

Глазко Надежда Геннадьевна

**ОПТИЧЕСКАЯ КОГЕРЕНТНАЯ ТОМОГРАФИЯ-АНГИОГРАФИЯ КАК
МЕТОД МОНИТОРИНГА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С
ГЛАУКОМНОЙ ОПТИЧЕСКОЙ НЕЙРОПАТИЕЙ**

14.01.07. – Глазные болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва 2021

Работа выполнена в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор **Егоров Алексей Евгеньевич**

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор **Еричев Валерий Петрович** Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт глазных болезней», руководитель отдела глаукомы

доктор медицинских наук **Лоскутов Игорь Анатольевич** Частное учреждение здравоохранения «Центральная клиническая больница «РЖД-Медицина», заведующий отделением офтальмологии

Ведущая организация: Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»

Защита диссертации состоится «___» _____ 202__ г. в _____ часов на заседании Диссертационного совета Д208.072.17 на базе ФГАОУ ВО «РНИМУ имени Н.И. Пирогова» Минздрава России по адресу: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д.1

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке ФГАОУ ВО «РНИМУ имени Н.И. Пирогова» Минздрава России по адресу: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д.1 и на сайте www.rsmu.ru

Автореферат разослан «___» _____ 202__ г.

Ученый секретарь Диссертационного совета

Доктор медицинских наук



Ануров Михаил Владимирович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы диссертации

На сегодняшний день, с учетом известных этиопатогенетических механизмов, глаукому принято рассматривать как мультифакториальное нейродегенеративное заболевание, характеризующееся прогрессирующей оптиконеуропатией, патологическими изменениями полей зрения и гибелью ганглиозных клеток сетчатки [Егоров Е.А. 2013]. Глаукома является одной из ведущих причин инвалидности по зрению, а ее выявляемость среди взрослого населения старше 40 лет с возрастом увеличивается в геометрической прогрессии [Егоров Е.А., Еричев В.П. и соавт. 2019]. В мире у каждого 200-го человека старше 40 лет выявляется глаукома, а среди людей старше 80 лет она выявляется у каждого 8-го пациента [WGA, 2020]. Современные методы диагностики дают возможность получать новую информацию о течении глаукомного поражения, в том числе вовлеченности макулярной области, где сосредоточены 30% ганглиозных клеток всей сетчатки [Alluwimi MS 2018; Na, J.H. 2012]. При том, что патогенез вовлечения макулярной области до конца неясен, определенная роль отводится состоянию гемоперфузии центральных отделов сетчатки [Kapow MA 2017, Marangoni D 2012].

На сегодняшний день существует проблема прогрессирующего снижения зрительных функций на фоне нейрональных изменений у пациентов с глаукомой даже на фоне компенсации внутриглазного давления. Методы нейроретинопротекции призваны уменьшать продолжающуюся дистрофию аксонов и сохранять структуру неповрежденных нейрональных клеток [Егоров Е.А., Егоров А.Е., Брежнев А.Ю. 2014]. В современной клинической практике при лечении глаукомы все большее значение придается методикам, направленным на коррекцию общих и местных гемокциркуляторных и метаболических нарушений [Егоров Е.А., Астахов Ю.С. 2013, Blanco A.A. et al. 2014]. Анализ эффективности и изучение механизмов действия известных методов нейроретинопротекторной терапии являются на сегодняшний день предметом дискуссий.

Внедрение в офтальмологическую практику метода оптической когерентной томографии-ангиографии (ОКТ-А) сделало доступным исследование капиллярного русла сетчатки в целом, а также микрососудистой сети отдельных ее слоев [Akagi T 2016; Leveque PM 2016; Mammo Z 2016; Rao HL 2017]. Исследователями изучен вопрос выявления глаукомы на ранних ее стадиях, а также диагностика развитых и далекозашедших состояний при помощи ОКТ-А [Курышева 2016-2019, Wang X 2015; Rao HL 2020], в том числе анализ изменений фовеолярной аваскулярной зоны [Yarmohammadi A 2016; Xu H 2017]. При этом, доказано пропорциональное увеличение количества сосудистых изменений относительно тяжести глаукомного процесса, а конфигурация границ ФАЗ и ее площадь напрямую взаимосвязаны с выраженностью дефектов поля зрения и наличием скотом в центральном поле зрения [Xu H. 2016, Kwon J. 2017, Choi J. 2017, Shiihara H. 2018].

Клиническая и социальная значимость глаукомы, поздняя выявляемость заболевания, необратимость процесса и высокая вероятность развития слепоты обуславливают актуальность дальнейшего активного изучения возможностей и

механизмов нейроретинопротекторного лечения, а также их влияние на состояние гемоперфузии при глаукоме.

Степень разработанности темы исследования

Анализ литературных данных показал значимость адресных методов нейроретинопротекторной терапии. Наибольшей эффективностью отличается метод, использующий управляемое локальное асептическое воспаление. Множество публикаций, в том числе клинических исследований и метаанализов описывают стойкие функциональные улучшения и преимущества данного метода лечения [Егоров А.Е. 2003, Андрианова Е.В. 2011, Швец Н.Н. 2008, Шрамко Ю.Г. 2014, Касимов Э.М. 2005]. Наряду с этим обнаружено отсутствие данных, оценивающих состояние гемоперфузии макулярной зоны сетчатки после создания фокусов управляемого дозированного асептического воспаления в области плоской части цилиарного тела.

Опубликовано множество работ, описывающих нейроретинопротекторные свойства пептидных биорегуляторов при их регулярном периодическом системном введении в условиях компенсации внутриглазного давления, позволяющие остановить развитие оптиконеуропатии, а также достичь стабилизации показателей светочувствительности сетчатки [Страхов В.В. 2020, 2019; Егоров Е.А, Еричев В.П. 2019; Егоров Е.А. 2017; Алексеев В.Н. 2017]. Авторы описывают улучшение проведения импульсов во внутреннем плексиформном слое сетчатки на фоне стабилизации его структурной организации, стабилизацию и даже увеличение толщины слоя нервных волокон сетчатки, а также нейроретинального пояса [Страхов В.В. 2020; Егоров Е.А. 2019; Мазунин 2014; Рожко Ю.И. 2010]. Несмотря на установленную взаимосвязь сосудистой дисфункции и дегенерации ганглиозных клеток и их аксонов, отсутствуют данные об исследованиях реакции микрососудистого русла сетчатки в ответ на системные методы нейроретинопротекторной поддержки.

Цель настоящей работы: установить клиническую значимость оптической когерентной томографии-ангиографии для мониторинга эффективности нейроретинопротекторного лечения глаукомной оптической нейропатии.

Задачи исследования:

1. Изучить реакцию микроциркуляторного русла макулярной области сетчатки в ответ на проведение различных видов нейроретинопротекторной терапии по параметрам оптической когерентной томографии-ангиографии у пациентов с развитой и далекозашедшей стадиями первичной открытоугольной глаукомы.

2. Проанализировать динамику конфигурации границ фовеолярной аваскулярной зоны на фоне проведения различных видов нейроретинопротекторного лечения глаукомной оптической нейропатии.

3. Изучить взаимосвязь динамики функциональных изменений (по данным периметрии) с показателями состояния фовеолярной аваскулярной зоны у пациентов с развитой и далекозашедшей стадиями первичной открытоугольной глаукомы при проведении различных видов нейроретинопротекторного лечения.

4. Определить наиболее важные параметры фовеолярной аваскулярной зоны, полученные при помощи оптической когерентной томографии-ангиографии и

их диагностическую значимость для мониторинга лечения глаукомной нейроретинопатии.

5. Разработать алгоритм мониторинга состояния микроциркуляторного русла при проведении периодических курсов нейроретинопротекторной терапии у пациентов с глаукомной оптической нейропатией.

