

ОЦЕНОЧНЫЕ КРИТЕРИИ ПРОГНОЗА РАЗВИТИЯ НЕОВАСКУЛЯРНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ В СЕТЧАТКЕ У ПАЦИЕНТОВ С МАКУЛЯРНЫМ ОТЕКОМ НА ФОНЕ ПОСТТРОМБОТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ

Кабардина Е.В., Шурыгина И.П.

ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, Ростов-на-Дону, e-mail: ir.shur@yandex.ru

В настоящее время для оценки качественной и количественной характеристики макулярного отека у пациентов, перенесших тромбоз ветвей ЦВС, широкое применение нашла оптическая когерентная томография (ОКТ). Целью исследования была разработка ОК-томографических оценочных критериев прогноза развития неоваскулярных осложнений в сетчатке у пациентов с посттромботической ретинопатией в ходе проведения антиангиогенной терапии макулярного отека. Были сформированы две статистически сопоставимые клинические группы по 60 пациентов в каждой с посттромботической ретинопатией и различными вариантами морфометрической характеристики посттромботического макулярного отека (ПТМО). В первой группе величина среднего макулярного объема (СМО) была от 7,2 мм³ до 12,0 мм³, во второй группе показатель СМО составил от 12,0 мм³ до 18,4 мм³. Прогноз развития неоваскулярных осложнений по предложенной авторами балльной шкале оценки ПТМО по 9 стандартным зонам ОКТ-решетки соответствовал клинической эффективности антиангиогенной терапии в сравниваемых группах. Томографическая характеристика ПТМО с помощью балльной шкалы по 9 стандартным зонам ОКТ-решетки показала свою объективность в клинических результатах сравнения эффективности антиангиогенной терапии между двумя клиническими группами с различными параметрами объема макулярного отека и может быть предложена в качестве оценочного критерия прогноза развития неоваскулярных осложнений в сетчатке у пациентов с сосудистой патологией глаза.

Ключевые слова: макулярный отек, посттромботическая ретинопатия, неоваскулярные осложнения, критерии, прогноз, антиангиогенная терапия.

EVALUATION CRITERIA FOR THE PROGNOSIS OF NEOVASCULAR COMPLICATIONS IN THE RETINA IN PATIENTS WITH MACULAR EDEMA ON THE BACKGROUND OF POST-THROMBOTIC RETINOPATHY

Kabardina E.V., Shurygina I.P.

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Rostov State Medical University» of the Ministry of health of the Russian Federation, Rostov-on-Don, e-mail: ir.shur@yandex.ru

Currently, optical coherence tomography (OCT) has been widely used to assess the qualitative and quantitative characteristics of macular edema in patients who have undergone CVR branch thrombosis. The aim of the study was to develop OC-tomographic evaluation criteria for predicting the development of neovascular complications in the retina in patients with post-thrombotic retinopathy during antiangiogenic therapy of macular edema. Two statistically comparable clinical groups of 60 patients each with post-thrombotic retinopathy and different variants of morphometric characteristics of post-thrombotic macular edema (PTME) were formed. In the first group, the value of the average macular volume (SMV) was from 7.2 m³ to 12.0 mm³, in the second group, the SMV was from 12.0 mm³ to 18.4 mm³. The prognosis for the development of neovascular complications according to the authors' proposed PTME score scale for 9 standard OCT-grid zones corresponded to the clinical effectiveness of antiangiogenic therapy in the compared groups. Tomographic characteristics of PTME using a point scale for 9 standard zones of the OCT-grid have shown their objectivity in the clinical results of comparing the effectiveness of antiangiogenic therapy between two clinical groups with different parameters of macular edema volume and can be proposed as an evaluation criterion for predicting the development of neovascular complications in the retina in patients with vascular pathology of the eye.

Keywords: macular edema, post-thrombotic retinopathy, neurovascular complications, criteria, prognosis, antiangiogenic therapy.

