекс Хирша, по данным Российского индекса научного цитирования – 4.