

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
«МЕЖОТРАСЛЕВОЙ НАУЧНО-ТЕХНИЧЕСКИЙ КОМПЛЕКС
«МИКРОХИРУРГИЯ ГЛАЗА» ИМЕНИ АКАДЕМИКА С.Н. ФЕДОРОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

МЕЛИХОВА

Мария Владимировна

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

3.1.5. Офтальмология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
Гацу Марина Васильевна
доктор медицинских наук, доцент

Санкт-Петербург – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
Глава 1 СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ КУПОЛООБРАЗНОЙ МАКУЛЫ: КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ, ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ, ДИАГНОСТИКА И ВАРИАНТЫ ЛЕЧЕНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	12
1.1 Эпидемиология и история изучения куполообразной макулы.....	12
1.2 Этиология, патогенез и особенности клинической картины куполообразной макулы.....	16
1.3 Диагностика куполообразной макулы	27
1.4 Варианты лечения куполообразной макулы.....	36
Глава 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	41
2.1 Общая характеристика клинического материала	41
2.2 Клинико-инструментальные методы обследования органа зрения....	43
2.2.1 Оптическая когерентная томография в диагностике макулярной дегенерации, ассоциированной с куполообразными изменениями заднего полюса глаза	45
2.3 Материалы и методы лазерного лечения осложненных форм макулярной дегенерации, ассоциированной с куполообразными изменениями заднего полюса глаза	48
2.4 Методы статистического анализа полученных данных	51
Глава 3 ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ И ЛАЗЕРНОЕ ЛЕЧЕНИЕ МАКУЛЯРНОЙ ДЕГЕНЕРАЦИИ, АССОЦИИРОВАННОЙ С КУПОЛООБРАЗНЫМИ ИЗМЕНЕНИЯМИ ЗАДНЕГО ПОЛЮСА ГЛАЗА ...	52
3.1 Клинико-функциональные результаты, частота встречаемости	

и параметры хориоретинального комплекса при субклинических формах макулярной дегенерации, ассоциированной с куполообразными изменениями заднего полюса глаза в ходе проведения скрининга...	53
3.2 Информативные диагностические характеристики макулярной дегенерации, ассоциированной с куполообразными изменениями заднего полюса глаза в ходе проведения скрининга на основе использования комплексного инструментального исследования	58
3.3 Клинические, морфометрические и структурные особенности течения осложненных форм макулярной дегенерации, ассоциированной с куполообразными изменениями заднего полюса глаза и алгоритм ее комплексной диагностики	68
3.4 Предикторы выявления осложненной формы макулярной дегенерации, ассоциированной с куполообразными изменениями заднего полюса глаза	84
Глава 4 АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛАЗЕРНОГО ЛЕЧЕНИЯ МАКУЛЯРНОЙ ДЕГЕНЕРАЦИИ, АССОЦИИРОВАННОЙ С КУПОЛООБРАЗНЫМИ ИЗМЕНЕНИЯМИ ЗАДНЕГО ПОЛЮСА ГЛАЗА	96
4.1 Анализ результатов лазерного лечения осложненной формы макулярной дегенерации, ассоциированной с куполообразными изменениями заднего полюса глаза	96
4.2 Прогнозирование эффективности субпорогового микроимпульсного лазерного лечения осложненных форм макулярной дегенерации, ассоциированной с куполообразными изменениями заднего полюса глаза	105
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	110
ВЫВОДЫ	120
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	122

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	123
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	125

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Феномен куполообразной макулы (син.: dome-shaped macula, склерокомпрессионная макулопатия) представляет собой особое анатомическое строение заднего полюса глаза в виде его куполообразной деформации 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; Mehdizadeh M. et al., 2008). Данное явление было диагностировано с помощью оптической когерентной томографии высокого разрешения (Imamura Y. et al., 2011; Ellaban A. et al., 2013). Распространенность КМ варьирует от 10,7% до 40,8% у взрослых, и встречается существенно ниже у детей – 0,8% (Gaucher D. et al., 2008; Cocco R. et al., 2012; Chebil A. et al., 2014; Liang I. et al., 2015; Cai B. et al., 2017; Zhu X., 2019; Shin E. et al., 2020). Подобные изменения макулы имеют как билатеральный, так и монологатеральный характер (Caillaux V. et al., 2013; Lorenzo D. et al., 2017). Описаны случаи КМ у пациентов с эмметропией, с миопией средней и слабой степеней, в том числе у ребёнка (Sebeci Z. et al., 2015; Kedkovid N. et al., 2015). По данным оптической когерентной томографии, выполненной в более чем одном срезе, выделяют горизонтальный, овальный и вертикальный типы строения купола (Caillaux V. et al., 2013; 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 избегания анизометропии (Mehdizadeh M. et al., 2008; Keane P. et al., 2012).

Обычно при наличии КМ все слои сетчатки прилежат, однако на фоне данного состояния 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). Чаще всего среди осложняющих КМ состояний описана отслойка нейроэпителлия с наличием хориоидальной неоваскуляризации 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 патологии как ретиношизис, макулярные разрывы и складки макулы, субретинальное отложение глыбок пигмента, сочетание КМ с вителлиформной макулодистрофией, синдромом множественных переходящих белых точек и полипоидной васкулопатией (Shin M. et al., 2014; Battaglia Parodi M. et al., 2015; Naysan J. et al., 2015). Частота осложненных ОНЭ форм КМ по данным работ различных авторов варьировала от 5,9-54,7% (Ellaban A. et al., 2013; Pilotto E. et al., 2018).

Причины появления субретинальной жидкости при КМ без ХНВ неизвестны. Сформулировано несколько гипотез, объясняющих появление ОНЭ без ХНВ. Согласно одной из них появление субретинальной жидкости обусловлено нарушением её оттока через локальное утолщение склеры, что легло в основу термина «склерокомпрессионная» (Byeon S. et al., 2011). Вторая гипотеза, выдвинутая А. Daruich и А. Dirani et al. напрямую связана с центральной серозной хориоретинопатией. Схожими у ЦСХ и КМ являются следующие параметры: ОНЭ, на ФАГ в раннюю фазу появляются точки просачивания красителя по типу «фара», «дым из трубы» с накоплением красителя в позднюю фазу.

Пациенты с КМ чаще всего направляются к офтальмоонкологам с диагнозом новообразование хориоидеи, в частности с подозрением на гемангиому. Схожими признаками выступают жёлто-оранжевый цвет при офтальмоскопии, наличие образования гиперэхогенной плотности при В-сканировании, дающее утолщение сосудистой оболочки, утолщение средних и крупных сосудов хориоидеи по данным ОКТ высокого разрешения, а также возможно наличие субретинальной жидкости (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 и регресса отёка с разными интервалами преимущественно у молодых пациентов (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, предпринимались попытки использования фотодинамической терапии, лазеркоагуляции, ингибиторов ангиогенеза и калийсберегающего диуретика — спиронолактона. Интравитреальное введение ингибитора ангиогенеза бевацизумаба оказалось неэффективным при КМ без ХНВ (Milani P. et al., 2010; Chinskey N. et al., 2013). Результаты фотодинамической терапии весьма противоречивы, описано два случая успешного применения ФДТ с половиной дозы препарата вертепорфина, с рецидивом в одном случае и последующим повтором ФДТ совместно с одним сеансом фокальной лазеркоагуляции, а также три случая отсутствия эффекта от подобной терапии (Гацу М.В., 2014; Arapí I. et al., 2015). Описаны случаи успешного лечения серозной отслойки сетчатки у пациентов с КМ спиронолактоном в дозе 25 мг и 50 (Dirani A. et al., 2014; Sanz Á. et al., 2016). Предпринималась попытка лечения осложненной ОНЭ формы КМ субпороговой лазеркоагуляцией (Battaglia Parodi M. et al., 2018). Многочисленные исследования подтверждают безопасность СМЛ, позволяющего при корректном применении исключить риск повреждения пигментного эпителия и фоторецепторов (Балашевич Л.И. с соавт., 2010; Акопян В.С. с соавт., 2015; Володин П.Л. с соавт., 2018). На сегодняшний день этот метод представляется наиболее перспективным и менее инвазивным.

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. Нет данных по информативным диагностическим

характеристикам КМ, не изучены клинические, морфометрические и морфоструктурные особенности течения осложненных форм, не выявлены возможные предикторы ее 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.

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 макулярной дегенерации, ассоциированной с куполообразными изменениями заднего полюса глаза 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 нейрорепителія 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 макулярной дегенерации, ассоциированной с куполообразными изменениями заднего полюса глаза, определить значимые предикторы развития ее осложненной формы, на их основе разработать математическую модель ее выявления.
5. Оценить результаты микроимпульсной субпороговой лазерной коагуляции при макулярной дегенерации, ассоциированной с куполообразными изменениями заднего полюса глаза, осложненной развитием отслойки нейрорепителія, 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 макулярной дегенерации, ассоциированной с куполообразными изменениями заднего полюса глаза, 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 разработанных математических моделей выявления осложненной формы МДК предложенные формулы могут в будущем лечь в основу диагностики с применением «искусственного интеллекта».
4. Предложенная формула прогноза эффективности субпорогового микроимпульсного лазерного лечения МДК, осложненной развитием отслойки нейроретина, позволит офтальмологам определиться с необходимостью направления пациентов для проведения субпорогового микроимпульсного лазерного лечения.

Методология и методы исследования

Результаты исследования обработаны с применением методов статистического анализа. Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, строго аргументированы и логически вытекают из результатов исследования.

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 нейрорепарации 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 в клиническую практику

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 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: все исследования ОКТ, ОКТ-ангиографии проводились лично автором, а также интерпретация 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 странице 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.

Глава 1
СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ
КУПОЛООБРАЗНОЙ МАКУЛЫ:
КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ, ЭТИОЛОГИЯ,
ПАТОГЕНЕЗ, ДИАГНОСТИКА И ВАРИАНТЫ ЛЕЧЕНИЯ
(ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Эпидемиология и история изучения куполообразной макулы

Куполообразная макула (син.: феномен куполообразной макулы, dome-shaped macula) представляет собой особый анатомический феномен, заключающийся в проминировании всех оболочек заднего полюса глаза и, преимущественно, макулярной области в полость стекловидного тела за счет утолщения склеральных слоев и выявляется, в основном, у пациентов с миопией средней и высокой степени [63, 66].

Миопия является одним из наиболее распространенных заболеваний глаз, затрагивает около 1,6 миллиарда людей во всем мире, а патологическая миопия является 4-й по частоте причиной необратимой слепоты в развитых странах [1, 23, 102].

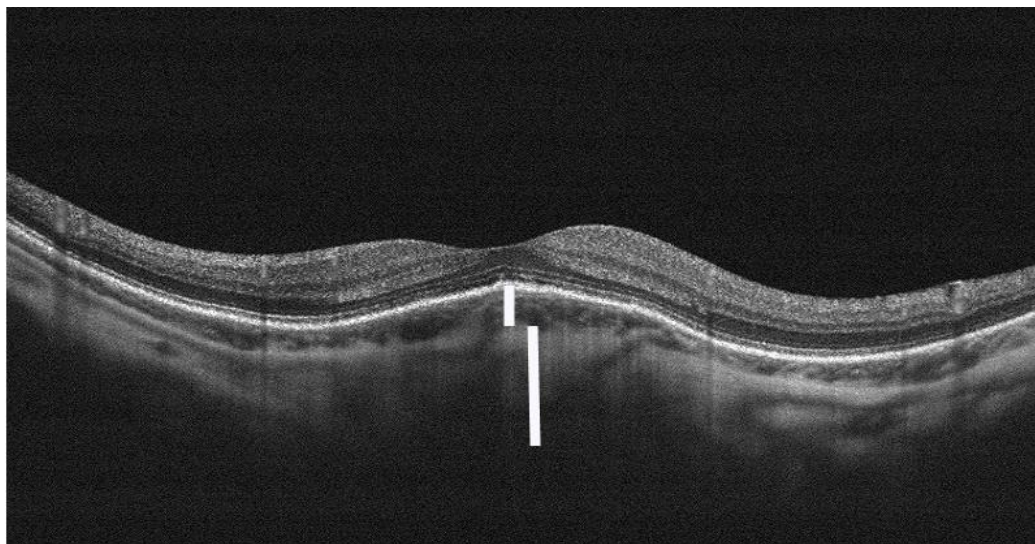
На протяжении многих столетий отечественные и зарубежные ученые пытались понять причины этого нарушения зрения. Подробно данную патологию начали изучать западноевропейские исследователи, начиная с середины XIX века. А.В. Graefe (1854) и F. Arlt (1856) сообщали, что развитие миопии связано с удлинением глазного яблока [32, 79]. F.C. Donders (1964) причиной удлинения переднезадней оси глаза считал давление наружных прямых мышц на орган в процессе сведения зрительных осей при работе вблизи [70]. О влиянии длительной работы вблизи на развитие и распространение близорукости обратили внимание и наши, отечественные ученые. Профессор Э.С. Аветисов (1965) предложил новую

теорию патогенеза миопии, получившую всемирное признание [1]. Также огромный вклад в изучение близорукости внесли такие наши отечественные ученые как Е.В. Адамюк, В.В. Страхов, А.И. Дашевский и многие другие [3, 17].

Глазные изменения с поражением макулярной области, а именно миопическая макулярная дегенерация – основные причины потери зрения у пациентов с патологической миопией [23, 24, 101, 126]. Первоначально она была описана как наличие структурного изменения, вызывающего потерю зрения в условиях высокой близорукости [97, 136]. Хотя удлинение переднезадней оси играет одну из ключевых ролей в этих дегенеративных изменениях, само по себе не является единственным маркером патологической близорукости, учитывая, что иногда сообщалось о задней стафилеме в глазах без сильной миопии [46, 137].

В. Curtin et al. (1977) классифицировали заднюю стафилему на 10 типов – пять основных и пять составных форм [56]. Согласно этой номенклатуре первичные стафилемы классифицируются в соответствии с областью, которую они включают, следующим образом: задний полюс глаза (тип I), макулярная зона (тип II), перипапиллярная зона (тип III), назальный сектор до диска зрительного нерва (тип IV) и область под ДЗН (тип V). Сложные стафилемы – это в первую очередь стафилемы типа I в сочетании с другими формами (типы VI и VII) или которые включают в себя расширенные формы стафилемы типа I (тип VIII). Напротив, типы IX и X сформированы, по сути, стафилемой типа I, разделенной на секторы.

Французский офтальмолог D. Gaucher et al. (2008) с помощью оптической когерентной томографии высокого разрешения впервые выявили и описали феномен, новый тип стафилемы, ранее не вошедший в классификацию В. Curtin [63]. Был выполнен анализ 140 глаз пациентов с высокой миопией и обнаружено в 15 из них необычное, ранее не описанное, особое анатомическое строение заднего полюса глаза. Оно представляло собой вариант обратной стафилемы в области макулы, протрузию заднего полюса глаза в полость стекловидного тела. На ОКТ визуализировалось куполообразное проминирование макулярной зоны в полость витреума (рисунок 1).



Короткий отрезок – толщина хориоидеи; длинный отрезок – толщина склеры.

Рисунок 1 – ОКТ макулярной зоны сетчатки у пациента с КМ

На томограмме макулярной зоны сетчатки, представленной на рисунке 1 у пациента с КМ хорошо визуализируется проминирование всех слоев в полость стекловидного тела, под куполообразно приподнятой контрастной линией пигментного эпителия виден слой сосудов хориоидеи на всем протяжении (короткий отрезок) с выраженным утолщением склеры под ним (длинный отрезок).

D. Gaucher (2008) охарактеризовал эту особенность анатомии как выступ макулы между двумя миопическими стафиломами и назвал *dome-shaped macula* [63]. Это положило начало серии работ зарубежных авторов по изучению необычного феномена.

D. Gaucher et al. (2008) показали, что распространенность куполообразной макулы у пациентов с миопией высокой степени составляет 10,7% [63]. В дальнейшем рядом авторов был проведен анализ частоты выявляемости данной патологии у пациентов разных групп (таблица 1).

Таблица 1 – количество пациентов с КМ среди всех обследуемых пациентов по данным различных авторов в количественном и процентном соотношениях

Год исследования	Автор	Количество глаз с КМ в количественном и % соотношениях
2008	Gaucher D. et al.	15 из 140 (10,7%)
2012	Coco RM. et al.	69 из 330 (20,9%)
2014	Chebil A. et al.	24 из 200 (12%)
2015	Liang IC. et al.	225 из 1118 (20,1%)
2017	Garcia-Ben A. et al.	28 из 260 (10,8%)
2017	Fang Y. et al.	166 из 1983 (8,4%)
2017	Cai B. et al.	6 из 24 (25%)
2018	Zhao X. et al.	149 из 1384 (10,8%)
2019	Zhu X. et al.	123 из 891 (13,8%)
2019	Dai F. et al.	18 из 123 (14,6%)
2020	Shin E. et al.	8 из 1042 (0,8%) у детей и подростков
2020	Fang D. et al.	64 из 409 (15,6%)
2020	Lee GW. et al.	60 из 147 (40,8%)

Как видно из таблицы 1 распространенность КМ варьировала от 8,4% до 40,8% у взрослых, и встречалась существенно ниже у детей (0,8%) [44, 48, 49, 51, 53, 59, 63, 66, 92, 104, 123, 129, 133, 138]. Подобные изменения макулы могли иметь как билатеральный, так и монолатеральный характер и описывались преимущественно у пациентов с миопией средней и высокой степени [64, 100]. Рядом авторов были описаны случаи немногочисленного выявления КМ у пациентов с эмметропией, с гиперметропией и у детей [30, 36, 58, 67, 114, 123].

Стоит особо отметить, что при анализе литературы было найдено упоминание о необычной макулопатии, которую Н. Conn и W.R. Green еще в 1982 г. назвали «Sclerorachynsis Maculopathy» [116]. Они опубликовали

клинический случай энуклеации левого глазного яблока по поводу меланомы у 50-летнего мужчины. Гистопатологическое исследование выявило утолщенную склеру с аномальными коллагеновыми фибриллами диаметром до 5800А и сжатой сосудистой оболочкой. Пигментный эпителий имел участки гипопигментации, гиперпигментации и гиперплазии и содержал внутрицитоплазматический липофусцин. Возможно, именно это и было первым упоминанием описываемого необычного феномена.

1.2 Этиология, патогенез и особенности клинической картины куполообразной макулы

Причины возникновения и механизм развития КМ сложны, на сегодняшний день до конца не изучены и являются дискуссионными. D. Gaucher (2008), впервые описавший феномен, рассматривал его, как выступ между двумя миопическими стафиломами [63].

Одним из важнейших патогенетических факторов возникновения и прогрессирования миопии является растяжение и ослабление склеры, связанное с развитием в ее соединительной ткани дистрофического процесса и биохимических нарушений [2]. Отмечается пониженное содержание коллагена, гликозаминогликанов, интра- и интермолекулярных поперечных стабилизирующих связей, особенно выраженное в области экватора и заднего полюса, повышенное содержание растворимых фракций коллагена. Склера при миопии имеет также особый состав микроэлементов [2, 12]. В ней отсутствуют три микроэлемента – бор, хром и алюминий, снижено содержание железа, меди, цинка, принимающих активное участие в образовании перекрестных сшивок в коллагеновых волокнах.

При электронно-микроскопическом исследовании ультраструктуры миопической склеры В.Ж. Curtin (1979) выявил такие изменения, как снижение

диаметра коллагеновых фибрилл и волокон, их более рыхлое и беспорядочное расположение [55]. При миопии слабой степени могут встречаться изменения коллагеновых фибрилл – их расщепление на более мелкие субъединицы, а также начинается разрушение протеогликановых комплексов [113]. При средней степени процесс распада становится более выраженным, но сохраняет очаговое расположение [2, 55]. При миопии высокой степени, помимо расщепления фибрилл на субфибриллы, наблюдается их зернистый распад. Также процесс деградации наблюдается и в основном веществе склеры. Происходит активация фиброкластов, которые резорбируют обломки разрушенных фибрилл. При миопии высокой степени наблюдается также снижение модуля Юнга (физическая величина, характеризующая способность материала сопротивляться растяжению, сжатию при упругой деформации) фиброзной капсулы заднего полюса в 1,2-1,3 раза ниже по сравнению с нормой, этот показатель отвечает за прочностные характеристики склеры [83].

A. Ellabban et al. (2013) отметили, что у более молодых пациентов с высокой степенью миопии задняя стафилома обнаруживается редко [134]. Тогда как ее развитие в более старшем возрасте часто сопровождается склеральным истончением. В глазах с высокой близорукостью расположение эктатических изменений может отличаться у разных людей, и было показано, что задняя стафилома не только углубляется с возрастом, но и меняет свою форму с течением времени. Авторы предположили, что такое асимметричное расширение заднего полюса глазного яблока может привести к образованию куполообразной макулярной конфигурации в стафилеме. Оно может быть вторичным по отношению к разнице структурной прочности склеры в фовеа из-за различий в биохимическом строении склеральных пластин или в организации пучков коллагена, делающих центральную часть склеры в глазах с КМ механически сильнее, чем верхние или нижние области. X. Zhao (2018) также предположил, что склера сохраняет свою резистентность, несмотря на удлинение и рост периферической стафилемы [104]. В пользу защитного механизма свидетельствует

также то, что глаза с КМ меньше подвержены развитию отслойки сетчатки, в отличие от пациентов с миопией высокой степени [53, 123]. Склеральный купол как бы является естественным «пломбирочным» материалом в наиболее важной для зрения центральной зоне.

Стоит упомянуть об еще одном немаловажном факте. В некоторых глазах может диагностироваться увеличение переднезадней оси, но нет изменений в заднем полюсе и нет стафиломы. По сути, это осевая близорукость без стафиломы. Была описана также и обратная ситуация наличия задней стафиломы в глазах без близорукости [46]. Тем не менее, следует признать, что у подавляющего большинства пациентов с задней стафиломой действительно есть аксиальное удлинение глаза.

Y. Fang et al. (2017) также высказали предположение, что наряду с вышеописанными факторами одним из механизмов развития КМ может быть аномальное прикрепление нижней косой мышцы, ввиду ее близкого расположения к макулярной области [92].

M. Mehdizadeh et al. (2008), основываясь на исследованиях глаз с низким давлением, предположили существование гипотонии в глазах с КМ, как одного из возможных механизмов развития данного феномена [96]. Гипотония может приводить к коллапсу склеральной оболочки в полость стекловидного тела, снижать прочностные характеристики фиброзной оболочки. Однако, изолированное снижение внутриглазного давления, вероятно, не может приводить к развитию КМ. Многофакторность патогенеза, сочетание гипотонии с утолщением склеры, изменение ее ригидности и снижение упругости могут лежать в основе анатомической куполообразной деформации заднего полюса глаза.

Витреоретинальная тракция в макулярной области, изменения натяжения и взаимодействия стекловидного тела с макулой также рассматривались в качестве одного из возможных механизмов развития КМ [96]. Перпендикулярный вектор тангенциальной витреоретинальной тракции мог бы приводить к развитию КМ,

а также объяснить наличие отслойки нейроэпителия, как одного из наиболее частых осложнений КМ.

Клинический случай пациента с эмметропией натолкнул Р. Keane et al. (2012) на мысль о возможном компенсаторном механизме развития КМ [58]. Он представил случай пациента с разницей в 1 мм между переднезадними осями обоих глаз, и существованием куполообразной макулы на большем из них. Р. Keane предположил, что при такой разнице в величине ПЗО, куполообразная деформация могла явиться защитным механизмом для устранения дефокуса изображения на большем по длине глазу. Анизометропическая теория особенно интересна при наличии большой разницы в ПЗО между глазами при миопии средней и высокой степени. Ряд исследований отмечает, что утолщение склеры и формирование купола смещает фокус изображения на сетчатке кпереди и тем самым уменьшает степень миопии.

Высказана также гипотеза, что возможно во время чтения изображение в центре макулы сохраняется в относительно постоянной степени резкости, а в остальных участках сетчатки остается расфокусированным [84]. В этих участках формируется стафилома, а центральная зона за счет адаптационных механизмов приподнимается для получения более четкого изображения.

Относительно новым направлением в понимании возможных механизмов развития КМ стало изучение строения мембраны Бруха [28, 92, 105]. J. Jonas et al. (2020) провели гистоморфометрическое изучение мембраны Бруха в 138 глазах от 20-35 мм длиной [28]. Они обнаружили дефекты в мембране в 30,8% случаев, только в глазах с ПЗО более 27 мм, преимущественно у пациентов с высокой миопией. Оказалось, что хориоретинальная атрофия представляет собой дыры в мембране Бруха. Y. Fang et al. (2017) провели схожее исследование дефектов мембраны у пациентов с КМ. Среди 166 глаз с КМ 68 оказались с дефектами мембраны Бруха, что составило 41,0%. Полученные результаты были достоверно выше в группе пациентов с КМ, чем в группе пациентов с высокой миопией без описываемого феномена (41% против 25,6%). Они также продемонстрировали

зависимость изменений в зоне купола, от локализации атрофических изменений. Если зона проминирования была не полностью окружена атрофией, то в макулярной области наблюдалось сохранение слоя хориоидеи и пигментного эпителия, острота зрения могла быть довольно высокой, несмотря на наличие скотом в центральном поле зрения. Если же область купола была кольцеобразно окружена зонами атрофии, то в ней не наблюдалось дифференциации слоев, а зрение было низким. К. Ohno-Matsui (2017) также провела исследование по выявлению дефектов в мембране Бруха и обнаружила их в 38% случаев [109]. Авторы сделали вывод, что изменения, связанные с дефектами мембраны, имеют большое значение в биомеханике задней стенки глаза, в дополнение к другим факторам, таким как ПЗО и расположение хориоретинальных атрофических зон, асимметрии в осевом удлинении и орбитальном тканевом давлении, и, возможно, играют немаловажную роль в патогенезе некоторых КМ.

Известно, что миопия – наследственное заболевание, но установлено, что наследуется не сама болезнь, а предрасположенность к её развитию. Ребёнок приобретает с родительскими генами особое строение органа зрения, а миопия может проявиться даже у новорождённого. Однако чаще болезнь прогрессирует в более позднем возрасте под влиянием неблагоприятных факторов, связана с синдромом дисплазии соединительной ткани и имеет определенные генетические детерминанты. E. Shin et al. (2020) выдвинули интересную гипотезу возникновения КМ [123]. Исторически близорукость, возможно, была фатальной слабостью, невозможно было бы существовать в суровых условиях, когда выживание зависело от успешной охоты и собирательства. Вероятно, КМ могла быть компенсацией некоторой близорукости и способствовала выживанию. По этой причине черта, которая вызывает КМ, могла быть унаследована генетически потомками. В настоящее время ведется научный поиск в определении генов, ответственных за развитие миопии той или иной степени, а также КМ. Результаты этих исследований могли бы пролить свет на этиопатогенез данного феномена, а также в будущем предоставить возможности генной терапии.

Среди пациентов с КМ по данным наблюдений большинства исследователей преобладают женщины, от 71,9-85,7% [43, 53, 58, 99]. Феномен может диагностироваться в любом возрасте, описаны также случаи КМ у детей и подростков [40, 123].

Обычно при неосложненной форме КМ все слои сетчатки прилежат, особенности анатомии выявляются случайно при диагностическом обследовании, само состояние не замечается пациентом и не вызывает жалоб. Однако существуют различные изменения, протекающие на фоне данной анатомической особенности. Чаще всего описана фокальная макулярная отслойка нейроэпителия без хориоидальной неоваскуляризации [43, 91, 118, 117]. Данные исследований различных авторов представлены в таблице 2 [43, 44, 63, 64, 73, 91, 98, 100, 134].

Таблица 2 – Наличие осложненной отслойкой нейроэпителия формы КМ среди всех обследуемых пациентов по данным различных авторов в количественном и процентном соотношениях

Автор, год исследования	Количество глаз с осложненной формой среди всех пациентов с КМ, % наличия ОНЭ
Gaucher D. et al., 2008	7 из 15, 46,7%
Imamura Y. et al., 2011	2 из 23, 8,7%
Caillaux V. et al., 2013	25 из 48, 52,1%
Ellabban A.A. et al., 2013	3 из 51, 5,9%
Chebil A. et al., 2014	69%
Viola F. et al., 2015	17 из 52, 32,6%
Soudier G. et al., 2016	15 из 29, 51,7%
Lorenzo D. et al., 2017	29 из 56, 51,8%
Zhao X. et al. 2018	3 из 58, 5,17%
Pilotto E. et al., 2018	29 из 53, 54,7%

Результаты, представленные в таблице 2 показывают высокую вариабельность осложненной ОНЭ формы КМ – от 5,9 до 54,7%.

Появление ОНЭ вызывает снижение зрения и жалобы пациента. Y. Imamura et al. (2011) предположили, что фокальное утолщение склеры в области макулы нарушает нормальную циркуляцию жидкости в этой зоне, затрудняет отток, вызывает обструкцию капилляров [73]. S. Yoon et al. (2011) предположили, что компрессионное воздействие на сосудистую оболочку и хориокапилляры способствует деструктивным изменениям в пигментном эпителии, и как следствие, развивается его декомпенсация и появление жидкости под нейроэпителием [35]. Они впервые назвали этот механизм склерокомпрессионным и предложили термин «склерокомпрессионная макулопатия». К. Ohno-Matsui (2017) изучив 91 глаз 67 пациентов с высокой миопией также пришла к выводу о существовании механизма компрессии. Она предположила, что на склонах купола сосудистая оболочка и мембрана Бруха подвергаются наибольшему давлению со стороны склеры, именно там возникают дефекты мембраны, и как следствие, избыточная компрессия хориокапилляров [109].

F. Viola et al. (2015) отметили, что сосудистая оболочка в макулярной области в глазах с КМ и наличием ОНЭ существенно толще, чем без отслойки, предположили существование механизма, схожего с центральной серозной хориоретинопатией [43]. Некоторые авторы также обратили внимание на изменение толщины хориоидеи между периферическими и центральными макулярными областями в серии случаев, они предположили, что это различие может увеличить гидростатическое давление в сосудистой оболочке, приводящее к ОНЭ [89]. Другие же исследователи не обнаружили значительных результатов изменения толщины хориоидеи в группах пациентов серии с и без КМ [74, 91].

Ряд авторов высказали гипотезу о связи высоты купола с появлением ОНЭ. В своих исследованиях на основании корреляционного анализа они получили достоверную взаимосвязь высоты купола и риска появления ОНЭ: чем купол выше, тем вероятней появление отека [47, 91].

G. Soudier et al. (2017) описали интересный клинический случай наблюдения пациента с КМ и ОНЭ и эпиретинальным фиброзом до и после мембранопиллинга [74]. Через 3 месяца после проведенного хирургического лечения наблюдался полный регресс отека, однако он вновь появился через 1 год. На основании этого авторы выдвинули новую теорию о возможном существовании пула цитокинов и/или других факторов воспаления в стекловидном теле, что способствует появлению субретинальной жидкости. Регресс жидкости после витрэктомии свидетельствует в пользу тракционной теории отека, однако появление его вновь говорит о многофакторности заболевания. Было проведено сравнение с эволюцией движения жидкости после витрэктомии при диабетическом макулярном отеке [133]. Удаление стекловидного тела могло снизить уровень некоторых факторов, вызывающих ОНЭ. Кислород и другие процессы, регулирующие внешний кровяной барьер сетчатки, могут также участвовать в механизме появления субретинальной жидкости.