Окклюзия вен сетчатки (ОВС) стоит на втором месте по распространенности сосудистых заболеваний глаз после диабетической ретинопатии и на пятом месте среди причин, вызывающих монокулярную слепоту [1, 2].

Мировые статистические данные метаанализа 15 эпидемиологических исследований, проведенных в США, Европе, Азии и Австралии, насчитывают примерно 16,4 млн взрослого населения с данной сосудистой патологией, из которых только 2,5 млн страдают тромбозом центральной вены сетчатки (ЦВС), а остальные 13,9 млн – тромбозом ветвей ЦВС [3].

По данным литературы, отек макулы наиболее часто формируется при окклюзии височной аркады, так как она осуществляет дренирование из макулярной области [4]. По данным F. A. Gutman et al. (1984), от 60% до 100% больных с тромбозами височных ветвей имеют макулярный отек, причем у 2/3 лиц он сохраняется в течение года и становится хроническим, являясь основной причиной снижения остроты зрения [5]. Существование хронического макулярного отека способствует уменьшению количества фоторецепторов и реактивному изменению ретинального пигментного эпителия [6].

В научных исследованиях с целью оценки качественной и количественной характеристики макулярного отека у пациентов, перенесших тромбоз ветвей ЦВС, широкое применение нашла оптическая когерентная томография [7–9].

Однако прогноз посттромботического макулярного отека на фоне лечения вызывает большие трудности у специалистов. Макулярный отек может полностью резорбироваться, также в этой области могут развиваться: преретинальный фиброз, атрофические очажки, хроническая неоваскуляризация [10]. Если диффузный отек сохраняется длительное время, то он, как правило, переходит в кистовидный, из которого формируется кистозная дистрофия, которая в некоторых случаях заканчивается ламеллярным разрывом [11, 12].

Цель исследования – разработка ОК-томографических оценочных критериев прогноза развития неоваскулярных осложнений в сетчатке у пациентов с посттромботической ретинопатией в ходе проведения антиангиогенной терапии макулярного отека.

Материалы и методы исследования

В период с 2015 по 2019 гг. включительно в рамках представленной работы проводились исследования на базе офтальмологического отделения многопрофильного медицинского учреждения ГБУ РО «Ростовская областная клиническая больница». Клинические исследования были проведены у 120 пациентов (120 глаз), которые перенесли тромбоз верхне-височной аркады ЦВС с отеком макулы в сроки от 1 до 3 месяцев. Возраст пациентов составил от 45 до 70 лет (средний возраст составил $55,7 \pm 1,1$ года), количество женщин – 58 (48,3%) человек, мужчин – 62 (51,7%) человека. Были сформированы две клинические группы пациентов на основании различной величины среднего объема сетчатки в макулярной области: в первую группу вошли 60 пациентов (60 глаз) с параметром среднего макулярного объема (СМО) от $7,2 \text{ мм}^3$ до $12,0 \text{ мм}^3$, во вторую группу вошли 60 пациентов

(60 глаз) с величиной СМО от 12,0 мм³ до 18,4 мм³. Обе группы пациентов были сопоставимы по возрастному и половому признакам.

Согласно классификации В.Э. Танковского (2000) у пациентов имели место: по этиологическому фактору: тромбоз ретинальных вен при невоспалительных заболеваниях; по анатомической локализации: тромбоз верхне-височной ветви центральной вены сетчатки; по стадиям развития: посттромботическая ретинопатия. Согласно классификации S. Bloom, A. Brucker (1991) у пациентов была окклюзия ветвей центральной вены сетчатки первого порядка в 10% случаев и второго порядка в 90% случаев.

Критериями включения в настоящее исследование были:

- 1) срок давности тромбоза верхне-височной ветви центральной вены сетчатки от 1 до 3 месяцев;
- 2) наличие в прошлом тромбоза верхне-височной ветви центральной вены сетчатки с макулярным отеком;
- 3) наличие посттромботического макулярного отека без проведения антиангиогенной терапии до момента поступления в офтальмологическое отделение ГБУ РО «РОКБ»;
- 4) отсутствие противопоказаний к назначению антиангиогенной терапии.

