

На правах рукописи

МЕЛИХОВА

Мария Владимировна

**МАКУЛЯРНАЯ ДЕГЕНЕРАЦИЯ,
АССОЦИИРОВАННАЯ С КУПОЛООБРАЗНЫМИ ИЗМЕНЕНИЯМИ
ЗАДНЕГО ПОЛЮСА ГЛАЗА: ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ
И ЛАЗЕРНОЕ ЛЕЧЕНИЕ**

3.1.5. Офтальмология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2023

Работа выполнена на базе Санкт-Петербургского филиала ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России.

Научный руководитель: Гацу Марина Васильевна – доктор медицинских наук

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

Тарутта Елена Петровна – доктор медицинских наук, профессор, начальник отдела патологии рефракции, бинокулярного зрения и офтальмоэргономики ФГБУ «НМИЦ ГБ им. Гельмгольца» Минздрава России

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

Защита диссертации состоится «6» марта 2023 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 научной библиотеке при ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России по адресу: 127486, г. Москва, Бескудниковский бульвар, д. 59А.

Автореферат разослан « ____ » _____ 20 ____ г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук

Мушкова Ирина Альфредовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Феномен куполообразной макулы (КМ) представляет собой особое анатомическое строение заднего полюса глаза в виде его куполообразного проминирования в полость стекловидного тела. Впервые был описан французским офтальмологом в 2008 г. как выпуклый выступ макулы внутри стафиломы у пациентов с высокой миопией (Gaucher D. et al., 2008).

Данное явление было диагностировано с помощью оптической когерентной томографии (ОКТ) (Ellaban A. et al., 2013). Распространенность КМ варьирует от 10,7% до 40,8% у взрослых, и встречается существенно реже у детей – 0,8% (Gaucher D. et al., 2008; Cai B. et al., 2017; Zhu X., 2019; Shin E. et al., 2020). Подобные изменения макулы имеют как билатеральный, так и монолатеральный характер (Caillaux V. et al., 2013; Lorenzo D. et al., 2017). Описаны случаи КМ у пациентов с эмметропией, с миопией средней и слабой степеней (Sebeci Z. et al., 2015; Kedkovid N. et al., 2015). По данным ОКТ, выполненной более чем одним срезе, выделяют горизонтальный, овальный и вертикальный типы строения купола (Liang I. et al., 2015).

Окончательной причины формирования куполообразной макулы на сегодняшний день не найдено. Среди возможных гипотез рассматривались такие, как витреомакулярная тракция, гипотония, возможная защитная реакция организма при миопии высокой степени для нивелирования анизометропии (Mehdizadeh M. et al., 2008; Keane P. et al., 2012).

На фоне КМ могут возникать различные изменения. Наиболее информативным методом диагностики КМ является ОКТ, которая используется и для диагностики других изменений макулы при миопии (Жукова С.И., 2021). Миопическая макулярная дегенерация – основная причина снижения и потери центрального зрения у пациентов с патологической миопией, в том числе и с КМ (Тарутта Е.П., 2005). Чаще всего среди осложняющих КМ состояний описана отслойка нейрорепителителя (ОНЭ) с наличием хориоидальной неоваскуляризации (ХНВ) и без неё (Soudier G. et al., 2016). Состояния, осложняющие течение КМ,

во многом схожи с проявлениями миопической макулопатии (Файзрахманов Р.Р. с соавт., 2018). На фоне КМ могут наблюдаться такие заболевания как ретиношизис, макулярные разрывы, вителлиформная дистрофия и полипоидная васкулопатия (Shin M. et al., 2014; Naysan J. et al., 2015).

Причины появления ОНЭ при КМ без ХНВ неизвестны. Согласно одной из гипотез появление субретинальной жидкости обусловлено нарушением её оттока через локальное утолщение склеры (Byeon S. et al., 2011). Вторая гипотеза, выдвинутая А. Daruich и А. Dirani et al., напрямую связана с центральной серозной хориоретинопатией (ЦСХ).

Учитывая наличие проминирования заднего полюса глаза, пациенты с КМ чаще всего направляются к офтальмоонкологам с диагнозом новообразование хориоидеи, в частности с подозрением на гемангиому (Iyer P. et al., 2015).

По мнению специалистов неосложненная форма КМ не требует лечения. При наличии ОНЭ необходимость лечения дискутируется, так как были описаны случаи спонтанного регресса субретинальной жидкости с последующими эпизодами рецидива (Tamura N. et al., 2014; Alakeely A. et al., 2016). Осложненные формы КМ во многом схожи с ЦСХ (Соломин В.А. с соавт., 2018). Учитывая этот факт, в качестве лечения предпринимались попытки использования фотодинамической терапии, лазеркоагуляции, ингибиторов ангиогенеза и калийсберегающего диуретика – спиронолактона (Chinskey N. et al., 2013; Гацу М.В., 2014; Sanz Á. et al., 2016; Battaglia Parodi M. et al., 2018). На сегодняшний день метод субпороговой микроимпульсной лазеркоагуляции (СМЛ) представляется весьма перспективным, многочисленные исследования подтверждают его безопасность (Балашевич Л.И. с соавт., 2010; Володин П.Л. с соавт., 2018).

Таким образом, до сегодняшнего времени остаются нерешенными ряд вопросов. Нет единого подхода к терминологии, учитывая современные патогенетические и морфоструктурные аспекты. Нет работ в отечественной и зарубежной литературе с углубленным и детальным анализом КМ на большом клиническом материале. Не изучены особенности течения осложненных форм,

не выявлены возможные предикторы их развития. Не разработан единый алгоритм диагностики КМ. Не определены подходы к лечению осложненных ОНЭ форм КМ.