Научная новизна

Впервые методом оптической когерентной томографии-ангиографии оценена динамика параметров фовеолярной аваскулярной зоны сетчатки на фоне проведения нейроретинопротекторной терапии глаукомной оптической нейропатии.

Впервые выявлено стойкое улучшение микроциркуляции макулярной области сетчатки при проведении нейроретинопротекторной терапии методом трофической модифицированной лазерной коагуляции в сочетании с курсом ежедневного парабульбарного введения комплекса водорастворимых полипептидных фракций.

Установлена взаимосвязь между улучшением светочувствительности сетчатки и состоянием микроциркуляторного русла макулярной области у больных первичной открытоугольной глаукомой в развитой и далекозашедшей стадиях на фоне проведения нейроретинопротекторной терапии.

Впервые установлена диагностическая ценность площади фовеолярной аваскулярной зоны как объективного критерия оценки эффективности нейроретинопротекторной терапии глаукомной оптической нейропатии.

Разработан алгоритм мониторинга пациентов с первичной открытоугольной глаукомой в развитой и далекозашедшей стадиях при проведении периодических курсов нейроретинопротекторной терапии.

Теоретическая и практическая значимость

Теоретическая значимость полученных результатов заключается в выявлении циркуляторных изменений, тесно взаимосвязанных с функциональными, происходящих при проведении нейроретинопротекторной терапии глаукомной оптической нейропатии методом трофической модифицированной лазерной коагуляции с курсом введения комплекса водорастворимых полипептидных фракций.

Выявлено стойкое улучшение микроциркуляции макулярной области сетчатки у пациентов с развитой и далекозашедшей стадиями глаукомы при проведении нейроретинопротекторной терапии методом тМЛК+КВПФ, оцениваемое по параметрам фовеолярной аваскулярной зоны: площади, периметра, индекса циркулярности.

Доказана перспективность использования метода оптической когерентной томографии-ангиографии для мониторинга состояния микроциркуляторного русла по параметрам фовеолярной аваскулярной зоны при проведении нейроретинопротекторной терапии.

Практическая значимость работы заключается в определении возможности мониторинга течения глаукомной оптической нейропатии при проведении нейроретинопротекторной терапии методом оптической когерентной томографии-ангиографии по показателям фовеолярной аваскулярной зоны: площади, периметра, индекса циркулярности.

Разработан и внедрен в работу офтальмологического отделения ГБУЗ «ГВВ №2 ДЗМ» и офтальмологического отделения ФКУ «ЦВКГ им. П.В. Мандрыка» алгоритм мониторинга пациентов с глаукомной оптической нейропатией при проведении трофической модифицированной лазерной коагуляции с использованием параметров фовеолярной аваскулярной зоны по данным оптической когерентной томографии-ангиографии. Высокая повторяемость и скорость захвата изображения позволяют снизить нагрузку на пациента и сократить время, требуемое для проведения обследования.

Методология и методы исследования

Работа выполнена в дизайне проспективного рандомизированного открытого сравнительного исследования в двух параллельных группах, с активным контролем. Методологической основой диссертационной работы явилось применение комплекса статистических, клинических, инструментальных методов, в том числе использование стандартных и современных методов офтальмологического обследования (визометрия, авторефрактометрия, биомикроскопия, офтальмоскопия, измерение офтальмотонуса, анкетирование для оценки субъективного зрительного восприятия, компьютерная статическая периметрия, оптическая когерентная томография-ангиография), и лечения (трофическая модифицированная лазерная коагуляция с курсом парабульбарного введения комплекса водорастворимых полипептидных фракций, комплекс системной терапии глаукомной оптической нейропатии).

Основные положения, выносимые на защиту

1. Метод оптической когерентной томографии-ангиографии выявляет циркуляторные изменения микрососудистого русла центральной зоны сетчатки при проведении нейроретинопротекторной терапии методом трофической модифицированной лазерной коагуляции с курсом парабульбарного введения комплекса водорастворимых полипептидных фракций у пациентов с глаукомной оптической нейропатией. За счет активации кровотока в парафовеальной капиллярной сети происходит уменьшение фестончатости краев фовеолярной аваскулярной зоны, приближении ее «рваной» формы, к правильной форме круга, что выражается в снижении показателей площади, периметра, увеличении значения индекса циркулярности.

2. Оптическая когерентная томография-ангиография при помощи параметров фовеолярной аваскулярной зоны (площадь, периметр, индекс циркулярности) регистрирует динамику состояния микроциркуляторного русла сетчатки у больных с глаукомной оптической нейропатией при проведении нейроретинопротекторной терапии, и, в отличие от периметрического исследования, обладает бóльшей повторяемостью и воспроизводимостью, что позволяет ускорить и облегчить процедуру мониторинга лечения глаукомной оптической нейропатии для пациента.

Степень достоверности результатов исследования

Достоверность полученных результатов исследования определяется достаточным и репрезентативным объемом выборок материала (100 человек – 145 глаз), использованием современного сертифицированного офтальмологического

оборудования (HFA II 750i, RTVue-100 XR, Optovue), проведением исследований в стандартизованных условиях. Анализ материала и статистическая обработка полученных данных проводились с использованием программного обеспечения Microsoft Excel 2013, программ статистического пакета SPSS версии 17 и медицинского статистического калькулятора MedCalc. Сформулированные в диссертации положения, выводы и рекомендации аргументированы и являются результатом многоуровневого анализа.

Апробация результатов исследования

Апробация диссертации состоялась 26 февраля 2021 года на расширенном заседании кафедры офтальмологии им. А.П. Нестерова лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ и врачей офтальмологического и консультативного отделений ГБУЗ «ГВВ №2 ДЗМ» (Протокол № 7 от 26.02.2021г.).

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на научно-практических конференциях:

- 1) «Ретиналамин. Рестайл» (Минск 2018);
- 2) «Глаукома: теории, тенденции, технологии», XVII ежегодное заседание Российского Глаукомного Общества (МОО "ГЛАУКОМНОЕ ОБЩЕСТВО") HRT/Spectralis клуб Россия – 2019 (Москва 2019).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 3 научные работы, 2 из них – в журналах, входящих в перечень рецензируемых журналов и изданий, рекомендованных ВАК для публикации результатов диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Соответствие диссертации Паспорту научной специальности

Диссертационная работа «Оптическая когерентная томография-ангиография как метод мониторинга эффективности лечения пациентов с глаукомной оптической нейропатией» соответствует Паспорту специальности 14.01.07 – Глазные болезни и областям исследования: п. №1 «Разработка новых и усовершенствование известных методов обследования органа зрения и его придатков, методов диагностики различных заболеваний», № 4 «Изучение влияния консервативной терапии на орган зрения, совершенствование методик», №7 «Изучение и совершенствование методов диспансеризации пациентов с глаукомой и другими видами патологии глаза».

Внедрение результатов работы в практику

Результаты диссертационной работы внедрены в клиническую практику офтальмологического отделения ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн № 2 ДЗМ» и в клиническую практику офтальмологического отделения ФКУ «ЦВКГ им. П.В. Мандрыка».

Личный вклад автора в проведенное исследование

Личный вклад автора состоит в непосредственном участии в проведении большинства этапов клинического исследования: постановка цели и задач, разработка методик их решения, отбора пациентов для проведения исследования, проведении диагностических исследований, апробации результатов исследования,

подготовке докладов и публикаций по теме диссертации. Обработка, статистический анализ и интерпретация полученных результатов выполнены лично автором.

Объем и структура диссертационной работы

Диссертация изложена на 159 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения результатов собственных клинических исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, библиографического списка использованной литературы, включающего 240 источников: 68 отечественных и 172 зарубежных. Работа иллюстрирована 44 рисунками, содержит 33 таблицы, 1 формулу.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клинические исследования проводились на кафедре офтальмологии имени А.П. Нестерова лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России на базе офтальмологического отделения ГБУЗ «Госпиталь ветеранов Войн № 2 ДЗМ». Исследование носит характер проспективного рандомизированного открытого сравнительного исследования в двух параллельных группах, с активным контролем. Рандомизация пациентов в основную и контрольную группы происходила с использованием метода конвертов.