Нельзя не упомянуть об еще одном интересном исследовании. M. Uyama et al. (2000) провели изучение глаз с синдромом увеальной эффузии [142]. Были исследованы глаза с нанопталмозом (средняя ПЗО 16 мм) и глаза с гиперметропией высокой степени (средние показатели рефракции 16,0D). Контрольная группа состояла из эметропов. Первые две группы имели аномальное строение склеры, в контроле аномалий склеры не выявлено. Авторами высказана гипотеза о том, что локальное утолщение склеры может вызывать окклюзию вортикозных вен и, как следствие, нарушение нормальной перфузии в этой области и появление субретинальной жидкости. Таким пациентам была проведена субсклеральная склерэктомия с положительным эффектом, в контрольной же группе пациентов данный вид лечения оказался неэффективным. Хотя среди исследуемых не было пациентов с высокой миопией, но локальное утолщение склеральной ткани при куполообразной макуле с появлением субфовеальной жидкости выше этой зоны является основанием для патофизиологических ассоциаций.

Многие исследователи сравнивали развитие ОНЭ с таковым при центральной серозной хориоретинопатии [37]. Различия заключаются в гораздо большей субфовеальной толщине сосудистой оболочки у пациентов с ЦСХ, чем у пациентов с куполообразной макулой [11, 20, 27]. Кроме того, толщина хориоидеи в глазах с ЦСХ значительно уменьшается после спонтанного разрешения ОНЭ, чего не происходит при КМ [38, 71, 94]. Вероятно, это может быть связано с тем, что есть некоторое ограничение сосудистой оболочки зоной купола. Эта гипотеза может также объяснить небольшое количество описанных случаев ЦСХ в близоруких глазах без куполообразной макулы. На основании вышеизложенного авторы делают вывод, что патофизиологический механизм, аналогичный ЦСХ, маловероятен при КМ [43, 73, 103, 124].

Весьма интересны данные естественного течения заболевания без какого-либо лечения. Так, A. Garcia-Ben et al. (2019) за 24 месяца наблюдения получили полное исчезновение ОНЭ у 9,1%, а F. Viola et al. (2015) за период наблюдения с 2009-2013 гг. отметили полную резорбцию жидкости без лечения у 31% пациентов, также отмечен флюктуирующий характер субретинальной жидкости [43, 50]. При этом острота зрения остается практически без изменений.

Среди еще одного из наиболее частых осложнений описано наличие хориоидальной неоваскуляризации на фоне КМ. Частота этой патологии по данным различных авторов варьирует от 12,2 до 41,2% [43, 48, 53, 58, 68, 76, 99, 127]. Механизм появления ХНВ на сегодняшний день остается дискуссионным. Среди возможных причин рассматриваются такие как роль «лаковых трещин», атрофия на фоне толстой хориоидеи, истончение сосудистой оболочки, дисфункция ретинального и хориоидального кровотоков и протрузии задней стафиломы [51, 68]. В исследовании A.A. Ellabban (2014) ХНВ была продемонстрирована в 41,2% глаз, а высота купола в глазах без ХНВ была достоверно выше, чем в глазах с неоваскуляризацией [68]. A. Marchese et al. (2019) прицельно изучали типы ХНВ у пациентов с КМ и выявили в 73% ХНВ 2 типа (типичную миопическую неоваскулярную мембрану) и в 27% 1 типа ХНВ

(неоваскуляризация, ассоциированная с толстой хориоидеей) [127]. Н. Ohsugi (2011) отметил, что группа пациентов с ХНВ была достоверно старше по возрасту, а ПЗО было больше [99].

Ретиношизис также является одной из наиболее распространенных патологий, выявляемых на фоне КМ [130, 135]. Топографически выделяют макулярный и экстрафовеальный. Частота мРШ по данным работ различных авторов варьирует от 3,8-27,78%, а эРШ от 9,6-39,66% [43, 53, 76, 104]. Многие авторы отмечают преобладание экстрафовеального ретиношизиса (эРШ) над макулярным (мРШ). Так, например, D. Fang (2020) среди 64 глаз выявил эРШ в 35,9%, а мРШ 10,9% [133]. Он сравнивал две группы пациентов с миопией высокой степени с и без КМ. Исследования показали, эРШ преобладал в глазах с КМ, тогда как мРШ, наоборот преобладал в глазах высоких миопов. эРШ в основном наблюдался в зоне основания купола, тогда как мРШ наблюдался в основном в глазах с более крутым куполом. На основании вышеизложенного, авторы высказали предположение о существовании защитного механизма в развитии КМ. Сам купол способствует снижению риска появления РШ в глазах с высокой миопией, и лишь рост купола и его более крутая форма могут приводить к развитию макулярного РШ [104]. Отмечено, что фовеальный шизис в основном связан с тангенциальной и переднезадней витреомакулярными тракциями. Купол может играть роль в уменьшении механического повреждения в фовеальной области, но это увеличивает переднезаднюю тракцию стекловидного тела в парафовеальной зоне, вызывая эРШ.

На фоне КМ также описаны такие заболевания как ламеллярные (2-3%) и сквозные макулярные отверстия (1,9-4,4%), полипоидная хориодоваскулопатия, эпиретинальный фиброз, складки макулы, синдром множественных переходящих белых точек, отслойки пигментного эпителия, сочетание с болезнью Беста и альбинизмом [43, 48, 53, 58, 61, 65, 76, 99, 104, 119]. У пациентов могут быть дефекты полей зрения при достаточной высокой остроте.

На сегодняшний день существующая классификация миопической макулопатии по данным метаанализа патологической миопии (МЕТА-PM) включает в себя такие категории как С0 – отсутствие макулопатии, С1 – «паркетное» глазное дно (перераспределение пигмента, участки хориоретинальной атрофии), С2 – диффузная хориоретинальная атрофия, С3 – пахихориоретинальная атрофия, С4 – макулярная атрофия [86]. X. Zhao et al. (2018) показали, что КМ можно увидеть на любой стадии миопической макулопатии и частота выявления КМ увеличивается с прогрессированием макулопатии [104]. Только 1,10% и 4,87% глаз с КМ попадают в категории 0 и 1 соответственно, в то время как 12,87% попадают в категорию 2, и 19,15% и 20,00% попадают в категории 3 и 4, соответственно. Эти данные показывают, что КМ не редкость в глазах с развитой макулопатией и может встречаться в 0 и 1 типах.

Учитывая все большее количество публикаций и исследований по КМ, в 2019 году в список признаков миопической макулопатии, которые впоследствии легли в основу ее классификации, была включена КМ [102]. Признаки миопической макулопатии выглядят следующим образом:

- истончение сетчатки, хориоидеи и склеры [45, 57], которые часто описывается наряду с истончением задней стафиломы [54];
- хориоретинальная атрофия, которая может появляться по-разному, например, как мозаичное глазное дно, диффузная атрофия, пятнистая атрофия и лаковые трещины;
- хориоидальная неоваскуляризация [87];
- макулопатия, связанная с тракционными изменениями в миопических глазах, в том числе сквозное макулярное отверстие и миопический фовеопизис;
- куполообразная макула, характеризующаяся вогнутой формой склеры и часто связанная с ОНЭ;

- дефекты мембраны Бруха, как особая форма хориоретинальной атрофии, характеризующаяся отсутствием хориокапилляров, мембраны Бруха и фоторецепторов.

По этим причинам миопическую макулопатию можно классифицировать на одну из трех категорий: 1) атрофическая миопическая макулопатия; 2) неоваскулярная миопическая макулопатия и 3) тракционная миопическая макулопатия. Однако ни один из них не должен исключать другие, так как различные типы миопической макулопатии могут сосуществовать в одном глазу, как мы наблюдали в нашей клинической практике.

1.3 Диагностика куполообразной макулы

Стандартное офтальмологическое обследование, включающее в себя сбор жалоб и анамнез, визометрию, тонометрию, периметрию, биометрию и офтальмоскопию не специфично для этого состояния, КМ можно пропустить на всех этапах.

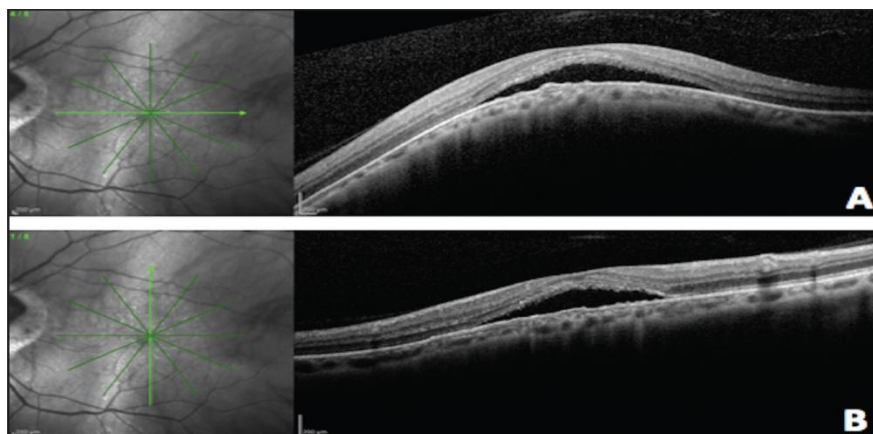
Визометрия позволяет определить степень снижения зрительных функций, которая пропорциональна тяжести патологического процесса [81, 82]. При неосложненных формах КМ и отсутствии каких-либо изменений в заднем полюсе острота зрения может быть высокой и достигать 1,0. Стоит отметить, что для осложненной ОНЭ формы КМ характерна стабильная острота зрения, несмотря на динамические изменения отека как в положительную, так и отрицательную стороны [143]. Опубликованы данные двух, четырех и даже семилетнего наблюдения пациентов с ОНЭ, как с лечением, так и без, все исследователи отмечают практически неизменную остроту зрения на протяжении всего периода наблюдения [31, 50, 64, 122].

Биометрическое исследование у пациентов с КМ имеет некоторые особенности. Так, величина переднезадней оси сильно варьирует, от

гиперметропических показателей, до высоких степеней миопии. А. Chebil et al. (2014) проводили исследование о взаимосвязи величины ПЗО с толщиной хориоидеи у пациентов с высокой степенью миопии с КМ и без. Авторы получили данные о том, что с ростом ПЗО уменьшается толщина хориоидеи у пациентов с КМ [44].

Офтальмоскопически далеко не всегда удается выявить проминирование в макулярной области, особенно при небольшом опыте и отсутствии настороженности по КМ. Однако, иногда такое состояние можно заподозрить, особенно в случае миопии высокой степени, при нахождении макулярной области между двумя стафиломами или выраженной нижней стафиломе.

Для диагностики КМ в основном используется оптическая когерентная томография. Благодаря внедрению в клиническую практику модуля улучшенной глубины изображения (enhanced depth imaging, EDI-ОКТ) и технологий swept-source ОКТ), стало возможным более детальное изучение структуры сетчатки, сосудистой оболочки, а также склеры [18, 26, 50]. Оптическая когерентная томография, выполненная более чем в одном срезе, а именно в вертикальном и горизонтальном через центральную ямку, показала, что существуют различные формы купола. Если на горизонтальном скане визуализируется проминирование оболочек в полость стекловидного тела, а на вертикальном нет, такая форма купола считается вертикальной (рисунок 2).



А – горизонтальный скан; В – вертикальный скан.

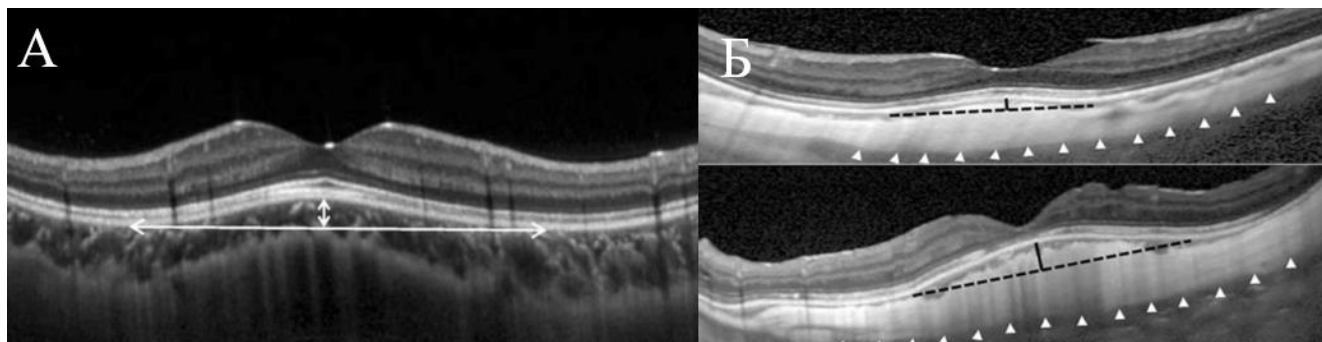
Рисунок 2 – Вертикальный тип строения купола

При обратном варианте – форма купола горизонтальная. Овальная форма определяется при выявлении КМ на обоих сканах. По данным литературы, преобладает горизонтальная форма купола, ее еще называют гребневидной, частота ее варьирует от 53,5-91,6%. На втором месте по частоте выявляемости на ОКТ-сканах – овальная форма, 1,9-33,3%. Вертикальная форма купола является наиболее редкой 2-23,1% [31, 43, 53, 76, 98, 99, 104, 108, 138].

В норме при наличии КМ все слои сетчатки прилежат, у пациента нет жалоб, а куполообразная макула может быть случайной находкой при проведении ОКТ. Было замечено, что на некоторых глазах с очень высокой миопией с помощью ОКТ высокого разрешения идентифицируется склера и даже передние орбитальные ткани. Толщина склеры при КМ в проекции макулы составляет около 570 ± 221 мкм, а у пациентов с миопией высокой степени без данного феномена толщина склеры значительно меньше и составляет в среднем 281 ± 85 мкм. В то время как за пределами зоны 3000 мкм от центральной ямки такие отличия не выявлены в обеих группах [73, 132]. Толщину склеры также измеряли с помощью ультразвукового исследования и ведутся попытки измерения ее с помощью магнитно-резонансной томографии орбит [53, 60, 132]. Имеются данные о толщине склеры в кадаверных глазах. Так, средняя толщина склеры у пациентов с КМ составила 0,9 мм, тогда как при миопии высокой степени без куполообразной макулы – 0,28 мм [43, 51, 114].

По изображению куполообразной макулы на ОКТ-сканах можно выделить классическую и атипичную формы КМ. При классическом варианте все слои симметричны относительно фовеолы, при атипичном могут наблюдаться различные варианты протрузий заднего полюса глаза в полость стекловидного тела от небольших до выраженных деформаций рельефа. При классическом варианте возможно измерение диаметра основания и высоты купола, оценка динамики его возможного роста со временем. Методика измерения высоты и диаметра купола

заключается в проведении касательной по максимально выступающим точкам контрастной линии пигментного эпителия на ОКТ (рисунок 3).



А – высота и диаметр купола; Б – толщина склеры, стрелками указана наружная граница склеры.

Рисунок 3 – Методика измерения морфометрических параметров КМ

Как показано на рисунке 3, перпендикуляр, проведенный от касательной линии до линии пигментного эпителия в область фовеолы, показывает высоту купола, диаметром считается расстояние между точками касательной (рисунок 3, А). Толщину склеры на всем протяжении удастся визуализировать далеко не всегда, однако при определенных настройках при выполнении ОКТ это возможно (рисунок 3, Б). Некоторые авторы не измеряли высоту купола, а фиксировали только толщину склеры в центральной зоне.

По данным различных авторов, диаметр купола в среднем составляет $2862,1 \pm 794,9$ мкм, а высота – $126,5 \pm 69,4$ мкм [51, 74, 91, 100, 123, 133]. Тогда как толщина склеры находится в диапазоне от 498 до 596 мкм [43, 58, 68, 73, 132]. J. Fajardo Sanchez et al. (2017) выделили три формы купола по высоте: низкий (50-350 мкм), средний (351-650 мкм), и высокий (>650 мкм) и показали позитивную корреляцию средней и высокой степени купола с наличием отслойки нейроэпителия [47]. A. Garcia-Ben et al. (2017) выявили максимальную величину купола у пациентов преимущественно с горизонтальной формой [138]. Однако методики измерения высоты купола варьируют у разных авторов, а данные относительно ввиду ручного измерения.

Интересным является тот факт, что высота купола с течением времени может увеличиваться, о чем свидетельствуют результаты наблюдений А.Е. Ellabban (2014) и G. Soudier et al. (2016) [68, 91, 93]. При этом острота зрения пациентов на протяжении всего периода наблюдения остается достаточно стабильной. По этому поводу высказана интересная гипотеза [68, 129]. Если рассматривать купол, как выступ внутри двух типичных миопических стафилом, то изменение и истончение их с возрастом ввиду различных патофизиологических эктатических изменений приводят к углублению заднего полюса, а купол, соответственно, становится выше. Однако, рост купола вызывает еще большее растяжение оболочек и коррелирует с прогрессированием атрофических изменений в этой зоне и риском развития хориоидальной неоваскуляризации.

G. Soudier et al. (2020) опубликовали интересное исследование [121]. С помощью ОКТ-ангиографии (ОКТ-А) они изучали взаимосвязь хориоидального кровотока у пациентов с наличием ОНЭ и без отслойки. Кровоток в макулярной области у пациентов с КМ и ОНЭ был достоверно выше, чем в группе пациентов без отслойки. Данные этого исследования могут также использоваться для понимания механизма появления ОНЭ на фоне КМ.

Толщина хориоидеи может сильно варьировать у пациентов с КМ. Ее измерение проводится вручную по данным ОКТ [26, 95, 110]. При отсутствии каких-либо осложнений в макулярной области (ХНВ, субретинальной жидкости) не было выявлено существенных различий толщины хориоидеи в сравнении с пациентами с высокой миопией, а по некоторым данным она была даже тоньше принятых среднестатистических значений [42-44, 58, 68, 100]. А. Tan et al. (2017) в своем исследовании обратили внимание на преобладание больших по диаметру сосудов хориоидеи (пахи-сосудов) в глазах у пациентов с КМ и ОНЭ, контрольная группа пациентов с КМ была без отслойки [42]. G. Soudier et al. (2016) изучали толщину хориоидеи у пациентов с КМ по всем секторам [93]. Она оказалась достоверно выше на периферии по сравнению с центральной зоной. F. Viola et al. (2015) за 4 года наблюдения изучили параметры 52 глаз с КМ [43]. В группе КМ с

ОНЭ (1 группа) была получена наибольшая толщина хориоидеи в центральной зоне и 1500 мкм ниже фовеа, по сравнению с группой пациентов без отслойки (2 группа). Также они выявили большую толщину склеры и высоту купола в 1 группе, и получили положительные корреляции между высотой купола и толщиной хориоидеи. V. Caillaux et al. (2013) также выявили прямо пропорциональную связь между толщиной хориоидеи и высотой купола [100]. Однако, в отличие от G. Soudier (2016), ими была продемонстрирована большая толщина хориоидеи в центре, в зоне же 3 мм назальнее и темпоральнее достоверной разницы получено не было.

Ряд авторов подчеркивает важность выполнения ОКТ не только в двух сканах, вертикальном и горизонтальном, но использовать и радиальный режим [69]. Это позволяет лучше диагностировать такие осложнения, как разрывы в мембране Бруха и локальные атрофические участки.

ОКТ-ангиография является высокоинформативным и в то же время неинвазивным методом исследования. Она позволяет в большинстве случаев без применения инвазивных методик определить наличие или отсутствие ХНВ. Также возможна оценка ХНВ в динамике на фоне лечения, ее площади и толщины сосудов. Кроме послойного изображения соотношения анатомических хориоретинальных структур этот метод также дает возможность регистрировать движение крови по сосудам на различных уровнях сканирования. Для понимания топографии и рельефа заднего полюса с помощью ОКТ-А можно выполнять 3D-реконструкцию заднего отдела глаза, что особенно важно для понимания типа строения купола при неоднозначных изображениях на вертикальном и горизонтальном сканах.

По данным ультразвукового исследования в области макулы чаще всего определяется проминирующее образование гиперэхогенной плотности без возможности точной дифференцировки его слоев. Однако ряд авторов проводили исследования измерения толщины склеры с помощью ОКТ и УЗИ [132]. УЗИ с центральным доплеровским картированием, вероятно, может быть более

информативным в этом вопросе, особенно при проведении дифференциальной диагностики.

Флюоресцентная ангиография и индоцианин-зеленая ангиография являются инвазивными и выполняются для уточненной диагностики осложненных форм. Особенно часто эти методы применяются для выявления причин наличия ОНЭ [85, 111]. На ФАГ в раннюю фазу могут быть выявлены точки просачивания красителя по типу «фара», «дым из трубы» с накоплением красителя в позднюю фазу. На ангиографии с индоцианином зеленым обнаруживаются участки диффузного просачивания красителя с накоплением в позднюю фазу, аналогичные участкам, выявляемым на ФАГ, хорошо видны расширенные хориокапилляры. При отсутствии ХНВ ангиографическая картина во многом схожа с центральной серозной хориоретинопатией. Также ангиография позволяет выявить или заподозрить наличие ХНВ, определить ее тип. Описаны полиповидные изменения в сочетании с КМ. В раннюю и среднюю фазы на ИАГ обычно хорошо визуализируются сосудистые расширенные петли хориоидеи с последующей гиперфлуоресценцией, можно определить питающую сосудистую сеть. ОКТ в этих областях показывает полиповидные изменения в виде небольших куполообразных отслоек пигментного эпителия, иррегулярный пигментный эпителий. Однако, описаны случаи наличия ОНЭ на фоне КМ без какого-либо просачивания на ангиографии [140]. Также в процессе наблюдения и повторного выполнения ангиографии точки просачивания жидкости могут закрываться и появляться вновь без изменения уровня субретинальной жидкости на ОКТ.

Аутофлюоресценция и фотоконтроль в бескрасном свете выполняются пациентам для оценки степени атрофических изменений, прогрессирования их в динамике, выявления «трэков» – гравитационных дорожек атрофии пигментного эпителия на фоне длительного просачивания жидкости. С помощью аутофлюоресценции иногда можно визуализировать типы стафилом и предположить точку просачивания жидкости при наличии ОНЭ.

Дифференциальный диагноз следует прежде всего проводить с беспигментными новообразованиями хориоидеи, в частности с гемангиомой хориоидеи, локализующейся в макуле [88]. Общими признаками являются желто-оранжевый цвет при офтальмоскопии, наличие образования гиперэхогенной плотности при В-сканировании, дающее утолщение сосудистой оболочки, утолщение средних и крупных сосудов хориоидеи по данным ОКТ высокого разрешения, а также возможно наличие субретинальной жидкости [107]. Признаком, характерным для гемангиомы является обнаружение сосудистой сети опухоли в доартериальную фазу с последующим выраженным диффузным накоплением красителя. В то же время при КМ чаще выявляются точки просачивания красителя в артериовенозную или венозную фазы с накоплением красителя или зоны гиперфлюоресценции без накопления в позднюю фазу. На ИАГ при гемангиоме характерна выраженная гиперфлюоресценция в раннюю фазу и феномен «wash-out» – вымывания красителя, в среднюю и позднюю фазы, а при КМ выявляется пятнистая гиперфлюоресценция без феномена вымывания красителя. УЗИ с доплером позволяет четко дифференцировать доброкачественные изменения в виде проминирования оболочек за счет локального утолщения склеры или же за счет изменений в сосудистой оболочке. При наличии новообразования в зоне купола будет картироваться кровоток. При подозрении на злокачественное новообразование необходимо использовать комплексный подход.

Окончательную точку в сложных дифференциально-диагностических случаях поможет поставить анализ данных магнитно-резонансной томографии головного мозга и орбит [53, 141]. В случае, если такое исследование пациент выполнял ранее, сохранившиеся снимки также могут быть использованы при уточнении диагноза. При КМ отчетливо видна деформация склеры, особенности рельефа заднего полюса глаза. Визуализация головного мозга и орбит позволяет также выявить наличие асимметрии в их строении, что, возможно, поможет выявить причины развития деформации макулы. Кроме того, МРТ позволяет

наиболее достоверно определить величину переднезадней оси глаза и составить представление о его истинных размерах. Измерение на томограммах можно провести от оптического центра роговицы до максимально удаленной части заднего полюса, а также по оптической оси с учетом склерального купола, что, на наш взгляд, является более достоверным методом измерения ПЗО у пациентов с описываемой анатомической особенностью. При наличии новообразования на МРТ глазные яблоки имеют правильное строение, симметричны, в задних отделах в проекции хориоидеи и сетчатки выявляется локальный участок изменения интенсивности МР-сигнала. При выполнении исследования с контрастом этот участок накапливает контрастное вещество.

Современные томографы и компьютерное моделирование позволили получить 3D изображение глаз с куполообразной макулой. На ОКТ возможно визуализировать только задний полюс глазного яблока и невозможно оценить рельеф глаза в целом. К. Ohno-Matsui (2014) использовала 3D-МРТ для анализа формы глаз со стафиломой и без нее [106]. Шесть типов стафилом были описаны в соответствии с их местоположением и распространением. Тем не менее, был проанализирован только контур внешней границы стафиломы. Долгосрочное наблюдение за КМ показало, что склера и толщина центральной зоны постепенно истончаются, а купол растет. F. Dai et al. (2019) провели исследование глаз пациентов с КМ с построением 3D-МРТ моделей глаз [53]. Было выявлено, что ряд глаз имеет множественные мелкие стафиломы с расположением купола между ними (рисунок 4) [75].

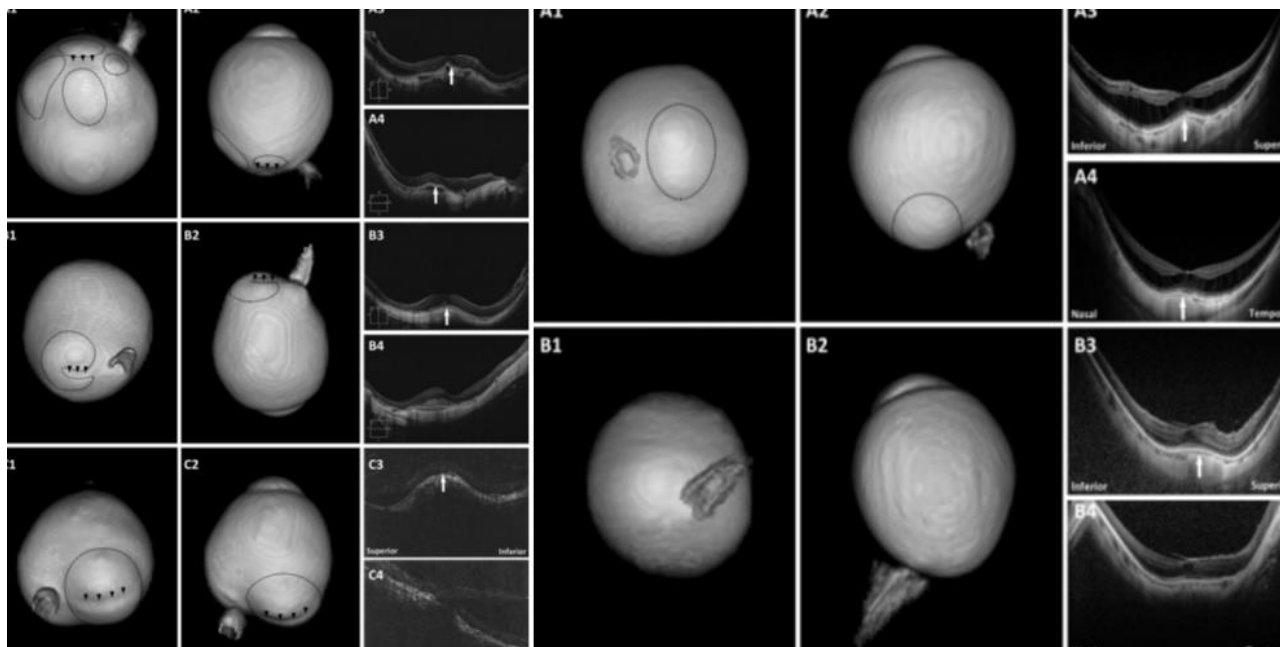


Рисунок 4 – 3D изображение, полученное с помощью магнитно-резонансного томографа. Множественные стафиломы, обведенные кружком, на глазах с КМ

Как показано на рисунке 4, в ряде случаев купол располагался между одной полной или неполной кольцевой стафиломами. Особого внимания заслуживают модели с визуализацией стафиломы без куполообразного проминирования и, наоборот, без каких-либо видимых изменений на МРТ, но подтвержденной КМ на ОКТ. Это очень важно для дальнейшего исследования и понимания механизма развития КМ. Авторы обратили внимание на невозможность измерения склеры на МРТ, так как она сливается с витреоретинальным интерфейсом.

1.4 Варианты лечения куполообразной макулы

Неосложненные формы КМ являются анатомической особенностью и не требуют лечения. При наличии ОНЭ необходимость лечения дискутируется, так как были описаны случаи спонтанного регресса субретинальной жидкости, с

последующими эпизодами рецидива и полного исчезновения отека с разными интервалами преимущественно у молодых пациентов [31, 131]. A. Garcia-Ben et al. (2019) за 24 месяца наблюдения без лечения получили полный регресс ОНЭ у 9,1%, а F. Viola et al. (2015) за период наблюдения с 2009-2013 гг. отметили полную резорбцию жидкости без лечения у 31% пациентов, также ими был отмечен флюктуирующий характер субретинальной жидкости [43, 50].

Производились попытки использования фотодинамической терапии, ингибиторов ангиогенеза и калийсберегающих диуретиков – спиронолактона. Были единичные попытки разных исследователей фокальной лазеркоагуляции с сомнительной эффективностью, однако они не представлены в виде какого-либо исследования [59, 90, 98].

Ингибитор ангиогенеза, бевацизумаб, оказался неэффективным при КМ без ХНВ [34, 41]. J.H. Lee (2017) описал опыт применения бевацизумаба на 50 глазах у пациентов с КМ, осложненных ХНВ за два года наблюдения и 4 инъекции в среднем и получил эффект в 33,3% [139]. В. Cai et al. (2017) оценили применение ранибизумаба при сочетании ХНВ с КМ [51]. На 24 глазах за 12 месяцев наблюдения и в среднем выполненных 8 инъекций они не получили удовлетворительного эффекта от применения препарата на глазах с КМ, в отличие от группы сравнения без КМ. G. Giacomelli et al. (2017) оценили эффективность применения афлиберцепта и также не получили полного эффекта ни в одном из анализируемых случаев [29].

Результаты ФДТ противоречивы, описано два случая успешного применения фотодинамической терапии с половиной дозы препарата Вертепорфина, с рецидивом в одном случае и последующим повтором ФДТ совместно с одним сеансом фокальной лазеркоагуляции, а также 3 случая отсутствия эффекта от подобной терапии [7, 41]. I. Agarí et al. (2015) также выполняли ФДТ на 10 глазах пациентов с КМ и ОНЭ [52]. Срок наблюдения за пациентами составил 15,5 мес. Было выполнено в среднем 3 сеанса терапии. У 6 пациентов отмечен полный регресс субретинальной жидкости на протяжении всего периода наблюдения, а

также повышение остроты зрения. В одном из случаев ФДТ с половинной дозой вертепорфина была применена даже у 8-летнего мальчика, однако авторы не получили положительного эффекта [36].

A. Dirani et al. (2014) описано два случая успешного лечения серозной отслойки сетчатки у пациентов с КМ калийсберегающим диуретиком спиронолактоном в дозе 25 мг 1 раз в день на протяжении 6 месяцев [112]. Спинолактон обычно используется при центральной серозной хориоретинопатии, является калий, магнийсберегающим диуретиком и блокатором рецепторов минералокортикоидов. По одной из гипотез развития ОНЭ при КМ происходит склерокомпрессия хориоидальных сосудов, вторичная декомпенсация пигментного эпителия и, как следствие, функциональное повреждение минералокортикоидного пути, нарушение работы калий-натриевого насоса и задержка реабсорбции жидкости из сосудистого русла в ткани [35, 66]. Спинолактон – конкурентный антагонист альдостерона, повышает выведение хлора, жидкости и натрия, снижает выведение мочевины и калия. A. Sanz et al. (2016) также показали эффективность данного препарата, однако в дозе 50 мг в течение 6 месяцев на 14 глазах 12 пациентов [120]. P. Rocha Cabrera et al. (2017) подтвердили эффективность данного вида лечения [62]. N.N. Chen (2019) использовал данный вид лечения у ребенка [40]. Побочных эффектов данной терапии не выявлено. Положительный эффект данного лечения наталкивает на мысль о наличии связи механизмов развития ОНЭ при центральной серозной хориоретинопатии и куполообразной макуле.