В ходе выполнения работы были получены данные о том, что у пациентов с КМ могут наблюдаться изменения дегенеративного характера, как атрофические, так и транссудативные. Такие состояния нами было предложено называть макулярной дегенерацией, ассоциированной с куполообразными изменениями заднего полюса глаза (МДК).

Изложенное выше послужило основанием для детального и углубленного изучения данной проблемы, для чего были определены цель и задачи данного исследования.

Цель исследования

Разработка диагностических критериев и оценка эффективности лазерного лечения макулярной дегенерации, ассоциированной с куполообразными изменениями заднего полюса глаза.

Задачи исследования

1. На основании анализа клинико-функциональных результатов исследования пациентов с миопией изучить частоту встречаемости и параметры хориоретинального комплекса при субклинических формах МДК в ходе проведения скрининга.
2. На основе результатов комплексного клинического исследования органа зрения определить информативные диагностические характеристики макулярной дегенерации, ассоциированной с куполообразными изменениями заднего полюса глаза.
3. Изучить клинические, морфометрические и структурные особенности течения осложненной отслойкой нейроэпителия в макуле формы макулярной дегенерации, ассоциированной с куполообразными изменениями заднего полюса глаза, разработать алгоритм диагностики МДК.
4. На основании сравнительного анализа клинических, морфометрических и структурных особенностей течения различных форм МДК, определить

значимые предикторы развития ее осложненной формы, на их основе разработать математическую модель ее выявления.

5. Оценить результаты микроимпульсной субпороговой лазерной коагуляции при МДК, осложненной развитием отслойки нейроэпителия, и разработать формулу прогноза ее эффективности.

Научная новизна исследования

1. Впервые на основе применения комплексного диагностического подхода определены клинические, морфометрические и морфоструктурные особенности различных вариантов течения макулярной дегенерации, ассоциированной с куполообразными изменениями заднего полюса глаза.
2. Впервые разработана технология диагностики осложненной формы макулярной дегенерации, ассоциированной с куполообразными изменениями заднего полюса глаза на основе выявленных информативных предикторов.
3. Впервые проведена оценка эффективности микроимпульсной субпороговой лазерной коагуляции при осложненной форме МДК, получена формула прогноза результативности данного вида лечения.

Теоретическая и практическая значимость исследования

1. На основе комплексного диагностического подхода установлены отличительные инструментальные характеристики различных вариантов клинического течения макулярной дегенерации, ассоциированной с куполообразными изменениями заднего полюса глаза.
2. Разработанный алгоритм диагностики может позволить офтальмологам определить необходимый объем диагностических исследований каждому конкретному пациенту в зависимости от результата первичной оценки оптической когерентной томографии области макулы.
3. На основе разработанной математической модели выявления осложненной формы МДК предложенная формула прогноза может в будущем лечь в основу диагностики с применением «искусственного интеллекта».

4. Предложенная формула прогноза эффективности субпорогового микроимпульсного лазерного лечения МДК, осложненной развитием отслойки нейрорепителія, позволит офтальмологам определиться с необходимостью направления пациентов для проведения субпорогового микроимпульсного лазерного лечения.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Технология комплексной диагностики макулярной дегенерации, ассоциированной с куполообразными изменениями заднего полюса глаза, заключающаяся в использовании разработанного диагностического алгоритма, где наиболее информативным методом является ОКТ, дополненная ОКТ-А, ультразвуковым исследованием с доплерографией, АФ, ФАГ и/или ИАГ и МРТ, позволяет верифицировать заболевание с высокой точностью, обеспечивает возможность проведения дифференциальной диагностики.
2. Технология лазерного лечения, заключающаяся в применении излучения лазера с длиной волны 810 нм, длительностью импульса 200 мс в режиме микроимпульса со скважностью 10%, мощностью 2800-3000 мВт, диаметром пятна 100 мкм в субпороговом режиме на зону отслойки нейрорепителія в макуле и дополнительного воздействия на точки просачивания красителя, является малоинвазивным методом лечения МДК, результативность применения которого может быть определена с помощью разработанной формулы прогноза.

Внедрение результатов в клиническую практику

Теоретические и практические положения, разработанные в диссертационном исследовании, внедрены в научную и учебную деятельность Санкт-Петербургского, Чебоксарского и Новосибирского филиалов ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова».

Материалы используются на занятиях по первичной специализации врачей, при проведении сертификационных циклов, при обучении клинических ординаторов кафедры офтальмологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова.

Получен патент на изобретение № 2758661 от 21.05.2021 г. «Способ прогнозирования эффективности субпорогового микроимпульсного лазерного лечения осложненной формы склерогенной макулярной дегенерации». Авторы: М.В. Мелихова, Э.В. Бойко, М.В. Гацу.

По результатам проведенной работы были подготовлены и поданы в Федеральный институт промышленной собственности две заявки на изобретения:

1. Заявка RU2022115185 на изобретение «Способ прогнозирования вероятности наличия осложненной формы у пациентов со склерогенной макулярной дегенерацией», дата приоритета 06.06.2022. Авторы: М.В. Мелихова, Э.В. Бойко, М.В. Гацу.

2. Заявка RU2022115178 на изобретение «Способ оценки вероятности наличия осложненной формы у пациентов со склерогенной макулярной дегенерацией», дата приоритета 06.06.2022. Авторы: М.В. Мелихова, Э.В. Бойко, М.В. Гацу.