Всего в исследовании приняли участие 100 пациентов (145 глаз), из них в основную группу вошли 50 пациентов (85 глаз) с глаукомой: 25 человек (46 глаз) – с развитой стадией глаукомы, 25 человек (39 глаз) – с далекозашедшей стадией глаукомы. Группу контроля составили 50 пациентов (60 глаз): с глаукомой в развитой (25 человек (32 глаза)) и далекозашедшей (25 человек (28 глаз)) стадиях. Группы были сопоставимы по полу и возрасту.

Критериями включения в основную и контрольную группы являлись: развитая и далекозашедшая стадии первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ), компенсированное внутриглазное давление, сохраненные зрительные функции (острота зрения исследуемого глаза с коррекцией $\geq 0,1$), длительность заболевания более 1 года, достаточная прозрачность оптических сред для проведения исследований глазного дна.

Критериями исключения было принято наличие нарушения прозрачности роговицы любой этиологии; наличие любой ретиальной патологии в анамнезе, в том числе перенесенные ретиальные окклюзии; наличие иной патологии зрительного нерва; воспалительной офтальмопатологии острого или хронического характера; отягощенный аллергологический анамнез, данные о гиперчувствительности к применяемым препаратам, а также любые другие состояния, затрудняющие участие в клиническом исследовании.

В исследование включали пациентов с нормализованным уровнем ВГД, при этом гипотензивная терапия, которую уже получали больные на момент включения, оставалась неизменной, с соблюдением привычного режима. Лазерное или хирургическое лечение глаукомы в анамнезе не являлось показанием для исключения пациентов. Клиническая характеристика пациентов на момент

включения приведена в таблице 1. Группы были сопоставимы по данным периметрии и ОКТ-А.

Всем пациентам до начала лечения и в процессе исследования проводились обследования, включавшие в себя следующие процедуры: визометрия, авторефрактометрия, биомикроскопия, офтальмоскопия, измерение офтальмотонуса, заполнение опросника для субъективной оценки зрительных функций, компьютерная статическая периметрия (HFA II 750i, Carl Zeiss, Германия), оптическая когерентная томография с функцией ангиографии (ОКТ-А) (RTVue XR OCT Avanti, Optovue, Inc., Fremont, CA), а также измерение артериального давления (АД).

Таблица 1.

Клиническая характеристика исследуемых групп на момент включения.

Показатель	Основная группа		Контрольная группа	
	Развитая стадия	Далекозашедшая стадия	Развитая стадия	Далекозашедшая стадия
	Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅)	Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅)	Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅)	Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅)
ВГД, мм рт. ст.	16 (15;19)	15 (13;17)	17 (16;19)	14 (12;16)
Сист. АД, мм рт.ст.	125 (116;129)	123 (119;127)	126 (117;133)	122 (119;129)
Диаст. АД, мм рт.ст.	82 (80;84)	81 (79;84)	83 (79;85)	80 (80;85)
MD, дБ	-9,31 (-9,58; -8,43)	-17,36 (-18,78; -15,23)	-8,83 (-9,51; -7,51)	-16,02 (-18,42; -14,62)
VFI, %	71 (67;73)	58 (56;59)	70 (68;74)	56 (53;60)
A FAZ, мкм ²	0,324 (0,295; 0,378)	0,387 (0,375; 0,426)	0,355 (0,328; 0,392)	0,394 (0,374; 0,424)
P FAZ, мкм	2,263 (2,195; 2,341)	2,883 (2,873;2,954)	2,680 (2,633; 2,750)	2,909 (2,865; 2,953)
Me – медиана, Q ₂₅ ; Q ₇₅ – интерквартильный размах				

Субъективная оценка зрительных функций производилась при помощи опросника разработанного коллективом авторов (Егоров А.Е., Глазко Н.Г., Мовсисян А.Б.) кафедры офтальмологии им. А.П. Нестерова лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, непосредственно для данного исследования. Опросник состоит из 2-х частей, каждая из которых содержит в себе 7 вопросов. Первую часть предлагается пациенту до начала лечения, вторая часть

заполняется после его окончания. Общее количество баллов рассчитывается после процедуры шкалирования, чем выше итоговая сумма, тем лучше ощущение зрительных функций самим пациентом. Для оценки динамики субъективных ощущений зрительных функций вычисляется разница между количеством баллов, набранных в первой и второй частях опросника. Возможно также вычисление динамики по отдельным критериям, таким как яркость, контрастность, возможность ориентироваться в пространстве, что производится путем вычисления разницы между баллами, набранными до и после прохождения лечения.

Для анализа состояния фовеолярной аваскулярной зоны (ФАЗ) вычислялись следующие параметры: площадь (A FAZ), периметр (P FAZ) и индекс циркулярности (индекс округлости, CI). Индексом циркулярности обозначают то, насколько по форме граница ФАЗ приближена к окружности. По определению CI круга равен «1.0», таким образом, значение индекса близкое к «0» говорит о неправильной форме фигуры, а значение, близкое к «1.0» – о форме, близкой к кругу. В норме форма ФАЗ близка к кругу, однако, при появлении микрососудистых изменений она меняется на неправильную, расширяются границы, отмечается неравномерность краев. Интегрирование индекса циркулярности в анализ состояния ФАЗ вызвано тем, что в случае прогрессирования нарушений в парафовеолярной капиллярной сети, возрастает вероятность изменения ее формы, появления деформаций, что выражается в значении индекса циркулярности.

Обследования в группах проводились до начала лечения (1-я точка – V1), через 3 дня после начала лечения (2-я точка – V2), через 8 дней после начала лечения (3-я точка – V3), через 1 месяц после лечения (4-я точка – V4), через 6 месяцев после лечения (5-я точка – V5).

В основной группе проводилось лечение методом выполнения трофической модифицированной лазерной коагуляции (тМЛК) при помощи диодного лазера 810 нм «АЛОД-01» (Алком-Медика, Санкт-Петербург) с целью создания зон локального асептического воспаления как источника биологически активных веществ, которая выполнялась в первый день наблюдения. В области проекции плоской части цилиарного тела, на 6 мм от лимба в нижнем наружном квадранте в шахматном порядке, обходя участки истончения склеры, трансклерально наносятся 6-8 коагулятов мощностью 0.5 Вт, экспозицией 3 секунды. После проведенного лазерного воздействия в течение 5-ти дней проводится местная противовоспалительная терапия – инстилляции непафенака 0,1%. Затем в течение 8 дней ежедневно проводились парабульбарные инъекции комплекса водорастворимых полипептидных фракций (ретиналамин). Длительность курса терапии обусловлена стандартом специализированной медицинской помощи при глаукоме (Приложение к приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 29 ноября 2012 № 862).

В контрольной группе в течение 8 дней проводился традиционный комплекс терапевтических мероприятий для лечения ГОН, включающий в себя антиоксидантные, сосудорасширяющие, ноотропные препараты (согласно стандарту специализированной медицинской помощи при глаукоме. Приложение к приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 29 ноября 2012

№ 862). Курс состоял из внутривенного введения: раствора пентоксифиллина 5 мл + 0,9% NaCl 100 мл; раствора этилметилгидроксипиридина сукцината 5 мл + 0,9% NaCl 100 мл; внутримышечного введения: раствора метилэтилпиридинола 1 мл; раствор комплекса водорастворимых полипептидных фракций полипептидов сетчатки глаз скота (ретиналамин) 2 мл. Внутривенно препараты вводились поочередно через день, капельно, в утренние часы, всего 8 вливаний; внутримышечное введение обоих лекарственных препаратов осуществлялось ежедневно, в утренние часы, после окончания внутривенных вливаний, всего 8 инъекций каждого препарата.