Из сопутствующей патологии у пациентов диагностировались артериальная гипертензия, гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, атеросклеротический кардиосклероз, сахарный диабет 2-го типа, ожирение 2–3-й степени, варикозная болезнь 1-й степени, дисциркуляторная энцефалопатия, астено-цефалгический синдром. Все исследуемые пациенты наблюдались у профильных специалистов и получали соответствующее сопутствующей патологии симптоматическое лечение.

Все пациенты поступали в офтальмологическое отделение ГБУ РО «РОКБ» для проведения антиангиогенной терапии посттромботического макулярного отека. Основным методом лечения было интравитреальное введение ранибизумаба 0,5 мг с интервалом 1 месяц. Антиангиогенная терапия у пациентов проводилась в режиме «по потребности». Интравитреальное введение ранибизумаба осуществлялось в условиях операционной. После анестезии в инстилляциях раствором инокаина 0,4% в 3–4 мм от лимба транссклерально посредством иглы 30G в витреальную полость вводился ранибизумаб в дозировке 0,5 мг.

Оценка эффективности проведенного лечения определялась:

- 1) по функциональному критерию – максимальная корригированная острота зрения (МКОЗ) определялась по таблице ETDRS;
- 2) по офтальмоскопической картине глазного дна посредством осмотра трехзеркальной линзой Гольдмана;

3) по морфометрическому состоянию макулярной области, определяемому с помощью оптической когерентной томографии.

Детальное комплексное обследование всех пациентов включало: визометрию без коррекции и с коррекцией по таблице ETDRS, биомикроскопию, гониоскопию, тонометрию, авторефрактометрию, компьютерную периметрию, офтальмоскопию с осмотром глазного дна трехзеркальной линзой Гольдмана, проведение ультразвукового В-сканирования. Также всем пациентам была проведена оптическая когерентная томография заднего отрезка глаза с помощью прибора «Spectralis HRA+OCT» (Германия). Использовалась программа создания карты макулярной области, которая позволила провести качественный анализ морфологии сетчатки и хориоидеи, их структуры, сегментации и рефлексивности тканей и интерпретировать количественные показатели макулярной области по 9 стандартным зонам ОКТ-решетки (OCT-grid). Схема измерений макулярной области с помощью ОКТ-решетки состояла из трех concentрических кругов диаметром 1, 3 и 5 мм, с косыми радиальными линиями, разделяющими средний и наружный круги на 4 равные части. ОКТ-решетка была центрирована на фовеа и показывала относительное расположение каждого из четырех внефовеальных квадрантов, определяемых как сумма областей парафовеа и перифовеа [13].

В работе с целью прогноза развития неоваскулярных осложнений при посттромботической ретинопатии была разработана авторская балльная шкала оценки посттромботического макулярного отека. Была предложена дифференциация зон ОКТ-решетки (в баллах) по степени значимости: зона Fovea (1 mm) соответствовала 5 баллам; каждая из четырех зон Parafovea (3 mm) соответствовала 3 баллам и каждая из четырех зон Perifovea (5 mm) соответствовала 2 баллам.

Сумма в баллах по шкале оценки зон ОКТ-решетки, на которые проецировался ПТМО, представляла следующий прогноз развития неоваскулярных осложнений:

- балльная шкала оценки ПТМО в пределах от 2 баллов до 5 баллов – прогноз благоприятный;
- балльная шкала оценки ПТМО в пределах от 6 баллов до 10 баллов – прогноз относительно благоприятный;
- балльная шкала оценки ПТМО в пределах от 11 баллов до 15 баллов – прогноз относительно неблагоприятный;
- балльная шкала оценки ПТМО в пределах от 16 баллов до 25 баллов – прогноз неблагоприятный.

