

КАБАНОВА ЕВГЕНИЯ АНАТОЛЬЕВНА

**ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ОПТИЧЕСКОЙ КОГЕРЕНТНОЙ
ТОМОГРАФИИ И ОПТИЧЕСКОЙ КОГЕРЕНТНОЙ ТОМОГРАФИИ С
ФУНКЦИЕЙ АНГИОГРАФИИ У ПАЦИЕНТОВ С ДРУЗАМИ ДИСКА
ЗРИТЕЛЬНОГО НЕРВА**

14.01.07 – глазные болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва 2020

Работа выполнена на базе ФГАУ «МНИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России

Научный руководитель: Иойлева Елена Эдуардовна

доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты: Гусева Марина Раульевна

доктор медицинских наук, профессор

кафедры офтальмологии педиатрического факультета
ФГАОУ ВО «РНИМУ имени Н.И. Пирогова»
Минздрава России

Маккаева Сакинат Магомедовна

доктор медицинских наук,

НОЧУ дополнительного

профессионального образования

«Медицинский стоматологический институт»

Ведущая организация: ФГБУ ФНКЦ ФМБА России

Защита состоится «23» ноября 2020 года в _____ часов на заседании диссертационного совета Д.208.014.01 при ФГАУ «МНИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России по адресу: 127486, г. Москва, Бескудниковский бульвар, д.59 А.

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

Автореферат разослан _____ 2020 г.

Ученый секретарь Диссертационного совета
доктор медицинских наук

И.А. Мушкова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Друзы диска зрительного нерва (ДЗН) – это патология зрительного нерва, характеризующаяся дегенерацией преламинарно расположенных нейронов в межклеточные гиалиновые, кальцинированные образования, приводящая к снижению зрительных функций, ухудшению качества жизни пациентов, встречающаяся в любом возрасте (Иойлева Е.Э., 2003, 2016; Мосин И.М., 2009; Щуко, А.Г., 2016; Malmqvist L., 2018).

Этиология, частота встречаемости и патогенез друз диска зрительного нерва до настоящего времени остаются изученными не в полном объеме. По данным различных авторов, частота встречаемости друз диска зрительного нерва составляет от 0,3 до 7,5% (Davis P.L., 2003; Dinc A.U., 2009; Самсонов Д.Ю., 2019). В РФ до настоящего времени не было проведено масштабного скринингового исследования по определению частоты встречаемости друз во взрослой популяции.

В связи с тем, что по офтальмоскопической картине друзы диска зрительного нерва выявить сложно, в настоящее время для их диагностики используют специальные методы визуализации такие, как ультразвуковое в-сканирование орбиты, флуоресцентная ангиография, компьютерная томография. Однако, даже имеющиеся методы визуализации самостоятельно или в их различных сочетаниях не во всех случаях позволяют определить друзы ДЗН и их локализацию в диске зрительного нерва.

В последние годы быстро развиваются и совершенствуются высокотехнологичные методы исследования, позволяющие определить морфологические изменения диска зрительного нерва, изменения нейроархитектоники и ангиоархитектоники сетчатки и диска зрительного нерва. К таким методам относятся оптическая когерентная томография и оптическая когерентная томография с функцией ангиографии. Тем не менее, научные данные по состоянию нейроархитектоники диска зрительного нерва и сетчатки у пациентов с друзами различной локализации неоднозначны (Шпак А.А., 2014, Lee K.M., 2013; Casado A., 2014; Malmqvist L., 2016; Traber C.L., 2017; Skaat A., 2017). В связи с этим становится актуальным вопрос определения морфометрических, микроциркуляторных критериев друз ДЗН.

Оптическая когерентная томография с функцией ангиографии, как современный высокотехнологичный метод исследования микрососудистого русла глаза, позволяет получить новую информацию о состоянии микроциркуляторного русла без применения контрастных веществ в результате селекции сосудов на всю глубину сетчатки. Однако, в доступной литературе имеется единичные исследования микроциркуляции при друзах

ДЗН у взрослых, без учета их залегания по глубине ДЗН (Gaier E., 2017; Cennamo G., 2018).

Сохраняет свою актуальность, в связи с особенностями офтальмоскопической и клинической картины, дифференциальная диагностика глубоких друз диска зрительного нерва и застойного диска зрительного нерва. Тем не менее, в опубликованных работах выявлены расхождения в результатах исследований морфоструктурных и морфометрических изменений диска зрительного нерва, проведенных методом оптической когерентной томографии, при дифференциальной диагностике глубоких друз диска зрительного нерва и застойного диска зрительного нерва (Lee K.M., 2011; Flores-Rodriguez P., 2012; Kulkarni K.M. et al., 2014). Отсутствуют работы по изучению ангиоархитектоники сетчатки с целью дифференциальной диагностики глубоких друз диска зрительного нерва и застойного диска зрительного нерва.

Цель исследования: определить диагностические возможности методов оптической когерентной томографии и оптической когерентной томографии-ангиографии у пациентов с друзами диска зрительного нерва.

Задачи исследования:

1. Проанализировать частоту встречаемости друз диска зрительного нерва у взрослого населения РФ на основе масштабного скринингового исследования.
2. На основании метода оптической когерентной томографии изучить морфометрические параметры диска зрительного нерва, нейроархитектонику перипапиллярной и макулярной области сетчатки у пациентов с друзами диска зрительного нерва.
3. На основании метода оптической когерентной томографии-ангиографии оценить ангиоархитектонику внутренних слоев сетчатки макулярной области у пациентов с друзами диска зрительного нерва.
4. На основании методов оптической когерентной томографии и оптической когерентной томографии-ангиографии провести сравнительный анализ морфометрических параметров диска зрительного нерва, нейроархитектоники перипапиллярной и макулярной области сетчатки, ангиоархитектоники внутренних слоев сетчатки макулярной области при глубоких друзах диска зрительного нерва и застойном диске зрительного нерва.
5. Оценить диагностическую значимость методов оптической когерентной томографии и оптической когерентной томографии - ангиографии у пациентов с друзами

диска зрительного нерва методами многомерного, корреляционного, регрессионного анализа.