Апробация работы

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на: юбилейной Всероссийской научно-практической конференции «Новые технологии в офтальмологии» (Казань, 13-14 апреля 2017 г.); Научной конференции офтальмологов с международным участием «Невские горизонты – 2018» (Санкт-Петербург, 27-28 апреля 2018 г.); Юбилейной конференции – «Общая и военная офтальмология», посвящённой 200-летию юбилею первой в России кафедры офтальмологии Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова (Санкт-Петербург, 13.09-14.09.2018 г.); XIV Всероссийской научной конференции молодых ученых «Актуальные проблемы офтальмологии» (диплом I степени) (Москва, 26 июня 2019 г.); Всероссийской научно-практической конференции «Лазерная интраокулярная и рефракционная хирургия» (Санкт-Петербург, 13-14.12.2019 г.); XV Всероссийской научной конференции молодых ученых с международным участием «Актуальные проблемы офтальмологии» (диплом I степени) (Москва, 01.12.2020 г.); XII съезде Общероссийской общественной

организации «Общество офтальмологов России» с международным участием (Москва, 02-05.12.2020 г.); Конференции «Euretina 2020 VIRTUAL (02-04 октября 2020 г.); Научно-клинической конференции № 16 во ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава РФ (Москва, 21.05.2021 г.); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Федоровские чтения» (диплом II степени) (Москва, 07-08 июня 2021 г.); XXVII Международном Офтальмологическом Конгрессе «Белые Ночи» (Санкт-Петербург, 31.05.2021-04.06.2021 г.); Euretina 2021 virtual (12.09.2021 г.); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Лазерная интраокулярная и рефракционная хирургия» (Санкт-Петербург, 10-11.12.2021 г.).

Личный вклад автора

Автор непосредственно принимала участие в клинико-инструментальном обследовании всех пациентов, а также в интерпретации снимков ФАГ, ИАГ, АФ, МРТ. Автор лично выполняла субпороговое микроимпульсное лечение пациентам. Автором сформулирована цель и определены задачи исследования, изучены сведения отечественной и зарубежной литературы по этому вопросу, создана база данных исследования, выполнен сбор и обработка материалов, обобщены и проанализированы результаты исследования, проведена их статистическая обработка, подготовлен текст диссертационной работы и автореферата.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 10 печатных работ, из них 5 работ в рецензируемых ВАК изданиях, получен 1 патент на изобретение, получено 2 приоритета на изобретение.

Объем и структура диссертационной работы

Диссертация изложена на 148 страницах машинописного текста и состоит из введения, 4 глав (обзор литературы, материалы и методы, результаты собственных исследований), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы. Библиографический указатель

включает 143 источника, из них 27 отечественных и 116 зарубежных. Работа содержит 35 таблиц и иллюстрирована 20 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

На первом этапе была изучена частота встречаемости субклинических форм макулярной дегенерации, ассоциированной с куполообразными изменениями заднего полюса глаза, у пациентов с миопией на основании проведения ОКТ-скрининга. Диагноз был установлен на основании данных ОКТ при выявлении проминирования линии пигментного эпителия в полость стекловидного тела за счет выраженного утолщения склеральных слоев, а также при высоте купола в фовеа при классической форме КМ более или равной 50 мкм. Были обследованы 150 человек (150 глаз), 54 (36%) мужчины и 96 (64%) женщин.

Второй основной этап исследования был посвящен установлению наиболее информативных морфофункциональных характеристик МДК. Учитывая целый ряд обстоятельств (парность органа зрения, выбранный дизайн исследования, редкость изучаемой патологии), был применен вид анализа – смешанная модель (GLMM – General Linear Mixed Model), который позволяет учесть как фактор пациента (случайный фактор), так и фактор глаза (фиксированный фактор). Были проверены в рамках смешанной модели все параметры, фактор глаза оказался не значимым.

В этот этап были включены 46 пациентов (82 глаза) с МДК, предъявляющие жалобы на ухудшение зрительных функций, 10 из которых имели МДК на 1 глазу (21,7%) и 36 – на обоих глазах. 13 (28,3%) пациентов были мужчинами, 33 (71,7%) – женщинами. Из 36 пациентов с двухсторонней формой МДК 6 (16,7%) имели неосложненное (без ОНЭ) течение на обоих глазах, 19 (52,8%) – осложненную форму на одном глазу, а 11 (30,6%) – осложненную МДК на обоих глазах.

Для определения особенностей течения осложненных форм МДК, выявления информативных предикторов и разработки алгоритма был проведен анализ в двух подгруппах: 1 подгруппа – 27 пациентов, 33 глаза (40,2%) с неосложненным течением МДК; 2 подгруппа – 38 пациентов, 49 глаз (59,8%) с осложненной ОНЭ формой МДК.

На третьем этапе проводили оценку результатов микроимпульсного лазерного лечения осложненных форм МДК у 15 пациентов (15 глаз), 14 женщин и 1 мужчина, осуществляли разработку формулы прогноза эффективности СМЛ.

Помимо стандартного диагностического обследования у пациентов выполнены следующие клинико-инструментальные методы: ОКТ, ОКТ-А, аутофлюоресценция, ультразвуковое исследование, в том числе с доплеровским картированием, ФАГ, ИАГ, МРТ орбит.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакетов программ Microsoft Excel 2010 и IBM SPSS Statistics 21. Результаты считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Для проверки формы распределения количественных данных использовали тест Шапиро-Уилка. Категориальные данные представлены частотами, для их анализа применялся точный критерий Фишера. Для описания количественных данных использовались медиана (Me) и 25% и 75% квантили (Q25; Q75), также при описании средних значений указывались значение среднего (M) и стандартного отклонения (σ) в виде $M \pm \sigma$. Для выявления значимости различий по качественному признаку был использован критерий Хи-квадрат или точный критерий Фишера (в случае малого числа наблюдений). Для сравнения значений нормально распределенных количественных признаков использовали Т-критерий Стьюдента или критерий Манна-Уитни, в случае распределения, отличного от нормального. Для оценки динамики показателя в группе лечения по двум временным точкам использовался критерий Вилкоксона для зависимых выборок или критерий Фридмана в случае трех и более временных точек. Для оценки взаимосвязи между количественными показателями вычислялся непараметрический коэффициент корреляции Спирмена.