ОКТ диагностику макулярной области проводили в сроки согласно стандартным рекомендациям: до начала антиангиогенной терапии, каждый месяц в течение полугода, потом 1 раз в 3 месяца до года [14].

Для статистического анализа использовали программу для статистического анализа результатов STATISTICA 12.0 (StatSoft, США). Для проверки статистической значимости отклонений применяли t-критерий Стьюдента. Сравнение долей проводили с применением критерия Хи квадрат Пирсона с поправкой Мантеля–Хэнзеля на правдоподобие. Критический уровень значимости p принимали равным 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

Количественный анализ ОК-томографических симптомов посттромботической ретинопатии явился важным аспектом аналитической экспертизы клинического материала настоящего исследования. Он позволил провести сравнение численных данных карты толщины сетчатки при макулярной патологии у пациентов с посттромботической ретинопатией с помощью цветовой шкалы и количественного измерения по 9 стандартным зонам ОКТ-решетки. Известно, что, чем больше идет распространение макулярного отека при посттромботической ретинопатии и, соответственно, чем больше стандартных зон ОКТ-решетки вовлекаются в патологический процесс, тем выше риск развития неоваскулярных осложнений в поздний период течения сосудистой патологии [12].

В работе было проведено сравнение ОК-томографических характеристик посттромботического макулярного отека в обеих клинических группах относительно вовлечения в патологический процесс зон ОКТ-решетки: Fovea (1 mm); Parafovea (3 mm); Perifovea (5 mm) [13].

В таблице 1 представлена сравнительная характеристика посттромботического макулярного отека у пациентов клинических групп, различных по объему макулярного отека до начала антиангиогенной терапии.

У пациентов первой группы с посттромботическим макулярным отеком в 2,3 раза реже вовлекалась зона Fovea (1 мм), чем во второй клинической группе ($p < 0,0001$). Также только у 37 (61,7%) пациентов первой группы посттромботический макулярный отек распространялся на зону Perifovea, что также имело статистическую значимость по критерию χ^2 с поправкой Мантеля–Хэнзеля на правдоподобие ($p < 0,0001$).

Таблица 1

Характеристика макулярного отека согласно вовлеченным зонам ОКТ-решетки у пациентов клинических групп, различных по объему макулярного отека до начала антиангиогенной терапии

Клиническая группа (кол-во глаз)	Зоны ОКТ-решетки					
	Fovea (1 mm)		Parafovea (3 mm)		Perifovea (5 mm)	
	Абс. число глаз	%	Абс. число глаз	%	Абс. число глаз	%
Первая группа	26	43,3	56	93,3	37	61,7

(n=60)						
Вторая группа (n=60)	60	100	60	100	60	100
p	p<0,0001		p=0,12		p<0,0001	

Примечание. Сравнение между долями проводили по критерию χ^2 с поправкой Мантеля–Хэнзеля (Mantel–Haenszel) на правдоподобие

Согласно данным таблицы 1 для пациентов первой группы отмечалось избирательное вовлечение зон макулы в патологический процесс с соответствующим проецированием на зоны ОКТ-решетки; напротив, во второй группе посттромботический отек макулы отражался на всех зонах ОКТ-решетки у всех обследуемых.

Согласно предложенной авторской балльной шкале оценки посттромботического макулярного отека был вычислен прогноз развития неоваскулярных осложнений у пациентов клинических групп, различных по объему макулярного отека до начала антиангиогенной терапии (табл. 2).

До начала проведения антиангиогенной терапии с высокой степенью достоверности в сравниваемой первой группе у 19 (31,7%) пациентов был благоприятный прогноз и у такого же количества пациентов – относительно благоприятный прогноз развития неоваскулярных осложнений.

