

**КУХАРСКАЯ ЮЛИЯ ИГОРЕВНА**

**КОМБИНИРОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ МАКУЛЯРНОГО ОТЕКА  
ВСЛЕДСТВИЕ ОККЛЮЗИИ ВЕТВИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ВЕНЫ  
СЕТЧАТКИ НА ОСНОВЕ НАВИГАЦИОННОЙ ЛАЗЕРНОЙ  
ТЕХНОЛОГИИ И МУЛЬТИМОДАЛЬНОЙ ВИЗУАЛИЗАЦИИ**

3.1.5 – Офтальмология (медицинские науки)

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2022

Работа выполнена на базе Федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Научный руководитель:** доктор медицинских наук  
заведующий отделом лазерной хирургии сетчатки  
ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза»  
им. акад. С.Н. Фёдорова» Минздрава России  
**Володин Павел Львович**

**Официальные оппоненты:** доктор медицинских наук,  
заведующий Центром офтальмологии  
ФГБУ «НМХЦ им. Н. И. Пирогова»  
Минздрава России  
**Файзрахманов Ринат Рустамович**

доктор медицинских наук, профессор кафедры  
офтальмологии ФГОУ ДПО РМАНПО Минздрава  
России  
**Кочергин Сергей Александрович**

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

Защита состоится « \_\_\_\_ » мая 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, г. Москва, Бескудниковский бульвар, д. 59А.

С диссертацией можно ознакомиться в научно-медицинской библиотеке ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России.

Автореферат разослан « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2022 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета,  
доктор медицинских наук

**Мушкова Ирина Альфредовна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность.** На территории Российской Федерации стойкая потеря трудоспособности вследствие острых нарушений в магистральных сосудах сетчатки возникает в 51,5% случаев, из которых на долю окклюзии центральной вены сетчатки (ЦВС) и ее ветвей приходится около 60% (Будзинская М.В. с соавт., 2015). Окклюзии вен сетчатки приводят не только к снижению зрительных функций, но и развитию таких грозных осложнений, как неоваскулярная глаукома, рецидивирующие интравитреальные геморрагии, результатом чего является инвалидизация пациентов, приводящая к потере профессиональной пригодности у лиц трудоспособного возраста (Либман Е.С., 2007; Танковский В.Э., 2000; Тульцева С.Н., 2012; Будзинская М.В. с соавт., 2015).

По данным RVO Guideline Group (2015) у 60-100% больных с окклюзией височных ветвей ЦВС развивается макулярный отёк (МО), причём у 2/3 лиц он сохраняется в течение года и переходит в хроническую форму, являясь основной причиной снижения остроты зрения. При длительной персистенции отека возникают необратимые изменения в структуре хориоретинального комплекса, приводящие к устойчивому снижению зрительных функций и это обуславливает необходимость проведения лечения в максимально ранние сроки (Naugheh S.S., Podhajsky P.A., Zimmerman M.B., 2011).

В течение многих лет основным методом диагностики и контроля результативности лечения окклюзии ЦВС и ее ветвей являлась флюоресцентная ангиография (ФАГ) (Кацнельсон Л.А., 1991). Тем не менее, данный метод не позволяет определять изменения в сплетениях сетчатки послойно, а более глубокие структуры сосудистой сети сетчатки с помощью ФАГ не визуализируются. Внедрение в клиническую практику современного высокоинформативного неинвазивного метода исследования – оптической когерентной томографии в ангиорежиме (ОКТ-А) – позволяет прицельно изучать состояние как поверхностного сосудистого сплетения (ПСС), так и глубокого сосудистого сплетения (ГСС) сетчатки, которое играет ведущую роль в патогенезе ретинальных венозных окклюзий (De Carlo T.E. et al., 2016; Rispoli M.

et al., 2016; Novais E.A. et al., 2016; Adhi M.C. et al., 2016; Glacet-Bernard A. et al., 2016; Будзинская М.В. с соавт., 2016; Злобин И.В. с соавт., 2020). Целенаправленное воздействие на патологические зоны, выявляемые с помощью новых диагностических методов, персонализированный подход к каждому пациенту, способны повысить эффективность и безопасность проводимого лечения.

С появлением антиангиогенной терапии в последние годы стало возможно пересмотреть подход к лечению МО вследствие окклюзии ветви ЦВС. Режим лечения «по потребности» представляет собой наиболее распространенный вариант в клинической практике, способствует уменьшению сопутствующих расходов на лечение, а также учитывает индивидуальные особенности течения заболевания. Однако медикаментозная терапия ингибиторами ангиогенеза не всегда приводит к достаточному клиническому эффекту, так как не воздействует на улучшение кровообращения в зонах неперфузии, и при снижении концентрации действующего вещества отек может возникать вновь. Таким образом, актуальным является разработка комбинированных (лазерных и/или хирургических) методик лечения.

Прямая лазерная коагуляция зон капиллярной неперфузии, а также лазеркоагуляция по типу «макулярной решетки» обычно используются в дополнение к анти-VEGF терапии, однако возможное преимущество такого комбинированного лечения до настоящего времени недостаточно изучено. Лазерная коагуляция недопустима в фовеа, но, если не проводить лечение в этой зоне, эффект от лечения может быть неполным. Максимальное воздействие на ретинальный пигментный эпителий (РПЭ) сетчатки и минимальное повреждение прилежащих структур в фовеа возможно при применении лазерного излучения в микроимпульсном режиме (Володин П.Л., Иванова Е.В. с соавт., 2017, 2018).

Резюмируя вышесказанное, в настоящее время отсутствует единство мнений в выборе предпочтительной тактики лечения МО вследствие окклюзии ветви ЦВС. Все существующие методы имеют свои недостатки, преимущества, ограничения, они не учитывают высокоинформативные данные методов мультимодальной визуализации, а также отсутствует индивидуальный подход к

лечению. Необходимость разработки топографически-ориентированного метода комбинированного лечения МО вследствие окклюзии ветви ЦВС с индивидуальным подбором параметров для достижения высоких клинико-функциональных результатов и определила цель настоящего исследования.

**Цель работы** – разработать технологию комбинированного лечения макулярного отека вследствие окклюзии ветви центральной вены сетчатки на основе навигационной лазерной технологии и мультимодальной визуализации.

### **Задачи:**

1. Определить изменения функционально-морфометрических показателей, полученных с помощью современного комплекса специализированных исследований, а также выявить прогностические критерии улучшения зрительных функций у пациентов с макулярным отеком вследствие окклюзии ветви центральной вены сетчатки.

2. Разработать диагностический этап технологии комбинированного лечения макулярного отека вследствие окклюзии ветви центральной вены сетчатки с учетом данных мультимодальной визуализации.

3. Разработать лазерно-хирургический этап технологии комбинированного лечения макулярного отека вследствие окклюзии ветви центральной вены сетчатки на основе навигационной технологии и мультимодальной визуализации, включающий антиангиогенную терапию и навигационное лазерное воздействие в непрерывном и микроимпульсном режимах.