Для определения прогностических критериев использовался ROC-анализ, также вычислялась площадь под ROC-кривой и определялась их точность, чувствительность и специфичность. Для составления формулы прогнозирования эффективности микроимпульсного лечения использовался линейный дискриминантный анализ.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Клинико-функциональные результаты, частота встречаемости и параметры хориоретинального комплекса при субклинических формах МДК в ходе проведения скрининга

Результаты данного раздела исследования позволили определить частоту распространенности МДК, которая составила 13,3%. Изучение распределения пациентов с учетом степени миопии установило, что преобладали пациенты с миопией средней (30%) и высокой (55%) степени. Среди обследуемых преобладали женщины (64%), в группе с МДК их численность была в три раза больше пациентов мужского пола. Группы, разделенные по наличию и отсутствию МДК, были однородны по возрасту и полу, а также значимо не различались по степени миопии.

Проанализированная группа с МДК имела более низкую остроту зрения ($0,62 \pm 0,28$) с большим сферическим эквивалентом ($-11,93 \pm 7,37$), и достоверно меньшую толщину хориоидеи ($156,69 \pm 65,57$), по сравнению с основной группой скрининга. Толщина сетчатки была схожей с группой пациентов без МДК.

Информативные диагностические характеристики МДК на основе использования комплексного инструментального исследования

Были проанализированы данные 46 пациентов (82 глаза), которые чаще всего направлялись на углубленное диагностическое обследование с подозрением на новообразование хориоидеи или макулопатию неясного генеза.

Высокоинформативным методом в диагностике макулярной дегенерации, ассоциированной с куполообразными изменениями заднего полюса глаза, была признана структурная ОКТ, выполненная как минимум в двух плоскостях. При

выявлении купола на горизонтальном скане форма считалась вертикальной и наоборот, при выявлении же на обоих – овальной.

Преобладали пациенты с горизонтальным типом строения КМ (51,2%). Было предложено разделение МДК на две формы: классическую и атипичную. В ходе детального анализа продемонстрировано преобладание классической формы купола (72%).

Для оценки основных морфометрических характеристик КМ был предложен метод оценки высоты и диаметра купола. Установлено, что высота купола варьировала в диапазоне от 92 до 1160 мкм, в среднем $353,63 \pm 217,61$ мкм; диаметр купола в среднем составил $4,97 \pm 1,33$ мм, показатели варьировали от 2,97 до 8,20 мм. Толщина склеры оценивалась по ОКТ, доходила до очень высоких значений 1060 мкм, в среднем $621,95 \pm 158,53$ мкм. В результате сравнительного анализа ОКТ показателей была получена взаимосвязь морфометрических параметров – было показано, что чем больше диаметр купола, тем больше его высота (0,805866) и толщина склеры (0,495908), тем меньше МКОЗ (-0,358248) и ПЗО (-0,344096) и, соответственно, степень миопии (-0,389960).

В ходе детального анализа ОКТ параметров у пациентов с МДК получены такие показатели, как средняя толщина сетчатки ($284,67 \pm 68,32$ мкм) и хориоидеи ($160,15 \pm 88,27$ мкм) в центре, а также произведено сравнение полученных показателей с другими морфометрическими данными для поиска возможных взаимосвязей. Получена значимая положительная умеренная взаимосвязь между толщиной хориоидеи в центре и высотой (0,591813) и диаметром купола МДК (0,541617).

С помощью метода ОКТ-ангиографии предложено оценивать дефекты хориокапиллярного слоя в градации от 1 до 4 по степени выраженности. Установлено, что при миопии слабой и средней степени у пациентов с МДК преобладали минимальные равномерные дефекты хориокапилляров, тогда как при миопии высокой степени добавлялись пациенты с выраженными дефектами капилляров в центре.

Результаты ультразвукового В-сканирования с применением режима доплера показали, что зона проминирования макулярного профиля была аваскулярна у всех пациентов.

Клинические, морфометрические и структурные особенности течения осложненных форм МДК и алгоритм ее комплексной диагностики

МДК может осложняться различными макулопатиями, из которых наиболее часто выявлялась отслойка нейрорепителлия (59,8%), схожая по своей клинической картине с ЦСХ. В группе пациентов с осложненной ОНЭ формой МДК преобладали женщины, средний возраст больных составил $52,08 \pm 13,24$ лет. На обоих глазах МДК диагностирована у 36 пациентов, при этом, 16,7% больных имели неосложненное течение на обоих глазах, 52,8% – осложненную форму на одном глазу и 30,6% – осложненную МДК на обоих глазах.

МКОЗ у пациентов с осложненной МДК была достоверно ниже, в данной группе преобладали пациенты с миопией высокой степени. Стоит обратить внимание на значительный разброс по остроте зрения в обеих подгруппах от максимально низких до 1,0.

Среди пациентов с осложненной МДК на основании данных выполненного ОКТ исследования преобладали пациенты с классической формой – 73,5%, преимущественно с горизонтальным типом строения купола.

Анализ биометрических данных показал, что среди пациентов с осложненной ОНЭ формой МДК чаще всего выявлялись пациенты с ПЗО более 26,51 мм.