Научная новизна

1. Впервые при масштабном скринингом обследовании определена частота встречаемости заболеваемости друзами диска зрительного нерва в популяции взрослого населения в РФ.
2. Впервые по данным оптической когерентной томографии предложены морфометрические диагностические критерии, позволяющие с высокой степенью достоверности определять друзы диска зрительного нерва различной локализации.
3. Впервые выявлены изменения в ангиоархитектонике внутренних слоев сетчатки макулярной области при друзах в зависимости от их локализации в диске зрительного нерва.
4. Впервые методами оптической когерентной томографии и оптической когерентной томографии - ангиографии определены дифференциально-диагностические критерии глубоких друз диска зрительного нерва и застойного диска зрительного нерва.

Практическая значимость

1. Оптическая когерентная томография, оптическая когерентная томография с функцией ангиографии дают возможность выявить нарушения в состоянии нейрархитектоники и ангиоархитектоники сетчатки, прогнозировать степень изменения зрительных функций.
2. Разработаны диагностические критерии друз диска зрительного нерва различной локализации, позволяющие персонализировать мониторинг и тактику лечения пациентов.
3. Определены методами оптической когерентной томографии и оптической когерентной томографии с функцией ангиографии критерии в дифференциальной диагностике глубоких друз диска зрительного нерва и застойного диска зрительного нерва, позволяющие повысить эффективность и точность диагностики.

Основные положения, выносимые на защиту

Выявленные диагностические возможности методов оптической когерентной томографии и оптической когерентной томографии-ангиографии, заключающиеся в характерных достоверных отличиях по морфометрическим параметрам диска зрительного нерва, по нейрархитектонике перипапиллярной и макулярной области сетчатки, ангиоархитектонике макулярной области при друзах диска зрительного нерва в зависимости от их локализации, обладают высокой степенью информативности и могут

быть использованы в качестве критериев при диагностике друз диска зрительного нерва и дифференциальной диагностике глубоких друз диска зрительного нерва и застойного диска зрительного нерва.

Внедрение в клиническую практику

Разработанные диагностические и дифференциально-диагностические критерии друз диска зрительного нерва внедрены в диагностический алгоритм обследования пациентов и применяются на практике в ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России г. Москвы, Иркутском филиале ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Апробация работы

Основные положения диссертационной работы были доложены на научно-практических конференциях: 14-й Научно-практической конференции с международным участием «Федоровские чтения-2017» (Москва, 2017); XVII Научная – практическая конференция «Актуальные вопросы нейроофтальмологии» (Москва, 2017); 13-й Всероссийской научной конференции молодых ученых «Актуальные проблемы офтальмологии» (Москва, 2018); 15-й Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Федоровские чтения-2018» (Москва, 2018); 16-й Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Федоровские чтения-2019» (Москва, 2019); на международных зарубежных конференциях: 10-й Республиканской конференции с международным участием «Актуальные вопросы офтальмологии» (Минск, 2016); 13th Meeting of European Neuro-Ophthalmological Society (EUNOS) (Будапешт, 2017); 9th Congress on Controversies in Ophthalmology: Europe (COPHy EU) (Афины, 2018); 4Th San Raffaele OCT & RETINA Forum (Милан, 2018), European Association for Vision and Eye Research. Congress EVER 2018 (Ницца, 2018); 18th ESASO Retina Academy (Варшава, 2018); Научно-практической конференции с международным участием «Актуальные проблемы микрохирургии глаза» (Ташкент, 2018); EVER-2019: Congress European Association for Vision and Eye Research (Ницца, 2019).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 19 печатных работ, в том числе 7 статей в рецензируемых научных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования РФ для публикаций основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, получено 4 патента на изобретение.

Объем и структура публикации

Диссертация изложена на 138 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, 3 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Список литературы включает 42 отечественных и 155 иностранных источников. Диссертация иллюстрирована 37 таблицами, 16 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Диссертационная работа представляет собой клиническое исследование, состоящее из четырех этапов.

На первом этапе с целью определения частоты встречаемости друз ДЗН было проведено скрининговое обследование 6807 человек, работающих в крупной холдинговой компании г. Москвы. Возраст пациентов варьировал от 18 до 65 лет и составлял в среднем $38,9 \pm 13,8$ лет, соотношение мужчин к женщинам было равно 1/1,5. Скрининговое обследование включало визометрию, офтальмоскопию, компьютерную периметрию. Пациентам с подозрением на друзы ДЗН для верификации последних проводились ультразвуковое В-сканирование орбит, флюоресцентная ангиография (ФАГ) глазного дна и компьютерная томография орбит. В дальнейшем все исследования были проведены на базе клиники ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России. Методом оптической когерентной томографии (ОКТ) у 126 пациентов основной группы с верифицированными друзами ДЗН была определена локализация друз в ДЗН. Локализация друз оценивалась по отношению к уровню проекции мембраны Бруха. На данном этапе были определены: частота встречаемости друз различной локализации и возрастные особенности пациентов с друзами различной локализации.

На втором этапе исследования было проанализировано функциональное, морфометрическое состояние сетчатки и диска зрительного нерва, состояние ангиоархитектоники внутренних слоев сетчатки макулярной области у 126 пациентов основной группы с друзами ДЗН различной локализации в сравнении с группой контроля, включающей 30 человек, не имевших офтальмопатологии. В исследование были включены 30 пациентов (30 глаз) с поверхностной локализацией друз, 52 пациента (52 глаза) с сочетанной и 44 пациента (44 глаза) с глубокой локализацией друз в ДЗН.