4. Провести анализ результатов комбинированного лечения макулярного отека вследствие окклюзии ветви центральной вены сетчатки в сравнении с антиангиогенной монотерапией.

5. Определить показания и противопоказания к разработанной технологии комбинированного лечения макулярного отека вследствие окклюзии ветви центральной вены сетчатки.

### **Научная новизна**

1. Впервые определен оптимальный комплекс диагностических методов исследования для динамического наблюдения и оценки прогноза восстановления

зрительных функций при макулярном отеке вследствие окклюзии ветви центральной вены сетчатки.

2. Впервые разработана технология комбинированного лечения, включающая навигационное лазерное воздействие с предварительной антиангиогенной терапией при лечении макулярного отека вследствие окклюзии ветви центральной вены сетчатки.

3. Впервые на основе исследования коротковолновой аутофлуоресценции разработана технология индивидуального подбора параметров лазерного лечения в микроимпульсном режиме при лечении макулярного отека вследствие окклюзии ветви центральной вены сетчатки.

4. Впервые проведен анализ клинико-функциональных результатов лечения по разработанной комбинированной технологии, доказана ее эффективность и безопасность, а также получен сопоставимый функциональный результат в сравнении с антиангиогенной монотерапией, при выполнении сравнительно меньшего среднего количества интравитреальных инъекций антиангиогенных препаратов.

### **Практическая значимость**

1. Разработанная технология комбинированного лечения макулярного отека вследствие окклюзии ветви центральной вены сетчатки на основе навигационной лазерной технологии и мультимодальной визуализации является эффективной в сравнении с антиангиогенной монотерапией и позволяет снизить количество интравитреальных инъекций антиангиогенных препаратов.

2. Показана возможность безопасного проведения лазерного воздействия в фовеальной зоне за счет использования индивидуально подобранных энергетических параметров микроимпульсного режима.

3. Включение оптической когерентной томографии-ангиографии и компьютерной микропериметрии в комплексное обследование пациентов с макулярным отеком вследствие окклюзии ветви центральной вены сетчатки является обоснованным для динамического наблюдения и определения прогноза восстановления зрительных функций.

## **Положение, выносимое на защиту**

Разработанная технология комбинированного лечения макулярного отека вследствие окклюзии ветви центральной вены сетчатки, на основе навигационной лазерной технологии и мультимодальной визуализации, заключающаяся в предварительном проведении этапа антиангиогенной терапии, определении локализации и протяжённости зон отека и ишемии перед этапом лазерного лечения с помощью оптической когерентной томографии-ангиографии, проведении навигационного лазерного лечения по зонам отека и ишемии вне фовеа непрерывным лазерным воздействием и микроимпульсным воздействием в фовеа с индивидуальным подбором параметров микроимпульсного режима, позволяет обеспечить сопоставимый анатомический и функциональный результат в сравнении с антиангиогенной монотерапией и уменьшить среднее количество интравитреальных инъекций антиангиогенных препаратов.

## **Внедрение результатов работы в практику**

Разработанная технология комбинированного лечения макулярного отека вследствие окклюзии ветви центральной вены сетчатки на основе навигационной лазерной технологии и мультимодальной визуализации внедрена и активно применяется в клинической практике отделения лазерной хирургии сетчатки ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Фёдорова» Минздрава России, Калужском, Новосибирском, Чебоксарском и Хабаровском филиалах названного Учреждения). Используется в учебном процессе Института непрерывного профессионального образования ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Фёдорова» Минздрава России.

## **Апробация работы**

Материалы диссертации доложены в рамках внутриклинической конференции ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Фёдорова» Минздрава России (Москва) в 2019, 2020 и 2021 гг.; на XVII Научно-практической конференции «Современные технологии лечения витреоретинальной патологии-2019» (Сочи); XI Всероссийской конференции молодых

ученых «Актуальные вопросы офтальмологии-2019» (Москва); Научно-практической конференции с международным участием «Лазеры в медицине» в 2019 и 2021 гг. (Москва); «Оренбургской конференции офтальмологов – 2019» (Оренбург); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Лазерная интраокулярная и рефракционная хирургия» (Санкт-Петербург, 2019); XII Съезде общества офтальмологов России (Москва, 2020); конференции «20th EURETINA Congress» (Virtual, 2020); XVIII Научно-практической конференции «Современные технологии лечения витреоретинальной патологии-2021» (Ростов-на-Дону); Юбилейной научно-практической конференции «Современные достижения офтальмологии», посвященной 30-летию Тамбовского филиала «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» (Тамбов, 2021); Межрегиональной научно-практической конференции «Лазерная хирургия в офтальмологии. Современные возможности» (Волгоград, 2021); «21th EURETINA Congress» (Virtual, 2021); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «VIII Байкальские офтальмологические чтения «Визуализация в офтальмологии. Настоящее и будущее – 2021» (Иркутск, 2021, онлайн).

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 11 печатных работ, из них 4 статьи – в журналах, рекомендованных ВАК РФ для публикации результатов диссертационного исследования, получены 3 патента РФ на изобретение № 2704705 от 04.12.2018 г., № 2727876 от 12.12.2019 г., № 2762991 от 06.09.2021 г.

### **Объем и структура работы**

Диссертационное исследование изложено на 145 страницах машинописного текста, иллюстрировано 33 рисунками и 13 таблицами. Работа состоит из введения, обзора литературы, 4 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 260 источников, из них 48 отечественных и 212 зарубежных.

Работа выполнена в ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им.

акад. С.Н. Фёдорова» Минздрава России, под руководством заведующего отделом лазерной хирургии сетчатки, доктора медицинских наук Володина П.Л. Клиническая часть исследования, включающая проведение комплекса специальных методов обследования, лазерных и хирургических вмешательств, выполнена на базе отделения лазерной хирургии (зав. отделением, Попов А.Б.) и отделения витреоретинальной хирургии (зав. отделением, к.м.н. Горшков И.М.).

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Общая характеристика клинического материала**

Всего в исследование вошли 149 человек, из них 99 пациентов (99 глаз) с МО вследствие окклюзии ветви ЦВС, а также 50 здоровых добровольцев.

Применяли два метода лечения МО вследствие окклюзии ветви ЦВС, в соответствии с которыми все пациенты были разделены на две группы: основную группу (n=54) составили пациенты, пролеченные при помощи комбинированной методики (антиангиогенная терапия в сочетании с навигационным лазерным воздействием), группа сравнения – пациенты, получавшие антиангиогенную монотерапию (n=45). Исследование носило проспективный характер в основной группе и проспективно-ретроспективный характер в сравнительной группе.

Средний возраст пациентов основной группы составил  $67,8 \pm 9,2$  лет, из них 64,8% мужчин и 35,2% женщин, в группе сравнения средний возраст пациентов составил  $67,5 \pm 9,4$  лет, из них 57,8% мужчин и 42,2% женщин соответственно, группы были сопоставимы по половозрастному составу.

В основной группе исследование было проведено в два этапа: диагностический и лазерно-хирургический. На диагностическом этапе анализировали морфометрические и морфофункциональные особенности сетчатки. Лазерно-хирургический этап основывался на разработке технологии комбинированного лечения и анализе анатомо-функциональных результатов в исследуемых группах.