Анализируемые подгруппы значимо различались по трем основным морфометрическим параметрам – при осложненной МДК наблюдались достоверно большие высота и диаметр купола, а также толщина склеры.

Средняя высота отслойки нейрорепителлия при оМДК составила $171,18 \pm 55,95$ мкм.

Значимые различия толщины сетчатки были получены в центральной зоне, а также в назальном и темпоральном секторах на расстоянии 500 мкм. Хориоидея была достоверно толще у пациентов с осложненной формой МДК в центральном

секторе, а также в верхнем на расстоянии 500 мкм и темпоральном на расстоянии 500 и 1500 мкм. При этом отмечался выраженный разброс параметров толщины хориоидеи, при осложненной МДК встречались пациенты с очень тонкой хориоидеей, тогда как при неосложненной значения доходили почти до 400 мкм.

Диффузное расширение хориоидеи встречалось достоверно чаще при осложненной форме МДК (73,33%). На основе анализа ОКТ-ангиографии минимальные равномерные дефекты хориокапиллярного слоя наблюдались при обеих формах МДК, однако при осложненной МДК достоверно чаще обнаруживались крупные дефекты в центре.

Аутофлюоресценция позволила визуализировать наличие отслойки нейроэпителия среди пациентов с осложненной формой в 34,7%. Была предложена оценка степени атрофических изменений пигментного эпителия по отношению к размеру ДЗН по аутофлюоресценции. При осложненной форме МДК наряду с умеренной степенью (37,5%), достоверно чаще диагностировалась и выраженная (43,75%) степень атрофических изменений пигментного эпителия.

В ходе детального анализа инвазивной ангиографии было выявлено просачивание жидкости на ФАГ в 57,8% и в 45,9% на ИАГ. Важно отметить наличие пациентов с осложненной ОНЭ формой МДК без какого-либо просачивания красителя при проведении обоих методов исследования.

Окончательную точку в сложных дифференциально-диагностических случаях позволила поставить магнитно-резонансная томография орбит. Кроме того, она позволяла наиболее достоверно определить величину переднезадней оси глаза и составить представление о его истинных размерах.

Комплексный анализ морфометрических и морфоструктурных данных различных форм МДК позволил разработать алгоритм ее диагностики (рисунок 1). Наиболее информативным методом была определена структурная ОКТ, выполненная в протоколе CrossLine, при условии оптимальной визуализации хориоидеи и склеры.

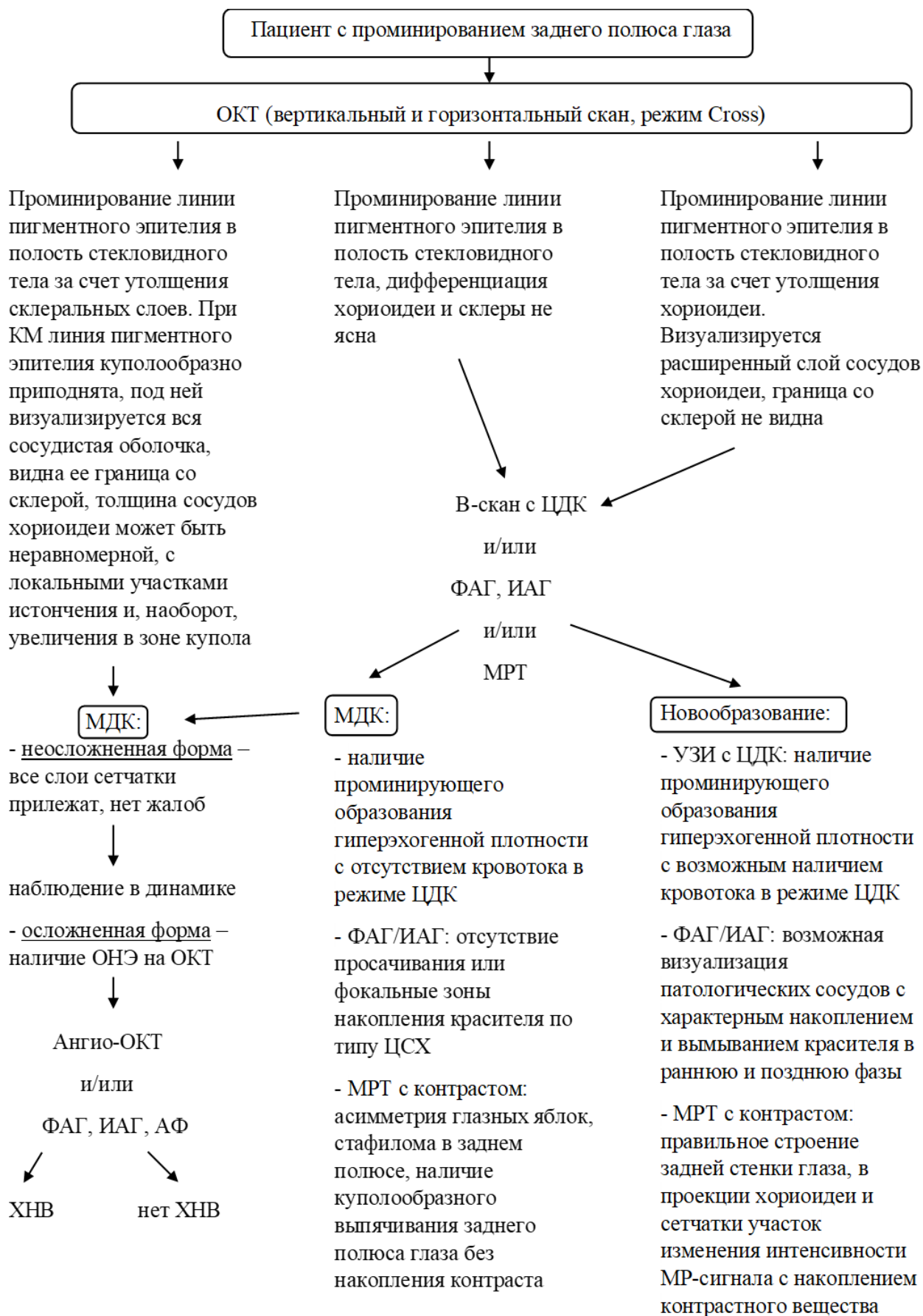


Рисунок 1 – Алгоритм диагностики МДК на основании комплексного подхода

Предикторы выявления осложненной формы макулярной дегенерации, ассоциированной с куполообразными изменениями заднего полюса глаза