Учитывая схожую клиническую картину КМ с центральной серозной хориоретинопатией в качестве лечения M. Battaglia Parodi et al. (2018) был использован метод субпороговой лазеркоагуляции, имеющей меньший риск как местных, так и системных побочных эффектов и осложнений [33]. Субпороговая лазеркоагуляция, в том числе в микроимпульсном режиме, широко применяется у пациентов с ЦСХ, эффективность его доказана многими исследованиями [4, 5, 15, 21, 78, 115]. Суть СМЛ заключается в воздействии в субпороговом режиме на

клетки пигментного эпителия и выработке белков теплового шока, в стимуляции метаболизма пигментного эпителия и улучшении его функции с последующей резорбцией жидкости, а также воздействие на хориоидальные капилляры. Микроимпульсный режим возможен на лазерах с длиной волны 532 нм, 577 нм или 810 нм. Лазерное воздействие делится на множество повторяющихся коротких импульсов, между которыми есть интервалы, позволяющие ткани сетчатки остывать. Лазерные коагуляты наносятся в субпороговом режиме, они не должны визуализироваться при биомикроскопии, аутофлюоресценции, ангиографии или ОКТ. Многочисленные исследования подтверждают безопасность СМЛ, позволяющего при корректном применении исключить риск повреждения пигментного эпителия и фоторецепторов.

В 2018 году было проведено рандомизированное контролируемое исследование The Place, в котором регресс субретинальной жидкости при лечении хронических форм ЦСХ после СМЛ составил 28,8% (19 из 66 пациентов) через 7 месяцев после лечения [80]. Сводную и очень подробную таблицу по лечению СМЛ у пациентов с ЦСХ можно найти в исследовании P. Scholz et al. (2017) [115]. Ими были проанализированы 191 пациент из 12 различных исследований. У 79,6% (156 пациентов из 191) было получено уменьшение субретинальной жидкости за 12 месяцев наблюдения. Полная резорбция ОНЭ наблюдалась в 63,6% (112 из 176 пациентов). Только в двух исследованиях были контрольные группы без лечения. Процент полной резорбции жидкости в таких группах составил 8% (2 из 26 глаз) и 39% (7 из 18 глаз) через 12 месяцев наблюдения.

Опыт применения СМЛ у пациентов с КМ по данным проанализированной литературы отсутствует. M. Battaglia Parodi et al. (2018) провели по одному сеансу субпорогового лазерного лечения у 8 пациентов с КМ, срок наблюдения составил 12 месяцев. Они получили уменьшение субретинальной жидкости во всех случаях, полный регресс наблюдался лишь у одного пациента (8,3%) [33].

Лечение эпиретинального фиброза на фоне КМ с помощью мембранопиллинга описано несколькими исследователями. Так G. Soudier et al.

(2017) описали интересный клинический случай наблюдения пациента с КМ и ОНЭ и эпиретинальным фиброзом до и после мембранопиллинга [74]. Через 3 месяца после проведенного хирургического лечения наблюдался полный регресс отека, однако он вновь появился через 1 год.

Таким образом, актуальность изучения КМ определяется разнообразием клинической картины и степенью снижения зрительных функций, трудностями диагностики и отсутствием в отечественной литературе работ, посвященных феномену куполообразной макулы. Малая информированность офтальмологов о наличии такой патологии макулы, отсутствие единых взглядов на причины и патогенез развития данного феномена, сходство его с новообразованиями сосудистой оболочки глаза, в частности гемангиомой хориоидеи, вызывают большие трудности в дифференциальной диагностике и выборе дальнейшей тактике ведения пациента, требует разработки единого диагностического и лечебного протокола.

Также важным аспектом является отсутствие в настоящий момент единой терминологии. Куполообразная макула, феномен куполообразной макулы, dome-shaped macula и склерокомпрессионная макулопатия являются вариантами одного и того же состояния. Неполное соответствие их патогенетическим представлениям на современном этапе изучения вопроса, выявленные диагностические особенности побудили нас к предложению нового термина – макулярная дегенерация, ассоциированная с куполообразными изменениями заднего полюса глаза. Наряду с неосложненным течением КМ, являющейся анатомической особенностью, мы предлагаем термин МДК, отражающий этиопатогенетические аспекты проблемы, а также наличие дегенеративных изменений на фоне КМ. Далее в работе будет использоваться предложенный термин.

Представляет значительный научный и практический интерес комплексная оценка морфофункциональных изменений макулярного интерфейса и хориоретинального комплекса на основе мультимодального диагностического подхода.

На сегодняшний день тактика лечения осложненных форм КМ является дискуссионной темой. Показания к лечению и возможные его варианты четко не сформулированы. Эффективность различных методов не оценена на большой выборке пациентов с группами сравнения и естественным течением заболевания, необходима оценка результатов различных технологий лечения и прогнозирования их эффективности при осложненных формах МДК [77].

Разработке алгоритма комплексной диагностики макулярной дегенерации, ассоциированной с куполообразными изменениями заднего полюса глаза и лазерного лечения ее осложненной отслойкой нейроретинальной форме и посвящена данная работа.

Глава 2

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая характеристика клинического материала

Клиническое исследование выполнено в Санкт-Петербургском филиале ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова Минздрава России» в период с 2016 по 2022 гг. Перед обследованием все пациенты подписывали информированное согласие на диагностическое вмешательство.

В данной работе использовалась следующая терминология: куполообразная макула – проминирование заднего полюса глаза в полость стекловидного тела более 50 мкм по ОКТ. 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. Далее в работе будет использоваться предложенный термин.

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. Были обследованы 150 человек (150 глаз), средний возраст которых составил $33,42 \pm 12,06$ года, медианный возраст – 31 (24;42) год. Среди пациентов было 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 (таблица 3). 13 (28,3%) пациентов были мужчинами, 33 (71,7%) – женщинами, возраст пациентов варьировал от 20 до 85 лет, среднее значение составило $52,9 \pm 13,6$ лет.

Основным критерием включения пациентов в ту или иную исследуемую группу явилось наличие у пациента МДК на одном или обоих глазах, установленной на основании проведения ОКТ. 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 (таблица 3).

Таблица 3 – Распределение пациентов в основной исследуемой группе в зависимости от формы МДК

Показатель	Неосложненная ОНЭ форма МДК	Осложненная МДК на одном глазу	Осложненная МДК на обоих глазах
Пациенты с МДК на обоих глазах	6 (16,7%)	19 (52,8%)	11 (30,5%)
Пациенты с МДК на одном глазу	2 (20%)	8 (90%)	–
Средний возраст, лет ($M \pm \sigma$)	$56,75 \pm 15,75$	$52,30 \pm 12,05$	$51,55 \pm 16,46$
Мужчины/женщины	2/6	6/21	4/7

В соответствии с поставленными задачами, для определения клинических, морфометрических и морфоструктурных особенностей течения осложненных форм МДК, выявления информативных предикторов и разработки алгоритма, все пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от формы МДК:

- 1 группа – 27 пациентов, 33 глаза (40,2%) с неосложненным ОНЭ течением МДК. Среди них 6 мужчин и 21 женщина, средний возраст $52,07 \pm 12,40$;
- 2 группа – 38 пациентов, 49 глаз (59,8%) с осложненной формой МДК, 10 мужчин и 28 женщин, средний возраст $52,08 \pm 13,24$.

На третьем этапе проводили оценку результатов микроимпульсного лазерного лечения осложненных форм МДК, осуществляли разработку формулы прогноза эффективности СМЛ до начала лечения на основании линейного дискриминантного анализа.

Критериями включения пациентов в основную группу являлись:

- наличие МДК на одном или обоих глазах.

Критерии исключения из исследования:

- наличие серьезной сопутствующей патологии, снижающей МКОЗ на глазу с МДК.

2.2 Клинико-инструментальные методы обследования органа зрения

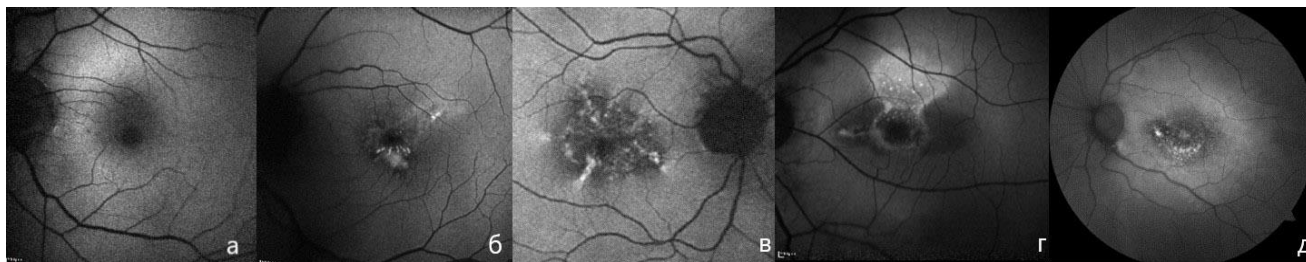
В ходе первичного визита всем пациентам проводили стандартное офтальмологическое обследование, которое включало:

- определение не скорректированной остроты зрения с последующей оценкой максимально скорректированной остроты зрения по стандартной методике с помощью проектора знаков SZP-111 фирмы Carl Zeiss Meditec (Германия), а также стандартного набора очковых линз (Торсон, Япония);

- авторефрактометрию выполняли на приборе «Humphrey-597» фирмы Carl Zeiss Meditec (Германия);
- биометрию с оценкой переднезадней оси глаза и определения степени осевой миопии проводили на приборе Lenstar, LS 900, Haag-Streit (Швейцария). Степень миопии определяли по величине ПЗО: слабая (23,81-25,0 мм), средняя (25,01-26,5 мм), высокая (>26,5 мм) [1];
- биомикроскопию переднего отрезка, а также обратную офтальмоскопию в условиях медикаментозного мидриаза выполняли с бесконтактными асферическими линзами +60 и +90 дптр «Volk» (США). Оценивали возможность визуализации купола, его форму, состояние глазного дна и возможные изменения в макулярной зоне (атрофию пигментного эпителия, эпиретинальный фиброз, ретиношизис).

Кроме этого, осуществляли дополнительные методы обследования, которые включали:

- фоторегистрацию изменений глазного с использованием цветного режима и в бескрасном цвете на фундус-камере «Topcon TDC 50 DC» (Япония) в условиях медикаментозного мидриаза;
- аутофлюоресценцию глазного дна с использованием голубого и инфракрасного фильтров проводили на оборудовании «Topcon TDC 50 DC» (Япония) и Spectralis (Heidelberg Engineering GmbH, Германия) для оценки степени атрофии пигментного эпителия, визуализации отслойки нейроэпителия, выявления гиперфлюоресцентных точек. При оценке степени атрофии пигментного эпителия ее площадь сравнивали с размерами ДЗН. Минимальная степень АПЭ расценивалась при ее площади менее 1/3 ДЗН, умеренная – при площади АПЭ менее 2/3 ДЗН и выраженная – при АПЭ более или равной 2/3 ДЗН. Также проводилась оценка наличия отслойки нейроэпителия и гиперфлюоресцентных точек (рисунок 5);



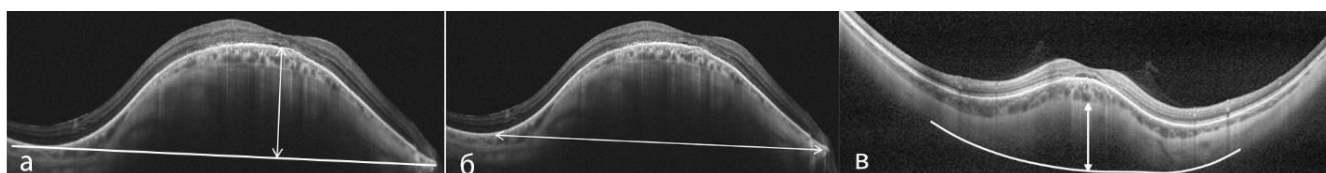
А – минимальная степень АПЭ; Б – умеренная степень АПЭ; В – выраженная степень АПЭ;
Г – визуализация ОНЭ; Д – наличие гиперфлюоресцентных точек.

Рисунок 5 – Варианты аутофлюоресценции при МДК

- для выявления особенностей рельефа заднего полюса выполнялось ультразвуковое исследование на приборе Tomey UD-6000 (Япония), в том числе с доплерографией на приборе PHILIPS Affinity 50 (Philips Ultrasound, USA) с оценкой наличия или отсутствия кровотока в куполообразном проминировании заднего полюса глаза в полость стекловидного тела с помощью режима дуплексной доплерографии с применением цветового доплеровского картирования;
- для оценки степени и характера просачивания жидкости, выявления признаков неоваскуляризации, мониторинга лечения проводили флюоресцентную и/или индоцианин-зеленую ангиографии на приборе Heidelberg Spectralis HRA+OCT2 MultiColor (Германия);
- в сложных дифференциально-диагностических случаях и для сопоставления морфометрических характеристик глазного яблока с ультразвуковыми методами использовали магнитно-резонансную томографию орбит на приборе Magnetom Espree 1,5T «Siemens» (Германия), с помощью которой оценивали величину передне-задней оси глаза, расстояние от центра роговицы до максимально удаленной точки заднего полюса глаза и до купола, размеры орбиты и межскуловую дистанцию.

2.2.1 Оптическая когерентная томография в диагностике макулярной дегенерации, ассоциированной с куполообразными изменениями заднего полюса глаза

Наиболее информативным методом в диагностике МДК является ОКТ. Исследование проводили всем пациентам с помощью оптического когерентного томографа высокого разрешения RTVue XR 100 Avanti (Optovue, США) по протоколам Line, CrossLine, Retina Map, Angio Retina с применением алгоритма split-spectrum amplitude decorrelation angiography (SSADA). Скорость сканирования составляла более 70 000 сканов в 1 с. На ортогональных сканах вручную на скане с максимальной проминенцией пигментного эпителия в полость стекловидного тела выполняли измерения таких параметров как высота и диаметр купола при классической форме МДК, толщина склеры. Высоту купола измеряли путем проведения касательной к контрастной линии пигментного эпителия и проведения перпендикуляра от нее в фовеа. Диаметр купола определяли с помощью измерения его основания между двумя точками касательной к проминирующей в полость стекловидного тела линии пигментного эпителия. Толщина склеры оценивалась вручную, выполнялось построение кривой по визуализируемой границе склеры, затем проводился перпендикуляр от полученной линии к фовеа (рисунок 6).



А – высота; Б – диаметр; В – толщина склеры.

Рисунок 6 – Методика измерения купола при МДК

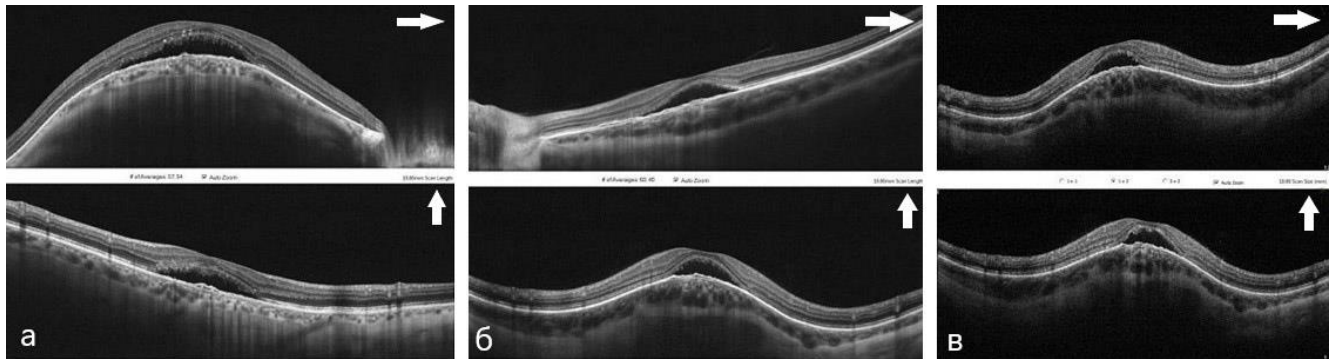
Купол считали вертикальным, если проминирование склеры выявляли только на горизонтальном скане, и наоборот, купол считали горизонтальным, если он

визуализировался только на вертикальном скане. При обнаружении купола на обоих сканах его считали овальным. Все эти варианты являются классическими, при которых имеет место относительная симметрия слоев сетчатки по отношению к фовеоле (рисунок 7).

Деформации заднего полюса с формированием купола не в области макулы расценивали как атипичный вариант (рисунок 8).

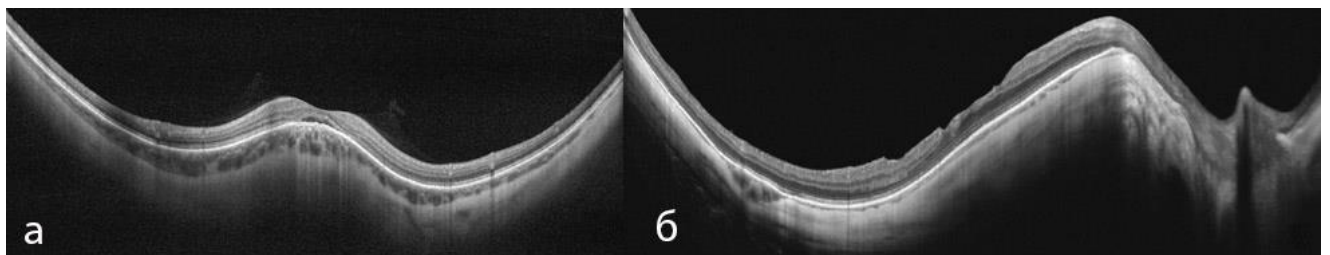
По всем квадрантам в мануальном режиме осуществляли оценку толщины хориоидеи: в центральной зоне, в 500 и 1500 мкм от фовеолы.

По протоколу Retina Map были получены объективные параметры толщины сетчатки по всем квадрантам. Толщина сетчатки представляла собой расстояние от ПЭ до внутренней пограничной мембраны.



А – вертикальная форма купола МДК; Б – горизонтальная форма купола МДК;
В – овальная форма купола МДК.

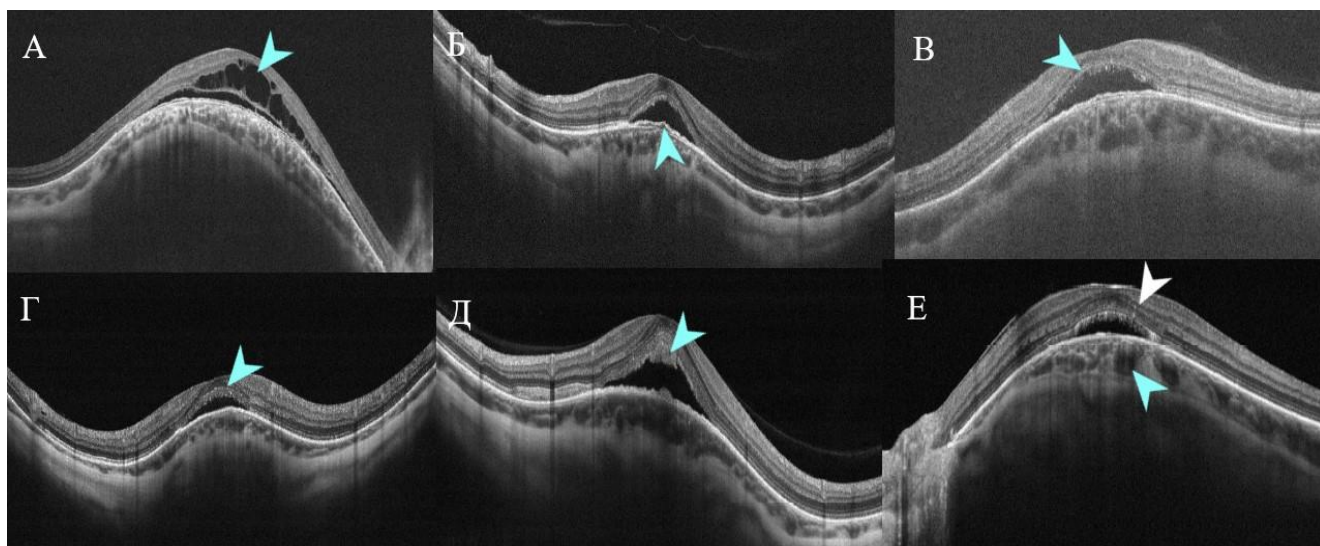
Рисунок 7 – Формы купола МДК в зависимости от визуализации купола на сканах ОКТ, стрелкой указано направление скана



А – классическая форма МДК; Б – атипичный вариант.

Рисунок 8 – Формы МДК в зависимости от симметрии слоев
относительно фовеолы

Также с помощью структурной ОКТ изучалось наличие или отсутствие кист в нейроэпителии, отслойка пигментного эпителия, эрозии и удлинение наружных сегментов фоторецепторов, наличие дебриса, гиперрефлективных точек у осложненных ОНЭ форм МДК. На основании данных структурной ОКТ проведен анализ ангиоархитектоники сосудистого слоя с оценкой непосредственно сосудов Галлера. Их расширение определяли при увеличении сосудистых просветов более 200 мкм в диаметре, уплотненность сосудистой стенки подтверждалась при визуализации контура сосуда на всем протяжении с утолщенным гиперрефлективным контуром (рисунок 9).



А – стрелкой указана кистозная дегенерация нейроэпителия; Б – стрелкой указана отслойка пигментного эпителия; В – стрелкой указана эрозия наружных сегментов фоторецепторов; Г – стрелкой указано удлинение наружных сегментов фоторецепторов; Д – стрелкой указан дебрис; Е – белая стрелка указывает на гиперрефлективные точки в нейроэпителии; голубая стрелка указывает на нарушение ангиоархитектоники сосудистого слоя, выраженное расширение сосуда Галлера, с уплотнением его стенки.

Рисунок 9 – Морфометрические характеристики осложненных ОНЭ форм МДК

Измерение высоты ОНЭ проводили вручную от наружной границы отслоенного НЭ до внутренней границы РПЭ.

С использованием ОКТ-А в режиме en-Face сканирования проводили исследование состояния хориокапилляров, оценивали неоваскулярный компонент в случае его выявления. Размер зоны сканирования составлял 6×6 мм.

2.3 Материалы и методы лазерного лечения осложненных форм макулярной дегенерации, ассоциированной с куполообразными изменениями заднего полюса глаза

В группу для лечения СМЛ были отобраны 15 пациентов (15 глаз), 14 женщин и 1 мужчина, в возрасте от 28 до 63 лет, медианный возраст составил 55 (40;62) лет.

Схожесть клинической картины МДК, осложненной отслойкой нейроэпителия, и ЦСХ, а также личный и имеющийся в литературе опыт, свидетельствующий о безопасности и эффективности СМЛ при различных формах центральной серозной хориоретинопатии, позволили нам провести данное пилотное исследование [9, 13, 14, 39].

Критериями включения пациентов для проведения субпорогового лазерного микроимпульсного лечения были:

- наличие осложненной отслойкой нейроэпителия формы МДК на одном глазу;
- возможность проведения лечения и наблюдения за пациентом в течение 12 месяцев.

Критерии исключения из проведения СМЛ:

- хориоидальная неоваскуляризация;
- полиповидная васкулопатия;
- эпиретинальный фиброз, ретиношизис.

В исследовании данные пациенты фиксировались в 5 временных точках:

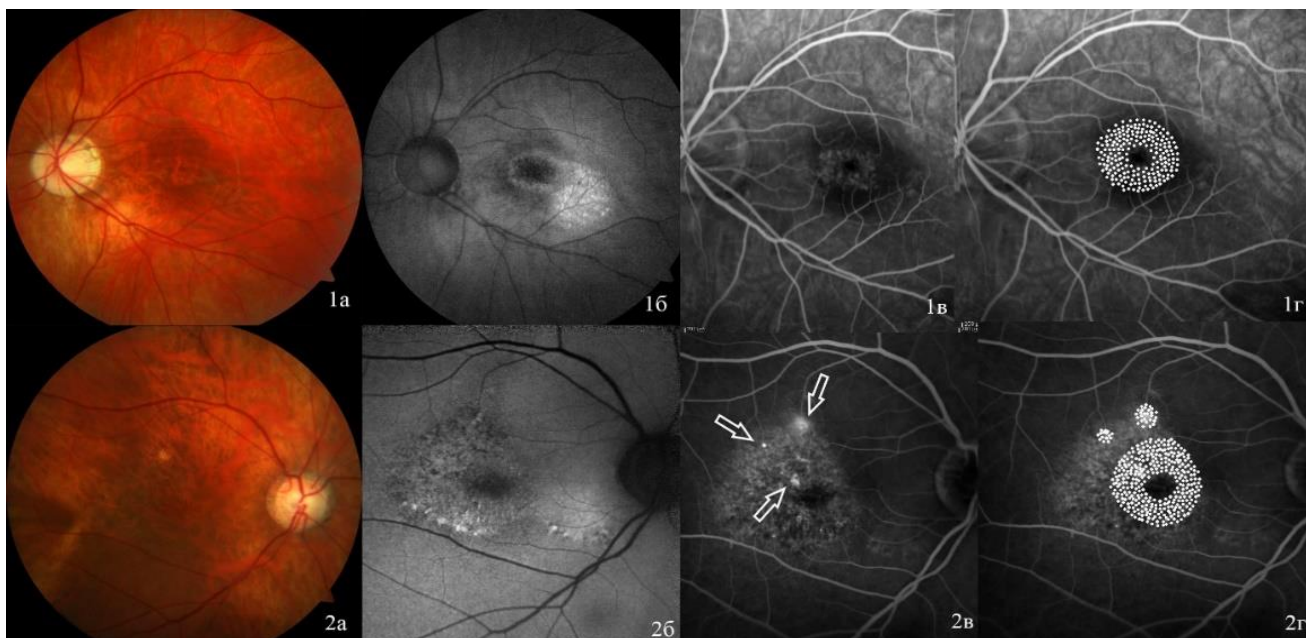
- точка 0 – старт, 1 визит;
- точка 1 – 2-3 месяца;
- точка 2 – 4-7 месяцев;
- точка 3 – 8-12 месяцев;
- точка 4 – более 12 месяцев.

Срок наблюдения составил 12 месяцев и более. Критерием эффективности считали полное прилегание ОНЭ.

Лазерное лечение проводили два хирурга: М.В. Гацу, М.В. Мелихова по однотипной технологии.

Всем пациентам проводили микроимпульсную лазерную коагуляцию с использованием диодного лазера Алком-Медика АЛОД-01 (Россия) с длиной волны 810 нм и 10% микроимпульса в субпороговом режиме в количестве 2-3 сеансов с интервалом в 2-4 месяца.

После проведения эпibuльбарной анестезии 0,4% раствором инокаина через контактную линзу Гольдмана или «Mainster-Reichel 1x» проводили предварительное тестирование энергетических параметров лазерного воздействия. Для этого в одном из удаленных от центра макулы участков наносили несколько пробных лазерных воздействий диаметром 100 мкм с длительностью 0,2 с. Для первого цикла использовали исходную общую мощность излучения, равную 1,0 Вт. С каждым последующим циклом постепенно увеличивали мощность на 0,2 Вт до получения едва видимого изменения цвета сетчатки. Мощность излучения варьировала в пределах 2,8-3,0 Вт и зависела, в первую очередь, от пигментации глазного дна. После этого мощность излучения уменьшали на 200-300 мВт и приступали к лазерному лечению в субпороговом режиме, т.е. с использованием невидимого (при биомикроскопии) ожога. Лазерное лечение осуществляли по методике плотной «решетки» с дополнительным воздействием на зоны просачивания красителя при их выявлении с помощью ФАГ или ИАГ. У пациентов с отсутствием просачивания красителя микроимпульс также выполнялся панмакулярно по методике «решетка» (рисунок 10).



А – фото глазного дна; Б – аутофлюоресценция; В – ФАГ, поздняя фаза, стрелками указаны точки просачивания, при их наличии; Г – схема обработки микроимпульсом.

Рисунок 10 – 1 – пациент с МДК и ОНЭ без источника просачивания жидкости;
2 – пациент с МДК и ОНЭ с точками просачивания

2.4 Методы статистического анализа полученных данных

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакетов программ Microsoft Excel 2010 и IBM SPSS Statistics 21 [128].

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.

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.

Глава 3

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ И ЛАЗЕРНОЕ ЛЕЧЕНИЕ МАКУЛЯРНОЙ ДЕГЕНЕРАЦИИ, АССОЦИИРОВАННОЕ С КУПОЛООБРАЗНЫМИ ИЗМЕНЕНИЯМИ ЗАДНЕГО ПОЛЮСА ГЛАЗА

Исходя из данных, представленных в обзоре литературы, глава 1, изучение МДК представляет значительный научно-практический интерес.

В соответствии с задачами данной работы 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 скрининга, основанного на данных структурной оптической когерентной томографии.

На втором этапе выполнения диссертационного исследования были определены особенности клинического течения и информативные диагностические критерии макулярной дегенерации, ассоциированной с куполообразными изменениями заднего полюса глаза на основе использования комплексного подхода, в ходе которого определены наиболее значимые предикторы. С помощью последующего ROC-анализа была определена диагностическая значимость используемых инструментальных методик, разработан алгоритм выявления и инструментальной диагностики МДК на основе комплексного диагностического подхода.

На третьем этапе данной работы были исследованы особенности выявления и течения осложненных форм МДК.

Далее было предложено использование лазерного субпорогового микроимпульсного лечения осложненных форм МДК, и определены показания для его применения. Выполнено лечение и наблюдение в течение 12 месяцев группы пациентов с осложненной отслойкой нейроэпителия формы МДК. Проанализированы результаты лечения и с помощью линейного дискриминантного

анализа определены информативные прогностические критерии, получена формула прогноза эффективности данного метода.

3.1. Клинико-функциональные результаты, частота встречаемости и параметры хориоретинального комплекса при субклинических формах макулярной дегенерации, ассоциированной с куполообразными изменениями заднего полюса глаза в ходе проведения скрининга

В соответствии с поставленными задачами на первом этапе диссертационного исследования был проведен скрининг пациентов с миопией, основанный на данных структурной оптической когерентной томографии.

Случайным образом среди пациентов рефракционного отделения Санкт-Петербургского филиала ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России были отобраны 150 человек (150 глаз). Критерием включения в исследования было наличие миопии различных степеней. Критерием исключения явились любые сопутствующие офтальмологические заболевания. Всем пациентам выполняли структурную оптическую когерентную томографию высокого разрешения.

Пациенты были разделены на три подгруппы по степени миопии на основании размера переднезадней оси глаза согласно классификации Э.С. Аветисова [1]. 1-ю подгруппу составили пациенты с миопией слабой степени и величиной ПЗО от 23,81 до 25,0 мм; 2-ю – с миопией средней степени и величиной ПЗО от 25,01 до 26,5 мм; 3-ю – с миопией высокой степени и величиной ПЗО выше 26,51 мм. А также на две основные группы по наличию или отсутствию у пациента МДК.

Средний возраст пациентов составил $33,42 \pm 12,06$ года, медианный возраст 31 (24;42) год. Среди пациентов было 54 (36%) мужчины и 96 (64%) женщин. Распределение пациентов на основании проведенного клинико-инструментального

скрининга по полу и возрасту с учетом степени миопии и выявленных пациентов с МДК представлено в таблицах 4, 5, соответственно.