В исследование были включены пациенты с МО вследствие окклюзии

ветви ЦВС с длительностью существования симптомов от 1 до 3 месяцев. Не вошли в исследование пациенты с окклюзией ЦВС, с предшествующими лазерными либо хирургическими вмешательствами, с клинически значимыми помутнениями оптических сред, с посттромботической ретинопатией (эпиретинальный фиброз в макулярной области, неоваскуляризация сетчатки, гемофтальм), с вторичной неоваскулярной глаукомой, тяжелой соматической патологией в стадии декомпенсации.

Сопутствующим соматическим фоном формирования окклюзии ветви ЦВС являлось наличие у всех пациентов гипертонической болезни различных стадий, у 6 пациентов – сахарного диабета II типа.

Всем пациентам проводилось офтальмологическое обследование. Пациентам основной группы с целью детального изучения патологических изменений структур сетчатки при МО вследствие окклюзии ветви ЦВС, а также количественного сравнения показателей в динамике, проводили комплекс специальных методов исследования, включающий спектральную ОКТ, ОКТ-А, исследование аутофлюоресценции, а также компьютерную микропериметрию и цветную фоторегистрацию глазного дна.

Обследование пациентов основной группы и группы сравнения проводилось до начала лечения, а также в сроки 3, 6, 9 и 12 месяцев после начала антиангиогенной терапии. Кроме того, пациентов основной группы обследовали через 1, 3 и 6 месяцев после этапа навигационного лазерного лечения.

При статистической обработке для создания первичной базы данных, а также для построения графиков использовали редактор электронных таблиц «Excel» из пакета приложений «Microsoft Office 2013» (Microsoft, США). Статистическую обработку осуществляли на персональном компьютере с использованием программ Excel (Microsoft) и STATISTICA 10.0 (StatSoft). Для оценки нормальности распределения количественных показателей использовали критерий Шапиро-Уилка.

В качестве метода сравнения группы были выбраны параметрические методы в связи с близостью распределений признаков к нормальному. При сравнении средних величин рассчитывали t-критерий Стьюдента для

независимых выборок. При сравнении средних показателей, рассчитанных для связанных выборок, использовали парный t-критерий Стьюдента (для зависимых выборок). Для оценки взаимосвязи между количественными показателями, ее тесноты и направления, рассчитывали коэффициент корреляции Пирсона. Для поиска наиболее информативных показателей позитивного исхода лечения, для изучения их прогностической ценности был проведен ROC-анализ. При проверке статистических гипотез статистически значимым считали результат при уровне значимости  $p < 0,05$ .

Для достижения поставленной цели работа была разделена на последовательные этапы, соответствующие задачам исследования.

### **Комплексная оценка диагностических и прогностических возможностей методов мультимодальной диагностики**

Среднее значение максимально скорректированной остроты зрения (МКОЗ) в целом по группе составило  $0,38 \pm 0,13$ , среднее значение ВГД –  $18 \pm 0,16$  мм рт.ст.

При проведении биомикроскопии переднего отдела глаза грубой офтальмологической патологии не наблюдали ни в одном случае. Начальная возрастная катаракта, выявленная на 28 глазах (52%), характеризовалась незначительным снижением прозрачности кортикальных слоев хрусталика, что не ухудшало качество офтальмоскопии и не препятствовало фокусировке лазерного луча на глазном дне в зоне планируемого лечения. Артефакция выявлена на 4 глазах (7%).

При офтальмоскопии глазного дна определяли признаки окклюзии ветви ЦВС, такие как интравитреальные кровоизлияния (геморрагии в виде «языков пламени», точечные или штрихообразные кровоизлияния в слоях сетчатки), расширенные, извитые вены сетчатки, диффузный макулярный отек, твердые экссудаты, «ватообразные» очаги.

Фоторегистрацию глазного дна, в дополнение к офтальмоскопии, осуществляли с целью сравнительного контроля течения патологического процесса по цифровым ретинальным изображениям до и в ходе лечения.

По данным компьютерной периметрии отмечали снижение светочувствительности (СЧ) сетчатки, в основном в пораженном секторе. Общая СЧ в среднем по группе составила  $21,7 \pm 1,3$  дБ.

При проведении спектральной ОКТ и ОКТ-А сравнительный анализ полученных результатов проводили с контрольной группой, в которую вошли 50 добровольцев без грубой офтальмологической патологии, они были сопоставимы с пациентами основной группы по возрасту, с остротой зрения 0,9-1,0. По данным ОКТ, центральная толщина сетчатки (ЦТС) в фовеа в основной группе в среднем составила  $574,2 \pm 113,6$  мкм, в контрольной группе –  $246 \pm 19$  мкм ( $p < 0,001$ ). Центральная толщина хориоидеи в фовеа в основной группе в среднем составила  $215,9 \pm 31,8$  мкм, в контрольной группе –  $205,5 \pm 42,1$  мкм ( $p < 0,002$ ).

В ходе проведения ОКТ-А по протоколу HD Angio Retina  $6 \times 6$  были оценены показатели плотности капилляров в ПСС и ГСС: общая плотность, плотность в пораженной и интактной гемисферах, и в парафовеа по сегментам – верхнем, нижнем, носовом и височном. С помощью протокола HD Angio Disc  $4,5 \times 4,5$  ОКТ-А были оценены показатели плотности капилляров в радиальном перипапиллярном сплетении (РПС), а также толщина слоя нервных волокон сетчатки (СНВС) (Таблица 1). В результате анализа данных было отмечено снижение плотности сосудов в основной группе, преимущественно, в глубоком сосудистом сплетении, также было выявлено снижение сосудистой плотности в РПС и снижение толщины СНВС в основной группе по отношению к группе контроля ( $p < 0,05$ ).

Данные первичного обследования пациентов группы сравнения (антиангиогенная монотерапия препаратом ранибизумаб) оценивали ретроспективно в ходе работы с медицинской документацией. МКОЗ в среднем по группе составляла  $0,35 \pm 0,14$ , ЦТС – в среднем  $583,3 \pm 121,7$  мкм.

Таблица 1 – Показатели плотности капилляров в сосудистых сплетениях

Локализация	Основная группа	Контрольная группа	p-value
Плотность сосудов в поверхностном сосудистом сплетении, %			
Общая	47,51±4,73	50,89±5,71	0,001
Пораженная гемисфера	47,53±3,71	-	
Интактная гемисфера	48,55±3,42	-	
Парафовеа	49,31±4,81	52,09±3,65	0,001
височный	48,46±5,31	50,75±3,47	0,01
верхний	47,75±5,02	51,51±4,21	0,001
носовой	47,81±5,89	50,24±5,76	0,04
нижний	48,69±5,13	51,86±5,34	0,002
Плотность сосудов в глубоком сосудистом сплетении, %			
Общая	47,96±4,21	53,97 ±4,83	0,001
Пораженная гемисфера	47,57±4,66	-	
Интактная гемисфера	49,66±4,75	-	
Парафовеа	49,98±5,81	54,46±6,51	0,001
височный	47,58±6,24	53,87±6,14	0,001
верхний	47,62±7,12	53,91±6,22	0,001
носовой	49,87±6,15	54,15±4,86	0,001
нижний	48,15±8,06	54,21±4,95	0,001
Плотность сосудов в радиальном перипапиллярном сплетении, %			
Общая	49,37±4,82	52,88±4,22	0,001
Толщина слоя нервных волокон сетчатки, мкм			
Общая	108,61±6,81	114,71±5,95	0,001

Для определения диагностической и прогностической значимости показателей методов мультимодальной визуализации был проведен корреляционный анализ между функциональными показателями и показателями, полученными с помощью спектральной ОКТ и ОКТ-А в основной группе до лечения (Таблица 2, Рисунки 1, 2).