Основываясь на полученных данных проведенного метода бинарной логистической регрессии, были определены предикторы вероятности наличия осложненной формы МДК. Ими явились такие параметры как: равномерность ангиоархитектоники сосудистого слоя, толщина сетчатки в центре, высота и диаметр купола, а также максимально скорректированная острота зрения.

С помощью метода бинарной логистической регрессии была получена формула и математическая модель для вычисления вероятности наличия оМДК. В нее вошли такие предикторы, как МКОЗ ($p=0,002$), толщина сетчатки в центре ($p=0,002$) и нарушение ангиоархитектоники сосудов хориоидеи ($p=0,006$).

$$V_{\text{оМДК}} = 1 / (1 + 2,72^{-(-10,074 - 6,996 \times \text{МКОЗ} + 0,046 \times \text{ТС} + 3,302 \times \text{КСХ})}), \quad (1)$$

где МКОЗ – это максимально скорректированная острота зрения;

ТС – это толщина сетчатки в центре в мкм;

АСХ – это равномерность ангиоархитектоники сосудистого слоя (0 – не нарушена, 1 – нарушена).

Проведенный ROC-анализ позволил получить высокие показатели качества модели: точность – 89,3%, чувствительность – 94,4%, специфичность – 80,0%, площадь под кривой 0,869, что свидетельствует об «очень хорошем» качестве математической модели.

Попытка улучшения качества модели позволила получить модель № 2, которая включает в себя большее число предикторов: максимально скорректированная острота зрения ($p=0,005$), высота ($p=0,040$) и диаметр купола ($p=0,010$), толщина сетчатки в центре ($p=0,001$), а также нарушение ангиоархитектоники сосудов хориоидеи ($p=0,069$):

$$V_{\text{оМДК}} = 1 / (1 + 2,72^{-(-5,055 \times \text{МКОЗ} + 0,023 \times \text{ТС} + 1,387 \times \text{АСХ} + 0,008 \times \text{ВК} - 1,344 \times \text{ДК})}), \quad (2)$$

где МКОЗ – это максимально скорректированная острота зрения;

ТС – это толщина сетчатки в центре в мкм;

АСХ – это равномерность ангиоархитектоники сосудистого слоя (0 – равномерная, 1 – неравномерная); ВК – высота купола в мкм; ДК – диаметр купола в мкм.

Полученная модель имеет чувствительность $p=84,2\%$ и более высокую специфичность $p=87,5\%$, площадь под кривой составила 0,9, что определяет прогностическую ценность модели как «отличную».

Анализ результатов и прогнозирование эффективности лазерного лечения макулярной дегенерации, ассоциированной с куполообразными изменениями заднего полюса глаза

На заключительном этапе исследования была проведена оценка эффективности микроимпульсной субпороговой лазерной коагуляции при осложненных ОНЭ формах МДК. Лечение проводили с использованием лазера с длиной волны 810 нм, длительностью импульса 200 мс в режиме микроимпульса со скважностью 10%, мощностью 2800-3000 мВт, диаметром пятна 100 мкм. Полный регресс субретинальной жидкости после всех сеансов лечения наблюдался в 46,7%, в остальных случаях была отмечена стойкая положительная динамика в отношении отека. Было выполнено в среднем $2,71 \pm 0,16$ сеансов микроимпульса. Регресс субретинальной жидкости произошел у половины пациентов на сроке 6-8 месяцев наблюдения, у остальных только к 12 месяцам. До лечения просачивание жидкости по данным ФАГ или ИАГ зафиксировано у 9 пациентов (60%), а у 6 (40%) оно отсутствовало.

Необходимо отметить, что большинство пациентов в основной группе не заметили существенной динамики в остроте зрения, что отразилось на данных МКОЗ, средние значения которой статистически значимо не изменились на протяжении всего срока наблюдения. При этом у всех пациентов не произошло значимого усиления атрофии пигментного эпителия, не развилась ХНВ и какие-либо другие осложнения. Толщина хориоидеи статистически значимо уменьшилась в 1-й (2-3 мес.), 3-й (8-12 мес.) и 4-й (более 12 мес.) временных точках по сравнению с исходными значениями, тогда как толщина сетчатки

статистически значимо не изменилась во все периоды наблюдения по сравнению с исходными показателями.

На основании линейного дискриминантного анализа была получена формула, позволяющая выполнять прогнозирование результатов СМЛ осложненных ОНЭ форм МДК еще до проведения самого лечения. Определены предикторы, влияющие на результат СМЛ, из числа исходных параметров клинико-диагностического обследования: переднезадняя ось глаза, возраст пациента, исходная толщина сетчатки в центре:

$$D = 1,78 \times A + 0,343 \times B - 0,056 \times C, \quad (3)$$

где А – переднезадняя ось глаза в мм;

В – возраст пациента;

С – исходящая толщина сетчатки в центре в мкм, если $D > 48,102$, то это свидетельствует о высокой эффективности лечения, регресс отслойки нейроэпителия будет с вероятностью 90%, если $D \leq 48,102$, то регресс отслойки нейроэпителия не наступит с вероятностью 90%.