Таблица 4 – Распределение пациентов по полу и возрасту на основании клинико-инструментального скрининга с учетом степени миопии

Подгруппа	Степень миопии	ПЗО (мм)	Возраст, лет (M±σ)	Пол: муж/жен	Число больных всего	Число больных с МДК
I	Слабая	23,81-25,00	34,21±13,79	6/13	19 (12,7%)	3 (15,8%)
II	Средняя	25,01-26,50	32,08±12,99	23/51	74 (49,3%)	6 (8,1%)
III	Высокая	26,51 и >	34,89±10,01	25/32	57 (38,0%)	11 (19,3%)

Таблица 5 – Распределение пациентов по полу и возрасту в ходе клинико-инструментального скрининга с учетом наличия или отсутствия МДК

Группа	Диагноз, пациенты	Число больных	Возраст, лет (M±σ)	Мин. возраст	Макс. возраст	Медианный возраст (Q25;Q75)	Мужчины	Женщины
I	без МДК	130	33,74±11,73	15	71	31 (25;42)	49 (37,69%)	81 (62,31%)
II	с МДК	20	31,35±14,15	18	67	25 (21;41)	5 (25,00%)	15 (75,00%)

Представленные в таблицах 4, 5 данные демонстрируют, что в группе со слабой степенью миопии было всего 19 (12,7%) пациентов, 6 (31,6%) мужчин, 13 (68,4%) женщин, средний возраст составил 34,21±13,79 лет. В этой группе было выявлено 3 (15,8%) пациента с МДК, все женского пола.

В группе со средней степенью миопии – 74 (49,3%) пациента, 23 (31,1%) мужчины и 51 (68,9%) женщина, средний возраст – $32,08 \pm 12,99$ лет, из них 6 (8,1%) пациентов с МДК, 4 женщины и 2 мужчины.

В группу с высокой степенью миопии вошло 57 (38,0%) пациентов, 25 (43,9%) мужчин и 32 (56,1%) женщины, средний возраст составил $34,89 \pm 10,01$ лет. В этой группе диагностировано 11 (19,3%) пациентов с МДК, 8 женщин и 3 мужчины.

Группы, разделенные по наличию и отсутствию МДК, были однородны по возрасту ($p=0,17$ критерий Манна-Уитни) и полу ($p=0,325$, точный критерий Фишера), они значимо не различались по степени миопии ($p=0,16$, точный критерий Фишера).

Изученные параметры, представленные выше, подтверждают данные о частоте МДК среди пациентов с миопией, представленные в главе 1. Среди 150 пациентов было выявлено 20 пациентов с МДК, что составило 13,3%, преимущественно у пациентов с миопией высокой степени (19,3%). Так как группа пациентов с МДК явилась малочисленной, в дальнейшем для проверки гипотез использовались методы непараметрической статистики.

Средняя максимальная острота зрения всех пациентов составила $0,84 \pm 0,23$, медианная – 1.0 (0.7;1.0). Анализ результатов МКОЗ по группам в зависимости от наличия или отсутствия МДК представлен в таблице 6.

Таблица 6 – Распределение МКОЗ пациентов в ходе клинко-инструментального скрининга с учетом наличия или отсутствия МДК.

Диагноз, пациенты	Количество пациентов	МКОЗ (M \pm σ)	МКОЗ, мин	МКОЗ, макс	Q25	Медиана	Q75
Без МДК	130	0,88 \pm 0,21	0,10	1,00	0,80	1,00	1,00
С МДК	20	0,62 \pm 0,28	0,10	1,00	0,40	0,63	0,85
Все пациенты	150	0,84 \pm 0,23	0,10	1,00	0,70	1,00	1,00

Основываясь на данных, представленных в таблице 6, было определено медианное значение МКОЗ в группе с МДК, оно составило 0,63 (0,4;0,85), в группе без МДК – 1,0 (0,8;1,0). Группы были неоднородны по МКОЗ ($p=0,00012$ критерий Манна-Уитни).

Кроме того, в ходе исследования оценивали рефракцию пациентов с помощью анализа сферического эквивалента. Среди всех обследованных в целом среднее значение сферического эквивалента составило $-8,35 \pm 5,33$, медианное значение – $-6,85$ ($-10,0$; $-4,8$). Анализ СЭ по двум основным группам представлен в таблице 7.

Таблица 7 – Распределение сферического эквивалента пациентов скрининга с учетом наличия или отсутствия МДК

Диагноз, пациенты	СЭ, (M \pm σ)	СЭ, минимум	СЭ, максимум	Q25	Медиана	Q75
Без МДК	$-7,73 \pm 4,67$	-24,50	-1,60	-8,15	-6,55	-4,80
С МДК	$-11,93 \pm 7,37$	-26,80	-2,00	-16,15	-10,05	-6,30
Все пациенты	$-8,35 \pm 5,33$	-26,80	-1,60	-10,00	-6,85	-4,80

Результаты, продемонстрированные в таблице 7, показывают вариабельность значений СЭ от $-16,15$ до $-6,30$ (медиана $-10,05$) в группе с МДК, и меньший разброс от $-8,15$ до $-4,80$ (медиана $-6,55$) в группе без МДК, группы были неоднородны по СЭ ($p=0,0079$, критерий Манна-Уитни).

В ходе клинико-инструментального скрининга также был проведен анализ переднезадней оси глаза. Среди всех пациентов в целом среднее значение ПЗО составило $26,68 \pm 2,08$, медианное значение – $26,14$ ($25,45$; $27,21$). Распределение ПЗО по группам в зависимости от наличия или отсутствия МДК представлено в таблице 8.

Таблица 8 – Распределение ПЗО пациентов скрининга с учетом наличия или отсутствия МДК

Диагноз, пациенты	ПЗО, (M±σ), мм	ПЗО, минимум, мм	ПЗО, максимум, мм	Q25, мм	Медиана, мм	Q75, мм
Без МДК	26,57±2,01	24,27	37,69	25,42	26,08	27,03
С МДК	27,38±2,41	24,53	33,20	25,81	27,11	28,10
Все пациенты	26,68±2,08	24,27	37,69	25,45	26,14	27,21

Как следует из результатов таблицы 8, медианное значение ПЗО в группе с МДК составило 27,11 (25,81;28,10) мм, в группе без МДК – 26,08 (25,42;27,03) мм, группы были однородны по ПЗО (p=0,092 критерий Манна-Уитни).

С помощью оптической когерентной томографии проводили оценку толщины сетчатки и толщины хориоидеи в фовеа. Данные ТС и ТХ по группам в зависимости от наличия или отсутствия МДК представлены в таблицах 9, 10, соответственно.

Таблица 9 – Анализ толщины сетчатки пациентов скрининга с учетом наличия или отсутствия МДК

Диагноз, пациенты	ТС, (M±σ) мкм	ТС, минимум, мкм	ТС, максимум, мкм	ТС, медиана (Q25; Q75), мкм
Без МДК	231,46±44,07	164,00	514,00	221,00 (207,00;246,00)
С МДК	230,70±43,03	181,00	332,00	217,00 (201,00;243,50)
Все пациенты	231,35±43,77	164,00	514,00	221,00 (207,00;246,00)

Таблица 10 – Вариабельность толщины хориоидеи пациентов скрининга с учетом наличия или отсутствия МДК

Диагноз, пациенты	ТХ, (M±σ), мкм	ТХ, минимум, мкм	ТХ, максимум, мкм	ТХ, медиана (Q25; Q75), мкм
Без МДК	220,28±90,05	63.00	479.00	215,50 (158,00;268,00)
С МДК	156,69±65,57	41.00	266.00	138,00 (115,00;196,00)
Все пациенты	212,96±89,69	41.00	479.00	209,00 (152,00;261,00)

Как демонстрируют результаты, представленные в таблицах 9, 10, среди всех пациентов в целом средняя толщина сетчатки составила $231,25 \pm 43,77$ мкм, медианное значение – $221,0$ ($207,0; 246,0$) мкм. Медианное значение толщины сетчатки в группе с МДК составило $217,0$ ($201,0; 243,5$), в группе без МДК – $221,0$ ($207,0; 246,0$), не было значимого отличия между группами ($p=0,61$ критерий Манна-Уитни). Средняя толщина хориоидеи составила $212,96 \pm 89,69$, медианное значение – $209,0$ ($152,0; 261,0$). Обращает на себя внимание медианное значение толщины хориоидеи в группе с МДК, оно составило $138,0$ ($115,0; 196,5$), тогда как в группе без МДК значительно выше – $215,5$ ($158,0; 268,50$), по этому критерию группы значимо различались ($p=0,014$ критерий Манна-Уитни).

Таким образом, в ходе проведения ОКТ-скрининга субклинических форм МДК, установлена их частота встречаемости – $13,3\%$. 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. Группа с МДК достоверно отличалась более низкой МКОЗ ($0,62 \pm 0,28$) с большим сферическим эквивалентом ($-11,93 \pm 7,37$), а также более низкой толщиной хориоидеи ($156,69 \pm 65,57$) по данным ОКТ по сравнению с основной группой скрининга.

3.2 Информативные диагностические характеристики макулярной дегенерации, ассоциированной с куполообразными изменениями заднего полюса глаза на основе использования комплексного инструментального исследования

Для выявления особенностей клинического течения и информативных клиничко-инструментальных критериев МДК было отобрано в исследование 46 пациентов (82 глаза). Данную группу составили пациенты, которые чаще всего направлялись на углубленное диагностическое обследование с подозрением на новообразование хориоидеи или макулопатию неясного генеза для уточнения диагноза и решения вопроса о дальнейшей тактике. 13 (28,3%) пациентов были мужчинами, 33 (71,7%) – женщинами, возраст пациентов варьировал от 20 до 85 лет, среднее значение $52,9 \pm 13,6$ лет. Дифференциальную диагностику с новообразованиями хориоидеи, в частности гемангиомами макулярной локализации, на этапе отбора пациентов проводили на основании имеющегося опыта в клинической офтальмоонкологической практике и собственных исследований [8, 19, 22].

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.

Для оценки особенностей клинического течения и выявления информативных диагностических критериев МДК был использован комплексный подход.

На основании проведения биометрии и определения переднезадней оси глаза были выявлены пациенты преимущественно с миопией. Согласно классификации

Э.С. Аветисова, описанной в разделе 3.1, был проведен анализ пациентов и их распределение, исходя из данных ПЗО. Обращает на себя внимание преобладание пациентов с миопией высокой степени – 52 глаза (63,4%), тогда как с миопией средней степени было выявлено 16 глаз (19,5%) и миопией слабой степени – 10 глаз (12,2%). Пациентов с ПЗО менее 23,82 мм, не относящихся к миопии, было обнаружено всего 4 глаза (4,9%). Основываясь на полученных результатах и литературных данных, установлено, что МДК наблюдается преимущественно у пациентов с высокой миопией [53, 66, 108, 133]. Средняя величина ПЗО всех пациентов составила $27,38 \pm 2,31$ мм.

Для изучения особенностей клинической картины, была проведена оценка максимально скорректированной остроты зрения у пациентов с МДК. Острота зрения варьировала от 0,01 до 1,0, среднее значение $0,5 \pm 0,3$. Распределение данных МКОЗ по группам в зависимости от ПЗО представлено в таблице 11.

Таблица 11 – Распределение МКОЗ пациентов с МДК с учетом степени ПЗО

ПЗО (мм)	N – количество глаз	МКОЗ – (M±σ)	Мин. МКОЗ	Макс. МКОЗ	Медиана МКОЗ (Q25;Q75)
<23,81	4	0,70±0,37	0,20	1,0	0,83 (0,45;0,98)
23,81-25,00	10	0,43±0,36	0,03	1,0	0,43 (0,13;0,83)
25,01-26,50	16	0,65±0,29	0,15	1,0	0,68 (0,48;0,93)
26,51 и >	52	0,46±0,27	0,01	1,0	0,43 (0,25;0,6)
Все пациенты	82	0,50±0,30	0,01	1,0	0,50 (0,25;0,75)

Основываясь на данных таблицы 11, наиболее низкая острота зрения наблюдалась в группе пациентов с миопией слабой и высокой степени, тогда как в группе пациентов с миопией средней степени острота зрения составила $0,65 \pm 0,29$. Обращает на себя внимание разброс по МКОЗ во всех группах, особенно с миопией слабой и высокой степени – от максимально низких значений до 1,0.

При выполнении обратной офтальмоскопии в условиях медикаментозного мидриаза куполообразное проминирование заднего профиля глаза было выявить сложно. В основном можно было заподозрить наличие МДК у пациентов с миопией высокой степени. В нашем исследовании куполообразная макула была установлена офтальмоскопически примерно в половине случаев у пациентов с высокой миопией, однако при отсутствии опыта и определенной настороженности в этом вопросе при офтальмоскопии этот фактор можно пропустить.

Наиболее информативным методом в диагностике МДК исходя из наших данных и данных литературы является ОКТ. Важно проводить исследование как минимум в двух плоскостях и оценивать горизонтальный и вертикальный сканы. КМ может быть выявлена только в горизонтальном или только в вертикальном срезе, либо визуализироваться на обоих томограммах, что указывает на особенности рельефа заднего полюса глаза в целом и формы купола в частности. Возможно построение 3D моделей для лучшего понимания особенностей рельефа заднего полюса глаза и демонстрации пациенту. В нашем исследовании преобладали пациенты с горизонтальной формой купола – 42 глаза (51,2%), менее часто выявлялась вертикальная форма – 15 глаз (18,3%) и редко диагностировалась овальная форма купола – 7 глаз (8,5%).

Возможны различные варианты строения купола. На основании данных ОКТ было предложено деление МДК на две формы: классическую, при полной симметрии слоев относительно фовеолы, и атипичную – при выраженных асимметричных куполообразных деформациях заднего полюса. В нашем исследовании преобладали пациенты с классической формой – 59 глаз (72%). У некоторых пациентов с двухсторонней формой МДК (5 пациентов) наблюдалась

как классическая, так и атипичная формы на обоих глазах, поэтому в дальнейшем весь анализ проводился в рамках смешанных моделей. Был проведен анализ распределения пациентов по возрасту и полу в группах с различными формами МДК, данные приведены в таблице 12.

Таблица 12 – Распределение пациентов по возрасту и полу в группах с различными формами МДК

Форма купола	N – количество глаз	Мужчины, чел	Женщины, чел	Возраст, лет (M±σ)	Мин. возраст	Макс. возраст	Медиана, возраст (Q25;Q75)
Атипичная	23	7 (30,43%)	16 (69,57%)	52,7±10,36	35	70	53 (44;62)
Классическая	59	16 (27,12%)	43 (72,88%)	52,15±14,78	20	85	54 (41;62)

Как следует из результатов, представленных в таблице 12, группы по возрасту значимо не различались ($p=0,934$). Достоверной взаимосвязи между показателями пола и формы МДК также не было обнаружено ($p=0,78$, точный критерий Фишера). При сравнении взаимосвязи показателей формы купола и вариантов его строения также не было получено значимой корреляции ($p=0,44$, точный критерий Фишера).

Основными инструментальными и информативными критериями МДК являются такие параметры как высота и диаметр купола, толщина склеры в зоне максимальной проминенции купола, оцениваемые с помощью ОКТ, в основном у пациентов с классической формой МДК. Сводные данные по этим параметрам указаны в таблице 13.

Таблица 13 – Морфометрические характеристики куполообразной макулы у пациентов с МДК

Показатель	Среднее ($M \pm \sigma$)	Минимум	Максимум	Медиана (Q25; Q75)
Высота купола, мкм	353,63±217,61	92,00	1160,00	320,00 (198,00;464,00)
Диаметр купола, мм	4,97±1,33	2,97	8,20	4,52 (3,85;5,76)
Толщина склеры, мкм	621,95±158,53	350,00	1060,00	599,50 (487,50;691,00)

Обращает на себя внимание значительная вариабельность значений, представленных в таблице 13. Высота купола встречалась 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 доходила до очень высоких значений 1060 мкм, в среднем $621,95 \pm 158,53$ мкм.

Исходя из наших данных и данных зарубежной литературы, было принято решение выставлять диагноз МДК при высоте купола в фовеа при классической форме более или равной 50 мкм [47]. Представляло интерес изучение корреляционных взаимосвязей описанных выше параметров, таких как МКОЗ, степень миопии, ПЗО и морфометрических параметров куполообразной макулы. Данные представлены в таблице 14.

Таблица 14 – корреляционные взаимосвязи между МКОЗ, степенью миопии, ПЗО и морфометрическими параметрами куполообразной макулы

Показатель	Высота купола	Толщина склеры	Диаметр купола
МКОЗ	-0,358248	-0,244606	-0,149724

Степень миопии	-0,234154	-0,167747	-0,389960
ПЗО	-0,344096	-0,051990	-0,574690
Высота купола	1,000000	0,495908	0,805866
Толщина склеры	0,495908	1,000000	0,224019
Диаметр купола	0,805866	0,224019	1,000000

Как демонстрируют результаты таблицы 14, были получены значимые сильные положительные корреляции между диаметром и высотой купола (0,805866), умеренные отрицательные между высотой купола и МКОЗ (-0,358248), ПЗО (-0,344096) и положительные – между толщиной склеры и высотой купола (0,495908), а также отрицательная умеренная корреляция между диаметром купола и степенью миопии (-0,389960). Выявленные корреляции свидетельствуют о взаимосвязи морфометрических параметров, а именно, чем больше диаметр купола, тем больше его высота и толщина склеры, тем меньше МКОЗ и ПЗО и, соответственно, степень миопии. Также при сравнении пациентов с классической и атипичной формами МДК по толщине склеры, были получены значимые различия ($p=0,041$), влияние других факторов оказалось незначимо.

Всем пациентам проводилась оценка толщины сетчатки и хориоидеи по ОКТ по всем квадрантам в фовеа, назальном, темпоральном, нижнем и верхнем секторах на расстоянии 500 и 1500 мкм. Сводные данные по этим параметрам представлены в таблице 15.

Таблица 15 – ОКТ морфометрические показатели сетчатки и хориоидеи у пациентов с МДК

Сектор	ТС, $M \pm \sigma$, мкм	Мин; макс мкм	Медиана (Q25;Q75) мкм	ТХ, $M \pm \sigma$, мкм	Мин, макс мкм	Медиана (Q25;Q75) мкм
--------	-----------------------------	---------------------	--------------------------	-----------------------------	---------------------	--------------------------

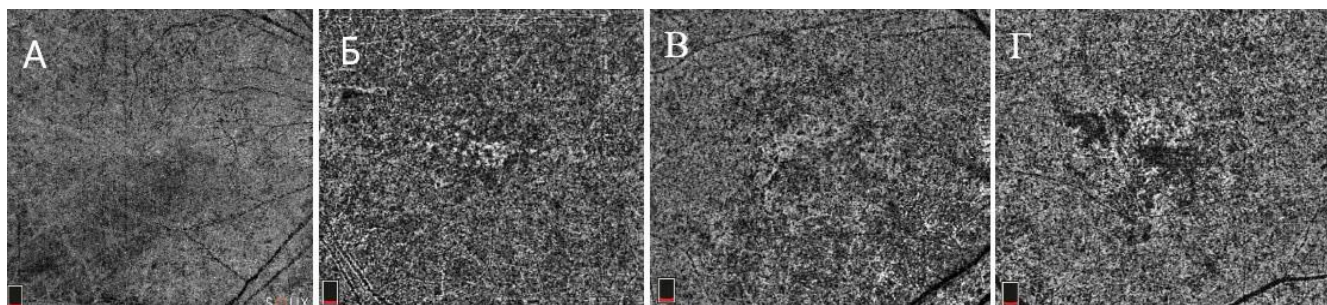
Центр	284,67±68,32	132; 439	281,50 (239,00;327,00)	160,15±88,27	42; 478	136,00 (103,50;192,50)
S 500	302,23±32,26	188; 367	305,50 (286,00;325,00)	170,08±87,82	48; 444	144,00 (112,00;211,00)
S 1500	278,13±28,21	196; 345	274,50 (262,50;295,00)	162,36±82,32	53; 407	137,00 (102,00;199,00)
N 500	306,28±41,94	198; 417	306,50 (288,00;328,00)	146,81±79,63	48; 382	127,00 (90,00;185,00)
N 1500	291,59±32,68	212; 388	291,50 (276,00;306,00)	110,45±66,15	34; 365	92,00 (60,00;139,00)
I 500	306,83±41,58	200; 467	299,00 (281,00;328,00)	153,48±84,69	33; 466	137,00 (94,00;187,00)
I 1500	263,13±26,55	190; 345	262,50 (248,00;281,00)	139,84±71,88	35; 384	122,00 (87,00;187,00)
T 500	299,92±38,74	200; 391	296,00 (281,00;324,00)	155,64±81,28	42; 443	139,00 (104,00;196,00)
T 1500	268,23±34,24	175; 356	270,00 (247,00;285,00)	141,44±71,77	30; 357	129,00 (84,00;175,00)

С учетом установленных данных, представленных в таблице 15, была отмечена сильная вариабельность параметров по всем секторам. Средняя толщина сетчатки в центре составила $284,67 \pm 68,32$ мкм, а хориоидеи $160,15 \pm 88,27$ мкм. Было выполнено сравнение показателей толщины сетчатки и хориоидеи с изученными параметрами, представленными выше, для поиска возможных взаимосвязей. Так, получены слабые отрицательные корреляции между возрастом и толщиной хориоидеи в центре, T 500, N 500, I 500, I 1500. Наблюдалась значимая положительная умеренная взаимосвязь между толщиной хориоидеи в центре и высотой ($R_s=0,59$, $p < 0,05$) и диаметром купола ($R_s=0,54$, $p < 0,05$) МДК.

Также были оценены такие параметры, как равномерность ангиоархитектоники сосудистого слоя, а также прицельно сосуды Галлера с оценкой калибра и степени уплотненности их стенки. У большинства пациентов была выявлена неравномерность ангиоархитектоники сосудистого слоя с расширением сосудов Галлера – 52 глаза (63,4%), уплотнение стенки наблюдалось в 44 глазах (53,7%).

Выполнение ангио-ОКТ позволило в en-face режиме оценить состояние хориокапилляров. У всех пациентов был выявлен дефект капиллярного сосудистого слоя. На основе проведенного анализа была предложена градация дефектов хориокапиллярного слоя по степени выраженности и разделена на 4 группы: 1 – минимальные равномерные дефекты в заднем полюсе между сосудистыми аркадами, 2 – минимальные дефекты в центре в фовеа, 3 – выраженные дефекты в заднем полюсе, 4 – выраженные дефекты преимущественно в фовеа (рисунок 11).

Преобладали пациенты с 1 и 4 типом дефектов хориокапилляров, 42 глаза (50,7%) и 28 глаз (33,8%), соответственно. В таблице 16 представлено процентное соотношение той или иной степени дефекта хориокапилляров в зависимости от степени миопии.



А – минимальные равномерные дефекты в заднем полюсе глаза; Б – минимальные дефекты преимущественно в фовеа; В – выраженные дефекты в заднем полюсе глаза;
Г – выраженные дефекты преимущественно в фовеа.

Рисунок 11 – Градация дефектов хориокапиллярного слоя по степени выраженности у пациентов с МДК на основании ОКТ-А

Таблица 16 – Выраженность дефектов хориокапилляров у пациентов с МДК при различной степени миопии

Выраженность дефектов хориокапилляров, группа	Миопия слабой степени	Миопия средней степени	Миопия высокой степени
1	44,5%	71,5%	44,4%
2	0 %	7,1%	2,2%
3	33,3%	7,1%	11,2%
4	22,2%	14,3%	42,2%

На основании данных, продемонстрированных в таблице 16, установлено, что при миопии слабой и средней степени у пациентов с МДК преобладали минимальные равномерные дефекты хориокапилляров, тогда как при миопии высокой степени были выявлены также пациенты с выраженными дефектами капилляров в центре.

При проведении ультразвукового исследования было выявлено наличие в области макулы проминирующего образования гиперэхогенной плотности без возможности точной дифференцировки слоев образования у всех пациентов, в режиме доплеровского картирования образование было аваскулярно. В-сканирование с применением режима доплера может быть весьма полезным при дифференциальной диагностике пациентов с МДК и новообразованиями хориоидеи.

Таким образом, на основании использования комплексного диагностического подхода были установлены инструментальные характеристики МДК.

Высокоинформативным методом в диагностике МДК явилась структурная ОКТ, выполненная как минимум в двух плоскостях. С учетом различной формы

купола (горизонтальной, вертикальной и овальной) достоверно преобладали пациенты с его горизонтальным строением (51,2%).

На основании данных ОКТ предложено разделение МДК на две формы: классическую и атипичную. Проведенное исследование показало преобладание классической формы купола среди всех пациентов с МДК (72%).

Основными ОКТ-морфометрическими параметрами явились высота и диаметр купола, толщина склеры и хориоретинального комплекса. Высота купола встречалась 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 доходила до очень высоких значений 1060 мкм, в среднем $621,95 \pm 158,53$ мкм. В ходе детального анализа взаимосвязи этих параметров были получены значимые корреляции, свидетельствующие о том, что чем больше диаметр купола, тем больше его высота и толщина склеры, тем меньше МКОЗ и ПЗО и, соответственно, степень миопии. На основании проведенного анализа было предложено выставлять диагноз МДК при высоте купола в фовеа при классической форме более или равной 50 мкм. Средняя толщина сетчатки на основании проведенной ОКТ у пациентов с МДК в центре составила $284,67 \pm 68,32$ мкм, а хориоидеи $160,15 \pm 88,27$ мкм.

На основе проведенного анализа ОКТ-А были выявлены дефекты капиллярного сосудистого слоя и предложена их классификация по степени выраженности (минимальные равномерные дефекты в заднем полюсе, минимальные дефекты в центре в фовеа, выраженные дефекты в заднем полюсе, выраженные дефекты преимущественно в фовеа). Преобладали пациенты с 1 и 4 типом дефектов хориокапилляров, 42 глаза (50,7%) и 28 глаз (33,8%) соответственно.

Ультразвуковое В-сканирование показало наличие проминирующего образования гиперэхогенной плотности у всех пациентов (100%), в режиме доплеровского картирования образование было аваскулярно. Данный метод может быть весьма полезным при дифференциальной диагностике пациентов с МДК и

новообразованиями хориоидеи. Средняя величина ПЗО всех пациентов по данным оптической биометрии составила $27,38 \pm 2,31$ мм.

3.3 Клинические, морфометрические и структурные особенности течения осложненных форм макулярной дегенерации, ассоциированной с куполообразными изменениями заднего полюса глаза и алгоритм ее комплексной диагностики

Как показали результаты, представленные в главе 1, у большинства пациентов МДК выявлялась случайно на ОКТ, не вызвала жалоб, наряду с отсутствием в макулярной зоне изменений транссудативного характера, кроме проминирования слоев, что и представляло собой неосложненный вариант. Вместе с тем, КМ может сочетаться с тракционными изменениями (центральным ретиношизисом, ламеллярными и сквозными макулярными разрывами), а также неоваскулярными (хориоидальной неоваскуляризацией и полиповидной васкулопатией), которые снижают качество зрения пациента, что является поводом для обращения за медицинской помощью. Тем не менее, наиболее частым изменением в области макулы являлась отслойка нейроретинии, которая по своей клинической картине была схожа с центральной серозной хориоретинопатией. Именно этой форме и было посвящено наше исследование. Атрофия пигментного эпителия была выявлена в той или иной степени у всех пациентов с МДК, и не принималась за осложненную форму в данном исследовании.

В соответствии с 3 задачей исследования были проанализированы 46 пациентов (82 глаза) с макулярной дегенерацией, ассоциированной с куполообразными изменениями заднего полюса глаза, 10 из которых имели МДК на 1 глазу (21,7%) и 36 – на обоих глазах (78,3%). Для изучения особенностей течения осложненных форм был проведен анализ в двух группах:

- 1 группа – 27 пациентов, 33 глаза (40,2%) с неосложненным течением МДК. Среди них 6 мужчин и 21 женщина, средний возраст $52,07 \pm 12,40$;
- 2 группа – 38 пациентов, 49 глаз (59,8%) с осложненной ОНЭ формой МДК, 10 мужчин и 28 женщин, средний возраст $52,08 \pm 13,24$ лет.

Из 36 пациентов с двухсторонней формой МДК 6 (16,7%) имели неосложненное течение на обоих глазах, 19 (52,8%) – осложненную форму на одном глазу, 11 (30,6%) – осложненную МДК на обоих глазах.

Был проведен анализ и сопоставление 64 параметров в двух группах для поиска значимых предикторов и их корреляций осложненной формы МДК.

Как показали результаты исследования, МКОЗ у пациентов с осложненной формой была ниже, различие было статистически значимым ($p=0,006$), данные представлены в таблице 17.

Таблица 17 – Сравнительный анализ МКОЗ у пациентов с различными формами МДК

Форма МДК	Среднее ($M \pm \sigma$)	Минимум	Максимум	Медиана (Q25;Q75)
Неосложненная	$0,62 \pm 0,31$	0,01	1,0	0,60 (0,40;0,95)
Осложненная	$0,43 \pm 0,27$	0,03	0,95	0,40 (0,20;0,60)

Как следует из результатов, представленных в таблице 17, обращает на себя внимание значительный разброс по остроте зрения в обеих группах от максимально низких до 1,0.

Среди пациентов с осложненной МДК с миопией слабой степени были диагностированы 8 глаз (16,3%), средней – 11 глаз (22,5%) и высокой степени – 30 глаз (61,2%). Анализ данных степени ПЗО в рамках смешанной модели в двух группах демонстрировал статистически не значимое различие по этому показателю, данные представлены в таблице 18.

Таблица 18 – Сравнительный анализ ПЗО у пациентов с различными формами МДК

Форма МДК	Среднее (M±σ), мм	Минимум, мм	Максимум, мм	Медиана (Q25; Q75), мм
Неосложненная	28,00±2,64	23,45	34,15	27,91 (26,00;28,99)
Осложненная	26,94±1,96	22,58	31,34	27,13 (25,36;28,24)

Как показывают результаты, представленные в таблице 18, среди пациентов с осложненной ОНЭ формой МДК выявлялись пациенты с ПЗО более 26,51 мм, что подтверждает превалирование пациентов с миопией высокой степени.

Среди пациентов 2 группы на основании данных выполненного ОКТ исследования преобладали пациенты с классической формой МДК, 36 глаз (73,5%). Среди них была проведена оценка морфометрических параметров куполообразной макулы таких как высота и диаметр купола, толщина склеры в зоне максимальной проминенции купола. Результаты сравнены с пациентами 1 группы и приведены в таблице 19.

Основываясь на данных таблицы 19 отмечено, что подгруппы значительно различались по всем трем параметрам ($p < 0,05$). При осложненной ОНЭ форме МДК наблюдались достоверно большие высота и диаметр купола, а также толщина склеры по сравнению с неосложненной формой.

Таблица 19 – Сравнительный анализ ОКТ морфометрических показателей у пациентов с различными формами МДК

Показатель	Форма МДК	Среднее (M±σ)	Минимум	Максимум	Медиана (Q25; Q75)
Высота купола, мкм	1	274,58±160,79	92,00	662,00	227,00 (127,00;377,00)
	2	403,55±235,35	116,00	1160,00	359,00 (219,00;573,00)

Диаметр купола, мм	1	4,70±1,31	2,97	8,20	4,41 (3,77;5,51)
	2	5,13±1,34	3,37	8,11	4,76 (4,03;6,25)
Толщина склеры, мкм	1	557,07±133,85	350,00	887,00	557,00 (466,00;645,00)
	2	638,48±180,78	377,00	1050,00	646,00 (556,00;736,00)
Примечание – 1 – неосложненная форма МДК; 2 – осложненная ОНЭ форма МДК.					

При проведении ОКТ сетчатки были выявлены морфоструктурные изменения у пациентов с осложненной ОНЭ формой МДК. Были оценены такие параметры как наличие или отсутствие кист в нейроэпителии, отслойка пигментного эпителия, эрозии и удлинение наружных сегментов фоторецепторов, наличие дегриза, гиперрефлективных точек. Результат представлен в таблице 20.