На третьем этапе исследования были выявлены дифференциально-диагностические особенности в структурно-функциональном состоянии сетчатки и ДЗН, в ангиоархитектонике сетчатки при глубоких друзах ДЗН и начальной стадии застойного ДЗН. В исследование были включены 44 пациента (44 глаза) с глубокими друзами ДЗН основной группы и 32 пациента (32 глаза) группы сравнения с подтвержденным диагнозом начальный застойный диск зрительного нерва. Застойный ДЗН был подтвержден неврологическим обследованием, МРТ головного мозга. Начальная стадия застойного ДЗН была установлена по офтальмоскопической картине, диагностическими ультразвуковыми и HRT-критериями, рекомендованными НИИ нейрохирургии им. Н.Н.

Бурденко

Все исследуемые группы были сопоставимы по полу и возрасту.

На четвертом этапе была проведена оценка диагностической и дифференциально-диагностической значимости методов ОКТ и оптической когерентной томографии с функцией ангиографии (ОКТ-ангио) у пациентов с друзами ДЗН методами многомерного, корреляционного и регрессионного анализа.

Критерии включения пациентов в исследование: верифицированные с помощью ультразвукового В-сканирования орбиты, флюоресцентной ангиографии, компьютерной томографии друзы ДЗН у пациентов основной группы; подтвержденные неврологическим заключением внутричерепная гипертензия у пациентов группы сравнения; возраст от 18 до 65 лет.

Критерии исключения из исследования: снижение прозрачности оптических сред; патология зрительного нерва, макулярной области сетчатки различной этиологии анамнезе и при осмотре; внутричерепная гипертензия у пациентов основной группы и группы контроля; значения сферической рефракции глаза более ± 6 дптр, цилиндрический компонент более ± 3 дптр; длина глаза более 25 и менее 22 мм.

Клинические исследования проведены в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» (1964 год с поправками 2000 года) и «Правилами клинической практики в Российской Федерации» (Приказ Минздравсоцразвития РФ от 19.06.2003 № 266).

Для оценки структурно - функционального состояния ДЗН и сетчатки, состояния ангиоархитектоники сетчатки были применены стандартные и дополнительные высокоинформативные методы исследования. Стандартное офтальмологическое обследование включало: рефрактометрию на авторефрактометре KR-8900, Торсон (Япония); визометрию на приборе RC-5000, Tomey (Япония) с максимальной коррекцией аметропии (МКОЗ); пневмотонометрию на приборе СТ-80, Торсон (Япония); статическую периметрию на приборе Humphrey Field Analyzer II, Carl Zeiss Meditec. Inc. (Германия) по программе тестирования 120 точек; электрофизиологические исследования на приборе «Фосфен-тестер» (Россия) с определением показателя пороговой чувствительности сетчатки (ПЭЧ) и показателя электрической лабильности (ЭЛ); биомикроскопию переднего и заднего отрезка глазного яблока с использованием щелевой лампы SL-120, Carl Zeiss Meditec. AG. (Германия) и асферической линзы Ocular MaxField 78D, Ocular Instruments (США).

Дополнительные методики исследования включали: ультразвуковое В-

сканирование орбиты на приборе Ultra Scan, Alcon (США); флюоресцентную ангиографию глазного дна на приборе HRA + OCT Spectralis Tracking Laser Tomography, Heidelberg Engeneering (Германия); лазерную компьютерную ретинотомографию на приборе HRT-3 Heidelberg Engeneering (Германия).

Морфометрические показатели ДЗН, перипапиллярной и макулярной сетчатки оценивались с использованием оптического когерентного томографа Cirrus HD-OCT 5000-7544 (Германия). По протоколу Optic Disc Cube 200x200 исследовались показатели ДЗН: площадь ДЗН, площадь нейроретинального пояса, объем экскавации. Анализ слоя нервных волокон сетчатки (CHVC) осуществлялся по программе RNFL Thickness Analysis, оценивалась средняя толщина CHVC по всей окружности и в четырёх квадрантах. Исследование слоя ганглиозных клеток сетчатки и внутреннего плексиформного слоя (ГКС+ВПС) проводилось с использованием протокола Ganglion Cell Analysis: Macular Cube 512x128, изучались средняя и минимальная толщина слоя ГКС+ВПС и толщина слоя по шести секторам. Патологию макулярной области оценивали по протоколу Macula Thickness: Macular Cube 512x128, анализируя показатели: средней толщины сетчатки, толщины сетчатки в фовеолярной области и объем сетчатки.

Макулярный кровоток изучался с помощью оптического когерентного томографа с функцией ангиографии Cirrus HD-OCT 5000-7544 (Германия). Согласно протоколу сканирования «Angiography Analisis: Angiography 6x6» оценивались следующие показатели поверхностного капиллярного сплетения: суммарная плотность сосудистой сети и суммарная плотность перфузии во всей сканируемой области, суммарная плотность сосудистой сети и плотность перфузии в парафовеолярной и перифовеолярной области; плотность сосудистой сети и плотность перфузии в каждом из четырех секторов парафовеолярной и перифовеолярной областей.

Статистическую обработку данных была проведена с использованием программного пакета программ IBM SPSS Statistics 23.0 и включала следующие этапы:

1. Описательная статистика результатов исследования. Количественные переменные представляли в виде $M \pm \sigma$ (среднего $\pm$ стандартное отклонение), в отдельных случаях в виде $M \pm m$ (среднее $\pm$ ошибка среднего). Качественные переменные – в виде частоты и доли (%). Тип распределения количественных переменных оценивали построением частотных гистограмм и тестом Колмогорова-Смирнова. Нулевую гипотезу отвергали при $p < 0,05$.

2. Для ориентировочного предварительного сравнения групп использован однофакторный дисперсионный анализ ANOVA. Попарное сравнение проводили с помощью множественных межгрупповых сравнений с поправками Шеффе.

3. В корреляционном анализе в случае нормального распределения переменных использовали коэффициент корреляции Пирсона, в случае несоответствия переменных нормальному распределению – коэффициент корреляции Спирмена.