Группам проводились различные схемы терапии, с доказанной эффективностью [Егоров А.Е. 2003, Шрамко Ю.Г. 2003, Андрианова Е.В. 2011, Егорова 2014, А. Ф. Габдрахманова 2018], для рассмотрения динамики состояния ФАЗ дифференцировано при различных схемах нейроретинопротекторной терапии, а также во избежание полипрагмазии у пациентов старшей возрастной группы.

Статистическую обработку полученных результатов выполнялась при помощи программ Microsoft Excel 2013, SPSS версии 21, MedCalc.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

В основную группу с развитой стадией ПОУГ вошли 25 человек (46 глаз), с далекозашедшей стадией – 25 человек (39 глаз) ПОУГ, им была выполнена тМЛК в области плоской части цилиарного тела, и затем в течение 8 дней выполнялись ежедневные парабулбарные инъекции КВПФ. Группу контроля составили 25 пациентов (32 глаза) с ПОУГ в развитой стадии, 25 пациентов (28 глаз) с – далекозашедшей стадией. Им был проведен курс терапевтических мероприятий лечения ГОН.

Показатели остроты зрения в обеих группах оценивались в каждой точке обследования пациента. Результаты, полученные в группах, где проводилось тМЛК с ежедневным введением КВПФ, как с развитой стадией, так и с далекозашедшей стадией глаукомы, отражают достоверное ($p < 0,05$) улучшение остроты зрения, достигающее максимального значения на 8 день от начала лечения ($0,706 \pm 0,081$; $0,464 \pm 0,112$) и сохраняющееся вплоть до 1 месяца после окончания курса ($0,685 \pm 0,086$; $0,450 \pm 0,100$), с тенденцией к сохранению результатов выше исходных вплоть до 6 месяца наблюдения ($0,603 \pm 0,087$; $0,378 \pm 0,098$). В тоже время в контрольной группе, где проводилось консервативное лечение ГОН, достоверной ($p < 0,05$) динамики средних показателей зрительных функций не выявлялось: на 8-й день – $0,609 \pm 0,096$; $0,342 \pm 0,105$; через 1 месяц – $0,6 \pm 0,092$; $0,331 \pm 0,112$; через 6 месяцев – $0,594 \pm 0,88$; $0,325 \pm 0,12$.

По данным субъективной оценки зрительных функций самими пациентами также прослеживалась явно выраженная положительная динамика зрительного восприятия. Сравнение полученных показателей говорит о достоверной ($p < 0,05$) динамике субъективных зрительных ощущений по данным опросников в основных группах, относительно исходных во всех точках проведения тестирования (рисунок 1). Статистический анализ данных в контрольной группе выявил достоверную ($p < 0,05$) положительную динамику на 8-й день после начала лечения и через 1 месяц

после проведенного курса лечения. Тогда как к 6 месяцу наблюдений статистически достоверной динамики средних показателей относительно исходных выявлено не было. При этом пациенты отмечали улучшение преимущественно контрастной чувствительности, а также сумеречного зрения и расширение полей зрения.

Динамика показателей MD в основных группах отражает выраженное различие изменений показателей светочувствительности сетчатки (таблица 2). Уменьшение значения показателя MD отмечается уже на 3-й день после начала лечения. Продолжающееся уменьшение фиксируется до 8 дня после начала лечения и вплоть до 6 месяца наблюдения сохраняется значение, статистически достоверно меньшее относительно исходных показателей. В контрольной группе также к 8 дню наблюдения отмечается положительная, но статистически недостоверная динамика ($p>0,05$), а при дальнейшем наблюдении отмечается возвращение показателей к исходным.

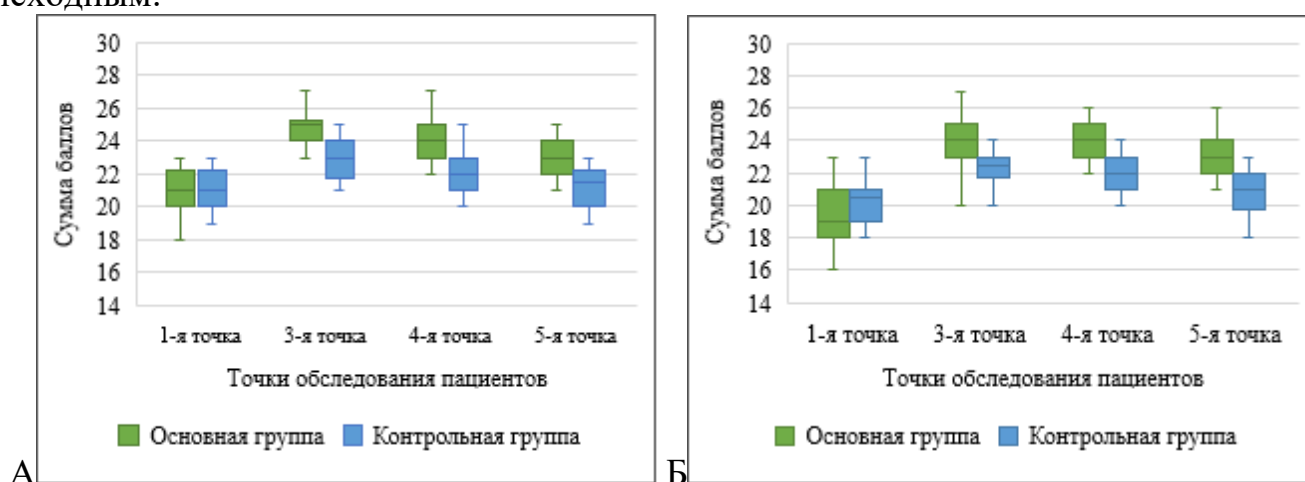


Рисунок 1. Динамика средних показателей шкалирования по данным тестирования субъективных зрительных ощущений в группах А – с развитой стадией, Б – с далекозашедшей стадией.

Таблица 2.

Показатели индекса MD в исследуемых группах.

	Развитая стадия (n _{глаз} =46)						Далекозашедшая стадия (n _{глаз} =39)					
	Основная группа			Контрольная группа			Основная группа			Контрольная группа		
	Me	Q ₂₅ - Q ₇₅	SD	Me	Q ₂₅ - Q ₇₅	SD	Me	Q ₂₅ - Q ₇₅	SD	Me	Q ₂₅ - Q ₇₅	SD
V1	-9,49	-10,37; -8,33	1,41	-8,98	-10,21 – -7,99	1,37	-17,27	-18,62 – -16,21	1,66	-16,98	-18,21 – -15,99	1,37
V2	-8,18	-8,98; -6,78	1,51	-8,78	-10,19 – -8,29	1,28	-15,76	-17,16 – -14,75	1,41	-16,78	-18,19 – -15,86	1,33
V3	-7,14	-8,38; -6,32	1,34	-8,23	-9,64 – -7,62	1,27	-15,12	-16,25 – -14,26	1,27	-16,23	-17,64 – -15,62	1,27
V4	-7,99	-8,97; -7,27	1,36	-8,44	-9,87 – -7,86	1,21	-15,64	-15,98 – -14,84	1,18	-16,44	-17,96 – -15,86	1,31

V5	-8,43	-9,56; -7,38	1,52	-8,68	-10,15 – -7,91	1,31	-16,27	-17,39 – -15,26	1,36	-16,68	-18,15 – -15,91	1,30
p 1-2 *	0,0008			0,8448			<0,0001			0,7445		
p 1-3 *	<0,0001			0,1642			<0,0001			0,1741		
p 1-4 *	0,0034			0,3247			<0,0001			0,4132		
p 1-5 *	0,0341			0,7064			0,0003			0,7074		
*фактический уровень значимости (p-value) между исследованиями в контрольных точках при внутригрупповом сравнении												

Анализ средних показателей индекса VFI также выявил отличия динамики в исследуемых группах (таблица 3). Так, в основной группе наблюдается выраженное улучшение индекса поля зрения с 72 (66,25 – 73,00) до 77 (75,25 – 79,75) в группе с развитой стадией, и с 57 (56,00-59,00) до 65 (62,00-67,00). Несмотря на тенденцию возвращения показателя к исходным значениям, значение индекса поля зрения в среднем даже к 6 месяцу наблюдений сохраняется существенно выше исходного, что подтверждается статистически ($p < 0,05$). Также полученные данные статистически достоверного улучшения периметрических индексов, сохраняющегося в течение всего периода наблюдения, объективно подтверждают сохранение достигнутых результатов улучшения зрительных функций у пациентов в группах тМЛК и ежедневное введение КВПФ, несмотря выявленное снижение показателей к 6 месяцу наблюдения при помощи субъективных методов обследования (острота зрения, $p > 0,05$).