Таблица 20 – Анализ ОКТ морфоструктурных изменений у пациентов с осложненной ОНЭ формой МДК

Форма МДК	Кисты в НЭ	Отслойка ПЭ	Эрозии нсф	Удлинение нсф	Дегрис	Гиперрефлективные точки
оМДК, %	11,11	77,78	85,37	90,24	58,54	64,44

Как следует из результатов таблицы 20 были выявлены и проанализированы наиболее часто встречаемые морфоструктурные изменения ретинохориоидального комплекса, они достоверно значимо встречались только при наличии осложненной ОНЭ формы МДК. Дегрис представлял собой гиперэхогенные депозиты вдоль наружных сегментов фоторецепторов или линии ПЭ, встречался у 58,54% пациентов с оМДК. По задней поверхности ОНЭ в субретинальное пространство фиксировались удлиненные наружные сегменты фоторецепторов, локальные места их отсутствия расценивались как эрозии. Этот параметр наблюдался у большинства

пациентов, эрозии и удлинение наружных сегментов фоторецепторов встречались в 85,37% и 90,24%, соответственно. Гиперрефлективные точки представляли собой субретинальные депозиты, были изолированно расположены в слоях НЭ, встречались в 64,44%. Кистозная дегенерация нейроэпителлия встречалась в 11,11% случаев (рисунок 9).

Средняя высота ОНЭ составила $171,18 \pm 55,95$ мкм. Измерение высоты ОНЭ проводили от наружной границы отслоенного НЭ до внутренней границы РПЭ.

Был проведен сравнительный анализ формы купола МДК среди пациентов обеих групп, данные представлены в таблице 21.

Таблица 21 – форма купола у пациентов с разными формами МДК

Форма МДК	Тип купола		
	вертикальный	горизонтальный	овальный
нМДК, %	24,00	68,00	8,00
оМДК, %	23,08	64,10	12,82

Сравнительный анализ, представленный в таблице 21, показал преобладание горизонтального типа строения купола в обеих подгруппах, различия были статистически не значимы ($p=0,833$).

Всем пациентам проводилась оценка толщины сетчатки и хориоидеи по всем квадрантам в фовеа, назальном, темпоральном, нижнем и верхнем секторах на расстоянии 500 и 1500 мкм. Сводные данные по этим параметрам представлены в таблице 22.

Таблица 22 – сводный анализ толщины сетчатки и хориоидеи у пациентов с различными формами МДК

Сектор, МКМ	Форма МДК	ТС, М±σ, МКМ	Мин; макс, МКМ	ρ	ТХ, М±σ, МКМ	Мин, макс, МКМ	ρ
Центр	1	249,42±58,93	132; 371	0,001	145,81±86,91	42; 362	0,020
	2	310,51±63,47	174; 439		171,16±88,74	57; 478	
S 500	1	294,21±36,21	188; 340	0,184	157,18±96,71	48; 444	0,049
	2	308,11±27,99	229; 367		180,21±79,89	74; 416	
S 1500	1	276,85±30,90	196; 345	0,794	156,55±93,75	53; 407	0,110
	2	279,07±26,38	212; 340		166,93±72,95	53; 377	
N 500	1	290,79±43,35	198; 410	0,001	141,52±84,17	52; 382	0,511
	2	317,64±37,42	207; 417		150,98±76,64	48; 365	
N 1500	1	288,36±33,64	218; 388	0,186	116,09±76,94	34; 365	0,078
	2	293,96±32,14	212; 364		106,02±56,85	38; 303	

Продолжение таблицы 22

Сектор, мкм	Форма МДК	ТС, М±σ, мкм	Мин; макс, мкм	р	ТХ, М±σ, мкм	Мин, макс, мкм	р
I 500	1	296,82±32,19	219; 390	0,200	145,39±95,76	33; 466	0,430
	2	314,18±46,29	200; 467		159,83±75,46	50; 404	
I 1500	1	260,03±24,13	206; 304	0,976	128,27±72,11	35; 350	0,459
	2	265,40±28,25	190; 345		148,93±71,23	55; 384	
Т 500	1	286,76±33,67	200; 364	0,036	140,52±78,72	42; 328	0,010
	2	309,58±39,70	239; 391		167,52±82,21	62; 443	
Т 1500	1	260,61±28,42	175; 310	0,115	129,30±76,39	30; 295	0,005
	2	273,82±37,27	176; 356		150,98±67,31	60; 357	
Примечание – 1 – неосложненная форма МДК; 2 – осложненная ОНЭ форма МДК.							

На основании данных, продемонстрированных в таблице 22, обнаружены значимые различия между показателями толщины сетчатки в обеих группах в центральной зоне, а также в назальном и темпоральном секторах на расстоянии 500 мкм ($p < 0,05$), во всех указанных секторах сетчатка была достоверно толще.

Хориоидея была достоверно толще у пациентов 2 группы в центральном секторе, а также в верхнем на расстоянии 500 мкм и темпоральном на расстоянии 500 и 1500 мкм ($p < 0,05$). Несмотря на это, стоит обратить внимание на выраженный разброс параметра в обеих подгруппах, от 42 до 478 мкм, что не позволяет однозначно составить портрет пациента с МДК. При осложненной форме встречались пациенты с очень тонкой хориоидеей, тогда как при неосложненной значения толщины хориоидеи доходили до почти 400 мкм.

На основании данных структурной ОКТ проведен анализ равномерности сосудистого слоя, с оценкой непосредственно сосудов Галлера. Их расширение определяли при увеличении сосудистых просветов более 200 мкм в диаметре, уплотненность сосудистой стенки подтверждалась при визуализации контура сосуда на всем протяжении с утолщенным гиперрефлективным контуром. Результаты представлены в таблице 23.

Таблица 23 – Анализ сосудов хориоидеи у пациентов с МДК на основании структурной ОКТ высокого разрешения

Изменения хориоидеи	Равномерность строения ангиоархитектоники сосудистого слоя		Расширенные сосуды Галлера		Уплотнение стенок сосудов Галлера	
	нМДК	оМДК	нМДК	оМДК	нМДК	оМДК
Нет, %	45,45	73,33	42,42	33,33	45,45	46,67
Да, %	54,55	26,67	57,57	66,67	54,55	53,33
p – точный критерий Фишера	0,018		0,480		1,0	

Как следует из результатов, представленных в таблице 23, неравномерность ангиоархитектоники сосудистого слоя встречалась в 73,33% случаев при оМДК и в

45,45% случаев при неосложненной, различия были статистически значимы ($p=0,018$). При расширении крупных сосудов хориоидеи у большинства пациентов было отмечено сдавление сосудов хориокапиллярного слоя. Расширение хориоидальных сосудов слоя Галлера и уплотнение их стенок оказалось статистически не значимо ($p>0,05$), однако стоит отметить достаточно высокую частоту встречаемости данных признаков у пациентов обеих групп, даже при неосложненной форме, у более чем половины пациентов (рисунок 9).

Были обнаружены значимые прямые взаимосвязи показателя толщины хориоидеи в центре с кистозными изменениями НЭ ($p=0,017$, критерий Манна-Уитни), с равномерностью сосудистого слоя ($p=0,00012$), расширенными сосудами Галлера ($p=0,00254$) и гиперрефлективными точками ($p=0,0036$).

Далее проводился анализ ОКТ-А. По ее результатам определяли наличие или отсутствие хориоидальной неоваскуляризации в слое хориокапилляров в режиме En-face. Во всех случаях выявленная неоваскуляризация располагалась под ПЭ и представляла собой ХНВ I типа. Активность ХНВ определяли по результатам ФАГ и ИАГ по просачиванию красителей в поздние фазы исследований, а также по визуализации сосудов по ИАГ. Всего было выявлено 11 случаев ХНВ, 9 – у пациентов оМДК. Не обнаружено значимой взаимосвязи между наличием ХНВ и осложненной формой МДК.

При анализе хориокапилляров у всех пациентов в той или иной мере были выявлены дефекты слоя. Оценка проводилась в соответствии с установленными параметрами, описанными в главе 3.2 – минимальные дефекты в центре или по всей площади скана и выраженные дефекты в центре или на всем скане (рисунок 11). Результаты по группам представлены в таблице 24.

Таблица 24 – Дефекты хориокапилляров у пациентов с различными формами МДК на основании ОКТ-А

Форма МДК	1	2	3	4
-----------	---	---	---	---

нМДК, %	75,00	0	7,14	17,86
оМДК, %	34,88	4,65	16,28	44,19
Примечание – 1 – минимальные равномерные дефекты; 2 – минимальные дефекты в центре; 3 – крупные равномерные дефекты; 4 – крупные дефекты в центре.				

На основании данных таблицы 24 установлено, что минимальные равномерные дефекты хориокапиллярного слоя наблюдались при обеих формах МДК, а при оМДК также и крупные дефекты в центре. Между оМДК и описываемым показателем обнаружена значимая взаимосвязь ($p=0,0066$, точный критерий Фишера).

Для оценки состояния пигментного эпителия, а также наличия экссудативного компонента был проведен сравнительный анализ аутофлюоресценции. Возможность визуализации ОНЭ на АФ обусловлена вероятно диффузной ретинальной пигментной эпителиопатией вследствие длительно существовавшего скопления субретинальной жидкости, представляла собой округлый участок гиперфлюоресценции, повторяющий ОНЭ на ОКТ и ФАГ, и возможные продолговатые нисходящие «треки» – участки снижения аутофлюоресценции, берущие начало от диска зрительного нерва и макулы, названные «гравитационными дорожками». В 17 случаях (34,7%) было диагностировано наличие ОНЭ на АФ среди пациентов 2 подгруппы.

На основании проведенного анализа была предложена градация степени атрофических изменений ПЭ по отношению к размеру ДЗН по АФ. Минимальная степень АПЭ отмечалась при ее площади менее 1/3 ДЗН, умеренная – при площади АПЭ менее 2/3 ДЗН и выраженная – при АПЭ более или равной 2/3 ДЗН. В подгруппе с неосложненной формой МДК в основном наблюдались пациенты с умеренной степенью АПЭ (66,67%), тогда как при оМДК наряду с умеренной степенью (37,5%), диагностировалась и выраженная (43,75%). Между оМДК и АФ АПЭ обнаружена значимая взаимосвязь ($p=0,018$, точный критерий Фишера).

Яркие гиперфлюоресцентные точки были выявлены у 5,56% в первой подгруппе и у 37,5% – во второй. Их локализация у некоторых пациентов совпадала с точкой просачивания жидкости на ФАГ.

Обнаружена значимая взаимосвязь между степенью атрофических изменений и визуализацией ОНЭ ($p=0,020$, критерий Манна-Уитни), а также с гиперфлюоресцентными точками ($p=0,003$).

Для выявления особенностей рельефа заднего полюса, комплексной и дифференциальной диагностики выполнялось ультразвуковое исследование с использованием режима дуплексной доплерографии с применением цветового доплеровского картирования. Оценивали наличие или отсутствие кровотока в куполообразном проминировании заднего полюса глаза в полость стекловидного тела. Во всех исследованных случаях (32 глаза) при любой форме МДК было зафиксировано куполообразное проминирование заднего полюса в области макулы с отсутствием кровотока в режиме доплера. В сложных диагностических случаях, на этапе набора пациентов в основную группу, этот метод наряду с некоторыми другими исследованиями помогал провести дифференциальную диагностику с новообразованиями хориоидеи.

Для оценки степени и характера просачивания жидкости при оМДК, выявления признаков неоваскуляризации, а в дальнейшем и мониторинга лечения проводили флюоресцентную и/или индоцианин-зеленую ангиографии. ФАГ была выполнена в 45 случаях из 49 с оМДК. В 26 случаях (57,8%) было зафиксировано просачивание красителя. В 4 случаях (8,9%) отмечено наличие гравитационной дорожки или «трека», что обусловлено длительно существующей ОНЭ и стеканием жидкости вниз под действием сил тяжести. Точки просачивания, типичные для ЦСХ, «фара» или «дым из трубы» отмечены в 14 случаях (31,1%). В 10 глазах (38,4%) из 26 с наличием просачивания красителя фиксировалось просачивание из одного источника, в 8 случаях (30,8%) 2-3 фокальных точки просачивания и также в 8 (30,8%) выявлено диффузное просачивание красителя. В позднюю фазу на 30 минуте была оценена степень накопления красителя, в 17 случаях происходило

накопление (65,4%), в 9 же – затухание (34,6%), что свидетельствовало о наличии атрофии ПЭ. На 6 глазах (23,1%) отмечалась визуализация ОНЭ, совпадающая по форме ОНЭ при биомикроскопии и ОКТ.

ИАГ выполнена в 37 случаях из 49 пациентов с оМДК. Из них у 17 (45,9%) было выявлено просачивание красителя. В 7 случаях (41,2%) имело место диффузное накопление красителя, а в 10 (58,8%) – в виде фокальной горячей растекающейся точки.

При проведении сравнительного анализа критериев ФАГ, ИАГ и АФ было выявлено, что у всех пациентов с просачиванием на ИАГ было просачивание и на ФАГ, тогда как при отсутствии просачивания на ИАГ в 4 случаях было выявлено просачивание на ФАГ. Группы с просачиванием и без просачивания на ИАГ значимо различались по таким показателям как наличие АПЭ на АФ ($p=0,038$, критерий Манна-Уитни), визуализация ОНЭ на АФ ($p=0,003$, точный критерий Фишера) и по всем показателям, изученным по ФАГ. Среди всех пациентов с умеренной степенью АПЭ по АФ в половине случаев диагностировалось накопление красителя по ФАГ с затуханием, а в случае выраженной степени подобное явление было в 2/3 случаев. Важно отметить, что среди всех пациентов с оМДК, кому была выполнена ФАГ, у 19 (42,2%), почти в половине случаев, не было выявлено никакого просачивания красителя, причина наличия ОНЭ не была выявлена, что специфично именно для МДК и крайне редко встречается при ЦСХ. При выполнении же ИАГ подобная ситуация была даже в больше половины случаев – у 20 глаз (54,1%). Описанное выше может отчасти подтверждать склерокомпрессионную теорию, как причину развития ОНЭ.

Заключительным методом исследования, особенно в сложных дифференциально-диагностических случаях (при недостаточной прозрачности оптических сред, при пахихориоидальных состояниях на фоне КМ), явилась магнитно-резонансная томография орбит. Исследование выполнялось с контрастом. Обследованы 15 пациентов, 30 глаз. Оценивались изменения заднего полюса глаза, а также степень и характер накопления вводимого контрастного

препарата. Были измерены величина передне-задней оси глаза – перпендикуляр от центра роговицы, расстояние от центра роговицы до максимально удаленной точки заднего полюса глаза и до купола, сопоставлены с данными передне-задней оси глаза, измеренной с помощью оптической биометрии. Результаты исследования представлены в таблице 25.

Таблица 25 – Морфометрические МРТ характеристики куполообразной макулы

Форма МДК	1	2	3	4
нМДК, мм	26,50±2,59	27,14±2,64	25,38±1,80	28,0±2,64
оМДК, мм	26,02±2,04	26,54±1,91	25,34±1,80	26,94±1,96
Примечание – 1 – перпендикуляр от центра роговицы; 2 – расстояние от центра роговицы до максимально удаленной части глазного яблока; 3 – расстояние от центра роговицы до купола; 4 – ПЗО по а-сканированию.				

Как свидетельствуют данные таблицы 25, не было значимых различий у пациентов двух подгрупп по всем указанным выше показателям ($p > 0,05$, критерий Манна-Уитни). Между всеми тремя параметрами была получена положительная сильная значимая корреляция ($p < 0,05$). У пациентов с МДК на МРТ хорошо была видна асимметрия глазных яблок, особенности рельефа, стафиломы и наличие куполообразного выпячивания заднего полюса глаза. Полученные данные МРТ являлись важным дифференциально-диагностическим критерием в окончательной постановке диагноза. Кроме того, магнитно-резонансная томография позволяла наиболее достоверно определить величину переднезадней оси глаза и составить представление о его истинных размерах. При измерении ПЗО ультразвуковым методом в режиме а-сканирования при МДК полученные данные могут быть весьма относительно из-за сильно измененного заднего полюса глаза, так как измерение данным способом происходит по оптической оси, эхо-сигнал отражается от куполообразно приподнятого заднего полюса, а полученный

результат не является максимальной длиной глаза. Измерение на томограммах можно провести от оптического центра роговицы до максимально удаленной части заднего полюса, а также по оптической оси с учетом склерального купола, что, на наш взгляд, является более достоверным методом измерения переднезадней оси глаза у пациентов с описываемой анатомической особенностью, и может быть важным, например, при расчете интраокулярной линзы у пациентов с катарактой.

Полученные данные позволили разработать оптимальный алгоритм диагностики МДК. Наиболее информативным методом предлагается считать оптическую когерентную томографию, проведенную на приборе высокого разрешения в режиме Cross, при условии оптимальной визуализации хориоидеи и склеры. При выявлении проминирования линии пигментного эпителия в полость стекловидного тела за счет утолщения склеральных слоев, проведении, по возможности, касательной к ней с измерением перпендикуляра к фовеа и полученной высоте купола более или равно 50 мкм, считать найденную анатомическую особенность куполообразной макулой. При симметрии слоев относительно фовеолы считать форму КМ классической. В случае выявления сомнений на данном этапе, при плохой визуализации из-за оптических сред пользоваться алгоритмом комплексной диагностики, а именно проведением ультразвукового исследования в режиме доплеровского картирования, и/или ФАГ, ИАГ и, при необходимости, магнитно-резонансной томографией орбит. В случае полного прилегания всех слоев сетчатки считать форму МДК неосложненной, а при выявлении ОНЭ у оМДК, дополнить алгоритм проведением ОКТ-А и/или АФ и/или ФАГ или ИАГ для выявления причин наличия жидкости и планирования лечения. В случае выявления проминирующего образования в заднем полюсе с наличием кровотока при проведении доплеровского картирования, патологических сосудов при проведении ФАГ или ИАГ и накоплении контраста в области образования на МРТ направить пациента к офтальмоонкологу [8, 16, 19, 22]. Схема описанного алгоритма представлена на рисунке 12.

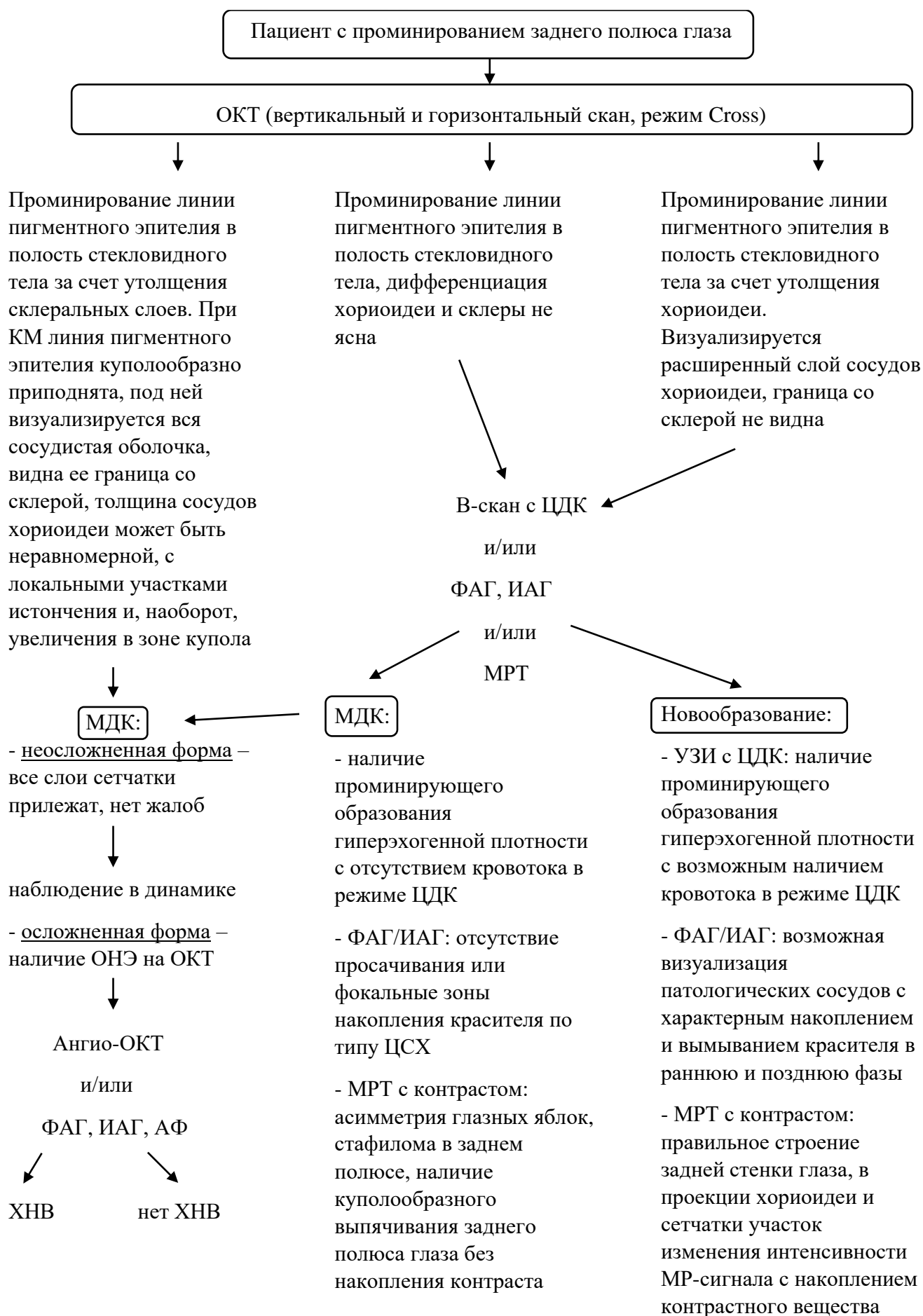


Рисунок 12 – Алгоритм комплексной диагностики МДК

Таким образом, проведенный анализ с использованием комплексного диагностического подхода позволил выявить особенности клинического течения осложненных форм МДК, а также определить их информативные морфоструктурные и морфометрические параметры.

Из 82 проанализированных глаз с МДК, осложненная форма встречалась в 59,8% случаев. Сравнительный анализ исследуемых подгрупп показал, что при осложненной ОНЭ форме МДК МКОЗ была достоверно ниже, превалировали пациенты с миопией высокой степени (61,2%), преобладала классическая форма с горизонтальным типом строения купола.

Анализируемые подгруппы значительно различались по трем основным морфометрическим параметрам, диагностируемым на ОКТ, при оМДК наблюдались достоверно большие высота и диаметр купола, а также толщина склеры. Сетчатка была достоверно толще в центральной зоне, а также в назальном и темпоральном секторах на расстоянии 500 мкм. Хориоида также 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.

Морфоструктурными особенностями оМДК достоверно значимо являлось наличие эрозий и удлинений наружных сегментов фоторецепторов, а также дебриса под отслоенным нейрорепителием. Наиболее часто встречалось неравномерное строение ангиоархитектоники сосудистого слоя (73,3%). На основе анализа ОКТ-А при оМДК достоверно чаще обнаруживались крупные дефекты хориокапиллярного слоя в центре.

Аутофлюоресценция позволила визуализировать наличие ОНЭ среди пациентов с осложненной формой в 17 случаях (34,7%). Была предложена классификация степени атрофических изменений ПЭ по отношению к размеру ДЗН

по АФ. При оМДК наряду с умеренной степенью (37,5%), достоверно чаще диагностировалась и выраженная (43,75%) степень АПЭ.

В ходе детального анализа инвазивной ангиографии было выявлено просачивание жидкости на ФАГ в 26 случаях (57,8%) и в 17 (45,9%) на ИАГ. Важно отметить наличие пациентов с осложненной формой МДК без какого-либо просачивания красителя на обоих методах исследований, что может отчасти подтверждать склерокомпрессионную теорию, как причину развития ОНЭ.

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.

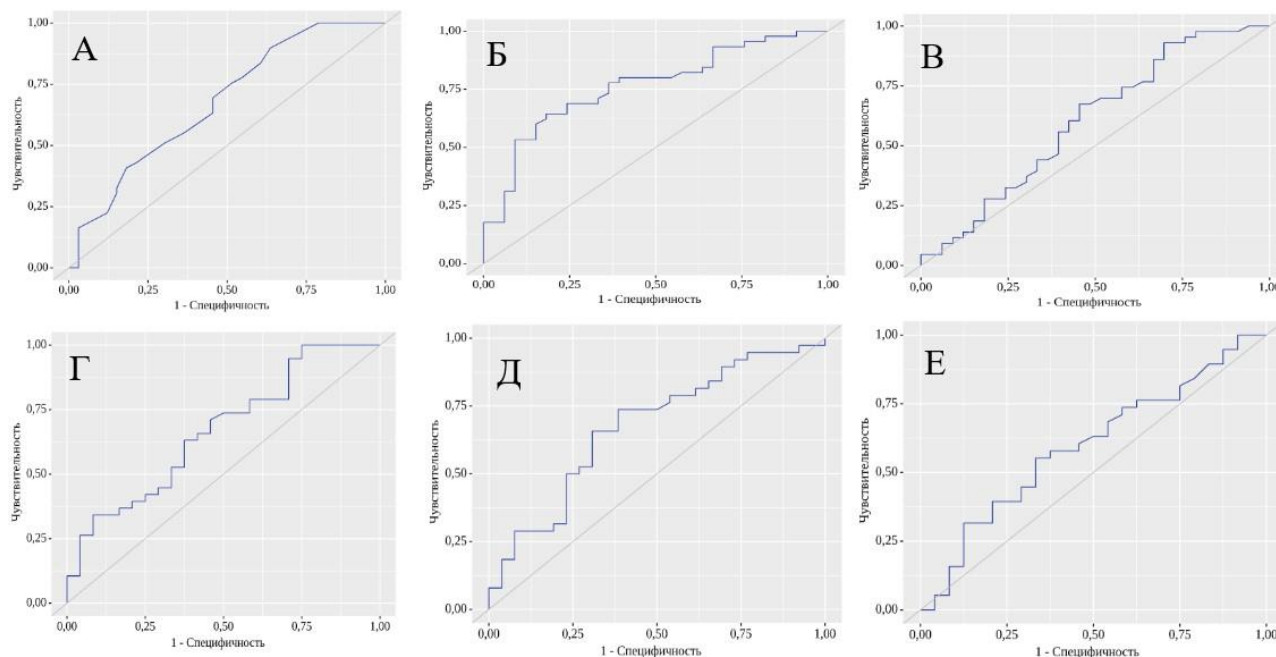
Основываясь на полученных данных, был разработан алгоритм комплексной диагностики МДК. Определен наиболее информативный метод диагностики, и обозначены показания для дополнительных методов исследований, в том числе в контексте дифференциально-диагностического поиска.

Полученные данные явились основой для проведения анализа по выявлению предикторов развития осложненной формы МДК и разработки математической модели ее выявления.

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

По результатам анализа, проведенного в главе 3.3, был определен наиболее значимый метод в диагностике МДК по числу полученных информативных предикторов, им явилась оптическая когерентная томография. Выявлены следующие информативные предикторы развития осложненной формы

МДК: МКОЗ, толщина сетчатки и хориоидеи, неравномерность ангиоархитектоники сосудистого слоя, дефекты хориокапилляров, диаметр и высота купола, толщина склеры. ROC-анализ по указанным выше параметрам представлен на рисунке 13.



А – МКОЗ; Б – толщина сетчатки; В – толщина хориоидеи;
Г – высота купола; Д – толщина склеры; Е – диаметр купола.

Рисунок 13 – Данные ROC-анализа параметров, рассматриваемых в качестве прогностических критериев оМДК

Как видно из рисунка 13 по параметру МКОЗ площадь под ROC-кривой составила $0,676 \pm 0,062$ с 95% ДИ: 0,555-0,797, $p=0,007$. При анализе толщины сетчатки площадь под ROC-кривой определена на уровне $0,762 \pm 0,053$ с 95% ДИ: 0,657-0,867, $p < 0,001$. В случае с толщиной хориоидеи площадь под ROC-кривой составила $0,603 \pm 0,065$ с 95% ДИ: 0,475-0,730, $p=0,054$. При оценке высоты купола МДК площадь под ROC-кривой составила $0,667 \pm 0,069$ с 95% ДИ: 0,532-0,802, $p=0,028$. Диаметр купола показал площадь под ROC-кривой – $0,596 \pm 0,073$ с 95% ДИ: 0,453-0,739, $p=0,052$. При анализе толщины склеры площадь под ROC-кривой была $0,675 \pm 0,067$ с 95% ДИ: 0,543-0,806, $p=0,018$.

Для прогнозирования выявления осложненной формы МДК был использован метод бинарной логистической регрессии. С этой целью был проведен пошаговый регрессионный анализ с принудительным включением полученных значимых предикторов. На первом этапе осуществлялся поиск наиболее информативного предиктора, который в большинстве случаев позволяет однозначно разделить пациентов на оМДК и нМДК. Таким параметром явилась толщина сетчатки. Далее в анализе пошагово использовались полученные в главе 3.3 предполагаемые информативные предикторы для выявления оптимальной модели диагностики оМДК.

Учитывая отсутствие периода наблюдения за пациентами основной группы, возможно было проведение лишь теоретического анализа выявления осложненной формы МДК. Эта информация была необходима для ответа на вопрос, можно ли в принципе прогнозировать наступление осложненной формы, если да, то каковы значимые предикторы ее развития. В будущем полученные данные могут помочь при разработке приборов и программного обеспечения к ним, позволяющих устанавливать диагноз с помощью искусственного интеллекта, а также для дальнейших исследований осложненных форм МДК в динамике.

Вероятность выявления оМДК пациента вычислялась по формуле:

$$P = \frac{1}{1 + e^{-z}}, \quad (1)$$

где P – вероятность оМДК пациента;

e – основание натурального логарифма;

z – логит.

Для нахождения логита решалось уравнение регрессии по формуле:

$$Z = b_0 + b_1X_1 + b_2X_2 + \dots + b_xX_n, \quad (2)$$

где b_0 – константа;

b_1, b_2, b_x – коэффициент регрессии;

X_1, X_2, X_3 – значение независимых переменных (предиктор).

Было получено две модели, вторая модель являлась дополнением первой и включала в себя расширенный спектр предикторов. Прогностическую оценку модели логистической регрессии проводили при помощи ROC-анализа, определяли оптимальную точку отсечения и вычисляли чувствительность и специфичность для полученной модели.

Описание модели № 1

В исследовании использовались данные 56 глаз пациентов с макулярной дегенерацией, ассоциированной с куполообразными изменениями заднего полюса глаза, из них осложненная форма наступила у 36 (64,3%)

В качестве предикторов рассматривались следующие показатели: максимально скорректированная острота зрения, высота и диаметр купола, толщина сетчатки и хориоидеи в фовеа, равномерность ангиоархитектоники сосудистого слоя.

Для оценки вероятности существования оМДК каждого пациента на основании предикторов, использовался метод бинарной логистической регрессии. С этой целью был проведен пошаговый регрессионный анализ (метод – прямой, условный), который завершился на 3 шаге.

ХИ-квадрат для предикторов равен 38,189 при 3 степенях свободы, $p < 0,0001$, что означает, что по крайней мере хотя бы один из предикторов связан с наступлением оМДК. Коэффициент детерминации Нэйджелкерка $R^2 = 67,9\%$. Таблица 26, приведенная ниже, представляет информацию о каждой переменной в модели.