4. Для оценки диагностической, дифференциально-диагностической значимости исследуемых параметров к диагнозу друз ДЗН применялась бинарная логистическая регрессия с последовательным набором предикторов в модель по Вальду. Результаты логистической регрессии представляли в виде значимости (p) и отношения шансов с доверительным интервалом. Оценку качества логистической модели дополняли ROC анализом, в том числе и по отдельным значимым предикторам.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На первом этапе исследования, в результате проведенного масштабного скринингового обследования 6807 человек, частота встречаемости друз ДЗН у взрослого населения РФ составила 5:1000, из них частота встречаемости глубоких друз составила 2:1000.

По данным ОКТ выявлено, что чаще встречались друзы сочетанной (41,3%) и глубокой локализации (34,9%), чем поверхностные друзы (23,8%). Определено, что глубокие друзы ДЗН диагностировались чаще у пациентов молодого возраста ($35,52 \pm 13,09$ лет), сочетанные – среднего ($42,03 \pm 13,2$ лет), поверхностные – в старшей возрастной группе ($51,67 \pm 12,78$ лет).

В ходе второго этапа исследования были определены характерные для друз различной локализации изменения в функциональных и структурных показателях сетчатки и ДЗН. Выявлено у пациентов с поверхностной локализацией снижение МКОЗ до $0,9 \pm 0,04$ и дефекты поля зрения в 86,7%, с сочетанной локализацией - снижение МКОЗ до $0,89 \pm 0,03$ и дефекты поля зрения в 71,2%, с глубокой локализацией – МКОЗ до $0,96 \pm 0,02$ и дефекты поля зрения в 61,4%. Определено достоверное снижение ЭЛ в группе с поверхностными друзами до $30,9 \pm 1,2$ Гц, повышение ПЭЧ до $76,9 \pm 3,1$ мкА; в группе с сочетанными друзами - снижение ЭЛ до $31,8 \pm 0,7$ Гц, повышение ПЭЧ до $75,2 \pm 2,4$ мкА; в группе с глубокими друзами - снижение ЭЛ до $35,5 \pm 0,8$ Гц. Выявлена средней силы корреляционная связь, показывающая, что чем поверхностнее располагались друзы в ДЗН, тем больше был снижен параметр ЭЛ ($p \leq 0,001$).

Методом ОКТ во всех группах друз, в отличие от нормы, было выявлено достоверное увеличение площади нейроретинального пояска ($p < 0,01$), уменьшение объема экскавации ДЗН ($p \leq 0,001$), в группах с поверхностной и сочетанной локализацией друз - увеличение площади ДЗН ($p < 0,01$) (Таблица 1).

Таблица 1 – Результаты сравнительного анализа морфометрических показателей ДЗН в исследуемых группах

Показатель	Группы (M±m)			
	Поверхностные (n=30)	сочетанные (n=52)	глубокие (n=44)	контроль (норма) (n=30)
Rim Ar, мм²	2,27±0,11***	2,32±0,09***	1,8±0,06**	1,35±0,07
Disc Ar, мм²	2,27±0,09**	2,33±0,09**	1,81±0,05	1,89±0,06
Cup V, мм³	0±0***	0,007±0,001***	0,007±0,001***	0,166±0,004

Примечание: уровень значимости в сравнении с нормой: *** - $p \leq 0,001$; ** - $p < 0,01$; * - $p > 0,05$

Был рассчитан морфометрический коэффициент соотношения площади НРП к площади ДЗН, определяющий с высокой достоверностью морфометрические изменения в ДЗН во всех трех группах друз по сравнению с нормой ($p \leq 0,001$).

В результате оценки состояния нейроархитектоники перипапиллярной сетчатки в группе с поверхностной локализацией друз было определено снижение средней толщины СНВС на 26,4% ($p < 0,01$), с наибольшим снижением СНВС в верхнем квадранте на 28,9% ($p < 0,01$). В группе с сочетанной локализацией друз выявлено снижение толщины СНВС в верхнем квадранте на 19,3% ($p < 0,01$). В группе с глубокой локализацией друз отмечено достоверное снижение толщины СНВС на 14,5% в носовом квадранте и повышение толщины СНВС на 13,8% в височном квадранте ($p < 0,05$) (Таблица 2).

Таблица 2 – Результаты сравнительного анализа толщины СНВС в исследуемых группах

Показатель	Группы (M±m)			
	Поверхностные (n=30)	сочетанные (n=52)	глубокие (n=44)	контроль (норма) (n=30)
Avg RNFL, мкм	70,25±6,24**	84,92±3,8	93,51±2,78	95,5±1,03
RNFL S, мкм	83,33±5,6**	94,63±3,38**	111,94±3,2	117,28±1,93
RNFL N, мкм	58,41±3,52**	59,96±2,77**	62,34±2,09*	72,87±1,45
RNFL In, мкм	86,41±6,4*	118,55±7,8	126,01±5,14	125,91±2,01
RNFL T, мкм	53,13±3,21*	66,26±2,31	75,23±2,9*	66,11±1,32

Примечание: уровень значимости в сравнении с нормой: ** - $p < 0,01$; * - $p > 0,05$; * - $p < 0,05$

В результате исследования состояния нейроархитектоники сетчатки макулярной области было определено снижение минимальной толщины слоя ГКС+ВПС во всех группах друз. В группе с поверхностной локализацией выявлено достоверное снижение минимальной толщины слоя ГКС+ВПС на 21,8%, с сочетанной – на 15,2%, с глубокой – на 7,4%. При поверхностных друзах определено снижение средней толщины слоя ГКС+ВПС на 13,7%, при сочетанных – на 8,7%, также снижение толщины слоя ГКС+ВПС во всех секторах, за исключением ниже-носового ($p<0,01$), средней толщины сетчатки и кубического объема сетчатки ($p<0,05$).