Таблица 2 – Оценка корреляционных взаимодействий между функциональными показателями и показателями, полученными с помощью ОКТ и ОКТ-А в основной группе до лечения

Показатели	МКОЗ	СЧ
ЦТС	$r=-0,58$	$r=-0,47$
Общая плотность сосудов в ПСС	$r=0,39$	$r=0,76$
Общая плотность сосудов в ГСС	$r=0,43$	$r=0,81$
Общая плотность сосудов в РПС	$r=0,36$	$r=0,44$
Средняя толщина СНВС	$r=0,38$	$r=0,39$

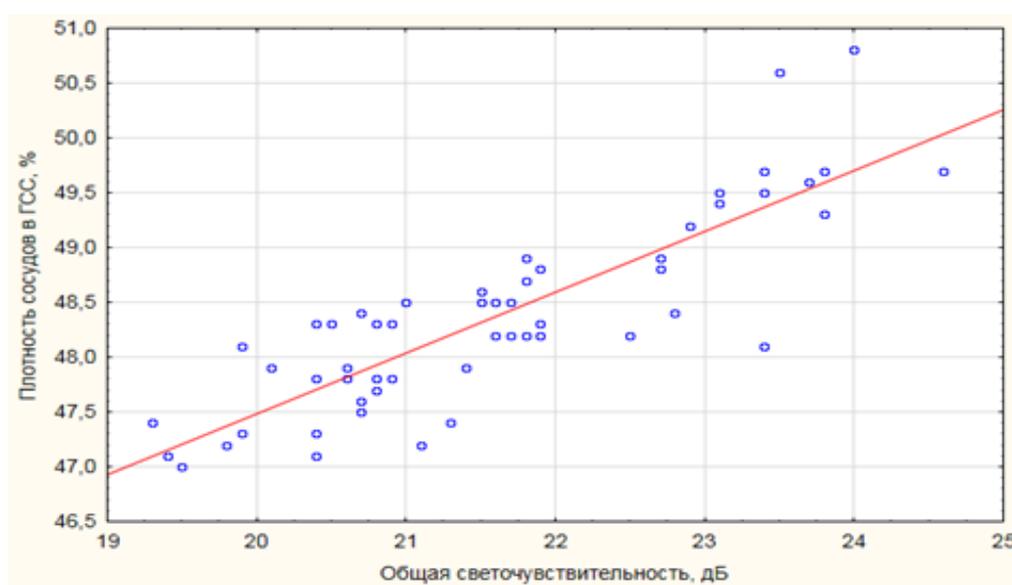


Рисунок 1 – Взаимосвязь показателей светочувствительности с показателями плотности сосудов в глубоком сосудистом сплетении

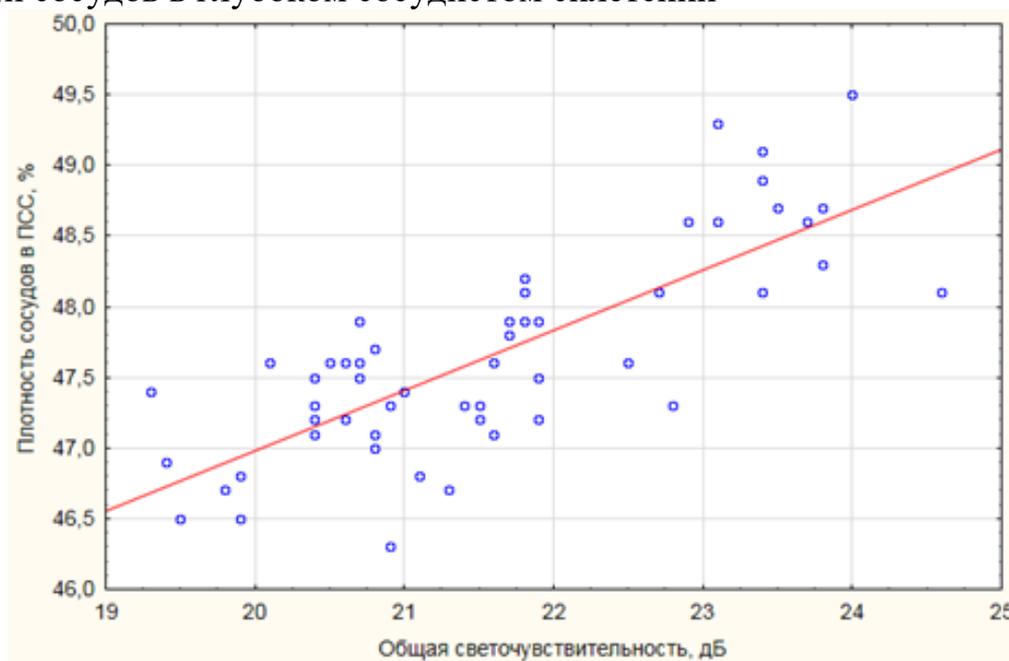


Рисунок 2 – Взаимосвязь показателей светочувствительности с показателями плотности сосудов в поверхностном сосудистом сплетении

Получена сильная прямая корреляционная связь между показателями СЧ и плотностью сосудов в сплетениях, что указывает на важность проведения на дооперационном уровне таких исследований, как компьютерная микропериметрия и ОКТ-А для оценки исходного статуса пациента и прогнозирования функционального исхода заболевания.

В ходе проведения ROC-анализа было установлено, что наиболее информативным показателем прогноза позитивного функционального исхода МО вследствие окклюзии ветви ЦВС является плотность сосудов ГСС в пораженной гемисфере (AUC 0,842) (Таблица 3, Рисунок 3).