Таблица 26 – Результат исследования взаимосвязи между наличием оМДК и предикторами

Переменные в уравнении	Оценка параметра В	Стд. Ошибка	ХИ-квадрат	Достигнутый уровень значимости	Отношение	е	95% Дов. интервал для EXP(B)
------------------------	--------------------	-------------	------------	--------------------------------	-----------	---	------------------------------

							нижняя	верхняя
Шаг 3	МКОЗ	-6,996	2,290	9,329	0,002	0,001	0,000	0,082
	ТС	0,046	0,015	9,614	0,002	1,047	1,017	1,078
	АСХ	3,302	1,195	7,634	0,006	27,155	2,610	282,477
	Константа	-10,074	3,812	6,984	0,008	0,000	–	–

Как видно из таблицы 26, что каждый из предикторов: **МКОЗ** ($p=0,002$), **ТС** ($p=0,002$), **АСХ** ($p=0,006$) независимо связан с оМДК. Например, отношение шансов 1,047 для **ТС** означает, что риск наступления оМДК увеличивается на 4,7% при увеличении **ТС** на 1.

Была получена формула для вычисления вероятности наличия оМДК ($V_{\text{оМДК}}$):

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

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).

После введения данных пациента и решения уравнения возможно определение вероятности наличия оМДК у пациента. Таким образом, с помощью метода бинарной логистической регрессии была получена математическая модель для оценки вероятности существования оМДК у пациента. Данная модель при пороге классификации $p=0,5$ имеет точность – 89,3%, чувствительность – 94,4%, специфичность – 80,0%.

Результат формулы – это вероятность, «порог отсечения» равен 0,5, т.е. если полученный результат более 0,5, то форма МДК осложненная.

Для исследования прогностической ценности полученной модели был проведен ROC-анализ (receiver operating characteristic). Итоговые данные ROC-анализа представлены в таблице 27. ROC-кривая модели представлена на

рисунке 14. Качество распознавания модели оценивалось по площади под характеристической кривой, при значениях от 0,8 до 0,9 качество модели определяется как «очень хорошее» [25]. Для полученной модели площадь под характеристической кривой была больше 0,8, что говорит о «очень хорошем» качестве математической модели, таблица 27.

Таблица 27 – Итоговые данные ROC-анализа

Чувствительность, %	Специфичность, %	Площадь под кривой, у.е.	Асимптотический 95% доверительный интервал	Оптимальный порог классификации, р
89,3	80,0	0,869	(0,784;0,955)	0,5

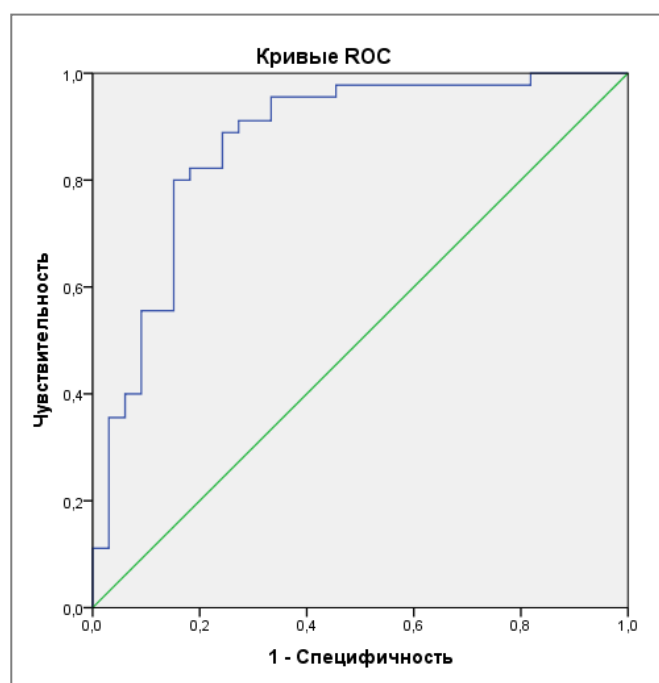


Рисунок 14 – ROC-кривая для модели № 1

На основании всех данных таблицы 27 и рисунка 14 возможен вывод о достаточной достоверности полученной модели №1 и возможности ее применения для прогнозирования выявления оМДК.

Клинический пример 1

Пациенту К. в возрасте 54 лет было принято решение оценить вероятность наличия осложненной формы с помощью полученной модели. В ходе проведения офтальмологической диагностики получены следующие данные: максимально скорректированная острота зрения – 0,55, толщина сетчатки в центре – 285 мкм, нарушение ангиоархитектоники сосудистого слоя – 1.

С использованием полученных данных был произведен расчет:

$$V_{\text{оМДК}} = 1 / (1 + 2,72 - (-10,074 - 6,996 \times 0,55 + 0,046 \times 285 + 3,302 \times 1))$$

$V_{\text{оМДК}}=0,923$. Таким образом, согласно заявляемому способу, вероятность наличия осложненной формы определена как высокая.

Клинический пример 2

Пациенту Н. в возрасте 62 лет было выполнено офтальмологическое обследование со следующими результатами: максимально скорректированная острота зрения – 0,45, толщина сетчатки в центре – 182 мкм, нарушение ангиоархитектоники сосудистого слоя – 1.

С использованием полученных данных был произведен расчет:

$$V_{\text{оМДК}} = 1 / (1 + 2,72 - (-10,074 - 6,996 \times 0,45 + 0,046 \times 182 + 3,302 \times 1))$$

$V_{\text{оМДК}}=0,360$. Таким образом, согласно заявляемому способу, вероятность наличия осложненной формы определена как низкая.

Была произведена попытка улучшения качества полученной модели.

Описание модели № 2

В исследовании использовались данные 62 глаз пациентов с макулярной дегенерацией, ассоциированной с куполообразными изменениями заднего полюса глаза, из них осложненная форма наступила у 38 (61,3%).

В качестве предикторов рассматривались следующие показатели: максимально корригированная острота зрения, толщина сетчатки и хориоидеи в центре, высота и диаметр купола, равномерность ангиоархитектоники сосудистого слоя, выраженность дефектов хориокапиллярного слоя при оценке в режиме en-face ОКТ-ангиографии.

Для оценки вероятности существования оМДК каждого пациента на основании предикторов, использовался метод бинарной логистической регрессии. С этой целью был проведен регрессионный анализ (метод – включение).

ХИ-квадрат для предикторов равен 37,989 при 5 степенях свободы, $p < 0,0001$, что означает, что по крайней мере хотя бы один из предикторов связан с наступлением оМДК. Коэффициент детерминации Нэйджелкерка $R^2 = 61,1\%$. Таблица 28, приведенная ниже, представляет информацию о каждой переменной в модели.

Таблица 28 – Результат исследования взаимосвязи между оМДК и предикторами

Переменные в уравнении	Оценка параметра В	Стд. Ошибка	ХИ-квадрат Вальда	Достигнутый уровень значимости, р	Отношение шансов Exp(B)	95% Дов. интервал для EXP(B)		
						нижняя	верхняя	
Шаг 1	МКОЗ	-5,055	1,782	8,048	0,005	0,006	0,000	0,210
	ТС	0,023	0,007	10,982	0,001	1,023	1,010	1,038
	АСХ	1,387	0,762	3,308	0,069	4,002	0,898	17,832
	ВК	0,008	0,004	4,206	0,040	1,008	1,000	1,016
	ДК	-1,344	0,525	6,555	0,010	0,261	0,093	0,730

Как видно из таблицы 28, каждый из предикторов: **МКОЗ** ($p=0,005$), **ТС** ($p=0,001$), **ВК** ($p=0,040$), **ДК** ($p=0,010$) независимо связан с оМДК. Например, отношение шансов 1,008 для **ВК** означает, что риск наступления оМДК увеличивается на 0,8% при увеличении **ВК** на 1.

Была получена формула для вычисления вероятности наличия оМДК ($V_{\text{оМДК}}$):

$$V_{\text{оМДК}} = 1 / (1 + 2,72^{-(-5,055 \times \text{МКОЗ} + 0,023 \times \text{ТС} + 1,387 \times \text{АСХ} + 0,008 \times \text{ВК} - 1,344 \times \text{ДК})}), \quad (4)$$

где **МКОЗ** – это максимально корригированная 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.

После введения данных пациента и решения уравнения возможно определение вероятности наличия оМДК у пациента. Следует заключить, что с помощью метода бинарной логистической регрессии была получена математическая модель для оценки вероятности наличия оМДК у пациента, а следовательно, и тяжести его состояния на основании данных, которые возможно получить при поступлении пациента в стационар. Данная модель при пороге классификации $p=0,5$ имеет точность – 85,5%, чувствительность – 89,5%, специфичность – 79,2%.

Для исследования прогностической ценности полученной модели (2) был проведен ROC-анализ. Итоговые данные ROC-анализа представлены в таблице 29. ROC-кривая модели представлена на рисунке 15. Качество распознавания модели оценивалось по площади под характеристической кривой, при значениях от 0,9 до 1,0 качество модели определяется как «отличное» [25]. Для полученной модели

площадь под характеристической кривой 0,9, что говорит об «отличном» качестве математической модели, таблица 29.

Таблица 29 – Итоговые данные ROC-анализа

Чувствительность, %	Специфичность, %	Площадь под кривой, у.е.	Асимптотический 95% доверительный интервал	Оптимальный порог классификации, p
84,2	87,5	0,900	(0,823;0,977)	0,616

Также по данным ROC-кривой был определен оптимальный порог классификации $p=0,616$. При этом пороге классификации ($p=0,616$) модель имеет чувствительность $p=84,2\%$ и более высокую специфичность $p=87,5\%$.

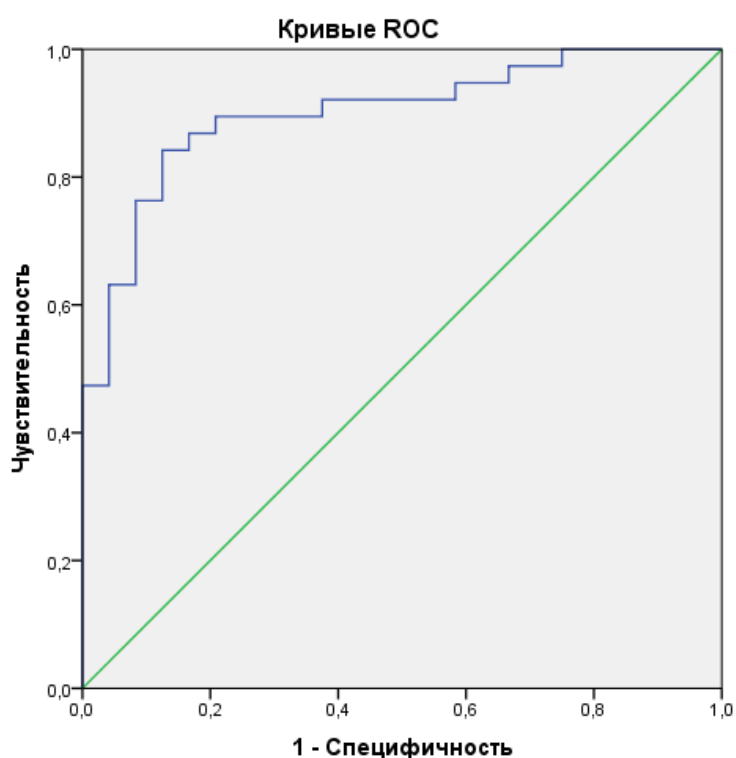


Рисунок 15 – ROC-кривая для модели №2

На основании всех этих данных возможен вывод о достаточной достоверности полученной модели и возможности ее применения для прогнозирования существования оМДК.

Клинический пример 3

Пациенту А. в возрасте 37 лет было принято решение оценить вероятность наличия осложненной формы МДК с помощью заявляемого способа. Результаты проведенной диагностики были получены следующие: максимально скорректированная острота зрения – 0,15, толщина сетчатки в центре – 308 мкм, равномерность ангиоархитектоники сосудистого слоя – 1, высота купола – 1160 мкм, диаметр купола – 7,81 мкм.

С использованием полученных данных был произведен расчет:

$$1 / (1 + 2,72 - (- 5,055 \times 0,15 + 0,023 \times 308 + 1,387 \times 1 + 0,008 \times 1160 - 1,344 \times 7,81))$$

$V_{\text{оМДК}}=0,999$. Таким образом, согласно заявляемому способу, вероятность наличия осложненной формы определена как высокая.

При проведении ОКТ диагноз был подтвержден.

Клинический пример 4

Пациенту в возрасте 45 лет была проведено обследование, выявлены следующие характеристики: максимально скорректированная острота зрения – 0,2, толщина сетчатки в центре – 132 мкм, равномерность ангиоархитектоники сосудистого слоя – 1, высота купола – 464 мкм, диаметр купола – 5,75 мкм.

С использованием полученных значений был произведен расчет:

$$1 / (1 + 2,72 - (- 5,055 \times 0,2 + 0,023 \times 132 + 1,387 \times 1 + 0,008 \times 464 - 1,344 \times 5,75))$$

$V_{\text{оМДК}}=0,353$. Таким образом, согласно заявляемому способу, вероятность выявления осложненной формы определена как низкая.

На основании результатов описанного выше исследования определения вероятности выявления оМДК были получены положительные ответы на вопросы, можно ли в принципе прогнозировать развитие оМДК и выявить список значимых предикторов ее развития. В дальнейшем полученные данные можно использовать

в концепции искусственного интеллекта и для дальнейшего изучения осложненных ОНЭ форм МДК в динамике.

Таким образом, на основании результатов, описанных в главах 3.2 и 3.3 и проведенного метода бинарной логистической регрессии, были определены предикторы выявления осложненной формы макулярной дегенерации, ассоциированной с куполообразными изменениями заднего полюса глаза. Ими явились максимально скорректированная острота зрения, высота и диаметр купола, толщина сетчатки в центре, а также нарушение ангиоархитектоники сосудов хориоидеи. Были получены 2 математические модели для оценки вероятности развития осложненной формы МДК.

В первую модель вошли такие предикторы, как МКОЗ ($p=0,002$), толщина сетчатки в центре ($p=0,002$) и нарушение ангиоархитектоники сосудов хориоидеи ($p=0,006$). 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 о «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 ($p=0,069$). 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».

Глава 4

АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛАЗЕРНОГО ЛЕЧЕНИЯ МАКУЛЯРНОЙ ДЕГЕНЕРАЦИИ, АССОЦИИРОВАННОЙ С КУПОЛООБРАЗНЫМИ ИЗМЕНЕНИЯМИ ЗАДНЕГО ПОЛЮСА ГЛАЗА

Целью данной главы явилась оценка лечения осложненной развитием отслойки нейроэпителлия в макуле формы МДК. Для этого необходимо было провести анализ результатов микроимпульсного субпорогового лазерного лечения и определить возможность прогнозирования его эффективности.

4.1 Анализ результатов лазерного лечения осложненной формы макулярной дегенерации, ассоциированной с куполообразными изменениями заднего полюса глаза

Ввиду редкости описываемой патологии, трудностей выявления осложненных форм МДК из-за отсутствия единого алгоритма диагностики и лечения на этапе набора пациентов, а так же малой информированности офтальмологов первичного звена о данном заболевании, анализ результатов лазерного лечения удалось провести у 15 пациентов (15 глаз), с осложненной ОНЭ формой МДК в Санкт-Петербургском филиале ФГАУ МНТК «Микрохирургия глаза» с 2016 по 2021 год.

Показаниями к лечению явилось наличие отслойки нейроэпителлия, неосложненное ХНВ. В качестве лечения применялась микроимпульсная лазерная коагуляция с использованием диодного лазера с длиной волны 810 нм и 10% микроимпульса в субпороговом режиме в количестве 2-3 сеансов с интервалом в 2-

4 месяца. Срок наблюдения составил 12 месяцев. Методика лечения описана в главе 2.3. В исследовании данные пациенты фиксировались в 5 временных точках: точка 0 – старт, 1 визит; точка 1 – 2-3 месяца; точка 2 – 4-7 месяцев; точка 3 – 8-12 месяцев; точка 4 – более 12 месяцев. Критерием эффективности считалось полное исчезновение жидкости и прилегание ОНЭ.

Было выполнено в среднем $2,71 \pm 0,16$ сеансов микроимпульса. В результате проведенного лечения оМДК субпороговой микроимпульсной лазерной коагуляцией ОНЭ полностью прилегла у 7 пациентов из 15, что составило 46,7%. Регресс субретинальной жидкости произошел у половины пациентов до 4 временной точки, у остальной половины на 4 временной точке.

Важно отметить, что до лечения просачивание жидкости по данным ФАГ или ИАГ зафиксировано у 9 пациентов (60%), а у 6 (40%) оно отсутствовало. Наибольшая частота полного регресса отслойки нейроэпителия достигнута у пациентов без признаков активности на ангиографии (4 пациента, 67%), в тоже время из 9 пациентов с наличием точек просачивания регресс ОНЭ произошел только у трети (3 пациента, 33%). Однако различия оказались незначимыми ($p=0,27$).

Из 7 пациентов, достигших полного прилегания ОНЭ, все (100%) имели классическую форму МДК, из 8 пациентов, не достигших полного эффекта, 4 (50%) имели атипичную форму МДК. Однако эти различия оказались статистически не значимы ($p=0,08$). Среди пациентов, достигших полного регресса ОНЭ, преимущественно на ОКТ наблюдалось горизонтальное строение купола.

Максимально корригируемая острота зрения оценена по всем временным точкам у всех пациентов с оМДК, уровень значимости p оценки динамики показателя в каждом интервале представлен в таблице 30.

Как видно из таблицы 30, средние значения МКОЗ за весь период наблюдения не имели значимой динамики, однако на точечной диаграмме, представленной на рисунке 16, видно размах распределения МКОЗ каждого пациента по всем временным точкам до и после лечения.

Таблица 30 – Динамика МКОЗ по всем временным точкам у пациентов с оМДК на фоне лечения

Показатель	М, среднее	Ме, медиана	Мин	Мах	Q25	Q75	Стд. откл	р
МКОЗ 0	0,45	0,50	0,04	0,90	0,20	0,60	0,25	–
МКОЗ 1	0,44	0,40	0,04	0,90	0,25	0,65	0,27	$p_{0,1}=0,92$
МКОЗ 2	0,45	0,50	0,04	0,90	0,20	0,70	0,26	$p_{0,2}=0,81$
МКОЗ 3	0,41	0,45	0,06	0,80	0,30	0,60	0,23	$p_{0,3}=0,67$
МКОЗ 4	0,56	0,60	0,06	0,80	0,40	0,75	0,23	$p_{0,4}=0,11$

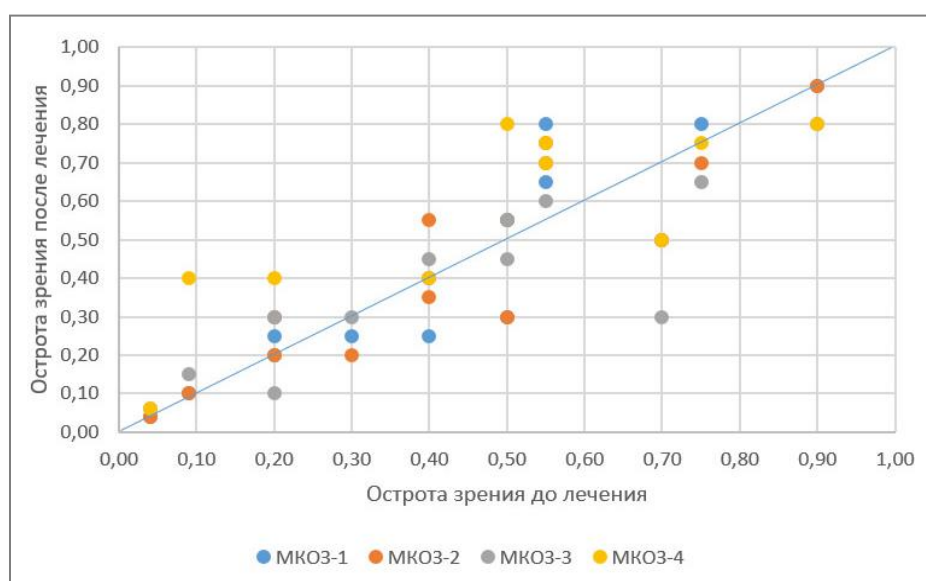


Рисунок 16 – Динамика остроты зрения до и после лечения пациентов с оМДК

График, представленный на рисунке 16 показывает, что у отдельных пациентов происходило повышение остроты зрения на фоне лечения.

По оптическим срезам, выполненным по протоколу CrossLine по ОКТ в ручном режиме, оценивали высоту ОНЭ по всем временным точкам, уровень

значимости p оценки динамики показателя между начальной и последующими временными точками приведены в таблице 31.

Таблица 31 – Динамика высоты ОНЭ по всем временным точкам у пациентов с оМДК

Показатель	М, среднее, МКМ	Me, медиана, МКМ	Мин, МКМ	Мах, МКМ	Q25, МКМ	Q75, МКМ	Стд. Откл	p
вОНЭ-0	198,86	220,5	122,0	266,0	140,0	240,0	51,68	–
вОНЭ-1	184,50	188,0	97,0	325,0	113,0	217,0	69,40	$p_{0,1}=0,26$
вОНЭ-2	181,07	171,5	0,0	323,0	141,0	249,0	80,65	$p_{0,2}=0,51$
вОНЭ-3	141,27	150,0	0,0	301,0	101,0	218,0	90,49	$p_{0,3}=0,45$
вОНЭ-4	80,88	0,0	0,0	244,0	0,0	201,5	112,39	$p_{0,4}=0,03$

Как показывают результаты, представленные в таблице 31, показатель высоты ОНЭ имел значимую динамику при сравнении его значений в 0-й и 4-й временных точках. При сравнении показателей в любой другой временной точке наблюдения по сравнению с исходной значимой динамики показателя не наблюдалось. На рисунке 17 представлена точечная диаграмма для наглядной оценки размаха распределения вОНЭ каждого пациента по всем временным точкам до и после лечения.

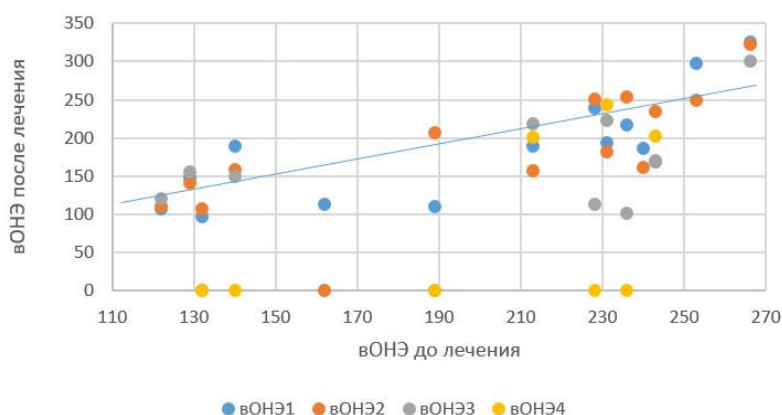


Рисунок 17 – Динамика высоты отслойки нейрорепителителя до и после лечения у пациентов с оМДК

Исходя из результатов, представленных на рисунке 17, можно заключить, что у большинства пациентов произошло уменьшение высоты ОНЭ после лечения.

Выполненный сравнительный анализ толщины хориоидеи в фовеа по данным ОКТ за оцениваемый период до и после лечения представлен в таблице 32.

Таблица 32 – Динамика толщины хориоидеи по всем временным точкам у пациентов с оМДК

Показатель	М, среднее, мкм	Me, медиана, мкм	Мин, мкм	Мах, мкм	Q25, мкм	Q75, мкм	Стд. откл	р
ТХ-0	196,00	165,5	82,0	478,0	132,0	231,0	109,89	–
ТХ-1	184,86	148,0	84,0	431,0	127,0	214,0	98,51	$p_{0,1}=0,03$
ТХ-2	186,86	161,5	74,0	428,0	122,0	217,0	99,15	$p_{0,2}=0,12$
ТХ-3	165,30	140,5	82,0	347,0	122,0	190,0	74,09	$p_{0,3}=0,04$
ТХ-4	148,14	123,0	82,0	345,0	101,0	150,0	89,62	$p_{0,4}=0,03$

Как демонстрируют результаты, представленные в таблице 32 очевидно достоверное уменьшение ТХ в 1, 3 и 4-й временных точках по сравнению с исходными значениями. При сравнении значений во 2-й временной точке наблюдения данный показатель достоверно не изменился.

По данным ОКТ также проводился детальный анализ толщины сетчатки в центральной зоне, таблица 33.

Основываясь на данных таблицы 33 установлено, что толщина сетчатки статистически значимо не изменилась во все периоды наблюдения по сравнению с исходными показателями среди всех обследованных пациентов.

Таблица 33 – Динамика толщины сетчатки в центральной зоне по всем временным точкам у пациентов с оМДК

Показатель	М, среднее, мкм	Me, медиана, мкм	Мин, мкм	Max, мкм	Q25, мкм	Q75, мкм	Стд. откл	р
ТС-0	341,14	351,50	248,0	415,0	301,0	373,0	50,14	–
ТС-1	335,79	343,50	243,0	456,0	265,0	396,0	72,64	$p_{0,1}=0,64$
ТС-2	340,36	337,00	228,0	459,0	305,0	384,0	64,02	$p_{0,2}=0,85$
ТС-3	328,82	316,00	243,0	434,0	270,0	390,0	70,36	$p_{0,3}=0,45$
ТС-4	322,83	358,00	185,0	423,0	225,0	388,0	95,34	$p_{0,4}=0,60$

В качестве клинического примера эффективности субпороговой микроимпульсной лазерной коагуляции в лечении осложненных ОНЭ форм МДК приводим одно из наблюдений.

Клинический пример 5

Пациентка К., 63 года, проходила лечение в лазерном отделении по поводу осложненной ОНЭ формы МДК на правом глазу.

Данные клинико-инструментального обследования до операции представлены в таблице 34:

Таблица 34 – Данные клинико-инструментального обследования обоих глаз пациентки до операции

	МКОЗ	ПЗО, мм	ТСЕТ, мкм	ВОНЭ, мкм	ТХОР, мкм
--	------	---------	-----------	-----------	-----------

OD	0,03	24,42	318	209	174
OS	1,0	23,54	253	0	303

Из данных, представленных в таблице 34 можно заключить, что на глазу с оМДК была значительно низкая острота зрения, ПЗО отличалось от другого глаза практически на 1 мм. Толщина сетчатки по данным ОКТ составила 318 мкм. Хориоидея на глазу с оМДК была тоньше, 174 мкм по сравнению с 303 мкм.

Данные биомикроскопии:

OD: Спокойный, отделяемого нет, роговица и влага передней камеры прозрачны. Присутствует незначительное уплотнение оптического среза хрусталика, умеренная степень деструкции стекловидного тела.

Глазное дно: Диск зрительного нерва бледно-розовый, границы четкие, экскавация физиологическая, артерии умеренно сужены, частично склерозированы, артериовенозное соотношение равно 1:3, в макулярной области проминирование профиля сетчатки, атрофические изменения пигментного эпителия, отслойка нейроэпителия. На периферии дистрофия по типу «булыжная мостовая».

OS: Спокойный, отделяемого нет, роговица и влага передней камеры прозрачны. Присутствует незначительное уплотнение оптического среза хрусталика, умеренная степень деструкции стекловидного тела.

Глазное дно: Диск зрительного нерва бледно-розовый, границы четкие, экскавация физиологическая, артерии умеренно сужены, частично склерозированы, артериовенозное соотношение равно 1:3. В макулярной зоне небольшое проминирование профиля, на периферии перераспределение пигмента. Данные ОКТ представлены на рисунке 18.

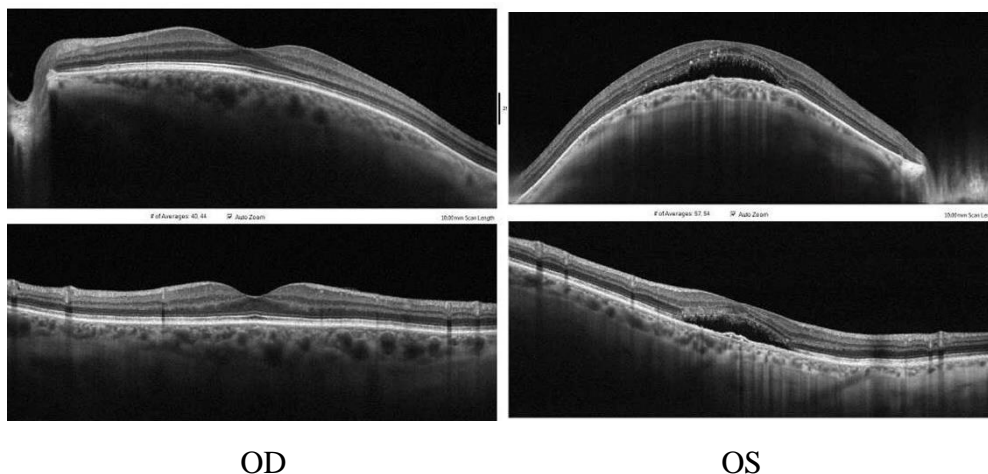


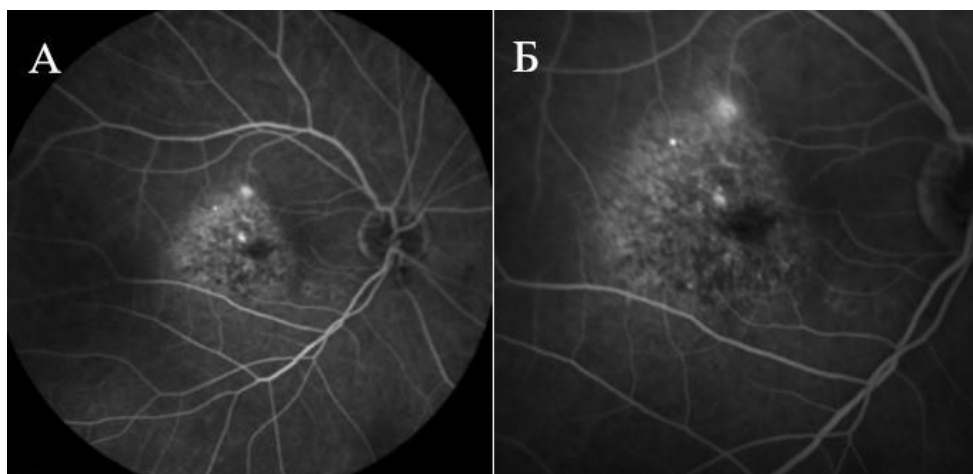
Рисунок 18 – Данные ОКТ правого и левого глаза пациентки до лечения, вверху – горизонтальный скан, внизу – вертикальный.

По результатам проведенного ОКТ, представленного на рисунке 18 можно определить наличие куполообразной макулы на обоих глазах с осложненной формой на правом. В обоих глазах диагностирована вертикальная форма строения купола.

Поставлен диагноз: OD: – Макулярная дегенерация, ассоциированная с куполообразными изменениями заднего полюса глаза, осложненная ОНЭ.

OS: Макулярная дегенерация, ассоциированная с куполообразными изменениями заднего полюса глаза, неосложненный вариант.

Пациентке была проведена ангиография с флюоресцеиновым красителем, рисунок 19.



А – начало появления точки просачивания; Б – накопление красителя в виде «фары».

Рисунок 19 – Данные ФАГ правого глаза пациентки до лечения

По данным ангиограммы, представленной на рисунке 19 было выявлено несколько точек просачивания по типу «фара», данных за ХНВ получено не было.

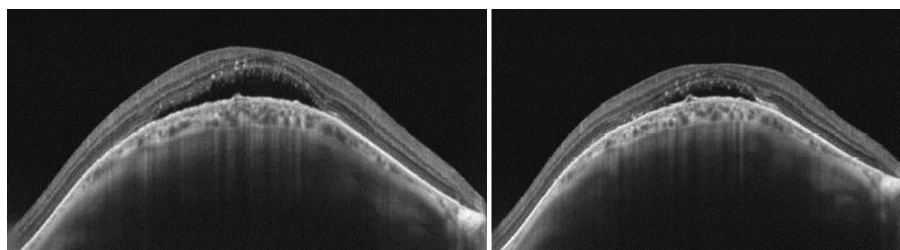
Пациентке было выполнено 3 сеанса микроимпульсного лазерного лечения с интервалом в 2-4 месяца, срок наблюдения составил 12 месяцев.