В результате оценки состояния ангиоархитектоники макулярной области, проводимой методом ОКТ-ангио, было установлено, что кровоснабжение внутренних слоев сетчатки в исследуемых группах друз отличалось от нормы. Более выраженные нарушения микроциркуляции были определены в группе с поверхностными друзами, выявлено снижение суммарной плотности сосудистой сети макулярной области на 10,3% и суммарной плотности перфузии на 11,4% ($p<0,05$), снижение плотности сосудистой сети и плотности перфузии в нижнем секторе парафовеолярной области ($p<0,05$), снижение суммарных значений плотности сосудистой сети и плотности перфузии в перифовеолярной области на 11,4 и 12,9% соответственно ($p<0,01$), за счет достоверного снижения плотности сосудов и плотности перфузии во всех секторах. В группе друз с сочетанной локализацией определено достоверное снижение суммарных значений плотности сосудистой сети и плотности перфузии в перифовеолярной области на 6,2% и 7,6% соответственно ($p<0,05$), в основном за счет снижения плотности сосудов и плотности перфузии в верхнем и нижнем секторах ($p<0,01$). В группе с глубокой локализацией друз отмечено снижение только плотности перфузии в перифовеолярной области в верхнем секторе и в нижнем секторе на 6,5% и 6,9% соответственно ($p<0,05$) (Таблица 3).

Таблица 3 – Плотность сосудов и плотность перфузии макулярной области в исследуемых группах друз ДЗН и в норме

Показатель	Группы (M± m)			
	Поверхностные (n=30)	сочетанные (n=52)	глубокие (n=44)	контроль (норма) (n=30)
PD Full	0,389±0,011*	0,414±0,007	0,417±0,007	0,439±0,005
PD Ou S	0,407±0,008 **	0,422±0,006 **	0,432±0,007*	0,462±0,002
PD Ou In	0,388±0,008**	0,419±0,006**	0,427±0,006*	0,459±0,004
VD Full, мм ⁻¹	15,64±0,36*	16,56±0,26	17,0±0,28	17,44±0,2
VD Ou S, мм ⁻¹	16,06±0,26*	16,67±0,16 **	17,53±0,24	17,9±0,08
VD Ou In, мм ⁻¹	15,32±0,26**	16,16±0,16*	17,75±0,24	17,96±0,1

Примечание: уровень значимости в сравнении с нормой * - p <0,05; p>0,05

Снижение плотности перфузии в поверхностном сосудистом сплетении перифовеолярной области при друзах различной локализации подтверждает снижение артериального кровотока в результате компрессионного воздействия друз на сосуды. Снижение при друзах поверхностной и сочетанной локализации, как плотности перфузии, так и плотности сосудов свидетельствует не только об уменьшении артериального кровотока в поверхностной сосудистой сети перифовеолярной области, но и ее регрессии.

На третьем этапе исследования, в результате сравнительного анализа функциональных параметров при глубоких друзах ДЗН и начальном застойном ДЗН не было обнаружено достоверных отличий в величине МКОЗ, дефектах полей зрения и показателях электрической лабильности зрительного нерва.

По данным ОКТ в группе с глубокими друзами определено достоверное повышение морфометрического коэффициента соотношения площади НРП к площади ДЗН до 99,41±0,32 (p≤0,001), снижение объема экскавации до 0,007±0,001 мм³ (p<0,05), средней толщины СНВС (p<0,01), толщины СНВС во всех квадрантах, кроме височного, с наиболее значимым снижением (21,9%) в носовом квадранте (p≤0,001), снижение кубического объема сетчатки (p<0,01), средней толщины сетчатки (p<0,05), минимальной толщины ГКС+ВПС до 75,13±1,99 мкм (p<0,05) в сравнении с группой с застойными ДЗН. Отличие в значениях параметров средней толщины СНВС, кубического объема сетчатки и средней толщины сетчатки, вероятно, связано с их увеличением вследствие отека при застойном ДЗН (Таблица 4).

Таблица 4 – Результаты сравнительного анализа ОКТ и ОКТ- ангио параметров в исследуемых группах

Показатель	Группы (M± m)			Глубокие друзы vs застойный ДЗН, p
	глубокие друзы (n=44)	застойный ДЗН (n=32)	контроль (норма) (n=30)	
Cup V, мм ³	0,007±0,001***	0,029±0,006***	0,166±0,004	<0,05
C morphometric of ONH	99,41±0,26***	93,1±0,5***	71,43±0,23	≤0,001
RNFL S, мкм	111,94±3,2	134,6±3,6 *	117,28±1,93	<0,01
RNFL N, мкм	62,34±2,09 *	83,15±2,8*	72,87±1,45	≤0,001
Min GCL+IPL, мкм	75,13±1,99**	80,98±1,06	81,13±0,61	<0,05
Th Avg C, мкм	280,9±1,3	291,9±1,7**	280,9±1,4	<0,01
PD Ou S	0,432±0,007*	0,469±0,006	0,462±0,002	<0,05
PD Ou In	0,427±0,006*	0,464±0,006	0,459±0,004	<0,05

Примечание: уровень значимости в сравнении с нормой :***- p≤0,001; **- p <0,01; *- p <0,05; p>0,05

По данным сравнительного анализа состояния ангиоархитектоники макулярной области в группе с друзами ДЗН было установлено достоверное снижение плотности перфузии в верхнем секторе перифовеолярной области до 0,432±0,007 (p<0,05), в нижнем секторе – до 0,427±0,006 (p<0,05) в сравнении с группой с застойным ДЗН.

В результате многомерного дисперсионного анализа и множественных попарных сравнений были определены межгрупповые отличия друз в зависимости от их локализации в ДЗН. Достоверно значимыми в дифференциальной диагностике друз ДЗН в зависимости от их локализации были ОКТ-параметры ДЗН и СНВС. При друзах поверхностной локализации в сравнении с друзами сочетанной локализации было определено достоверное снижение толщины СНВС в височном квадранте до 53,33±3,41 мкм (p<0,05). При друзах глубокой локализации в отличие друз от поверхностной и сочетанной локализации был достоверно снижен параметр площади НРП до 1,8±0,06 мм² (p<0,05), параметр площади ДЗН – до 1,81±0,05 мм² (p<0,05), повышена толщина СНВС в верхнем квадранте до 111,94±3,2 мкм, в височном квадранте – до 75,23±2,9 мкм (p<0,05). Методом регрессионного анализа определен наиболее значимый диагностический комплекс ОКТ и ОКТ-ангио параметров при друзах различной локализации.