Данные в контрольной группе не настолько показательны, статистической достоверности в динамике выявлено не было ($p > 0,05$). Однако, отмечается небольшая положительная динамика к 8-ому дню после начала лечения. Затем среднее значение показателя индекса поля зрения приближается к исходному, также без выявленной статистически достоверной динамики ($p > 0,05$).

Таблица 3.

Показатели индекса VFI в исследуемых группах.

	Развитая стадия (n=46)						Далекозашедшая стадия (n=39)					
	Основная группа			Контрольная группа			Основная группа			Контрольная группа		
	Me	Q ₂₅ -Q ₇₅	SD	Me	Q ₂₅ - Q ₇₅	SD	Me	Q ₂₅ - Q ₇₅	SD	Me	Q ₂₅ - Q ₇₅	SD
V1	72,0	66,25 – 73,00	4,08	71,0	67,00 – 73,70	4,07	57,0	56,00 – 59,00	2,61	58,0	53,25 – 60,70	4,24
V2	73,0	71,25 – 76,00	4,02	70,0	68,00 – 73,00	4,28	60,0	58,00 – 63,00	3,27	60,0	55,00 – 60,70	5,59
V3	77,0	75,25 – 79,75	3,87	74,0	70,00 – 75,00	3,61	65,0	62,00 – 67,00	2,83	61,0	57,00 – 62,00	3,59
V4	76,0	74,25 – 78,75	3,63	72,0	69,20 – 75,50	3,89	63,5	62,00 – 64,00	3,29	58,0	54,30 – 59,70	3,75
V5	75,0	71,25 – 77,75	3,83	71,0	67,00 – 73,00	5,08	62,0	58,00 – 63,00	3,17	58,0	54,00 – 59,70	3,67
p ₁₋₂ *	0,0093			0,7951			0,0004			0,3292		
p ₁₋₃ *	<0,0001			0,0679			<0,0001			0,0506		
p ₁₋₄ *	<0,0001			0,2436			<0,0001			0,7179		
p ₁₋₅ *	0,0093			0,8135			0,0004			0,8911		
* фактический уровень значимости (p-value) при внутригрупповом сравнении												

Результаты анализа состояния фовеолярной аваскулярной зоны у пациентов основной группы с развитой стадией ПОУГ отражают улучшение ($p < 0,05$), заключающееся в уменьшении площади и периметра с самого 1 этапа проведения лечения – создания зон локального воспаления (таблицы 4,5). При этом установлено уменьшение площади ФАЗ на 33% сразу после проведенного лечения. Через 1 месяц показатели площади сохраняются меньше исходных на 28,7%, а через 6 месяцев наблюдения пациентов – на 16,8%. В свою очередь показатели периметра ФАЗ ниже исходных данных сразу после проведенного лечения на 26,7%, через месяц – на 17,6%, и через 6 месяцев наблюдения – на 8,1% ниже значений, зафиксированных до начала лечения.

Схожие результаты мы наблюдаем в группе пациентов с далекозашедшей стадией ПОУГ (таблицы 4,5). После проведенного лечения у пациентов отмечается уменьшение площади и периметра ФАЗ на 15,5% и 13,4% соответственно, через месяц наблюдений – на 15,2% и 12%, через 6 месяцев – на 10,1% и 5% относительно исходного состояния.

Таблица 4.

Показатели площади фовеолярной аваскулярной зоны (А FАZ, мм²).

	Основная группа						Контрольная группа					
	Развитая стадия			Далекозашедшая стадия			Развитая стадия			Далекозашедшая стадия		
	Me	Q ₂₅ - Q ₇₅	SD	Me	Q ₂₅ - Q ₇₅	SD	Me	Q ₂₅ - Q ₇₅	SD	Me	Q ₂₅ - Q ₇₅	SD
V1	0,328	0,297 – 0,378	0,065	0,407	0,382 – 0,446	0,034	0,356	0,328 – 0,392	0,048	0,394	0,374 – 0,424	0,033
V2	0,272	0,237 – 0,349	0,071	0,376	0,364 – 0,416	0,034	0,331	0,318 – 0,376	0,043	0,379	0,352 – 0,411	0,036
V3	0,220	0,184 – 0,247	0,056	0,344	0,323 – 0,364	0,033	0,326	0,308 – 0,367	0,044	0,363	0,336 – 0,401	0,043
V4	0,234	0,186 – 0,288	0,066	0,345	0,318 – 0,381	0,032	0,344	0,327 – 0,380	0,045	0,375	0,349 – 0,417	0,034
V5	0,273	0,228 – 0,322	0,063	0,366	0,336 – 0,395	0,037	0,353	0,337 – 0,392	0,044	0,384	0,362 – 0,421	0,042
p 1-2 *	0,0042			0,0092			0,2120			0,1829		
p 1-3 *	<0,0001			<0,0001			0,0750			0,0303		
p 1-4 *	<0,0001			<0,0001			0,5173			0,2156		
p 1-5 *	0,0005			0,0001			0,9461			0,5828		
*p-value между исследованиями в контрольных точках при внутригрупповом сравнении												

Таблица 5.

Показатели периметра фовеолярной аваскулярной зоны (P FAZ, мм).

	Основная группа						Контрольная группа					
	Развитая стадия			Далекозашедшая стадия			Развитая стадия			Далекозашедшая стадия		
	Me	Q ₂₅ - Q ₇₅	SD	Me	Q ₂₅ - Q ₇₅	SD	Me	Q ₂₅ - Q ₇₅	SD	Me	Q ₂₅ - Q ₇₅	SD
V1	2,263	2,233 – 2,366	0,104	2,913	2,873 – 2,969	0,127	2,680	2,633 - 2,750	0,109	2,909	2,865 - 2,953	0,085
V2	2,179	2,118 – 2,257	0,097	2,823	2,737 – 2,854	0,083	2,567	2,532 - 2,653	0,108	2,754	2,735 - 2,824	0,087
V3	1,658	1,608 – 1,676	0,066	2,524	2,441 – 2,566	0,098	2,534	2,449 - 2,552	0,101	2,683	2,634 - 2,714	0,062
V4	1,864	1,834 – 1,964	0,084	2,563	2,432 – 2,617	0,086	2,614	2,539 - 2,637	0,093	2,784	2,763 - 2,793	0,046
V5	2,079	2,046 – 2,132	0,071	2,767	2,637 – 2,882	0,138	2,670	2,620 - 2,715	0,102	2,847	2,839 - 2,914	0,084
p 1-2 *	<0,0001			<0,0001			0,0013			0,0001		
p 1-3 *	<0,0001			<0,0001			<0,0001			<0,0001		
p 1-4 *	<0,0001			<0,0001			0,0091			<0,0001		
p 1-5 *	<0,0001			<0,0001			0,4329			0,1394		
*p-value между исследованиями в контрольных точках при внутригрупповом сравнении												

В течение всего периода наблюдения выявлена достоверная динамика показателей индекса циркулярности в основных группах как с развитой, так и с далекозашедшей стадиями ПОУГ ($p < 0,05$) (таблица 6). Показатели после лечения приближаются к 1,0, что говорит о том, что площадь фовеолярной аваскулярной зоны не только уменьшается, но и ее форма становится больше приближена к форме круга, уменьшается фестончатость краев и неравномерность контура.