Таблица 3 – Результаты ROC-анализа для прогностических показателей функционального исхода лечения МО вследствие окклюзии ветви ЦВС

Показатели	AUC	95% ДИ	Чувствительность	Специфичность
Плотность сосудов ГСС в пораженной гемисфере	0,842	0,755-0,929	77,4%	72,4%
Плотность сосудов ПСС в пораженной гемисфере	0,696	0,604-0,797	65,3%	63,0%
Общая СЧ	0,543	0,460-0,626	47,7%	39,2%

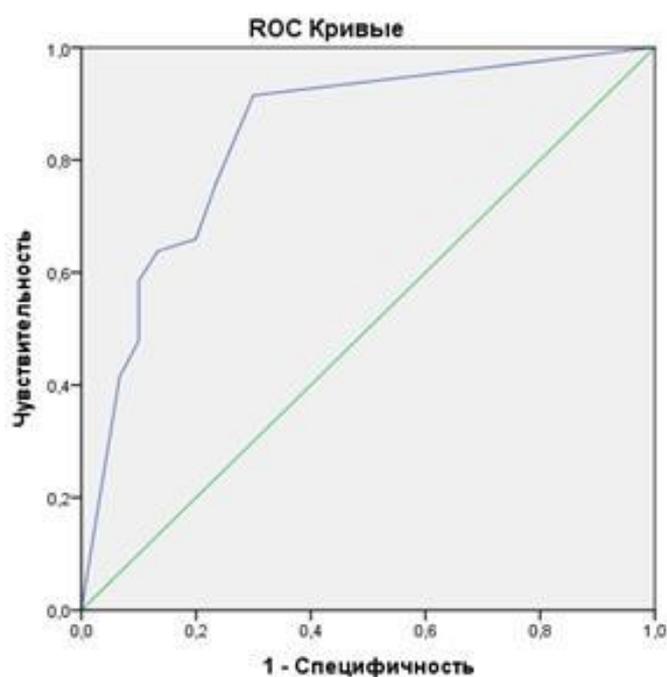


Рисунок 3 – ROC-кривая плотности сосудов ГСС в пораженной гемисфере

Оптимальный порог показателя плотности сосудов ГСС в пораженной гемисфере, который позволяет прогнозировать благоприятный исход МО вследствие окклюзии ветви ЦВС, составил  $> 47,13\%$ .

### **Разработка диагностического этапа технологии**

Разработка диагностического этапа в основной группе заключалась в выделении трех типов МО по данным спектральной ОКТ: I тип – кистовидный МО (21 глаз – 39%), II тип – сочетание кистовидных полостей с отслойкой нейросенсорной сетчатки в макулярной зоне (29 глаз – 54%), III тип – отслойка нейросенсорной сетчатки в макулярной зоне в сочетании с утолщением слоев сетчатки и единичными кистами (4 глаза).

Выявленный тип МО определял дальнейшую тактику лечения. При I и II типах МО вследствие окклюзии ветви ЦВС первым этапом лечения проводили антиангиогенную терапию – интравитреальное введение 0,05 мл ранибизумаба. Через 2 недели после инъекции пациентам выполняли ОКТ, с помощью которой оценивали ЦТС в пределах схемы ETDRS: если ЦТС была менее 350 мкм, то проводили навигационное лазерное лечение. Если же ЦТС составляла более 350 мкм, то через 1 месяц после проведения инъекции дополнительно интравитреально вводили 0,05 мл ранибизумаба. Если через 2 недели после дополнительной инъекции ЦТС составляла более 350 мкм, то указанную последовательность действий повторяли до снижения показателя ЦТС менее 350 мкм. По достижению «целевого уровня» ЦТС проводили навигационное лазерное лечение.

При III типе МО сразу переходили к этапу навигационного лазерного воздействия, без предшествующей ангиангиогенной терапии.

### **Разработка лазерно-хирургического этапа технологии**

Лазерно-хирургический этап исследования состоял из разработки технологии навигационного лазерного лечения, представляющего собой сочетание лазерной коагуляции по типу «макулярной решетки» и микроимпульсного лазерного воздействия.

### *Методика тестирования параметров микроимпульсного режима*

Для определения индивидуальных энергетических параметров, необходимых для лечения в микроимпульсном режиме, проводили тестирование с длительностью микроимпульса – 50 мкс, интервалом между импульсами – 2000 мкс, длительностью пакета – 10-30 мс, количеством импульсов в пакете – 5-15, диаметром пятна – 100 мкм, мощностью – 0,4-1,9 Вт, длиной волны – 577 нм. Аппликаты наносили группами по три тестовых аппликата с различной экспозицией и мощностью на интактную сетчатку в области верхней или нижней сосудистой аркады. После тестирования всем пациентам проводили исследование коротковолновой аутофлюоресценции; данный метод наиболее чувствителен для выявления слабых термических повреждений РПЭ при использовании микроимпульсного режима. Далее выбирали видимые при проведении аутофлюоресценции аппликаты, нанесенные с минимальными энергетическими параметрами, которые и устанавливали в выбранные паттерны.

### *Методика выполнения навигационного лазерного лечения*

Перед началом лазерного лечения проводили ОКТ-А для определения зон отека и ишемии сетчатки, далее выполняли цветную фотографию глазного дна на навигационной лазерной установке (НЛУ). Используя встроенное программное обеспечение установки, накладывали и сопоставляли цифровые изображения ОКТ-А с цветной фотографией глазного дна.

Применение топографически-ориентированного подхода, согласно предложенной нами технологии, заключалось в следующем: в зонах отека и ретинальной ишемии от области аркад до фовеа, выявленных по данным ОКТ-А, планировали проведение лазерной коагуляции по типу «макулярной решетки», выбирали паттерны в программном обеспечении НЛУ, их располагали в шахматном порядке на расстоянии 1-2 диаметра коагулята друг от друга. При лечении в данном режиме использовали следующие параметры: диаметр пятна лазерного излучения – 100-200 мкм, экспозиция – 0,05-0,1 с, мощность – 80-300 мВт. При наличии отека и отслойки нейросенсорной сетчатки в фовеа, выявленных по данным ОКТ-А, лечение проводили в микроимпульсном режиме, используя предварительно подобранные энергетические параметры.

Таким образом, предлагаемая технология комбинированного лечения МО вследствие окклюзии ветви ЦВС, использующая два различных вида вмешательств, обеспечивала возможность влияния на несколько звеньев патогенеза данного заболевания. Интравитреальное введение ингибиторов ангиогенеза способствовало снижению высоты и площади МО за счет уменьшения выработки VEGF и снижения сосудистой проницаемости, за время проводимой терапии происходило постепенное рассасывание кровоизлияний, что улучшило условия для адекватной фокусировки и прицельного нанесения лазерных аппликатов. Лазерное лечение позволило стабилизировать состояние сетчатки после предварительной антиангиогенной терапии при помощи микроимпульсного лазерного воздействия (стимуляция продукции PEDF, который является наиболее выраженным естественным ингибитором ангиогенеза), а также уменьшить риски развития неоваскулярных осложнений, используя непрерывное лазерное воздействие.

Применение ОКТ-навигации в технологии лазерного лечения позволило усовершенствовать существующий традиционный подход к лечению МО вследствие окклюзии ветви ЦВС и определить дифференцированную тактику для повышения клиничко-анатомических результатов лечения. При этом использование микроимпульсного лазерного воздействия с индивидуально подобранными параметрами обеспечило возможность проведения безопасного лечения в фовеа, минимизировало риски повреждения окружающих тканей и структур, что явилось важным преимуществом разработанной технологии.