Комплекс параметров, включающий: RNFL N со значением 65,7 мкм, Cup V – 0,002; C morphometric of ONH – 98,2, обладал чувствительностью 96% и специфичностью

97% в диагностике глубоких друз (AUC 0,99) .

Комплекс параметров, включающий: RNFL N со значением 62,5 мкм; Cup V – 0,001; C morphometric of ONH – 99,6, обладал чувствительностью 98%, специфичностью 98% в диагностике друз сочетанной локализации (AUC 0,99).

Комплекс параметров, включающий: RNFL N со значением 60,5 мкм; Cup V – 0,001; C morphometric of ONH – 99,8, обладал чувствительностью 99%, специфичностью 99% в диагностике друз поверхностной локализации (AUC 0,99).

Был предложен комплекс ОКТ-параметров ДЗН, обеспечивающий высокую диагностическую значимость в дифференциальной диагностике глубоких друз и застойного ДЗН. В него были включены: значения толщины СНВС в носовом и верхнем квадрантах, значения показателя объема экскавации, значения морфометрического коэффициента.

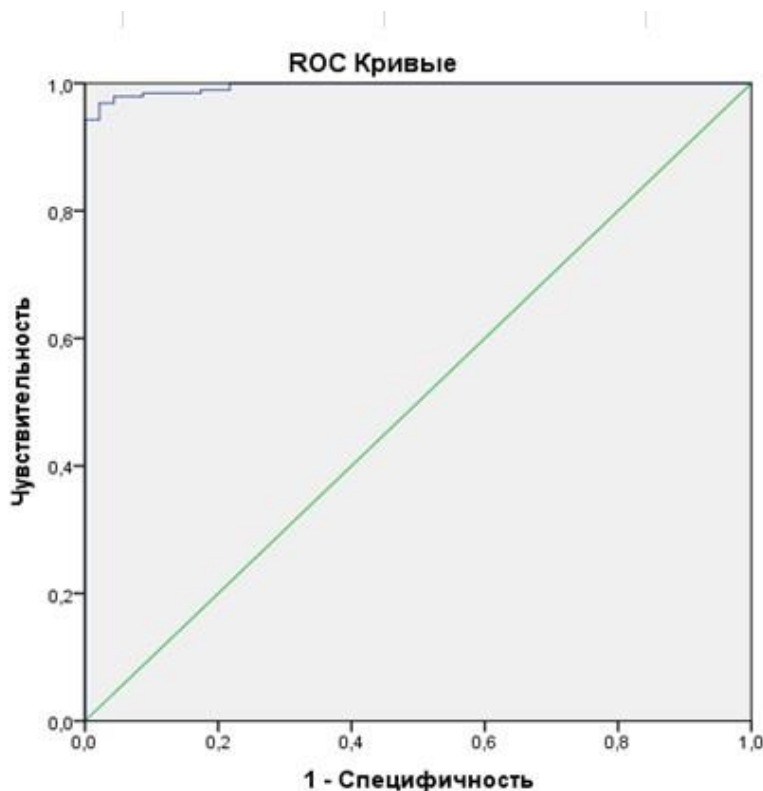


Рисунок 2 – Комбинированная ROC-кривая ОКТ- параметров для дифференциальной диагностики друз глубоких друз и застойного ДЗН

При значении RNFL N – 67,5мкм; RNFL S – 115,5 мкм; Cup V – 0,002; C morphometric of ONH – 99,3; чувствительность – 98%; специфичность – 97%; AUC=0,99 (Рисунок 2).

Таким образом, в результате проведенного методами ОКТ и ОКТ-ангио исследования было установлено, что наиболее выраженные патологические изменения в морфометрическом состоянии ДЗН, состоянии нейроархитектоники перипапиллярной и

макулярной сетчатки, состоянии ангиоархитектоники макулярной сетчатки были отмечены при поверхностных друзах, менее выраженные - при глубоких друзах ДЗН. На основании исследований, проведенных методом ОКТ-ангио, были выявлены микроциркуляторные нарушения в поверхностном ретинальном сплетении макулярной области у пациентов с поверхностной, сочетанной и глубокой локализацией друз в ДЗН. На основании метода ОКТ был определен комплекс параметров обеспечивающий высокую диагностическую значимость в диагностике друз различной локализации и дифференциальной диагностике глубоких друз диска зрительного нерва и застойного диска зрительного нерва.

ВЫВОДЫ

1. В результате масштабного скринингового исследования взрослого населения РФ в возрасте от 18 до 65 лет частота встречаемости друз диска зрительного нерва составила 5:1000, глубоких друз диска зрительного нерва – 2:1000.

2. На основании метода оптической когерентной томографии при друзах диска зрительного нерва определено статистически значимое снижение толщины слоя нервных волокон сетчатки в носовом квадранте, минимальной толщины комплекса ГКС+ВПС, уменьшение объема экскавации диска зрительного нерва, увеличение морфометрического коэффициента соотношения площади нейроретинального пояска к площади диска зрительного нерва; наиболее выраженные изменения выявлены при друзах поверхностной локализации: снижение средней толщины слоя нервных волокон сетчатки на 26,4% ($p<0,01$), толщины слоя нервных волокон сетчатки в верхнем квадранте на 28,9% ($p<0,01$), средней толщины комплекса ГКС+ВПС на 13,8% ($p<0,01$).

3. На основании метода оптической когерентной томографии-ангиографии при друзах диска зрительного нерва выявлено статистически значимое снижение плотности перфузии в верхнем и нижнем секторах поверхностного ретинального сплетения перифовеолярной зоны; наиболее выраженное снижение суммарной плотности перфузии перифовеолярной области при друзах сочетанной локализации ($p<0,01$), суммарной плотности перфузии в макулярной области при друзах поверхностной локализации ($p<0,01$).