Таблица 6.

Показатели индекса циркулярности фовеолярной аваскулярной зоны (CI FAZ).

	Основная группа						Контрольная группа					
	Развитая стадия			Далекозашедшая стадия			Развитая стадия			Далекозашедшая стадия		
	Me	Q ₂₅ - Q ₇₅	SD	Me	Q ₂₅ - Q ₇₅	SD	Me	Q ₂₅ - Q ₇₅	SD	Me	Q ₂₅ - Q ₇₅	SD
V1	0,681	0,627 – 0,695	0,043	0,558	0,535 – 0,584	0,035	0,625	0,572 – 0,706	0,074	0,577	0,547 – 0,614	0,045
V2	0,735	0,697 – 0,695	0,056	0,606	0,576 – 0,631	0,044	0,637	0,604 – 0,738	0,073	0,612	0,582 – 0,651	0,044
V3	0,848	0,823 – 0,868	0,054	0,668	0,637 – 0,719	0,062	0,664	0,624 – 0,716	0,075	0,632	0,597 – 0,693	0,056

V4	0,772	0,730 – 0,839	0,051	0,666	0,643 – 0,686	0,057	0,654	0,615 - 0,716	0,070	0,604	0,571 - 0,658	0,050
V5	0,756	0,736 – 0,804	0,054	0,619	0,596 – 0,646	0,053	0,651	0,597 - 0,690	0,072	0,586	0,561 - 0,604	0,046
p ₁₋₂ *	<0,0001			0,0035			0,2724			0,0689		
p ₁₋₃ *	<0,0001			<0,0001			0,1315			0,0036		
p ₁₋₄ *	<0,0001			<0,0001			0,2796			0,1086		
p ₁₋₅ *	<0,0001			0,0015			0,5291			0,5917		
*p-value между исследованиями в контрольных точках при внутригрупповом сравнении												

Максимальное уменьшение показателей площади, периметра и циркулярности ФАЗ отмечается на 8-й день наблюдения пациентов, когда биологически активные вещества из очагов локального воспаления полностью достигает заднего отрезка, оказывая положительное метаболическое воздействие, а также проведен полный курс инъекций ретинопротекторной терапии. Это свидетельствует об активации кровотока в макулярной зоне, т.е. в спавшихся ветвях микрососудистого русла центральной области сетчатки обнаруживается движение клеток крови, что регистрируется при помощи ОКТ-ангиографии.

Анализ результатов периметрии в сравнении с результатами ОКТ-А в группах, где проводилась нейроретинопротекторная терапия методом тМЛК ежедневным введением КВПФ, выявил достоверную обратную корреляционную зависимость между периметрическим индексом MD и всеми показателями ФАЗ: периметром, площадью и индексом циркулярности ($p < 0,05$). Наибольшая связь при этом прослеживается между MD и показателем площади ФАЗ (таблица 7). В группе с развитой стадией ПОУГ показатель составил $-0,604$ ($p < 0,001$), в группе с далекозашедшей стадией – $r = -0,806$ ($p < 0,001$) (рисунок 2).

Таблица 7.

Сравнение периметрических индексов и показателей ОКТ-А до начала лечения.

		Развитая стадия		Далекозашедшая стадия	
		MD	VFI	MD	VFI
Основная группа	A FAZ	$r = -0,604$, $p < 0,001$	$r = -0,678$, $p < 0,001$	$r = -0,806$, $p < 0,001$	$r = -0,495$, $p = 0,019$
	P FAZ	$r = -0,427$, $p = 0,001$	$r = -0,114$, $p = 0,404$	$r = -0,635$, $p < 0,001$	$r = -0,234$, $p = 0,293$
	CI FAZ	$r = -0,389$, $p = 0,003$	$r = -0,112$, $p = 0,412$	$r = 0,607$, $p < 0,001$	$r = 0,452$, $p = 0,034$
Контрольная группа	A FAZ	$r = -0,824$, $p < 0,001$	$r = -0,520$, $p = 0,018$	$r = -0,803$, $p = 0,001$	$r = -0,509$, $p = 0,063$
	P FAZ	$r = -0,418$, $p = 0,066$	$r = -0,106$, $p = 0,656$	$r = -0,408$, $p = 0,014$	$r = -0,291$, $p = 0,313$
	CI FAZ	$r = -0,604$, $p = 0,005$	$r = -0,496$, $p = 0,026$	$r = -0,552$, $p = 0,041$	$r = -0,322$, $p = 0,261$

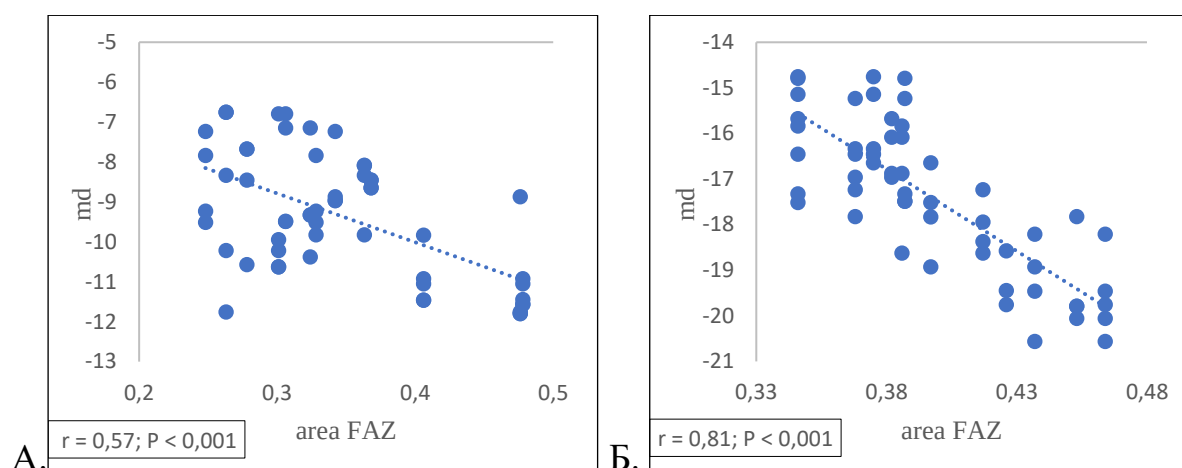


Рисунок 2. Графическое изображение корреляционной связи между периметрическим индексом MD и площадью ФАЗ (А FAZ) до начала лечения в основных группах с развитой (А) и далекозашедшей стадиями глаукомы (Б).

В контрольных группах, независимо от отсутствия выраженной динамики зрительных функций и периметрических индексов, прослеживалась зависимость между MD и параметрами ФАЗ, наиболее высокая корреляционная связь – с площадью ФАЗ. Показатель в группе с развитой стадией ПОУГ: $r = -0,824$ ($p < 0,001$), а в группе с далекозашедшей стадией – $r = -0,805$ ($p < 0,001$).

Учитывая, что наиболее значительная достоверная корреляционная связь определяется между периметрическим индексом MD и площадью ФАЗ, дальнейший статистический анализ проводился между А FAZ и MD. Во всех точках исследования была выявлена высокая, статистически достоверная ($p < 0,05$) корреляционная связь MD и А FAZ (таблица 8), независимо от проводимого метода лечения.

Таблица 8.

Корреляционная связь между площадью ФАЗ и средним отклонением MD.