Разработанная формула удобна для практического применения и позволяет предсказать наступление регресса отслойки нейроэпителия с вероятностью 90%.

На основании полученных данных и данных литературы, посвященных естественному течению заболевания, можно констатировать, что СМЛ ускоряет резорбцию субретинальной жидкости при МДК, однако эффект этот нельзя считать удовлетворительным из-за очень медленных темпов регресса ОНЭ и отсутствия существенного влияния на остроту зрения пациентов.

ВЫВОДЫ

1. Пациенты с субклинической формой МДК встречаются в 13,3%, в 3 раза чаще у женщин (64%), преобладают пациенты с миопией высокой степени (55%). Острота зрения пациентов с МДК является достоверно более низкой ($0,62 \pm 0,28$), сферический эквивалент рефракции значимо больше ($-11,93 \pm 7,37$), а толщина хориоидеи значимо меньше ($156,69 \pm 65,57$) по сравнению с пациентами с миопией, не имеющими МДК.

2. Наиболее часто встречается горизонтальное строение купола (51,2%) классической формы (72%). Средняя его высота и диаметр составляют $353,63 \pm 217,61$ и $4,97 \pm 1,33$ мкм, соответственно, при толщине склеры в заднем полюсе – $605,41 \pm 167,11$ мкм. У всех пациентов, исходя из данных ОКТ-А, выявляются дефекты капиллярного сосудистого слоя различной степени выраженности. При ультразвуковом В-сканировании выявляется проминирующее аваскулярное образование гиперэхогенной плотности, средняя величина ПЗО глаза при этом составляет $27,38 \pm 2,31$ мм. Корреляционный анализ показал, что чем больше диаметр купола, тем больше его высота и толщина склеры, тем меньше МКОЗ и ПЗО и, соответственно, степень миопии.
3. Пациенты с оМДК не отличаются по длине ПЗО глаза от пациентов с нМДК, в то же время имеют достоверно меньшую остроту зрения, большую высоту и диаметр купола с горизонтальным типом строения, характеризуются превалированием классической формы, имеют большую толщину склеры и хориоидеи, большую частоту встречаемости нарушений ангиоархитектоники сосудистого слоя в виде неравномерных сосудов хориоидеи и сдавления хориокапилляров (73,3%). Выявлена прямая корреляционная зависимость толщины хориоидеи и частоты обнаружения кистозных изменений нейроэпителия, расширения сосудов Галлера и наличия гиперрефлективных точек при оМДК. Крупные дефекты хориокапилляров и выраженная атрофия ретинального пигментного эпителия характеризуют только оМДК. Разработан алгоритм диагностики МДК, позволяющий выделить осложненные и неосложненные формы, провести дифференциальную диагностику с новообразованиями хориоидеи, расположенными в макуле.
4. Наиболее специфичными и чувствительными предикторами осложненной отслойкой нейроэпителия МДК определены следующие: высота и диаметр купола, толщина сетчатки и хориоидеи в центре макулы, нарушение ангиоархитектоники сосудов хориоидеи, МКОЗ. Разработаны две

высокоинформативные математические модели для выявления осложненной формы МДК с различным набором предикторов.

5. Проведение микроимпульсной субпороговой лазерной коагуляции при МДК, осложненной отслойкой нейроэпителия, обеспечивает уменьшение отека у всех пациентов на сроке до 12 месяцев, прилегание отслойки нейроэпителия у 46,7% пациентов при среднем количестве сеансов микроимпульса – $2,71 \pm 0,16$. Разработанная формула прогноза эффективности микроимпульсной субпороговой лазеркоагуляции позволяет на основе выявленных предикторов отобрать пациентов, которым данная терапия может быть показана.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У пациентов с подозрением на наличие макулярной дегенерации, ассоциированной с куполообразными изменениями заднего полюса глаза, целесообразно использовать предложенный алгоритм диагностического обследования.
2. При недостаточной визуализации хориоидеи и склеры на ОКТ-сканах высокого разрешения необходимо выполнить дополнительные комплексные исследования.
3. Для оценки повреждений хориокапиллярного слоя при МДК следует использовать ОКТ-ангиографию и аутофлюоресценцию, при этом оценку степени выраженности атрофических изменений пигментного эпителия проводить в соответствии с предложенной градацией.
4. Использование формулы $D = 1,78 \times A + 0,343 \times B - 0,056 \times C$, (A – переднезадняя ось глаза в мм, B – возраст пациента, C – исходящая толщина сетчатки в центре в мкм), позволяет с высокой долей вероятности (90%) прогнозировать эффективность субпорогового микроимпульсного лечения и направлять на лазерное лечение пациентов, имеющих хороший прогноз регресса отслойки нейроэпителия.