4. На основании методов оптической когерентной томографии и оптической когерентной томографии-ангиографии при глубоких друзах в отличие от застойного диска зрительного нерва, выявлено увеличение морфометрического коэффициента соотношения площади нейроретинального пояска к площади диска зрительного нерва ($p\leq 0,001$), снижение средней толщины слоя нервных волокон сетчатки ($p<0,01$), с наиболее значимым снижением в носовом квадранте ($p\leq 0,001$), снижение минимальной толщины комплекса ГКС+ВПС ($p<0,05$) и кубического объема сетчатки ($p<0,01$), снижение плотности перфузии в верхнем и нижнем секторах поверхностного ретинального сплетения перифовеолярной зоны ($p<0,05$).

5. Определен методами многомерного, корреляционного и регрессионного анализа комплекс морфометрических параметров диска зрительного нерва, обеспечивающий высокую диагностическую значимость метода оптической когерентной томографии в диагностике друз различной локализации ($AUC=0,99$) и дифференциальной диагностике глубоких друз диска зрительного нерва и застойного диска зрительного нерва ($AUC=0,99$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Использование метода оптической когерентной томографии, оптической когерентной томографии с функцией ангиографии позволяет с высокой точностью оценить морфометрические параметры диска зрительного нерва, слоя нервных волокон сетчатки, нейроархитектонику и ангиоархитектонику макулярной области у пациентов с друзами диска зрительного нерва различной локализации, спрогнозировать изменение зрительных функций, разработать план дальнейшего лечения пациента.

Оценка морфометрических параметров диска зрительного нерва, слоя нервных волокон сетчатки, состояния нейроархитектоники и ангиоархитектоники сетчатки методами оптической когерентной томографии, оптической когерентной томографии с функцией ангиографии позволяет с высокой точностью провести дифференциальную диагностику глубоких друз диска зрительного нерва и застойного диска зрительного нерва.

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

1. Иойлева, Е.Э., Кабанова, Е.А., Котова, Е.С. Возможности современных методов визуализации в диагностике друз диска зрительного нерва / Е.Э. Иойлева, Е.А. Кабанова, Е.С.Котова // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. - 2016.- Т.1.- № 6(112). - С.206-209.
2. Иойлева, Е.Э., Кабанова Е.А., Котова Е.С. Особенности интракраниальной патологии у пациентов с друзами диска зрительного нерва / Е.Э. Иойлева, Е.А. Кабанова, Е.С. Котова // Вестник Тамбовского университета. Серия: Естественные и технические науки. - 2016. - Т.21. - №4. - С.1547-1551.
3. Кабанова, Е.А., Иойлева, Е.Э. Неврологические проявления у пациентов с друзами диска зрительного нерва / Е.Э. Иойлева, Е.А. Кабанова // Практическая медицина. - 2018. - №3 (114). - С. 86-89.
4. Кабанова, Е.А., Иойлева, Е.Э., Зиновьева, А.В. Оценка состояния нейроархитектоники сетчатки при друзах зрительного нерва/ Е.А. Кабанова, Е.Э. Иойлева, А.В.Зиновьева // Саратовский научно-медицинский журнал. - 2019. - Т.15. - №2. - С. 490–494.

5. Серегина, Т.В., Кабанова, Е.А., Иойлева, Е.Э. Этиология и патогенез застойного диска зрительного нерва. / Т.В. Серегина, Е.А. Кабанова, Е.Э. Иойлева // Медицинский вестник Башкортостана – 2020. - Том 15. - №4 (88).- С. 118-123.

6. Серегина, Т.В., Кабанова Е.А., Иойлева Е.Э. Сочетание аномалии развития зрительного нерва и головного мозга / Т.В. Серегина, Е.А. Кабанова, Е.Э. Иойлева // Медицинский вестник Башкортостана – 2020. - Том 15. - №4 (88). - С.43-47.

7. Кабанова, Е.А., Серегина, Т.В., Гаврилова, Н.А. Диагностика застойного диска зрительного нерва. / Е.А. Кабанова, Т.В. Серегина, Н.А. Гаврилова // Медицинский вестник Башкортостана – 2020.- Том 15. - №4 (88). - С. 118-123.

Публикации в международных изданиях

1. Иойлева, Е.Э., Кабанова, Е.А. Особенности интракраниальной патологии у пациентов с друзами диска зрительного нерва / Е.Э. Иойлева, Е.А. Кабанова // Офтальмология. Восточная Европа. - 2016. - Т.6. - №4. - С.603-604.

2. Ioyleva, E., Kabanova, E., Pismenskaya, V. Diagnostics of the optic nerve drusen by OCT-angiography / E. Ioyleva, E. Kabanova, V. Pismenskaya // Neuro-Ophthalmology. - 2017. – VOL. 41. - SUPPL.1. - P. 28.

3. Ioyleva, E., Kabanova, E., Krivosheeva, M. Measurement of macular ganglion cell-innerplexiform layer with spectral-domain optical coherence tomography in patients with optic nerve head drusen and papilledema / E. Ioyleva, E. Kabanova, M.Krivosheeva // Acta Ophthalmologica. - 2018. - Dec. - V.96. – S. 261.- P. 55.

4. Ioyleva, E., Kabanova, E. OCT- Angiography: perspectives of differential diagnostics of pathology optic nerve / E. Ioyleva, E. Kabanova // Acta Ophthalmologica.-2018. - Dec. - V.96. - S. 261. - P. 55.

5. Krivosheeva, M., Ioyleva, E., Kabanova, E. Measurement of Macula Thickness and Macular Ganglion Cell with SD - OCT in Patients with Mild Papille / M. Krivosheeva, E. Ioyleva, E. Kabanova // Ophthalmic Research. - 2018. - V.60. (S1). - P. 45.