Результаты изменения оцениваемых параметров за весь период наблюдения представлены в таблице 35.

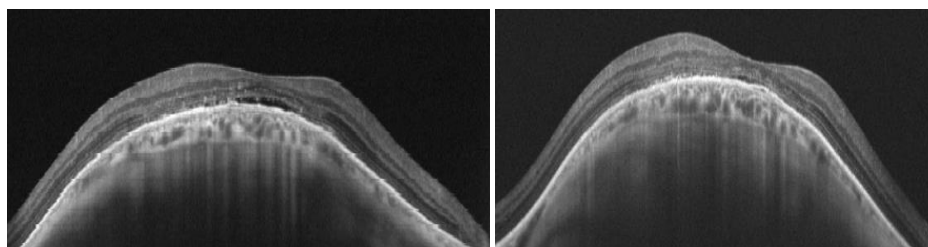
Таблица 35 – Данные клинико-инструментального обследования правого глаза пациентки за весь период наблюдения

Визит	МКОЗ	тСЕТ	вОНЭ	тХОР	СМЛ
Старт	0,03	318	209	174	+
3 мес.	0,04	265	189	169	+
6 мес.	0,04	341	159	190	+
8 мес.	0,06	290	0	182	–
12 мес.	0,08	185	0	150	–

Представленный клинический пример и проанализированные данные, отраженные в таблице 35, наглядно демонстрируют эффект от микроимпульсного лечения, изменения в макулярной области и полный регресс субретинальной жидкости за 12 месяцев наблюдения. По окончании лечения получена, хоть и не значительная вследствие атрофических изменений в макуле, прибавка остроты зрения. Отслойка нейроэпителлия полностью прилегла после 3 сеанса СМЛ на сроке 8 месяцев наблюдения. Динамика ОКТ представлена на рисунке 20.



до лечения после 1 СМЛ



после 2 СМЛ после 3 СМЛ

Рисунок 20 – Динамика ОКТ за весь период наблюдения

Как видно из представленных на рисунке 20, ОКТ-сканов полный регресс ОНЭ наступил после 3 сеанса микроимпульсного лечения.

Основываясь на проанализированных данных, были получены сведения о том, что клиническая картина осложненных ОНЭ форм МДК очень схожа с центральной серозной хориоретинопатией, тем более что у некоторых пациентов при первичном осмотре были обнаружены точки просачивания на ФАГ и ИАГ, характерные именно для ЦСХ. Возможно предположить, что причины, вызывающие ОНЭ при этих заболеваниях разные, но они приводят к неоднородной дисфункции хориоидальных сосудов и пигментного эпителия, а следовательно, методы лечения, применяемые при ЦСХ, могут быть полезны и при осложненных формах МДК. Кроме того, нельзя исключить, что на фоне МДК может развиваться типичная центральная серозная хориоретинопатия, и именно в этих случаях на ФАГ определяются типичные точки просачивания «фара» или «дым из трубы». Однако проведенное исследование показало, что наличие точек просачивания красителя или их отсутствие, также как и форма купола не оказали значимого влияния на частоту регресса ОНЭ после проведенного лазерного лечения.

4.2 Прогнозирование эффективности субпорогового микроимпульсного лазерного лечения осложненных форм макулярной дегенерации, ассоциированной с куполообразными изменениями заднего полюса глаза

В соответствии с задачами данного исследования, на заключительном этапе был произведен подбор наиболее информативных исходных параметров, которые могут быть использованы в прогнозировании результата микроимпульсного субпорогового лазерного лечения осложненных форм макулярной дегенерации, ассоциированной с куполообразными изменениями заднего полюса глаза. После чего, с применением линейного дискриминантного анализа, была разработана формула прогноза, позволяющая оценить возможность достижения полного регресса ОНЭ еще до начала лечения.

Для проведения статистического анализа с целью прогнозирования результатов лазерного лечения была использована основная группа пациентов, состоящая из 15 человек и прошедшая полный курс СМЛ за 12 месяцев наблюдения.

Для оценки вероятности конкретного позитивного функционального исхода у определенного пациента в результате лазерного лечения осложненной ОНЭ формы МДК и для определения предикторов, влияющих на результат, из числа исходных параметров клинико-диагностического обследования был использован метод линейного дискриминантного анализа.

Линейный дискриминантный анализ – метод статистического анализа для нахождения линейных комбинаций признаков, наилучшим образом разделяющих два класса объектов или событий. Он решает следующие три вида задач:

1. Определение дискриминирующих признаков (т.е. признаков, которые позволяют отнести наблюдение к той или иной группе).
2. Построение дискриминирующей функции.

3. Прогнозирование будущих событий, связанных с попаданием объекта в ту или иную группу на основе значений его признака (например, предсказание выживаемости пациента после операции).

Основной целью дискриминации являлся поиск линейной комбинации признаков (называемых дискриминантными признаками), которые позволили бы наилучшим образом разделить рассматриваемые группы, т.е. поиск так называемой дискриминантной функции (D). Полученная формула и есть та самая найденная дискриминантная функция D для данных наблюдений.

В рамках этого метода вероятность позитивного исхода лазерного лечения еще до проведения СМЛ у пациента определяется по формуле:

$$D = 1,78 \times A + 0,343 \times B - 0,056 \times C, \quad (5)$$

где A – переднезадняя ось глаза в мм;

B – возраст пациента;

C – 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%.

Клинический пример 6

Пациентка Л., 50 лет. Левый глаз: Миопия высокой степени. Макулярная дегенерация, ассоциированная с куполообразными изменениями заднего полюса глаза, осложненная отслойкой нейроэпителия. Корригированная острота зрения до лечения составляла 0,09. После проведения диагностического обследования было принято решение о проведении субпороговой микроимпульсной лазерной коагуляции. Кроме того, в ходе диагностики было проведено измерение переднезадней оси глаза, равное 31,34 мм, а также измерение центральной исходной толщины сетчатки по данным ОКТ, что составило 289 мкм. Затем была определена вероятность эффективности субпорогового микроимпульсного лазерного лечения согласно заявляемому способу:

$$1,78 \times 31,34 + 0,343 \times 50 - 0,056 \times 289 = 55,7852 + 17,15 - 16,184 = 56,7512.$$

Полученное значение соответствовало выводу: эффективность предполагаемого субпорогового микроимпульсного лазерного лечения, а также достижение полного регресса отслойки нейроэпителия в ходе лечения являются высоковероятными. После проведения полного объема лазерного лечения максимально скорректированная острота зрения составила 0,15, у пациента наблюдался полный регресс отслойки нейроэпителия.

Клинический пример 7

Пациентка Л., 40 лет. Правый глаз: Миопия высокой степени. Макулярная дегенерация, ассоциированная с куполообразными изменениями заднего полюса глаза, осложненная отслойкой нейроэпителия. Корректированная острота зрения до лечения составляла 0,5. После проведения диагностического обследования было принято решение о проведении субпороговой микроимпульсной лазерной коагуляции. Кроме того, в ходе диагностики было проведено измерение переднезадней оси глаза, равное 25,23 мм, а также измерение центральной исходной толщины сетчатки по данным ОКТ, что составило 403 мкм. Затем была определена вероятность эффективности субпорогового микроимпульсного лазерного лечения согласно заявляемому способу:

$$1,78 \times 25,23 + 0,343 \times 40 - 0,056 \times 403 = 44,9094 + 13,72 - 22,568 = 36,0614.$$

Полученный результат составил 36,1%. Полученное значение соответствовало выводу: эффективность предполагаемого субпорогового микроимпульсного лазерного лечения, а также достижение полного регресса отслойки нейроэпителия в ходе лечения являются маловероятными. После проведения полного объема лазерного лечения максимально скорректированная острота зрения составила 0,25, у пациента не наблюдался регресс отслойки нейроэпителия.

Таким образом, на основании данных, полученных в разделе 4.1 и 4.2, была проведена оценка эффективности микроимпульсной субпороговой лазерной коагуляции при осложненных ОНЭ формах МДК.

Было выполнено в среднем $2,71 \pm 0,16$ сеансов микроимпульса. В результате проведенного лечения оМДК субпороговой микроимпульсной лазерной коагуляцией ОНЭ полностью прилегла у 7 пациентов из 15, что составило 46,7%. В остальных случаях была отмечена стойкая положительная динамика в отношении отека. Регресс субретинальной жидкости произошел у 3 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 среди всех обследованных пациентов.

В ходе исследования была проверена гипотеза, что с уменьшением высоты отслойки нейроэпителия происходит и уменьшение толщины хориоидеи, однако статистический корреляционный анализ с вычислением коэффициента Спирмена не подтвердил этого предположения.

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. Разработанная формула удобна для

практического применения и позволяет предсказать наступление регресса отслойки нейроэпителия с вероятностью 90%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Внедрение структурной оптической когерентной томографии высокого разрешения в рутинную практику офтальмолога позволило значительно лучше визуализировать структуры сетчатки и хориоидеи и, в 2008 году, впервые выявить и описать неизвестное ранее проминирование заднего полюса глаза, названное феноменом куполообразной макулы [63, 66]. Данная патология диагностируется преимущественно у пациентов с миопией средней и высокой степени, распространенность ее варьирует от 10,7% до 40,8% [44, 48, 49, 51, 53, 59, 63, 66, 92, 104, 123, 129, 133, 138]. Изменения могут носить как билатеральный, так и монологический характер и иметь осложненное течение [64, 100]. Среди пациентов с КМ по данным наблюдений большинства исследователей преобладают женщины, от 71,9-85,7% [43, 53, 58, 99]. Феномен может диагностироваться в любом возрасте, описаны также случаи КМ у детей и подростков [30, 66, 114, 123]. Данная патология, ввиду своего сходства при офтальмоскопии и на ОКТ с новообразованиями хориоидеи, а также ввиду малой информированности офтальмологов о данной проблеме, часто расценивается при постановке диагноза неверно [88].

На сегодняшний день значительный научно-практический интерес представляет изучение КМ с помощью комплексного подхода с морфоструктурной и морфометрической оценкой, учитывая совершенствование методов офтальмологической диагностики.

Актуальность изучения данного вопроса определяется целым рядом моментов: малой информированностью офтальмологов о данной проблеме, сложностью ее выявления с помощью рутинных методов (офтальмоскопически), отсутствия единого алгоритма диагностики, а также важностью дифференциальной диагностики с новообразованиями хориоидеи. Учитывая выявленные морфоструктурные особенности, отсутствие единой терминологии, а также

современные патогенетические аспекты нами был предложен термин «макулярная дегенерация, ассоциированная с куполообразными изменениями заднего полюса глаза». МДК, по нашему мнению, – это наличие атрофических и трансудативных изменений макулы на фоне КМ, не связанные с тракционным воздействием задних кортикальных слоев. Осложненной формой МДК мы считали изменения макулы, сопровождающиеся отслойкой нейроэпителлия, по своей клинической картине напоминающей центральную серозную хориоретинопатию и наиболее часто встречающуюся. На сегодняшний день не разработаны алгоритмы по выявлению осложненной формы МДК, нет единого подхода к ее лечению.

Комплексная оценка КМ возможна с помощью целого спектра инструментальных исследований, из которых наиболее информативным является структурная ОКТ [72, 125]. Она позволяет еще на скрининговом этапе в большинстве случаев выявить куполообразное проминирование заднего полюса глаза в полость стекловидного тела и визуализировать утолщение склеральных слоев. Несмотря на то, что данный метод используется достаточно давно, сравнительный анализ результатов исследования пациентов с КМ представлен в единичных работах на небольшом клиническом материале и только зарубежных авторов [69, 98].

Осложненное течение данного заболевания представлено наиболее часто отслойкой нейроэпителлия в сочетании с куполообразной макулой. Такое состояние вызывает жалобы у пациента, требует проведения дополнительного спектра обследований для верификации причины, а также определяет необходимость проведения лечения. Работы, посвященные лечению КМ, крайне малочисленны, представлены на небольшом клиническом материале, что, вероятно, связано с отсутствием единых протоколов к лечению, макулярной локализацией и малоизученностью КМ [7, 29, 34, 41, 51, 52, 112, 120, 139].

Изложенное выше послужило основанием для проведения данного исследования целью которого явилась:

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

Для реализации поставленной цели были определены следующие задачи: на основании анализа клинико-функциональных результатов исследования пациентов с миопией изучить частоту встречаемости и параметры хориоретинального комплекса при субклинических формах макулярной дегенерации, ассоциированной с куполообразными изменениями заднего полюса глаза в ходе проведения скрининга; на основе результатов комплексного клинического исследования органа зрения определить информативные диагностические характеристики макулярной дегенерации, ассоциированной с куполообразными изменениями заднего полюса глаза; изучить клинические, морфометрические и структурные особенности течения осложненной отслойкой нейроретина в макуле формы макулярной дегенерации, ассоциированной с куполообразными изменениями заднего полюса глаза, разработать алгоритм диагностики МДК; на основании сравнительного анализа клинических, морфометрических и структурных особенностей течения различных форм макулярной дегенерации, ассоциированной с куполообразными изменениями заднего полюса глаза, определить значимые предикторы развития ее осложненной формы, на их основе разработать математическую модель ее выявления; оценить результаты лечения микроимпульсной субпороговой лазерной коагуляции при макулярной дегенерации, ассоциированной с куполообразными изменениями заднего полюса глаза, осложненной развитием отслойки нейроретина и разработать формулу прогноза ее эффективности.

В соответствии с поставленными задачами в данное исследование было включено 150 человек (150 глаз) пациентов с миопией различной степени для проведения ОКТ-скрининга и 46 пациентов (82 глаза) с установленным диагнозом макулярной дегенерации, ассоциированной с куполообразными изменениями заднего полюса глаза. 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 МДК более или равной 50 мкм.

Для изучения особенностей течения различных форм МДК 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.

Помимо стандартного диагностического обследования у пациентов выполнены следующие клиничко-инструментальные методы: ОКТ, ОКТ-А, аутофлюоресценция, УЗИ в том числе с ЦДК, ФАГ, ИАГ, МРТ орбит. Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакетов программ Microsoft Excel 2010 и IBM SPSS Statistics 21.

В соответствии с задачами данного исследования на первом этапе для оценки частоты встречаемости субклинических форм МДК с помощью ОКТ был проведен скрининг пациентов с миопией. Было проанализировано 150 пациентов (150 глаз).

Результаты данного исследования позволили определить частоту распространённости МДК, которая составила 13,3%. В группе исследуемых преобладали женщины – 96 (64%). Изучение распределения пациентов с учетом степени миопии установлено, что в группе со слабой степенью миопии МДК диагностирована у 15,8% пациентов, в группе со средней степенью – 8,1%, с высокой степенью – 19,3% пациентов с МДК. Группы, разделенные по наличию и отсутствию МДК, были однородны по возрасту и полу, а также значимо не различались по степени миопии. Полученные результаты соответствуют данным проведенных известных зарубежных исследований [48, 49, 59, 104].

Проанализированная группа с МДК имела более низкую остроту зрения с большим сферическим эквивалентом, и достоверно меньшую толщину хориоидеи, по сравнению с основной группой скрининга. Толщина сетчатки была схожей с группой пациентов без МДК. Работы по сравнению пациентов с миопией с и без МДК крайне малочисленны, представленные результаты не вполне соответствуют

литературным данным, ввиду, вероятно, малочисленной выборки пациентов в указанных работах [49, 50, 93].

Для реализации следующей задачи на основании использования комплексного подхода были установлены особенности клинического течения и определены информативные инструментальные критерии МДК.

Высокоинформативным методом в диагностике МДК 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.

В данном исследовании преобладали пациенты с его горизонтальной формой (51,2%), что соответствует данным литературы [104, 134, 138]. Было предложено разделение МДК на две формы: классическую и атипичную. В ходе детального анализа продемонстрировано преобладание классической формы купола среди всех пациентов с МДК (72%).

Одним из ключевых этапов явилась оценка основных морфометрических характеристик куполообразной макулы, для чего 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. Полученные данные в целом не противоречат данным литературы, однако указанные параметры изучены в единичных работах на разном объеме клинического материала, а методика измерения их сильно варьирует [43, 73, 86]. 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 литературных данных не найдено

указанной морфометрической взаимосвязи ввиду, вероятно, малочисленности работ с комплексной оценкой пациентов с МДК.

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. Так, получены слабые отрицательные корреляции между возрастом и толщиной хориоидеи в центре ($-0,274604$), Т 500 ($-0,307431$), N 500 ($-0,239230$), I 500 ($-0,251161$), I 1500 ($-0,237879$), а также значимая положительная умеренная взаимосвязь между толщиной хориоидеи в центре и высотой ($0,591813$) и диаметром купола МДК ($0,541617$). В литературе нет данных по описанным взаимосвязям, однако широко представлена оценка хориоретинального комплекса, что соответствует полученным данным [45, 68, 93, 108].

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.

Ультразвуковое В-сканирование с применением режима доплера использовалось в дифференциально-диагностическом поиске, результаты которого показали, что в режиме доплеровского картирования зона проминирования макулярного профиля была аваскулярна. В литературе представлены единичные работы с использованием ультразвука в оценке пациентов с МДК, однако без режима доплера, ввиду, вероятно, его малой доступности на диагностической линии [60, 61].

С помощью ОКТ-скрининга было установлено, что у большинства пациентов КМ выявлялась случайно на ОКТ, не было жалоб и значимых структурных изменений, кроме проминирования слоев на ОКТ, что представляло собой

неосложненный вариант МДК. Однако описываемая патология может осложняться различными макулопатиями, из которых наиболее часто выявлялась отслойка нейроэпителия (59,8%), схожая по своей клинической картине с ЦСХ, что соответствует данным литературы [44, 50, 91, 104].

Проведенный анализ с использованием комплексного подхода позволил выявить особенности течения осложненных форм МДК, а также определить их информативные морфоструктурные и морфометрические параметры. В группе пациентов (82) с осложненной формой 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. Полученные данные соответствуют данным литературы [59, 143].

Среди пациентов с осложненной МДК на основании данных выполненного ОКТ исследования преобладали пациенты с классической формой МДК – 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. Анализируемые подгруппы значительно различались по трем основным морфометрическим параметрам – при осложненной МДК наблюдались достоверно большие высота и диаметр купола, а также толщина склеры. С помощью ROC-анализа продемонстрировано, что высота купола и толщина склеры являются значимыми предикторами осложненной формы МДК.

На основании данных ОКТ морфоструктурных изменений было выявлено, что для осложненной формы достоверно значимо наличие эрозий и удлинений

наружных сегментов фоторецепторов, а также дегрессии под отслоенным нейроэпителием. Средняя высота отслойки нейроэпителия при оМДК составила $171,18 \pm 55,95$ мкм. В литературе нет представленных данных, ввиду отсутствия в работах детального сравнения двух подгрупп с и без отслойки нейроэпителия.

Основываясь на данных измерений толщины сетчатки и хориоидеи в центре, было обнаружено наличие значимых различий между этими показателями в обеих подгруппах. 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 оМДК встречались пациенты с очень тонкой хориоидеей, тогда как при неосложненной значения доходили до почти 400 мкм. Полученные данные соответствуют данным литературы [67, 68, 72].

Диффузное расширение хориоидеи встречалось достоверно чаще при оМДК (73,33%). На основе анализа ОКТ-ангиографии минимальные равномерные дефекты хориокапиллярного слоя наблюдались при обеих формах МДК, однако при оМДК 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 оМДК наряду с умеренной степенью (37,5%), достоверно чаще диагностировалась и выраженная (43,75%) степень атрофических изменений пигментного эпителия. Представленные данные не описаны ранее в литературе, ввиду, вероятно, появления ОКТ-ангиографии относительно недавно.

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 на обоих методах исследований, что может отчасти

подтверждать склерокомпрессионную теорию, как причину развития ОНЭ. 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.

Основываясь на полученных данных проведенного метода бинарной логистической регрессии, были определены предикторы вероятности наличия осложненной формы макулярной дегенерации, ассоциированной с куполообразными изменениями заднего полюса глаза. 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.

Для исследования прогностической ценности полученной модели был проведен ROC-анализ, по его итоговым данным качество модели было определено как «очень хорошее». Для улучшения качества полученной модели повышения ее прогностической ценности разработана модель 2, которая включает в себя большее число предикторов, а ее прогностическая ценность оценена как «отличная».

Комплексный анализ морфометрических и морфоструктурных данных различных форм МДК позволил разработать алгоритм ее диагностики. Наиболее информативным методом была определена оптическая когерентная томография, выполненная в протоколе CrossLine, при условии оптимальной визуализации хориоидеи и склеры. При выявлении проминирования линии пигментного эпителия в полость стекловидного тела за счет утолщения склеральных слоев, проведении, по возможности, касательной к ней с измерением перпендикуляра к фовеа и полученной высоте купола более или равно 50 мкм, считать найденную анатомическую особенность макулярной дегенерацией, ассоциированной с куполообразными изменениями заднего полюса глаза. В случае выявления

сомнений на данном этапе, при плохой визуализации из-за оптических сред пользоваться алгоритмом комплексной диагностики, а именно проведением ультразвукового исследования в режиме доплеровского картирования, и/или ФАГ, ИАГ и, при необходимости, магнитно-резонансной томографией орбит. В случае полного прилегания всех слоев сетчатки считать форму МДК неосложненной, а при выявлении ОНЭ дополнить алгоритм проведением ОКТ-А и/или АФ и/или ФАГ или ИАГ для выявления причин наличия жидкости и планирования лечения. В случае выявления проминирующего образования в заднем полюсе с наличием кровотока при проведении доплеровского картирования, патологических сосудов при проведении ФАГ или ИАГ и накоплении контраста в области образования на МРТ направить пациента к офтальмоонкологу.

На заключительном этапе исследования была проведена оценка эффективности микроимпульсной субпороговой лазерной коагуляции при осложненных ОНЭ формах МДК. В литературе число работ, посвященных лечению осложненной ОНЭ формы МДК крайне ограничено, нет работ с использованием субпороговой коагуляции в микроимпульсном режиме, вероятно ввиду отсутствия единых алгоритмов лечения, макулярной локализации ОНЭ при МДК. 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.

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.

На основании проведенного анализа результатов лазерного лечения была получена формула, позволяющая выполнять прогнозирование результатов СМЛ осложненных форм МДК еще до проведения самого лечения. С помощью линейного дискриминантного анализа были определены предикторы, влияющие на результат СМЛ, из числа исходных параметров клинико-диагностического обследования. Разработанная формула удобна для практического применения и позволяет предсказать наступление регресса отслойки нейроэпителия с вероятностью 90%.

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 значительно больше ($-11,93 \pm 7,37$), а толщина хориоидеи значительно 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 аутофлуоресценцию, 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 – передне-задняя 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 СОКРАЩЕНИЙ

- АПЭ – атрофия пигментного эпителия
- АСХ – ангиоархитектоника сосудистого слоя
- АФ – аутофлюоресценция
- ВК – высота купола
- вОНЭ – высота отслойки нейроэпителия
- 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
- НЭ – нейроэпителий
- нМДК – неосложненная форма МДК
- ОКТ – оптическая когерентная томография
- ОКТ-А – оптическая когерентная ангиография
- ОНЭ – отслойка нейроэпителия
- омДК – осложненная отслойкой нейроэпителия форма МДК
- ПЗО – переднезадняя ось глазного яблока
- ПЭ – пигментный эпителий
- РШ – ретиношизис
- 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
ЭРФ – эпиретинальный фиброз

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аветисов, Э.С. Близорукость / Э.С. Аветисов. – Москва: Медицина, 1986. – 239 с.
2. Аветисов, Э.С. Близорукость / Э.С. Аветисов. – Москва: Медицина, 2002. – 228 с.
3. Адамюк, Е.В. По поводу статьи д-ра Эрисмана «Влияние школ на происхождение близорукости по наблюдениям над учащимися в учебных заведениях Петербурга» / Е.В. Адамюк // Приложение к протоколам «Общества врачей г. Казани». – 1871.
4. Балашевич, Л.И. Сравнительная оценка эффективности микрофотокоагуляции и надпороговой лазеркоагуляции в лечении диабетического макулярного отека / Л.И. Балашевич, Л.В. Чиж, М.В. Гацу // Глаукома и другие проблемы офтальмологии : сборник научных трудов. – Тамбов, 2005. – С. 86-91.
5. Балашевич, Л.И. Эффективность диодной субпороговой микроимпульсной лазеркоагуляции при лечении различных форм центральной серозной ретинопатии / Л.И. Балашевич, М.В. Гацу, Н.Г. Искендерова // Круглый стол «Макула – 2010» : тезисы докладов IV Всероссийского семинара. – Ростов-на-Дону, 2010. – С. 416-418.
6. Бикбов, М.М. Факторы, влияющие на распространенность миопической макулопатии / М.М. Бикбов, Р.Р. Файзрахманов, Д.Ф. Якупова // Точка зрения. Восток-Запад. – 2018. – № 2. – С. 95-97.
7. Гацу, М.В. Эффективность фотодинамической терапии при хронических формах центральной серозной хориоретинопатии. Причины неудач / М.В. Гацу // Круглый стол «Макула – 2010» : тезисы докладов IV Всероссийского семинара. – Ростов-на-Дону, 2014. – С. 139-155.
8. Гемангиома хориоидеи и возможности ее уточненной диагностики / А.Ф. Бровкина, М.В. Будзинская, А.С. Стоюхина, И.В. Мусаткина // Вестник

- офтальмологии. – 2016. – Т. 132, № 4. – С. 10-19. – doi:10.17116/oftalma2016132410-19.
9. Дога, А.В. Центральная серозная хориоретинопатия: современные аспекты диагностики и лечения / А.В. Дога, Г.Ф. Качалина, О.Б. Клепинина. – Москва: Офтальмология, 2017. – С. 171-212.
 10. Жукова, С.И. Значение оптической когерентной томографии с функцией ангиографии в диагностике миопической хориоидальной неоваскуляризации / С.И. Жукова // Вестник офтальмологии. – 2021. – Т. 137, № 5. – С. 68-77.
 11. Злобина, А.Н. Клинико-патогенетическое обоснование диагностических и классификационных критериев центральной серозной хориоретинопатии : дис. ... канд. мед. наук: 14.01.07 / Злобина А.Н. – Москва, 2015. – 122 с.
 12. Иомдина, Е.Н. Биомеханика склеральной оболочки глаза при миопии: диагностика нарушений и их экспериментальная коррекция : дис. ... д-ра биол. наук: 01.02.08 / Иомдина Е.Н. – Москва, 2000. – С. 103-118.
 13. Клепинина, О.Б. Субпороговое микроимпульсное лазерное воздействие длиной волны 577Нм при лечении центральной серозной хориоретинопатии : дис. ... канд. мед. наук: 14.01.07 / Клепинина О.Б. – Москва, 2014. – 143 с.
 14. Мазунин, И.Ю. Новые методы лечения заболеваний сосудистой оболочки и сетчатки с использованием субпороговой мощности диодного инфракрасного лазерного излучения / И.Ю. Мазунин // Вестник офтальмологии. – 2005. – № 1. – С. 49-54.
 15. Морфологические и иммуногистохимические особенности субпорогового микроимпульсного лазерного воздействия на сетчатку / В.С. Акопян, Г.Ф. Качалина, Е.К. Педанова [и др.] // Современные технологии в офтальмологии. – 2015. – № 1. – С. 15-16.
 16. Неинвазивные методы исследования в диагностике и оценке эффективности лечения хронической центральной серозной хориоретинопатии / В.А. Соломин, П.Л. Володин, Д.А. Магарамов, Е.В. Иванова // Современные технологии в офтальмологии. – 2018. – № 1. – С. 322-324.

17. Нугуманова, А.М. Вклад профессора Е.В. Адамюка в изучение близорукости (180-летию со дня рождения посвящается) / А.М. Нугуманова // Офтальмология. – 2019. – Т. 16, № 3. – С. 415-419. – <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2019-3-415-419>.
18. Оптическая когерентная томография в диагностике и лечении центральной серозной хориоретинопатии / Д.С. Мальцев, А.Н. Куликов, Д. Чхаблани [и др.] // Вестник офтальмологии. – 2018. – Т. 134, № 6. – С. 15-24. – doi: 10.17116/oftalma201813406115.
19. Офтальмоонкология : руководство для врачей / под ред. А.Ф. Бровкиной. – Москва: изд-во Медицина, 2002. – С. 60, 184, 255-259, 332.
20. Панова, И.Е. Варианты клинического течения центральной серозной хориоретинопатии / И.Е. Панова, Т.Б. Шаимов, В.А. Шаимова // Российский общенациональный офтальмологический форум. – 2016. – Т. 1. – С. 234-235.
21. Персонализированный подход к лечению хронической центральной серозной хориоретинопатии на основе навигационной технологии микроимпульсного лазерного воздействия / П.Л. Володин, А.В. Дога, Е.В. Иванова [и др.] // Офтальмология. – 2018. – Т. 15, № 4. – С. 394-404. – <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2018-4-394-404>.
22. Самкович, Е.В. Комплексная инструментальная диагностика «малых» новообразований хориоидеи / Е.В. Самкович, М.В. Мелихова, И.Е. Панова // Современные технологии в офтальмологии. – 2019. – № 6. – С. 104-107. – doi: 10.25276/2312-4911-2019-6-104-107.
23. Тарутта, Е.П. Осложненная близорукость: врожденная и приобретенная. Зрительные функции и их коррекция у детей / Е.П. Тарутта. – Москва: Медицина, 2005 – С. 137-159.
24. Тарутта, Е.П. Состояние периферических отделов глазного дна при высокой прогрессирующей близорукости / Е.П. Тарутта, Е.О. Саксонова // Вестник офтальмологии. – 1991. – № 1. – С. 54-58.

25. Трухачева, Н.В. Медицинская статистика в медико-биологических исследованиях пакета Stasistica / Н.В. Трухачева. – ГЭОТАР-медиа, 2013. – С. 84-85.
26. Улитина, А.Ю. Оценка толщины хориоидеи при возрастной макулярной дегенерации / А.Ю. Улитина, А.С. Измайлов // Вестник ОГУ. – 2013. – № 4. – С. 275-279.
27. Центральная серозная хориоретинопатия с позиций ОКТ-ангиографии. Часть 1. Изменение хориоретинального кровотока / А.Г. Щуко, С.И. Жукова, Т.Н. Юрьева, А.Н. Злобина // Офтальмология. – 2018. – Т. 15, № 3. – С. 294-302.
28. Advances in myopia research anatomical findings in highly myopic eyes / J.B. Jonas, Y.X. Wang, L. Dong [et al.] // Eye Vis (Lond). – 2020. – Vol. 7. – P. 45. – doi: 10.1186/s40662-020-00210-6.
29. Aflibercept in Serous Foveal Detachment in Dome-Shaped Macula: Short-Term Results in a Retrospective Study / G. Giacomelli, R. Mencucci, A. Sodi [et al.] // Ophthalmic Surg. Lasers Imaging Retina. – 2017. – Vol. 48, № 10. – P. 822-828. – doi: 10.3928/23258160-20170928-07.
30. Akhras, N. Foveal subretinal fluid in a pediatric patient's eyes with a congenital tilted optic disc and a dome-shaped macula / N. Akhras, L. Letartre // Can. J. Ophthalmol. – 2019. – Vol. 54, № 6. – P. e277-e280. – doi: 10.1016/j.jcjo. 2019.05.003.
31. Alakeely, A.G. Serous Retinal Detachment in Dome-shaped Macula with 7 Years Follow-up / A.G. Alakeely, S. Alrashaed // Middle East Afr. J. Ophthalmol. – 2016. – Vol. 23, № 4. – P. 323-325. – doi: 10.4103/0974-9233.194093.
32. Arlt, F. Die Krankheiten des Auges für praktische Ärzte III / F. Arlt. – Prag: Credner & Kleinbub, 1856. – 441 p.
33. Battaglia Parodi, M. Subthreshold laser treatment for serous retinal detachment in dome-shaped macula associated with pathologic myopia / M. Battaglia Parodi, P. Iacono, F. Bandello // Retina. – 2018. – Vol. 38, № 2. – P. 359-363. – doi: 10.1097/IAE.0000000000001524.