Список работ, опубликованных по теме диссертации в ведущих рецензируемых изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации

1. Мелихова, М.В. Дифференциальная диагностика склерокомпрессионной макулопатии и гемангиомы хориоидеи центральной локализации / М.В. Мелихова, М.В. Гацу // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2018. – Т. 68, № 4. – С. 133-137.
2. Мелихова, М.В. Феномен куполообразной макулы / М.В. Мелихова, М.В. Гацу // Офтальмологические ведомости. – 2018. – Т. 11, № 1. – С. 71-77.
3. Мелихова, М.В. Феномен куполообразной макулы: особенности дифференциальной диагностики (клинические наблюдения) / М.В. Мелихова, М.В. Гацу, Э.В. Бойко, В.А. Фокин, Г.Е. Труфанов // Вестник офтальмологии. – 2018. – Т. 134, № 3. – С. 86-94.
4. Серебряков, В.А. Оптическая когерентная ангиография в диагностике офтальмологических заболеваний. Проблемы, перспективы. Обзор / В.А. Серебряков, Э.В. Бойко, М.В. Гацу, А.С. Измайлов, Н.А. Калинцева, М.В. Мелихова, Г.В. Папаян. // Оптический журнал. – 2020. – Т. 87, № 2. – С. 3-35.
5. Мелихова, М.В. Микроимпульсное лазерное лечение осложненных форм склерогенной макулярной дегенерации / М.В. Мелихова, М.В. Гацу // Вестник офтальмологии. – 2022. – Т. 138, № 2. – С. 23-30.

Прочие публикации

6. Мелихова, М.В. Возможности метода оптической когерентной томографии с функцией ангиографии в диагностике склерокомпрессионной макулярной дегенерации / М.В. Мелихова, М.В. Гацу // Современные технологии в офтальмологии. – 2019. – № 4. – С. 173-177.
7. Мелихова, М.В. Результаты микроимпульсного лазерного лечения осложненных форм склерогенной макулярной дегенерации / М.В. Мелихова // Современные технологии в офтальмологии. – 2020. – Т. 34, № 3. – С. 59-60.

8. Мелихова, М.В. Сравнение эффективности микроимпульсной коагуляции при центральной серозной хориоретинопатии и осложненной куполообразной макуле / М.В. Мелихова, М.В. Гацу // Современные технологии в офтальмологии. – 2021. – Т. 38, № 3. – С. 247–251.
9. Melihova, M.V. Results of Micropulse laser treatment of complicated forms of dome-shaped macula / M.V. Melihova. – Euretina, 2020. – Virtual.
10. Melihova, M.V. Comparison of the results subthreshold micropulse laser coagulation in patients with various forms of macular degeneration / M.V. Melihova. – Euretina, 2021. – Virtual.

Изобретения по теме диссертации

1. Патент № 2758661 С1 Российская Федерация, МПК А61F 9/008. Способ прогнозирования эффективности субпорогового микроимпульсного лазерного лечения осложненной формы склерогенной макулярной дегенерации: № 2021114387: заявл. 21.05.2021: опубл. 01.11.2021 / М.В. Мелихова, Э.В. Бойко, М.В. Гацу; заявитель Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр «Межотраслевой научно-технический комплекс "Микрохирургия глаза" имени академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
2. Заявка RU2022115185 на изобретение «Способ прогнозирования вероятности наличия осложненной формы у пациентов со склерогенной макулярной дегенерацией», дата приоритета 06.06.2022 / М.В. Мелихова, Э.В. Бойко, М.В. Гацу.
3. Заявка RU2022115178 на изобретение «Способ оценки вероятности наличия осложненной формы у пациентов со склерогенной макулярной дегенерацией», дата приоритета 06.06.2022 / М.В. Мелихова, Э.В. Бойко, М.В. Гацу.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АСХ – ангиоархитектоника сосудистого слоя
- АФ – аутофлюоресценция
- ВК – высота купола
- вОНЭ – высота отслойки нейроэпителлия
- ДК – диаметр купола
- ИАГ – индоцианин-зеленая ангиография сетчатки
- КМ – куполообразная макула
- МДК – макулярная дегенерация, ассоциированная с куполообразными изменениями заднего полюса глаза
- МКОЗ – максимально корригированная острота зрения
- МРТ – магнитно-резонансная томография
- нМДК – неосложненная форма МДК
- ОКТ – оптическая когерентная томография
- ОКТ-А – оптическая когерентная ангиография
- ОНЭ – отслойка нейроэпителлия
- оМДК – осложненная отслойкой нейроэпителлия форма МДК
- ПЗО – переднезадняя ось глазного яблока
- СМЛ – субпороговая микроимпульсная лазеркоагуляция
- СЭ – сферический эквивалент
- ТС – толщина сетчатки
- ТХ – толщина хориоидеи
- ФАГ – флюоресцентная ангиография
- ФДТ – фотодинамическая терапия
- ХНВ – хориоидальная неоваскуляризация
- ЦСХ – центральная серозная хориоретинопатия

АВТОБИОГРАФИЯ

Мелихова Мария Владимировна, 1988 года рождения, в 2013 году с отличием окончила ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России по специальности «лечебное дело».

С 2013 по 2015 гг. проходила обучение в клинической ординатуре по специальности «офтальмология» на базе ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России.

С 2015-2016 г. – врач-офтальмолог консультативного отделения ГБУЗ Ленинградской областной клинической больницы.

С 2016 г. по настоящее время врач-офтальмолог третьего офтальмохирургического (витреоретинального) отделения СПб филиала ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России.

Победитель (1 место) XIV Всероссийской научной конференции молодых ученых «Актуальные проблемы офтальмологии» (Москва, 2019).

Победитель (1 место) XV Всероссийской научной конференции молодых ученых «Актуальные проблемы офтальмологии» (Москва, 2020).

Победитель (2 место) XVI Всероссийской научной конференции молодых ученых «Актуальные проблемы офтальмологии» (Москва, 2021).

Сфера научно-практических интересов: реконструктивно-пластическая хирургия, офтальмоонкология, патология витрео-макулярного интерфейса, лазерная хирургия, оптическая когерентная томография.

Владеет всеми современными методами инструментальной диагностики в офтальмологии, выполнила более 1000 офтальмохирургических операций, из них большинство окулопластического и онкологического профиля.

Член общества офтальмологов России и европейского общества ретинальных специалистов (EURETINA).