6. Ioyleva, E., Kabanova, E., Makarenko, I., et al. SD-OCT-A «vessel density» and optic nerve head drusen / E. Ioyleva, E. Kabanova, I. Makarenko // 9th Congress on Controversies in Ophthalmology: Europe (COPHy EU). - Athens, Greece, 22-24 March 2018. - P. 16-17.

7. Krivosheeva, M., Ioyleva, E., Kabanova, E. (Кривошеева М., Иойлева Е., Кабанова Е.) Measurement of Macula Thickness and Macular Ganglion Cell with SD - OCT in Patients with Mild Papille / M. Krivosheeva, E. Ioyleva, E. Kabanova // 18th ESASO Retina Academy.- Warsaw, Poland, 12 - 13 October 2018.- P.14.

8. Ioyleva, E., Kabanova, E., Zinov'eva, A. Analysis of microstructural changes of the retina at different localization of the optic nerve head drusen/ E. Ioyleva, E. Kabanova, A. Zinov'eva // Acta Ophthalmologica. - 2019. - V.97 - №.- P. 263.

9. Кабанова, Е.А., Иойлева, Е.Э., Гаврилова, Н.А. Роль оптической когерентной томографии в диагностике друз диска зрительного нерва / Е.А. Кабанова, Е.Э. Иойлева, Н.А. Гаврилова // Современные проблемы реабилитации при различных патологиях с использованием курортно-природных ресурсов и достижений медико-технической науки: Сб. науч. тр. АМТН. - М. - Карловы Вары, 2019. - С.50-51.

Патенты РФ на изобретение по теме диссертации

1. Иойлева Е.Э., Кривошеева М.С., Кабанова Е.А. Способ диагностики друз диска зрительного нерва. Патент РФ № 2576810 Оpubл. 10.02.2016 (приоритет от 25.12.2014)

2. Иойлева Е.Э., Кабанова Е.А. Способ диагностики друз диска зрительного нерва методом оптической когерентной томографии – ангиографии. Патент РФ № 2654783 Оpubл. 22.05.2018 (приоритет от 13.07.2017)

3. Кабанова Е.А., Иойлева Е.Э., Зиновьева А.В. Способ дифференциальной диагностики друз диска зрительного нерва и застойного диска зрительного нерва методом оптической когерентной томографии. Патент РФ № 2708060 Оpubл. 03.12.2019 (приоритет от 27.08.19).

4. Кабанова Е.А., Иойлева Е.Э., Зиновьева А.В. Способ дифференциальной диагностики друз диска зрительного нерва и застойных дисков зрительного нерва методом оптической когерентной томографии – ангиографии. Патент РФ № 2718322 Оpubл. 20.02.2020 (приоритет от 27.08.2019).

Биографические данные

Кабанова Евгения Анатольевна, 1972 года рождения, в 1995 году окончила Хабаровский Государственный Медицинский Институт по специальности «Педиатрия».

В 1996 году окончила интернатуру в Хабаровском Государственном Медицинском Институте по специальности «Педиатрия». В 2000 году прошла профессиональную переподготовку по специальности «Офтальмология» в Дальневосточном Государственном Медицинском Университете. В 2011 году окончила интернатуру в Московском Государственном Медико-Стоматологическом Университете имени А.И. Евдокимова по специальности «Офтальмология».

С 2003 по 2010 гг. работала врачом-офтальмологом Хабаровского филиала ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова». С 2010 года и по настоящее время работает врачом-офтальмологом в ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России г. Москвы. Стаж работы по специальности – 17 лет. Является офтальмологом высшей аттестационной категории.

По теме диссертации опубликовала 19 работ, из них 7 в журналах, рецензируемых в ВАК РФ, 6 в журналах, включенных в международную реферативную базу данных Scopus, имеет 6 патентов на изобретение.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- ВПС – внутренний плексиформный слой
- ГКС – ганглиозные клетки сетчатки
- ДЗН – диск зрительного нерва
- МРТ – магнитная резонансная томография
- НРП – нейроретинальный пояс
- ОКТ – оптическая когерентная томография
- ОКТ- ангио – оптическая когерентная томография с функцией ангиографии
- ППС – перипапиллярная сетчатка
- ПЭЧ – порог электрической чувствительности
- CHVC – слой нервных волокон сетчатки
- ФАГ – флюоресцентная ангиография
- ЭЛ – электрическая лабильность
-
- AUC (Area Under Curve) – площадь под кривой
- Avg. RNFL (Average RNFL) – средняя толщина слоя нервных волокон сетчатки
- Cup V (Cup volum) – объем экскавации
- C morphometric of ONH – морфометрический коэффициент диска зрительного нерва
- Disc Ar (Disc Area) – площадь диска зрительного нерва
- HRT – лазерная компьютерная ретинография глазного дна
- Min GCL+IPL (Minimum GCL+IPL) – минимальная толщина ганглиозных клеток сетчатки и внутреннего плексиформного слоя
- PD Full (Perfusion Density) – суммарная плотность перфузии
- PD Ou S – плотность перфузии в верхнем секторе перифовеолярной области
- PD Ou In – плотность перфузии в нижнем секторе перифовеолярной области
- RNFL S- толщина слоя нервных волокон сетчатки верхний квадрант
- RNFL N - толщина слоя нервных волокон сетчатки носовой квадрант
- RNFL In - толщина слоя нервных волокон сетчатки нижний квадрант
- RNFL T - толщина слоя нервных волокон сетчатки височный квадрант
- Rim Ar (Rim area) – площадь нейроретинального пояса
- Th Avg C (Thickness average C) – средняя толщина сетчатки
- VD Full (Vessel Density) – суммарная плотность сосудистой сети
- VD Ou S – плотность сосудов в верхнем секторе перифовеолярной области
- VD Ou In – плотность сосудов в нижнем секторе перифовеолярной области
- Vol Cube (Volum Cube) – кубический объем сетчатки