### **Сравнительная оценка клиничко-анатомических результатов лечения**

Изучение эффективности и безопасности технологии комбинированного лечения МО вследствие окклюзии ветви ЦВС, а также сравнительную оценку с антиангиогенной монотерапией проводили на основе исследования клиничко-анатомических результатов лечения и частоты осложнений в клинических группах.

После проведенного комбинированного лечения МО вследствие окклюзии ветви ЦВС по разработанной технологии в раннем послеоперационном периоде

осложнений ни в одном случае не наблюдалось, в позднем послеоперационном периоде у 3 пациентов (5,5%) отмечалось развитие неоваскуляризации сетчатки в сроки наблюдения более 1 года, им был проведен сеанс секторальной лазеркоагуляции сетчатки. Резистентный МО наблюдали у 7 пациентов (12,9%), он определялся как отсутствие выраженной динамики после 4-х инъекций препарата ранибизумаб. Из 7 пациентов с резистентным МО – 5 пациентам (9,2%) была произведена смена анти-VEGF препарата на афлиберцепт, 2 пациентам (3,7%) был введен интравитреальный имплант дексаметазона. При достижении показателя ЦТС 350 мкм и менее у данных пациентов им также было проведено комбинированное лазерное лечение.

У 6 пациентов (11,1%) наблюдали случаи рецидива МО в сроки 1-3 месяца после проведения сеанса лазерного лечения. 4 пациентам (7,4 %) был проведен дополнительный сеанс микроимпульсного лазерного воздействия в фовеа, 2 пациентам (3,7%) – дополнительная инъекция препарата ранибизумаб с последующим сеансом микроимпульсного лазерного воздействия в фовеа.

В течение всего периода наблюдения в ходе проводимого лечения в основной группе отмечено достоверное повышение остроты зрения ( $p < 0,05$ ) и достоверное снижение показателя ЦТС ( $p < 0,05$ ); наиболее статистически значимое улучшение показателя МКОЗ ( $p < 0,001$ ) и статистически значимое снижение показателя ЦТС ( $p < 0,001$ ) отмечали в срок 3 месяца после начала лечения.

Через 12 месяцев после начала лечения в основной группе были получены следующие результаты:

- для достижения клинического эффекта, достаточного для проведения комбинированного лазерного лечения потребовалось в среднем  $3,41 \pm 1,12$  инъекции препарата ранибизумаб (из них: 1 инъекция потребовалась 3 пациентам (5,5%), 2 инъекции – 4 пациентам (7,4%), 3 инъекции – 25 пациентам (46,3%), 4 инъекции – 15 пациентам (27,8%), 5 инъекций - 5 пациентам (9,3%), 6 инъекций – 1 пациенту (1,9%), 7 инъекций – 1 пациенту (1,9%));

- показатели МКОЗ существенно увеличились, в среднем на 0,33 (95%-ДИ от 0,19 до 0,47);

- показатели СЧ увеличились на фоне проведенного лечения в среднем на 1,6 дБ (95%-ДИ от 1,1 до 2,4);

- показатели ЦТС значительно снизились на фоне проводимого комбинированного лечения, в среднем на 323,1 мкм (95%-ДИ от 251,9 до 503,5), выраженное снижение данного показателя отмечалось на фоне проведения антиангиогенной терапии.

При выполнении ОКТ-А в основной группе через 12 месяцев после начала комбинированного лечения отмечалось незначительное снижение сосудистой плотности в ГСС, ПСС, радиальном перипапиллярном сплетении, и снижении толщины СНВС, которые не были статистически значимыми ( $p > 0,05$ ).

Также с целью оценки эффективности разработанной технологии лазерного лечения были исследованы функциональные (МКОЗ, СЧ) и морфометрический (ЦТС) показатели в сроки 1, 3 и 6 месяцев после проведенного лечения.

Через 1 месяц после комбинированного лазерного воздействия МКОЗ составила  $0,67 \pm 0,14$  (в среднем по группе), ЦТС в среднем по группе –  $311,9 \pm 114,5$  мкм, СЧ –  $22,3 \pm 1,6$  дБ. Через 3 месяца отмечалась положительная динамика: МКОЗ составила  $0,71 \pm 0,14$ , ЦТС –  $289,9 \pm 110,5$  мкм, СЧ –  $22,8 \pm 1,6$  дБ. Через 6 месяцев после комбинированного лазерного воздействия также отмечалось улучшение функционально-морфометрических показателей: МКОЗ составила  $0,74 \pm 0,14$ , ЦТС –  $236,5 \pm 107,6$  мкм, СЧ –  $23,1 \pm 1,5$  дБ.

После проведенного лазерного лечения по разработанной технологии к сроку 6 месяцев отмечали статистически значимое улучшение показателей МКОЗ ( $p < 0,05$ ) и СЧ ( $p < 0,01$ ), а также статистически значимое снижение показателя ЦТС ( $p < 0,05$ ), что свидетельствует об эффективности данной методики лечения.

В течение всего периода наблюдения в группе сравнения отмечено достоверное повышение МКОЗ ( $p < 0,05$ ) и достоверное снижение показателя ЦТС ( $p < 0,05$ ); наиболее статистически значимое улучшение показателя МКОЗ ( $p < 0,001$ ) и статистически значимое снижение показателя ЦТС ( $p < 0,001$ ) отмечалось в срок 3 месяца после начала лечения.

В отдаленном периоде через 12 месяцев после начала лечения в группе сравнения нами были получены следующие результаты:

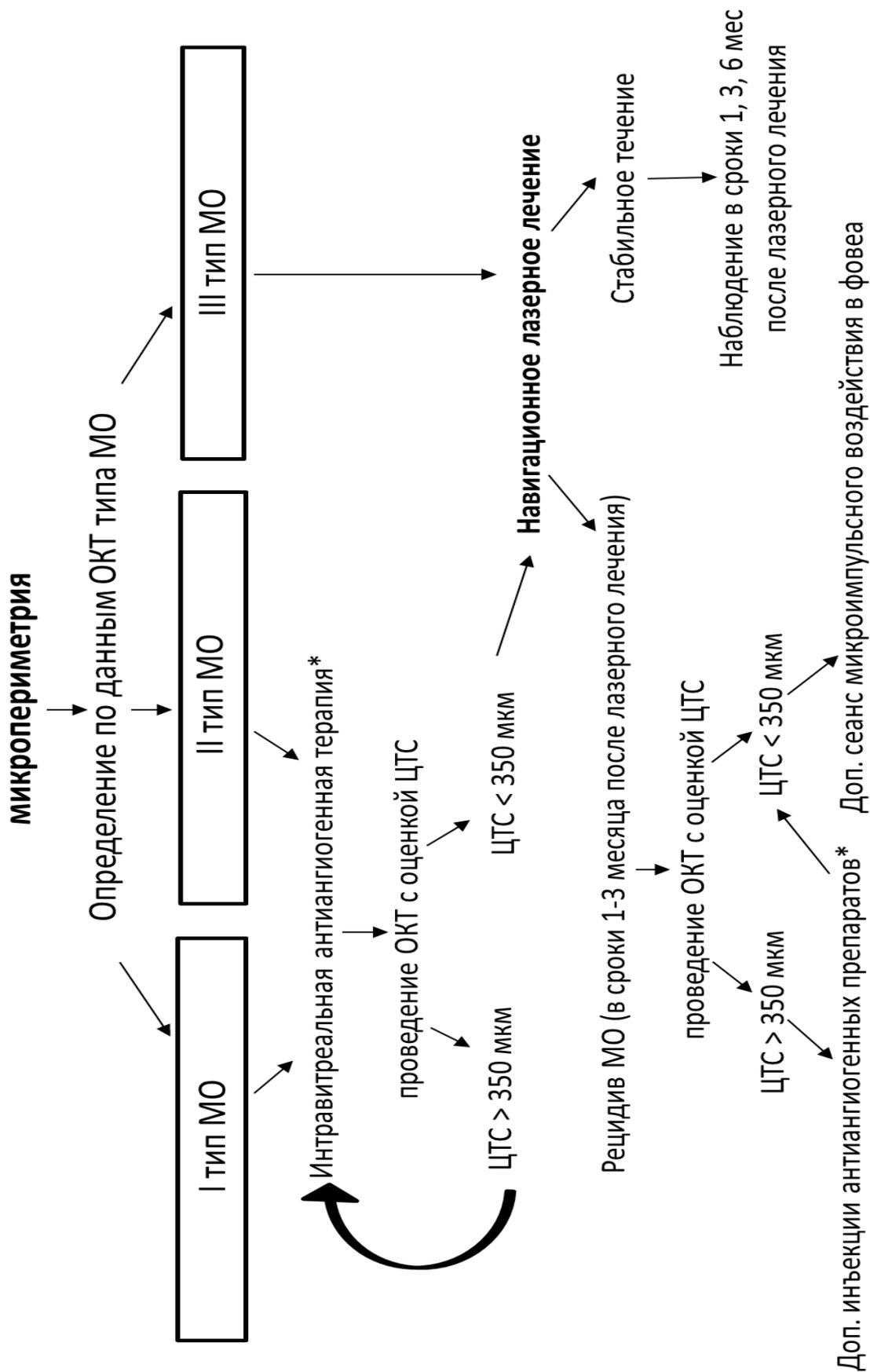
- для достижения стабилизации клинического эффекта потребовалось в среднем  $4,36 \pm 1,21$  инъекции препарата ранибизумаб;
- показатели МКОЗ увеличились в среднем на 0,32 (95%-ДИ от 0,17 до 0,49);
- показатели ЦТС снизились в среднем на 315,8 мкм (95%-ДИ от 258,3 до 511,2).

Таким образом, в основной группе пациентов, которым выполняли комбинированное лечение по разработанной технологии, для достижения стабильного клинического эффекта потребовалось проведение меньшего количества интравитреальных инъекций препарата ранибизумаб ( $3,41 \pm 1,12$ ), в отличие от группы сравнения ( $4,36 \pm 1,21$ ),  $p < 0,001$ . Показатели улучшения функционального результата в виде динамики показателей МКОЗ – в основной группе ( $0,75 \pm 0,14$ ) и в группе сравнения ( $0,72 \pm 0,15$ ),  $p = 0,31$ , и ЦТС – в основной группе ( $241,5 \pm 108,2$ ) и в группе сравнения ( $279,7 \pm 108,4$ ),  $p = 0,08$ , через 12 месяцев после начала лечения в клинических группах были сопоставимы.

#### **Разработка алгоритма обследования и лечения пациентов с макулярным отеком вследствие окклюзии ветви центральной вены сетчатки**

В ходе проведенного исследования были определены показания к проведению комбинированного воздействия с учетом особенностей морфометрических изменений в макулярной зоне, которые выявляются при проведении ОКТ. Подобный дифференцированный подход при выборе метода лечения в составе комбинированной технологии, в зависимости от выявленных изменений по данным ОКТ, можно представить в виде лечебно-диагностического алгоритма пошагового обследования и лечения пациентов с МО вследствие окклюзии ветви ЦВС (Рисунок 4).

# Проведение специализированных методов исследования: ОКТ, ОКТ-А, компьютерная микропериметрия



\*При отсутствии улучшения зрения и/или анатомических параметров сетчатки в течение одного месяца после последней инъекции антиангиогенную терапию следует прекратить

Рисунок 4 – Лечебно-диагностический алгоритм при МО вследствие окклюзии ветви ЦВС

Таким образом, анализ полученных результатов показал, что разработанная технология комбинированного лечения МО вследствие окклюзии ветви ЦВС, включающая интравитреальное введение ингибиторов ангиогенеза и навигационное лазерное воздействие в непрерывном и микроимпульсном режимах, способствовала снижению высоты и площади МО и позволила уменьшить риски развития неоваскулярных осложнений. Полученные данные свидетельствуют об эффективности и безопасности применения комбинированной технологии в лечении МО вследствие окклюзии ветви ЦВС и возможности более широкого применения в клинической практике.

## **ВЫВОДЫ**

1. С использованием комплекса методов мультимодальной визуализации, включающего спектральную оптическую когерентную томографию, оптическую когерентную томографию в ангиорежиме, исследование аутофлуоресценции и компьютерная микропериметрия, предложены оценочные методики микроструктурного исследования сетчатки в зоне макулярного отека, развившегося вследствие окклюзии ветви центральной вены сетчатки. Методами корреляционного и ROC-анализа доказана их высокая диагностическая значимость, определен показатель прогноза позитивного функционального исхода макулярного отека вследствие окклюзии ветви центральной вены сетчатки – плотность сосудов глубокого сосудистого сплетения в пораженной гемисфере (AUC 0,842).

2. По данным спектральной оптической когерентной томографии выделены три типа макулярного отека вследствие окклюзии ветви центральной вены сетчатки, в зависимости от которого определяется тактика лечения: при выявлении I и II типов макулярного отека сначала выполняется антиангиогенная терапия, затем, при достижении центральной толщины сетчатки менее 350 мкм, проводится навигационное лазерное лечение; при III типе макулярного отека сразу проводится навигационное лазерное лечение.

3. Разработан эффективный и безопасный способ навигационного лазерного лечения макулярного отека вследствие окклюзии ветви центральной

вены сетчатки, включающий проведение лазерной коагуляции по типу «макулярной решетки» в зонах отека и ретинальной ишемии от области аркад до фовеа, выявленных по данным оптической когерентной томографии в ангиорежиме, и проведение лазерного воздействия в микроимпульсном режиме в фовеа с предварительным подбором энергетических параметров по данным исследования коротковолновой аутофлюоресценции. Эффективность комбинированной технологии выражается в улучшении показателей максимально корригированной остроты зрения (в среднем на 0,33 (95%-ДИ от 0,19 до 0,47) и снижения показателей центральной толщины сетчатки (в среднем на 323,1 мкм (95%-ДИ от 251 до 503), безопасность предложенной технологии выражается в отсутствии клинически значимых интра- и послеоперационных осложнений.