		MD			
		Основная группа		Контрольная группа	
		Развитая стадия	Далекозашедшая стадия	Развитая стадия	Далекозашедшая стадия
A FAZ	V1	r= -0,6044	r=-0,8069	r= -0,8249	r= -0,8053
		p <0,0001	p <0,0001	p <0,0001	p =0,0005
	V2	r= -0,8228	r=-0,7530	r= -0,6842	r=-0,8023
		p <0,0001	p <0,0001	p =0,0009	p =0,0006
	V3	r= -0,7905	r=-0,6463	r= -0,7584	r=-0,6790
		p <0,0001	p =0,0004	p =0,0001	p =0,0076
	V4	r= -0,8335	r=-0,5574	r= -0,8157	r=-0,7765
		p <0,0001	p =0,0031	p <0,0001	p =0,0011
	V5	r= -0,7035	r=-0,6318	r= -0,6534	r=-0,7644
		p <0,0001	p =0,0005	p =0,0018	p =0,0015
V1 – до начала лечения, V2 – через 3 дня после начала лечения, V3 – через 7 дней после начала лечения, V4 – через 1 месяц после лечения, V5 – через 6 месяцев после лечения					

Полученные результаты свидетельствуют об активации кровотока в спавшихся капиллярах парафовеолярной капиллярной сети, т.е. о наличии циркуляторных изменений микрососудистого русла центральной зоны, обуславливающих улучшение зрительных функций и светочувствительности сетчатки при проведении тМЛК в комплексе с ежедневным местным введением КВПФ у пациентов как с развитой, так и с далекозашедшей стадиями глаукомы. Таким образом, тМЛК в комплексе с ежедневным местным введением КВПФ, в отличие от традиционных методов лечения вазоактивными препаратами системного применения, улучшает микроциркуляцию макулярной области сетчатки у пациентов с развитой и далекозашедшей стадиями глаукомы. Метод тМЛК обеспечивает равномерное поступление биологически активных веществ из очагов локального асептического воспаления, созданных при помощи диодного лазера с длиной волны 810 нм, с витреальным током к задним отделам глаза. Длительное и равномерное поступление биологически активных веществ из депо стекловидного тела обеспечивает продолжительное воздействие на структуры заднего отрезка глазного яблока, что способствует улучшению зрительных функций и состояния микрососудистой сети макулярной области сетчатки у больных с глаукомной оптической нейропатией.

Метод ОКТ-ангиографии, в отличие от периметрии, требует меньшего времени и зрительного напряжения при проведении процедуры, а значит снижает нагрузку на пациента и облегчает процедуру скрининга. Таким образом, проведение ОКТ-ангиографии может заменять периметрию в качестве промежуточного исследования при мониторинге эффективности лечения, позволяя оценивать состояние микрососудистого русла макулярной области, в особенности, фовеолярной аваскулярной зоны.

На основании результатов проведенных исследований, предложен алгоритм проведения пациентам с развитой и далекозашедшей стадиями ПОУГ курсов нейроретинопротекторной терапии под контролем ОКТ-А (рисунок 3). После достижения компенсации ВГД пациентам с глаукомной оптической нейропатией рекомендовано периодическое проведение (каждые полгода) нейроретинопротекторной терапии по методу трофической модифицированной лазерной коагуляции, с местной поддержкой ретинопротекторными препаратами в течение 8 дней после проведения лазерного воздействия. Данная методика нейроретинопротекторной терапии приводит к развитию максимального метаболического эффекта, выражающегося в функциональных и циркуляторных изменениях через неделю после начала лечения, и сохранением их на высоком уровне вплоть до 6 месяцев наблюдения пациентов. При проведении курса лечения обязателен контроль состояния ФАЗ, как маркера течения глаукомной оптической нейропатии, при помощи метода ОКТ-А перед началом лечения, после его окончания, через 1 месяц и через 6 месяцев после проведенного курса.

Выполнен анализ результатов мониторинга пациентов с глаукомной оптической нейропатией при проведении различных видов нейроретинопротекторной терапии: трофической модифицированной лазерной коагуляции с ежедневным парабульбарным введением комплекса водорастворимых

полипептидных фракций и традиционного комплекса терапевтических мероприятий. При проведении тМЛК у пациентов выявлено уменьшение площади, периметра и увеличение показателя индекса циркулярности фовеолярной аваскулярной зоны на фоне проводимого лечения, что свидетельствует об уменьшении размеров ФАЗ, фестончатости краев, приобретении правильной формы, близкой к округлой. Полученные результаты являются доказательством активизации кровотока в парафовеолярной капиллярной сети, что является морфоструктурным обоснованием улучшения функциональных показателей при проведении нейроретинопротекторной терапии методом тМЛК с ретинопротекторной поддержкой при помощи комплекса водорастворимых полипептидных фракций.

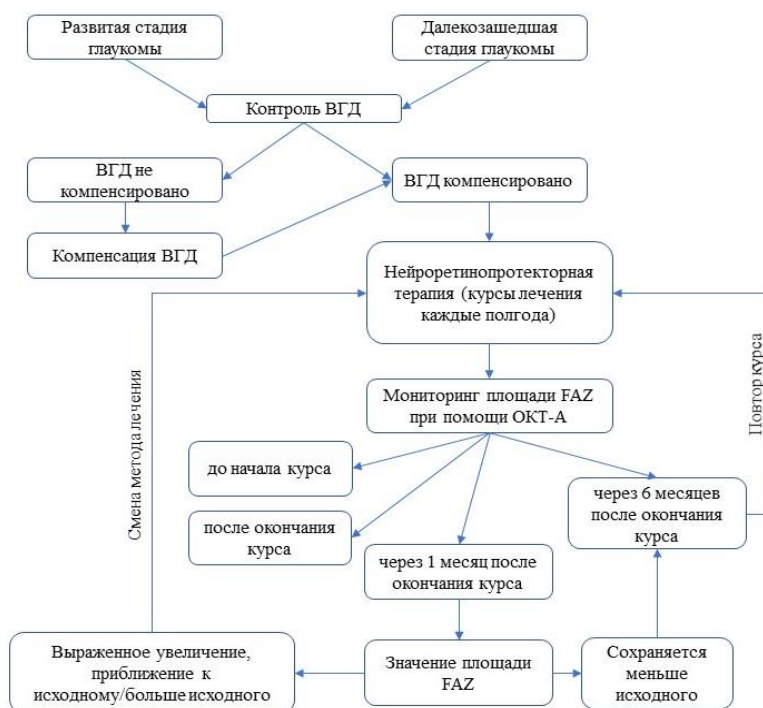


Рисунок 3. Алгоритм мониторинга течения ГОН при проведении курсов нейроретинопротекторной терапии.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Наиболее перспективным направлением дальнейшего решения проблемы эффективности методов нейроретинопротекторной терапии является выявление микрососудистых изменений при проведении повторных курсов нейроретинопротекторной терапии методом тМЛК. Динамика зрительных функций по данным методов обследования: остроты зрения, субъективных ощущений, периметрии, ОКТ-А выявляет выраженное улучшение и стойкое сохранение результатов выше исходных в течение месяца после лечения. Однако, к 6 месяцу наблюдения отмечается тенденция к снижению достигнутых результатов. В связи с этим, открывается перспектива для проведения дополнительных исследований, с целью установления периодичности проведения тМЛК чаще, чем 1 раз в 6 месяцев.