34. Bevacizumab for macular serous neuroretinal detachment in tilted disk syndrome / P. Milani, A. Pece, L. Pierro [et al.] // *J. Ophthalmol.* – 2010. – Vol. 2010. – P. 970580. – doi: 10.1155/2010/970580.
35. Byeon, S.H. Dome-shaped macula / S.H. Byeon, Y.K. Chu // *Am. J. Ophthalmol.* – 2011. – Vol. 151, № 6. – P. 1101; author reply 1101-2. – doi: 10.1016/j.ajo.2011.01.054.
36. Cebeci, Z. Bilateral Dome-Shaped Macula with Serous Macular Detachment in a Child / Z. Cebeci, N. Kir // *Case Rep. Ophthalmol Med.* – 2015. – Vol. 2015. – P. 213968. – doi: 10.1155/2015/213968.
37. Central serous chorioretinopathy: a pathogenetic model / A. Caccavale, F. Romanazzi, M. Imperato [et al.] // *Clin. Ophthalmol.* – 2011. – Vol. 5. – P. 239-243.
38. Central Serous Chorioretinopathy Case-Control Study Group, Risk factors for central serous chorioretinopathy: a case-control study / R. Haimovici, S. Koh, D.R. Gagnon [et al.] // *Ophthalmol.* – 2004. – Vol. 111. – P. 244-249.
39. Central serous chorioretinopathy in myopic patients / S. Yzer, A.T. Fung, I. Barbazetto [et al.] // *Arch. Ophthalmol.* – 2012. – Vol. 130. – P. 1339.
40. Chen, N.N. Resolution of Unilateral Dome-Shaped Macula with Serous Detachment After Treatment of Topical Carbonic Anhydrase Inhibitors / N.N. Chen, C.L. Chen, C.H. Lai // *Ophthalmic Surg. Lasers Imaging Retina.* – 2019. – Vol. 50, № 8. – P. e218-e221. – doi: 10.3928/23258160-20190806-16.
41. Chinskey, N.D. Treatment of subretinal fluid associated with dome-shaped macula / N.D. Chinskey, M.W. Johnson // *Ophthalmic Surg. Lasers Imaging Retina.* – 2013. – Vol. 44, № 6. – P. 593-595. – doi: 10.3928/23258160-20131010-01.
42. Choroidal changes associated with serous macular detachment in eyes with staphyloma, dome-shaped macula or tilted disk syndrome / A.C.S. Tan, S. Yzer, K.B. Freund [et al.] // *Retina.* – 2017. – Vol. 37, № 8. – P. 1544-1554. – doi: 10.1097/IAE.0000000000001402.

43. Choroidal findings in dome-shaped macula in highly myopic eyes: a longitudinal study / F. Viola, L. Dell'Arti, E. Benatti [et al.] // *Am. J. Ophthalmol.* – 2015. – Vol. 159, № 1. – P. 44-52. – doi: 10.1016/j.ajo.2014.09.026.
44. Choroidal thickness assessment with SD-OCT in high myopia with dome-shaped macula / A. Chebil, B. Ben Achour, N. Chaker [et al.] // *J. Fr. Ophtalmol.* – 2014. – Vol. 37, № 3. – P. 237-241. – doi: 10.1016/j.jfo.2013.10.002.
45. Choroidal thinning in high myopia measured by optical coherence tomography / Y. Ikuno, S. Fujimoto, Y. Jo [et al.] // *Clin. Ophthalmol.* – 2013. – Vol. 7. – P. 889-893.
46. Clinical Characteristics of Posterior Staphylomas in Myopic Eyes with Axial Length Shorter Than 26.5 Millimeters / N.K. Wang, Y.M. Wu, J.P. Wang [et al.] // *Am. J. Ophthalmol.* – 2016. – Vol. 162. – P. 180-190.e1. – doi: 10.1016/j.ajo.2015.11.016.
47. Clinical, fundoscopic, tomographic and angiographic characteristics of dome shaped macula classified by bulge height / J. Fajardo Sánchez, C.E. Chau Ramos, J.A. Roca Fernández, J.L. Urcelay Segura // *Arch. Soc. Esp. Oftalmol.* – 2017. – Vol. 92, № 10. – P. 458-463. English, Spanish. – doi: 10.1016/j.ofal.2017.03.007.
48. Coco, R.M. Pathology associated with optical coherence tomography macular bending due to either dome-shaped macula or inferior staphyloma in myopic patients / R.M. Coco, M.R. Sanabria, J. Alegría // *Ophthalmologica.* – 2012. – Vol. 228, № 1. – P. 7-12. – doi: 10.1159/000336910.
49. Comparison of Clinical Features in Highly Myopic Eyes with and without a Dome-Shaped Macula / I.C. Liang, N. Shimada, Y. Tanaka [et al.] // *Ophthalmology.* – 2015. – Vol. 122, № 8. – P. 1591-1600. – doi: 10.1016/j.ophtha.2015.04.012.
50. Comparison of long-term clinical evolution in highly myopic eyes with vertical oval-shaped dome with or without untreated serous retinal detachment / A. García-Ben, I. Garcia-Basterra, A. González-Gómez [et al.] // *Br. J. Ophthalmol.* – 2019. – Vol. 103, № 3. – P. 385-389. – doi: 10.1136/bjophthalmol-2018-311895.
51. Comparison of the efficacy of intravitreal ranibizumab for choroidal neovascularization due to pathological myopia with and without a dome-shaped

- macula / B. Cai, J. Yang, S. Li [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. – 2017. – Vol. 96, № 50. – P. e9251. – doi: 10.1097/MD.00000000000009251.
52. Considering photodynamic therapy as a therapeutic modality in selected cases of dome-shaped macula complicated by foveal serous retinal detachment / I. Arapi, P. Neri, C. Mariotti [et al.] // *Ophthalmic Surg. Lasers Imaging Retina*. – 2015. – Vol. 46, № 2. – P. 217-223. – doi: 10.3928/23258160-20150213-15.
53. Correlation between posterior staphyloma and dome-shaped macula in high myopic eyes / F. Dai, S. Li, Y. Wang [et al.] // *Retina*. – 2020. – Vol. 40, № 11. – P. 2119-2126. – doi: 10.1097/IAE.0000000000002722.
54. Curtin, B.J. Axial length measurements and fundus changes of the myopic eye / B.J. Curtin, D.B. Karlin // *Am. J. Ophthalmol.* – 1971. – Vol. 71. – P. 42-53.
55. Curtin, B.J. Normal and staphylomatous sclera of high myopia. An electron microscopic study / B.J. Curtin, T. Iwamoto, D.P. Renaldo // *Arch. Ophthalmol.* – 1979. – Vol. 97. – P. 912-915.
56. Curtin, B.J. The posterior staphyloma of pathologic myopia / B.J. Curtin // *Trans Am. Ophthalmol. Soc.* – 1977. – Vol. 75. – P. 67-86.
57. Diagnosis and treatment guideline for myopic choroidal neovascularization due to pathologic myopia / K. Ohno-Matsui, Y. Ikuno, T.Y.Y. Lai, C.M. Gemmy Cheung // *Prog. Retin. Eye Res.* – 2018. – Vol. 63. – P. 92-106.
58. Dome-shaped macula: a compensatory mechanism in myopic anisometropia? / P.A. Keane, A. Mitra, I.J. Khan [et al.] // *Ophthalmic. Surg. Lasers Imaging*. – 2012. – Vol. 43. – P. e52-54. – doi: 10.3928/15428877-20120524-02.
59. Dome-shaped macula: a potential protective factor for visual acuity after cataract surgery in patients with high myopia / X. Zhu, W. He, S. Zhang [et al.] // *Br. J. Ophthalmol.* – 2019. – Vol. 103, № 11. – P. 1566-1570. – doi: 10.1136/bjophthalmol-2018-313279.
60. Dome-shaped macula: appearance on ultrasound and optical coherence tomography / M. Chéour, N. Ben Aleya, J. Brour [et al.] // *J. Fr. Ophtalmol.* – 2013. – Vol. 36, № 8. – P. e145-9. French. – doi: 10.1016/j.jfo.2012.10.014.

61. Dome-shaped macula associated with Best vitelliform macular dystrophy / M. Battaglia Parodi, I. Zucchiatti, F. Fasce [et al.] // *Eur. J. Ophthalmol.* – 2015. – Vol. 25, № 2. – P. 180-181. – doi: 10.5301/ejo.5000531.
62. Dome shaped macula associated with myopic retinochoroidosis. Use of spironolactone / P. Rocha Cabrera, L. Cordovés Dorta, D. Ángel Pereira [et al.] // *Arch. Soc. Esp. Oftalmol.* – 2017. – Vol. 92, № 10. – P. 499-506. English, Spanish. – doi: 10.1016/j.ofthal.2016.06.001.
63. Dome-Shaped Macula in Eyes with Myopic Posterior Staphyloma / D. Gaucher, A. Erginay, A. Lecleire-Collet [et al.] // *Am. J. Ophthalmol.* – 2008. – Vol. 145, № 5. – P. 909-914.e1. – <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2008.01.012>.
64. Dome-shaped macula in myopic eyes: Twelve-Month Follow-up / D. Lorenzo, L. Arias, N. Choudhry [et al.] // *Retina.* – 2017. – Vol. 37, № 4. – P. 680-686. – doi: 10.1097/IAE.0000000000001222.
65. Dome-shaped macula in oculocutaneous albinism / V. Kumar, K. Molla, P. Chandra [et al.] // *BMJ Case Rep.* – 2016. – Vol. 2016. – P. bcr2016215368. – doi: 10.1136/bcr-2016-215368.
66. Dome-shaped macula-Review of literature / V. Kumar, S. Verma, S.V. Azad [et al.] // *Surv. Ophthalmol.* – 2021. – Vol. 66, № 4. – P. 560-571. – doi: 10.1016/j.survophthal.2020.11.002.
67. Dome-shaped macula with thickened choroid in an emmetropic patient / N. Kedkovid, A.R. Afshar, B.E. Damato, J.M. Stewart // *Retin Cases Brief Rep.* – 2015. – Vol. 9, № 4. – P. 307-310. – doi: 10.1097/ICB.0000000000000198.
68. Dome-shaped macular configuration: longitudinal changes in the sclera and choroid by swept-source optical coherence tomography over two years / A.A. Ellabban, A. Tsujikawa, Y. Muraoka [et al.] // *Am. J. Ophthalmol.* – 2014. – Vol. 158, № 5. – P. 1062-1070. – doi: 10.1016/j.ajo.2014.08.006.
69. Dome-shaped maculopathy: enhanced visualization with radial optical coherence tomography scans / J.G. Christenbury, N. Phasukkijwatana, A. Tan [et al.] // *Retin*

- Cases Brief Rep. – 2017. – Vol. 11, Suppl. 1. – P. S94-S97. – doi: 10.1097/ICB.0000000000000425.
70. Donders, F.C. On the anomalies of accommodation and refraction of the eye / F.C. Donders. – London: New Sydenham Society, 1864.
71. Elongation of photoreceptor outer segment in central serous chorioretinopathy / H. Matsumoto, S. Kishi, T. Otani, T. Sato // *Am. J. Ophthalmol.* – 2008. – Vol. 145. – P. 162-168.
72. Enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in highly myopic eyes / T. Fujiwara, Y. Imamura, R. Margolis [et al.] // *Am. J. Ophthalmol.* – 2009. – Vol. 148. – P. 445-450.
73. Enhanced depth imaging optical coherence tomography of the sclera in dome-shaped macula / Y. Imamura, T. Iida, I. Maruko [et al.] // *Am. J. Ophthalmol.* – 2011. – Vol. 151, № 2. – P. 297-302. – doi: 10.1016/j.ajo.2010.08.014.
74. Epiretinal Membrane in Dome-Shaped Macula Complicated with Serous Retinal Detachment: Transient Efficacy of Surgery / G. Soudier, A. Gaudric, V. Gualino [et al.] // *Case Rep. Ophthalmol.* – 2017. – Vol. 8, № 3. – P. 515-520. – doi: 10.1159/000481703.
75. Extramacular dome-shaped elevation: a novel finding in a case of high myopia / V. Mutha, A. Kumar, R. Chawla, R.D. Ravani // *BMJ Case Rep.* – 2017. – Vol. 2017. – P. bcr2017220861. – doi: 10.1136/bcr-2017-220861.
76. Factors associated with macular complications in highly myopic eyes with dome-shaped macular configuration / M. Hocaoglu, M.G. Ersoz, I. Sayman Muslubas [et al.] // *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* – 2019. – Vol. 257, № 11. – P. 2357-2365. – doi: 10.1007/s00417-019-04449-1.
77. Gal-Or, O. Multimodal Imaging Findings in Dome-Shaped Macula / O. Gal-Or, K.B. Freund // *Ophthalmology.* – 2017. – Vol. 124, № 3. – P. 335. – doi: 10.1016/j.ophtha.2016.08.023.

78. Gawęcki, M. Micropulse Laser Treatment of Retinal Diseases / M. Gawęcki // *J. Clin. Med.* – 2019. – Vol. 8, № 2. – P. 242. – <https://doi.org/10.3390/jcm8020242>.
79. Graefe, V.A. Mittheilungen von Krankheitsfällen und Notizen vermischten Inhalts / V.A. Graefe // *Arch. für Ophthalmologie.* – 1854. – Vol. 1. – P. 283-465.
80. Half-Dose Photodynamic Therapy versus High-Density Subthreshold Micropulse Laser Treatment in Patients with Chronic Central Serous Chorioretinopathy / E. van Dijk, S. Fauser, M. Breukink [et al.] // *Ophthalmology.* – 2018. – Vol. 125, № 10. – P. 1547-1555. – <https://doi.org/10.1016/j.optha.2018.04.021>.
81. Hall, N.F. Prevention of age-related macular degeneration / N.F. Hall, C.R. Gale // *Br. Med. J.* – 2002. – Vol. 325, № 7354. – P. 1-2.
82. Hammond, B.R. Jr. The age-related eye disease study (AREDS) / B.R. Jr. Hammond, M.A. Johnson // *Nutr Rev.* – 2002. – Vol. 60, № 9. – P. 283-288.
83. Hjortdal, J.O. Regional elastic performance of the human cornea / J.O. Hjortdal // *J. Biomech.* – 1996. – Vol. 29, Iss. 7. – P. 931-942.
84. Hornbeak, D.M. Myopia genetics: a review of current research and emerging trends / D.M. Hornbeak, T.L. Young // *Curr. Opin. Ophthalmol.* – 2009 – Vol. 20, Iss. 5. – P. 356-362. – doi: 10.1097/ICU.0b013e32832f8040.
85. Indocyanine green angiography and pathophysiology of multifocal posterior pigment epitheliopathy / M. Uyama, H. Matsunaga, T. Matsubara [et al.] // *Retina (Phila. Pa.).* – 1999. – Vol. 19. – P. 12-21.
86. International photographic classification and grading system for myopic maculopathy / K. Ohno-Matsui, R. Kawasaki, J.B. Jonas [et al.] // *Am. J. Ophthalmol.* – 2015. – Vol. 159, № 5. – P. 877-883.e7. – doi: 10.1016/j.ajo.2015.01.022.
87. Intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy for choroidal neovascularization secondary to pathologic myopia: six years outcome / J.M. Ruiz-Moreno, J.A. Montero, J. Araiz [et al.] // *Retina.* – 2015. – Vol. 35. – P. 2450-2456.

88. Iyer, P.G. Dome-shaped macula simulating choroidal hemangioma in a myopic patient / P.G. Iyer, E.A. Say, C.L. Shields // *Oman J. Ophthalmol.* – 2015. – Vol. 8, № 3. – P. 188-190. – doi: 10.4103/0974-620X.169899.
89. Localized choroidal thickness variation and pigment epithelial detachment in dome-shaped macula with subretinal fluid / A. Deobhakta, A.H. Ross, J. Helal Jr [et al.] // *Ophthalmic Surg. Lasers Imaging Retina.* – 2015. – Vol. 46, № 3. – P. 391-392. – doi: 10.3928/23258160-20150323-18.
90. Longitudinal follow-up of dome-shaped macula / T.R. Burke, A.D. Wu, Y. Shen, R. Rajendram // *Eye (Lond).* – 2020. – Vol. 34, № 10. – P. 1903-1908. – doi: 10.1038/s41433-020-0769-4.
91. Long-term evolution of dome-shaped macula: Increased Macular Bulge is Associated with Extended Macular Atrophy / G. Soudier, A. Gaudric, V. Gualino [et al.] // *Retina.* – 2016. – Vol. 36, № 5. – P. 944-952. – doi: 10.1097/IAE.0000000000000806.
92. Macular Bruch's membrane defect and dome-shaped macula in high myopia / Y. Fang, J.B. Jonas, T. Yokoi [et al.] // *PLoS One.* – 2017. – Vol. 12, № 6. – P. e0178998. – doi: 10.1371/journal.pone.0178998.
93. Macular Choroidal Thickness in Myopic Eyes with and without a Dome-Shaped Macula: A Case-Control Study / G. Soudier, A. Gaudric, V. Gualino [et al.] // *Ophthalmologica.* – 2016. – Vol. 236, № 3. – P. 148-153. – doi: 10.1159/000450556.
94. Macular serous retinal detachment caused by subretinal leakage in tilted disc syndrome / S.Y. Cohen, G. Quentel, B. Guiberteau [et al.] // *Ophthalmology.* – 1998. – Vol. 105. – P. 1831-1834.
95. Mateo, C. Macular buckling with ando plombe may increase choroidal thickness and mimic serous retinal detachment seen in the tilted disc syndrome / C. Mateo, A. Burés-Jelstrup // *Retin Cases Brief Rep.* – 2016. – Vol. 10. – P. 327-330.

96. Mehdizadeh, M. Dome-shaped macula in eyes with myopic posterior staphyloma / M. Mehdizadeh, M.H. Nowroozzadeh // *Am. J. Ophthalmol.* – 2008. – Vol. 146, № 3. – P. 478; author reply 478-479. – doi: 10.1016/j.ajo.2008.05.045.
97. Morgan, I.G. Myopia / I.G. Morgan, K. Ohno-Matsui, S.M. Saw // *Lancet.* – 2012. – Vol. 379. – P. 1739-1748. – doi: 10.1016/S0140-6736(12)60272-4.
98. Morphofunctional evaluation in dome-shaped macula: a microperimetry and optical coherence tomography study / E. Pilotto, F. Guidolin, M. Parravano [et al.] // *Retina.* – 2018. – Vol. 38, № 5. – P. 922-930. – doi: 10.1097/IAE. 0000000000001621.
99. Morphologic characteristics of macular complications of a dome-shaped macula determined by swept-source optical coherence tomography / H. Ohsugi, Y. Ikuno, K. Oshima [et al.] // *Am. J. Ophthalmol.* – 2014. – Vol. 158, № 1. – P. 162-170.e1. – doi: 10.1016/j.ajo.2014.02.054.
100. Morphologic characterization of dome-shaped macula in myopic eyes with serous macular detachment / V. Caillaux, D. Gaucher, V. Gualino [et al.] // *Am. J. Ophthalmol.* – 2013. – Vol. 156, № 5. – P. 958-967.e1. – doi: 10.1016/j.ajo.2013.06.032.
101. Myopia-related fundus changes in singapore adults with high myopia / L. Chang, C.-W. Pan, K. Ohno-Matsui [et al.] // *Am. J. Ophthalmol.* – 2013. – Vol. 155. – P. 991-999.e1.
102. Myopic maculopathy: Current status and proposal for a new classification and grading system (ATN) / J. Ruiz-Medrano, J.A. Montero, I. Flores-Moreno [et al.] // *Prog. Retin Eye Res.* – 2019. – Vol. 69. – P. 80-115. – doi: 10.1016/j.preteyeres. 2018.10.005.
103. Norton, T.T. Reduced extracellular matrix in mammalian sclera with induced myopia / T.T. Norton, J.A. Rada // *Vision Res.* – 1995. – Vol. 35, № 9. – P. 1271-1281. – doi: 10.1016/0042-6989(94)00243-f.
104. Observational study of clinical characteristics of dome-shaped macula in Chinese Han with high myopia at Zhongshan Ophthalmic Centre / X. Zhao, X. Ding, C. Lyu

- [et al.] // *BMJ Open*. – 2018. – Vol. 8, № 12. – P. e021887. – doi: 10.1136/bmjopen-2018-021887.
105. Ohno-Matsui, K. Posterior staphyloma in pathologic myopia / K. Ohno-Matsui, J.B. Jonas // *Prog. Retin Eye Res.* – 2019. – Vol. 70. – P. 99-109. – doi: 10.1016/j.preteyeres.2018.12.001.
106. Ohno-Matsui, K. Proposed classification of posterior staphylomas based on analyses of eye shape by three-dimensional magnetic resonance imaging and wide-field fundus imaging / K. Ohno-Matsui // *Ophthalmology*. – 2014. – Vol. 121, № 9. – P. 1798-809. – doi: 10.1016/j.ophtha.2014.03.035.
107. Optical coherence tomography of retinal and choroidal tumors / E.A.T. Say, S.U. Shah, S. Ferenczy [et al.] // *J. Ophthalmol.* – 2011. – Vol. 2011. – P. 1-12.
108. Patterns of Choroidal Deepening in Highly Myopic Eyes with Dome-Shaped Macula / X. Zhao, P. Lian, S. Li [et al.] // *Curr. Eye Res.* – 2020. – Vol. 45, № 8. – P. 1017-1023. – doi: 10.1080/02713683.2019.1708955.
109. Peri-dome Choroidal Deepening in Highly Myopic Eyes with Dome-Shaped Maculas / K. Ohno-Matsui, Y. Fang, K. Uramoto [et al.] // *Am. J. Ophthalmol.* – 2017. – Vol. 183. – P. 134-140. – doi: 10.1016/j.ajo.2017.09.009.
110. Peripapillary intrachoroidal cavitation in myopia / J. Toranzo, S.Y. Cohen, A. Erginay [et al.] // *Am. J. Ophthalmol.* – 2005. – Vol. 140. – P. 731-732.
111. Punctate hyperfluorescent spots associated with central serous chorioretinopathy as seen on indocyanine green angiography / A. Tsujikawa, Y. Ojima, K. Yamashiro [et al.] // *Retina*. – 2010. – Vol. 30. – P. 801-809.
112. Resolution of foveal detachment in dome-shaped macula after treatment by spironolactone: report of two cases and mini-review of the literature / A. Dirani, A. Matet, T. Beydoun [et al.] // *Clin. Ophthalmol.* – 2014. – Vol. 8. – P. 999-1002. – doi: 10.2147/OPHTH.S62267.
113. Retinal vascular microfolds in highly myopic eyes / K. Sayanagi, Y. Ikuno, F. Gomi [et al.] // *Am. J. Ophthalmol.* – 2005. – Vol. 139. – P. 658-663.

114. Ridge-shaped macula in young myopic patients and its differentiation from typical dome-shaped macula in elderly myopic patients / X. Xu, Y. Fang, J.B. Jonas [et al.] // *Retina*. – 2020. – Vol. 40, № 2. – P. 225-232. – doi: 10.1097/IAE.0000000000002395.
115. Scholz, P. A Review of Subthreshold Micropulse Laser for Treatment of Macular Disorders / P. Scholz, L. Altay, S. Fauser // *Adv. Ther.* – 2017. – Vol. 34, № 7. – P. 1528-1555. – <https://doi.org/10.1007/s12325-017-0559-y>.
116. Scleropachynsis maculopathy / H. Conn, W.R. Green, Z.C. de la Cruz, A. Hillis // *Arch. Ophthalmol.* – 1982. – Vol. 100, № 5. – P. 793-799. – doi: 10.1001/archophth.1982.01030030797015.
117. Serous macular detachment associated with dome-shaped macula and tilted disc / D. Pardo-López, R. Gallego-Pinazo, C. Mateo [et al.] // *Case Rep. Ophthalmol.* – 2011. – Vol. 2, № 1. – P. 111-115. – doi: 10.1159/000326918.
118. Serous macular detachment in dome-shaped macula / C. Andrébe, S. Sookun, M. Blaizeau [et al.] // *J. Fr. Ophtalmol.* – 2014. – Vol. 37, № 6. – P. 497-498. French. – doi: 10.1016/j.jfo.2013.11.014.
119. Serous retinal detachment accompanied by MEWDS in a myopic patient with dome-shaped macula / M.K. Shin, I.S. Byon, S.W. Park, J.E. Lee // *Ophthalmic Surg. Lasers Imaging Retina*. – 2014. – Vol. 45, № 3. – P. 253-5. – doi: 10.3928/23258160-20140501-03.
120. Serous Retinal Detachment Associated with Dome-Shaped Macula and Staphyloma Edge in Myopic Patients before and after Treatment with Spironolactone / A. Fernández-Vega Sanz, C.M. Rangel, E. Villota Deleu [et al.] // *J. Ophthalmol.* – 2016. – Vol. 2016. – P. 8491320. – doi: 10.1155/2016/8491320.
121. Serous Retinal Detachment in Dome-Shaped Macula Is Associated with Greater Central Choroidal Blood Flow Measured by Optical Coherence Tomography Angiography / G. Soudier, A. Gaudric, V. Gualino [et al.] // *Ophthalmologica*. – 2020. – Vol. 243, № 2. – P. 129-135. – doi: 10.1159/000504051.

122. Serous retinal detachment with dome-shaped macula: 4 years follow-up / O. Fekih, K. El Amri-Mezghanni, H.M. Zgolli [et al.] // *J. Fr. Ophthalmol.* – 2019. – Vol. 42, № 6. – P. e255-e258. – doi: 10.1016/j.jfo.2018.11.019.
123. Shin, E. Dome-shaped macula in children and adolescents / E. Shin, K.A. Park, S.Y. Oh // *PLoS One.* – 2020. – Vol. 15, № 1. – P. e0227292. – doi: 10.1371/journal.pone.0227292.
124. Spaide, R.F. Age-related choroidal atrophy / R.F. Spaide // *Am. J. Ophthalmol.* – 2009. – Vol. 147, № 5. – P. 801-810. – doi: 10.1016/j.ajo.2008.12.010.
125. Spaide, R.F. Enhanced depth imaging spectral-domain optical coherence tomography / R.F. Spaide, H. Koizumi, M.C. Pozonni // *Am. J. Ophthalmol.* – 2008. – Vol. 146. – P. 496-500.
126. Spaide, R.F. Pathologic Myopia / R.F. Spaide, K. Ohno-Matsui, L.A. Yannuzzi. – New York, NY: Springer, 2014. – P. 167-177.
127. Spectrum of choroidal neovascularisation associated with dome-shaped macula / A. Marchese, A. Arrigo, R. Sacconi [et al.] // *Br. J. Ophthalmol.* – 2019. – Vol. 103, № 8. – P. 1146-1151. – doi: 10.1136/bjophthalmol-2018-312780.
128. SPSS Statistics / SPSS Inc. – 2008. – URL: www.spss.com., www.spss.ru.
129. Structural profile of dome-shaped macula in degenerative myopia and its association with macular disorders / G.W. Lee, J.H. Kim, S.W. Kang, J. Kim // *BMC Ophthalmol.* – 2020. – Vol. 20, № 1. – P. 202. – doi: 10.1186/s12886-020-01473-2.
130. Takano, M. Foveal retinoschisis and retinal detachment in severely myopic eyes with posterior staphyloma / M. Takano, S. Kishi // *Am. J. Ophthalmol.* – 1999. – Vol. 128. – P. 472-476.
131. Tamura, N. Spontaneous resolution of foveal detachment in dome-shaped macula observed by spectral domain optical coherence tomography / N. Tamura, T. Sakai, H. Tsuneoka // *Clin. Ophthalmol.* – 2014. – Vol. 8. – P. 83-86. – doi: 10.2147/OPHTH.S54903.

132. The extended clinical phenotype of dome-shaped macula / M.H. Errera, M. Michaelides, P.A. Keane [et al.] // *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* – 2014. – Vol. 252, № 3. – P. 499-508. – doi: 10.1007/s00417-013-2561-7.
133. The Morphological Relationship Between Dome-Shaped Macula and Myopic Retinoschisis: A Cross-sectional Study of 409 Highly Myopic Eyes / D. Fang, Z. Zhang, Y. Wei [et al.] // *Invest Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2020. – Vol. 61, № 3. – P. 19. – doi: 10.1167/iovs.61.3.19.
134. Three-dimensional tomographic features of dome-shaped macula by swept-source optical coherence tomography / A.A. Ellabban, A. Tsujikawa, A. Matsumoto [et al.] // *Am. J. Ophthalmol.* – 2013. – Vol. 155, № 2. – P. 320-328.e2. – doi: 10.1016/j.ajo.2012.08.007.
135. Three-year outcomes of macular buckling for macular holes and foveoschisis in highly myopic eyes / X. Zhao, W. Ma, P. Lian [et al.] // *Acta Ophthalmol. (Copenh).* – 2020. – Vol. 98. – P. e470-e478.
136. Tokoro, T. On the definition of pathologic myopia in group studies / T. Tokoro // *Acta Ophthalmol.* – 1988. – Vol. 185, Suppl. – P. 107-108.
137. Topographical analyses of shape of eyes with pathologic myopia by high-resolution three-dimensional magnetic resonance imaging / M. Moriyama, K. Ohno-Matsui, K. Hayashi [et al.] // *Ophthalmology.* – 2011. – Vol. 118. – P. 1626-1663. – doi: 10.1016/j.ophtha.2011.01.018.
138. Two- and three-dimensional topographic analysis of pathologically myopic eyes with dome-shaped macula and inferior staphyloma by spectral domain optical coherence tomography / A. García-Ben, R. Kamal-Salah, I. García-Basterra [et al.] // *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* – 2017. – Vol. 255, № 5. – P. 903-912. – doi: 10.1007/s00417-017-3587-z.
139. Two-year outcomes of intravitreal bevacizumab for choroidal neovascularization associated with a dome-shaped macula in pathologic myopia / J.H. Lee, S.C. Lee, S. Choi [et al.] // *Eye (Lond).* – 2017. – Vol. 31, № 3. – P. 507-508. – doi: 10.1038/eye.2016.249.

140. Type 1 neovascularization with polypoidal lesions complicating dome shaped macula / J. Naysan, K.K. Dansingani, C. Balaratnasingam, K.B. Freund // *Int. J. Retina Vitreous*. – 2015. – Vol. 1. – P. 8. – doi: 10.1186/s40942-015-0008-5.
141. Using high-resolution 3D magnetic resonance imaging to quantitatively analyze the shape of eyeballs with high myopia and provide assistance for posterior scleral reinforcement / B. Wen, G. Yang, J. Cheng [et al.] // *Ophthalmologica*. – 2017. – Vol. 238. – P. 154-162.
142. Uveal effusion syndrome: clinical features, surgical treatment, histologic examination of the sclera, and pathophysiology / M. Uyama, K. Takahashi, J. Kozaki [et al.] // *Ophthalmology*. – 2000. – Vol. 107, № 3. – P. 441-449. – doi: 10.1016/s0161-6420(99)00141-4.
143. Visual acuity outcome in RADIANCE study patients with dome-shaped macular features / L. Ceklic, U. Wolf-Schnurrbusch, M. Gekkieva, S. Wolf // *Ophthalmology*. – 2014. – Vol. 121, № 11. – P. 2288-2289. – doi: 10.1016/j.optha.2014.06.012.