4. На основании сравнительного анализа было установлено, что при лечении по разработанной технологии потребовалось проведение меньшего количества интравитреальных инъекций препарата ранибизумаб ( $3,41 \pm 1,12$ ) для достижения стабильного клинического эффекта, чем при монотерапии данным препаратом ( $4,36 \pm 1,21$ ),  $p < 0,001$ , что снижает риски, связанные с процедурой интравитреального введения препарата и с длительным ингибированием VEGF.

5. Разработаны показания и противопоказания к комбинированному лечению макулярного отека вследствие окклюзии ветви центральной вены сетчатки на основе навигационной технологии и мультимодальной визуализации, представленные в виде лечебно-диагностического алгоритма, обеспечивающего поэтапное всестороннее обследование и дифференцированное лечение пациентов с макулярным отеком вследствие окклюзии ветви центральной вены сетчатки.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Метод оптической когерентной томографии с функцией ангиографии, а также компьютерную микропериметрию рекомендовано включить в алгоритм комплексного клинико-функционального обследования пациентов с макулярным отеком вследствие окклюзии ветви центральной вены сетчатки.

2. Для определения функционального прогноза при макулярном отеке вследствие окклюзии ветви центральной вены сетчатки методом ОКТ с функцией ангиографии наиболее значимым диагностическим критерием является плотность сосудов глубокого сосудистого сплетения в пораженной гемисфере.

3. При выявлении макулярного отека I и II типов по данным спектральной оптической когерентной томографии первым этапом лечения проводят антиангиогенную терапию. Через 1 месяц после инъекции в ходе повторного ОКТ-исследования оценивают величину центральной толщины сетчатки в пределах схемы ETDRS: если она больше 350 мкм, проводится одна или несколько последовательных инъекций до достижения «целевого уровня» центральной толщины сетчатки 350 мкм и менее, далее – комбинированное лазерное лечение. Проведение предварительной антиангиогенной терапии способствует уменьшению высоты и площади макулярного отека.

4. Перед этапом лазерного лечения определяются зоны ишемии и макулярного отека методом оптической когерентной томографии с функцией ангиографии. В дальнейшем эти данные используются для топографически-ориентированного лазерного лечения.

5. Проведение лазерного лечения в непрерывном и микроимпульсном режимах в ходе одного сеанса позволяет стабилизировать состояние сетчатки после предварительной антиангиогенной терапии при помощи микроимпульсного лазерного воздействия и снизить риски развития неоваскулярных осложнений при применении пороговой лазеркоагуляции.

### **Список основных работ, опубликованных по теме диссертации**

1. Оптическая когерентная томография в режиме ангиографии в первичной диагностике макулярного отека вследствие окклюзии ветви центральной вены сетчатки / **Ю.И. Кухарская**, П.Л. Володин, Е.В. Иванова. – Текст: электронный // Медицинский вестник Башкортостана. – 2021. – Т. 16, № 1(91). – С. 12-15.

2. Ретинальные венозные окклюзии: современные подходы к лечению / **Ю.И. Кухарская**, Иванова Е.В., Володин П.Л. – Текст: электронный // Аспирантский вестник Поволжья. – 2021. – № 1-2. – С.128-138.

3. Определение диагностической и прогностической значимости ОКТ-

ангиографии в диагностике и лечении макулярного отека вследствие окклюзии ветви центральной вены сетчатки / **Ю.И. Кухарская**, П.Л. Володин, Е.В. Иванова. – Текст: электронный // Медицинский вестник Башкортостана. – 2021. – Т. 20, № 5(95). – С.12-15.

4. Оценка эффективности и безопасности навигационного комбинированного лазерного лечения в сочетании с антиангиогенной терапией при макулярном отеке вследствие окклюзии ветви центральной вены сетчатки / П.Л. Володин, Е.В. Иванова, **Ю.И. Кухарская** – Текст: электронный // **Офтальмохирургия** – 2022 – № 1– с. 40-45.

#### **Патенты РФ на изобретение по теме диссертации**

1) Пат. 2704705 РФ, МПК А61F9/008. Способ лечения тромбоза ветви центральной вены сетчатки, осложненного макулярным отеком, с индивидуальным подбором параметров микроимпульсного режима на навигационной лазерной установке Navilas 577s / Володин П.Л., Иванова Е.В., **Кухарская Ю.И.**; заявитель и патентообладатель ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Фёдорова». – № 2018142620; заявл. 04.12.2018; опубл. 30.10.2019. – Бюл. № 31.

2) Пат. 2727876 РФ, МПК А61F9/008. Способ лечения тромбоза ветви центральной вены сетчатки, осложненного макулярным отеком в сочетании с отслойкой нейроэпителия (варианты) / Володин П.Л., Иванова Е.В., **Кухарская Ю.И.**; заявитель и патентообладатель ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Фёдорова». – № 2019141090; заявл. 12.12.2019; опубл. 24.07.2020. – Бюл. № 21.

3) Пат. 2762991 РФ, МПК А61F9/008. Способ лечения макулярного отека вследствие окклюзии ветви центральной вены сетчатки в сочетании с ретинальной артериолярной макроаневризмой / Володин П.Л., Иванова Е.В., **Кухарская Ю.И.**; заявитель и патентообладатель ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Фёдорова». – № 2021126166; заявл. 06.09.2021

#### **СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

**ВГД** – внутриглазное давление  
**ГСС** – глубокое сосудистое сплетение  
**МКОЗ** – максимально скорректированная острота зрения  
**МО** – макулярный отек  
**НЛУ** – навигационная лазерная установка  
**ОКТ** – оптическая когерентная томография  
**ОКТ-А** – оптическая когерентная томография ангиография

**ПСС** – поверхностное сосудистое сплетение  
**РПЭ** – ретинальный пигментный эпителий  
**СНВС** – слой нервных волокон сетчатки  
**СЧ** – светочувствительность центральной зоны сетчатки  
**ФАГ** – флюоресцентная ангиография  
**ЦВС** – центральная вена сетчатки  
**ЦТС** – центральная толщина сетчатки

## Биографические данные

Кухарская Юлия Игоревна, 1993 года рождения, в 2016 году окончила с отличием ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности «Лечебное дело». С 2016 по 2018 гг. проходила обучение в ординатуре по специальности «Офтальмология» ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Фёдорова» Минздрава России. С 2018 по 2021 гг. проходила обучение в очной аспирантуре по специальности «Глазные болезни» в ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Фёдорова» Минздрава России.

Автор и соавтор 15 печатных работ. По теме диссертации является автором 11 печатных работ, из них 3 – в периодических изданиях, рекомендованных ВАК для публикации материалов, используемых в диссертационных работах на соискание ученой степени кандидата/доктора наук и 1 статья в международной базе данных «Scopus». Основные положения диссертации защищены 3 патентами РФ на изобретение.

Победитель (I место) Всероссийской научной конференции молодых ученых «Актуальные проблемы офтальмологии» (Москва, 2018), призер (III место) Всероссийской научной конференции молодых ученых «Актуальные проблемы офтальмологии» (Москва, 2019 и 2021).