ВЫВОДЫ

1. При помощи метода оптической когерентной томографии-ангиографии у пациентов основной группы с развитой стадией первичной открытоугольной глаукомы установлено уменьшение значения площади фовеолярной аваскулярной зоны на 33% ($p<0,0001$), периметра – на 26,7% ($p<0,0001$) сразу после проведенного лечения, тогда как в группе контроля площадь уменьшалась на 8,42% ($p=0,0750$), периметр – на 5,4% ($p<0,0001$); у пациентов основной группы с далекозашедшей стадией первичной открытоугольной глаукомы площадь уменьшалась на 15,5% ($p<0,0001$), периметр – на 13,4 % ($p<0,0001$) после окончания курса лечения, тогда как в контрольной площади уменьшалась на 7,86 % ($p=0,0303$), а периметр – на 7,76 % ($p<0,0001$). В основных группах достигнутые результаты сохранялись выше исходных ($p<0,0001$) в течение 6 месяцев наблюдения пациентов. Улучшение параметров фовеолярной аваскулярной зоны свидетельствует о том, что у пациентов с развитой и далекозашедшей стадиями первичной открытоугольной глаукомы в ответ на проводимое нейроретинопротекторное лечение происходит активация кровотока в парафовеолярных капиллярах и, соответственно, улучшение микроциркуляции центральной зоны сетчатки.

2. При проведении трофической модифицированной лазеркоагуляции показатель индекса циркулярности в течение первого месяца после курса лечения становится максимально приближенным к значению «1,0» и сохраняется на достигнутом уровне весь период наблюдения. У пациентов, получавших традиционный комплекс консервативного лечения глаукомной оптической нейропатии системными вазоактивными препаратами, достоверной динамики значений индекса циркулярности выявлено не было. Увеличение значения индекса циркулярности свидетельствует о приближении формы фовеолярной аваскулярной зоны к правильной форме круга за счет активации движения клеток крови в спавшихся сосудах парафовеолярной капиллярной сети на фоне нейроретинопротекторной терапии. Использование индекса циркулярности, полученного при помощи оптической когерентной томографии-ангиографии, позволяет оценивать реакцию микрососудистого русла и эффективность проводимого лечения.

3. Выявлена взаимосвязь между периметрическим индексом MD и параметрами фовеолярной аваскулярной зоны (площадь, периметр, индекс циркулярности). Согласованные изменения показателей прослеживаются во всех группах независимо от проводимого метода лечения. Наиболее тесная взаимосвязь показателей подтверждается корреляцией высокой силы между периметрическим индексом MD и площадью фовеолярной аваскулярной зоны (основные группы: $gr=-0,6044$, $rd=-0,8069$; контрольные группы: $gr=-0,8249$, $rd=-0,8053$; $p<0,05$), корреляция меньшей силы выявлена между периметрическим индексом MD и показателями периметра (основные группы: $gr=-0,4277$, $rd=-0,4184$; контрольные группы: $gr=-0,6355$, $rd=-0,4085$; $p<0,05$) и индекса циркулярности (основные группы: $gr=-0,3896$, $rd=-0,604$; контрольные группы: $gr=0,6076$, $rd=-0,5516$; $p<0,05$). Данная закономерность дает основание для использования параметров фовеолярной аваскулярной зоны, полученных при помощи оптической когерентной томографии-

ангиографии, а именно показателя площади, в качестве объективного критерия для мониторинга течения глаукомной оптической нейропатии как в период нейроретинопротекторного лечения, так и при периодическом наблюдении вне курсов лечения.

4. Параметры фовеолярной аваскулярной зоны, полученные при помощи оптической когерентной томографии-ангиографии, отражают динамику состояния микроциркуляторного русла центральной зоны сетчатки при проведении периодических курсов нейроретинопротекторной терапии. Корреляция высокой силы периметрического индекса MD с показателем площади фовеолярной аваскулярной зоны на всех этапах наблюдения пациентов свидетельствует о чувствительности функционального (MD) и циркуляторного (площадь фовеолярной аваскулярной зоны) показателей к течению глаукомного процесса. Показатель площади фовеолярной аваскулярной зоны может быть использован в качестве объективного критерия для оценки эффективности нейроретинопротекторного лечения и мониторинга течения глаукомной оптической нейропатии наравне с данными компьютерной статической периметрии.

5. Разработан алгоритм мониторинга состояния микроциркуляторного русла сетчатки у пациентов при проведении нейроретинопротекторного лечения при помощи оптической когерентной томографии-ангиографии. Обследование с фиксацией параметра площади фовеолярной аваскулярной зоны проводится до начала курса лечения, после его окончания, через 1 месяц и через 6 месяцев перед повторным курсом лечения. При увеличении показателя площади фовеолярной аваскулярной зоны относительно исходного состояния через 1 месяц после окончания курса лечения необходима смена метода нейроретинопротекции, а при сохранении показателя площади меньше исходного – повторное обследование через 6 месяцев, а затем повторение курса нейроретинопротекторной терапии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

При проведении периодических курсов нейроретинопротекторной терапии рекомендовано динамическое наблюдение за состоянием кровотока в макулярной области сетчатки при помощи ОКТ-А с оценкой параметра площади фовеолярной аваскулярной зоны в следующие сроки: до начала лечения, после его окончания, через 1 месяц и через 6 месяцев перед повторным курсом лечения. При выявлении выраженного ухудшения достигнутых результатов через 1 месяц после лечения, рекомендована смена метода нейроретинопротекторной терапии.

Метод ОКТ-А с оценкой состояния ФАЗ рекомендован в качестве альтернативы компьютерной статической периметрии при мониторинге эффективности нейроретинопротекторного лечения, как метод, требующий от пациента меньшей концентрации и внимания, что снижает временные затраты и облегчает процедуру скрининга для пациента за счет быстрого захвата изображения. Однако, оба метода: ОКТ-А и периметрия дополняют друг друга при длительном мониторинге течения ГОН.

Для стойкого улучшения микроциркуляции центральной зоны сетчатки у пациентов с глаукомной оптической нейропатией рекомендовано

нейроретинопротекторное лечение методом, использующим управляемое и ограниченное воспаление (тМЛК) в сочетании с курсом местного применения ретинопротекторных препаратов.

Для оценки динамики субъективных ощущений пациента на фоне проводимого нейроретинопротекторного лечения рекомендовано использовать опросник, разработанный на кафедре офтальмологии им. А.П. Нестерова лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. На вопросы первой его части пациенту предлагается отвечать до начала лечения, а второй части – после окончания курса. Также, данный опросник может быть использован при мониторинге пациентов между курсами лечения.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ:

1. Глазко, Н.Г. (Баева, Н.Г.) Возможные пути решения вопросов доставки лекарственных препаратов к заднему отделу глаза / Е.А. Егоров, Н.Г. Баева, Т.Б. Романова, А.Б. Мовсисян // **Национальный журнал глаукома**. – 2018. – Т.17. – №4. – С.56-62.

2. Глазко, Н.Г. Влияние нейроретинопротекторной терапии на состояние гемоперфузии центральных отделов сетчатки у больных с далекозашедшей стадией глаукомы / А.Е. Егоров, Н.Г. Глазко // **AZƏRBAYCAN OFTALMOLOGIYA JURNALI (Azerbaijan Journal of Ophthalmology, Азербайджанский Офтальмологический Журнал)**. AZ. – 2020. – Т.35. – №4. – С.39-47

3. Глазко, Н.Г. Анализ состояния микроциркуляторного русла центральной зоны сетчатки у больных глаукомой при проведении нейроретинопротекторной терапии. / Н.Г. Глазко, А.Е. Егоров // **Клиническая офтальмология**. – 2021. – Т.21. – №1. – С.3–8.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВГД – внутриглазное давление

ГОб – гематоофтальмический барьер

ГОН – глаукомная оптическая нейропатия

КВПФ – комплекс водорастворимых полипептидных фракций

ОКТ-А – оптическая когерентная томография-ангиография

ПОУГ – первичная открытоугольная глаукома

тМЛК – трофическая модифицированная лазерная коагуляция

ФАЗ – фовеолярная аваскулярная зона

А FАZ – площадь фовеолярной аваскулярной зоны

СІ – индекс циркулярности фовеолярной аваскулярной зоны

MD – среднее отклонение поля зрения (mean deviation)

Me – медиана

P FАZ – периметр фовеолярной аваскулярной зоны

SD – среднеквадратическое отклонение

VFI – индекс поля зрения (visual field index)