Напротив, при сравнительном анализе до начала проведения лечения препаратами анти-VEGF направленности во второй группе у 52 (86,7%) пациентов с помощью балльной шкалы оценки ПТМО был определен неблагоприятный прогноз развития неоваскулярных осложнений с высокой степенью достоверности (p<0,0001) по критерию χ^2 с поправкой Мантеля–Хэнзеля на правдоподобие (табл. 2).

Таблица 2

Прогноз развития неоваскулярных осложнений у пациентов клинических групп, различных по объему макулярного отека до начала антиангиогенной терапии

Клиническая группа (кол-во глаз)	Прогноз развития неоваскулярных осложнений							
	Благоприятный		Относительно благоприятный		Относительно неблагоприятный		Неблагоприятный	
	Абс. число глаз	%	Абс. число глаз	%	Абс. число глаз	%	Абс. число глаз	%
Первая группа (n=60)	19	31,7	19	31,7	15	25	7	11,6
Вторая группа (n=60)	1	1,7	2	3,3	5	8,3	52	86,7
p	p <0,0001		p =0,0001		p=0,027		p<0,0001	

Примечание. Сравнение между долями проводили по критерию χ^2 с поправкой Мантеля–Хэнзеля (Mantel–Haenszel) на правдоподобие

До начала антиангиогенной терапии оценка ПТМО по балльной шкале в первой группе представила среднее количество суммарных баллов – $8,76 \pm 1,34$ балла, во второй группе – $19,42 \pm 1,89$ балла соответственно, что в 2,2 раза больше ($p < 0,0001$).

Через 12 месяцев от начала антиангиогенной терапии был проведен повторный количественный анализ (в баллах) посттромботического макулярного отека для выставления прогноза развития неоваскулярных осложнений у пациентов в клинических группах, различных по объему макулярного отека (табл. 3).

Клиническая эффективность лечения пациентов с макулярным отеком при посттромботической ретинопатии нашла объективное и достоверное подтверждение в балльной оценке посттромботического макулярного отека.

К 12-му месяцу наблюдения среднее количество набранных суммарных баллов в первой группе уменьшилось до $6,70 \pm 1,52$ балла, во второй группе – до $17,78 \pm 1,91$ балла соответственно, но сохранилась статистически значимая разница показателя в 2,7 раза ($p < 0,0001$).

Таблица 3

Прогноз развития неоваскулярных осложнений у пациентов клинических групп, различных по объему макулярного отека, к 12-му месяцу от начала антиангиогенной терапии

Клиническая группа (кол-во глаз)	Прогноз развития неоваскулярных осложнений							
	Благоприятный		Относительно благоприятный		Относительно неблагоприятный		Неблагоприятный	
	Абс. число глаз	%	Абс. число глаз	%	Абс. число глаз	%	Абс. число глаз	%
Первая группа (n=60)	48	80,0	8	13,3	3	5,0	1	1,7
Вторая группа (n=60)	5	8,3	4	6,7	9	15,0	42	70,0
p	p<0,0001		p=0,37		p=0,13		p<0,0001	

Примечание. Сравнение между долями проводили по критерию χ^2 с поправкой Мантеля–Хэнзеля (Mantel–Haenszel) на правдоподобие

Высокие функциональные результаты лечения в первой группе подтверждались увеличением в 2,5 раза числа пациентов с благоприятным прогнозом. Напротив, во второй группе было статистически меньше ($p < 0,0001$) пациентов с благоприятным прогнозом (табл. 3). Для 42 (70%) пациентов второй группы был определен неблагоприятный прогноз

($p < 0,0001$), что нашло подтверждение как в низких визуальных результатах лечения, так и в большом количестве офтальмоскопических признаков на глазном дне, указывающих на прогрессирование неоваскулярных процессов в сетчатке к концу первого года антиангиогенной терапии.

Заключение

ОК-томографическая характеристика ПТМО с помощью балльной шкалы по 9 стандартным зонам ОКТ-решетки показала свою объективность в клинических результатах сравнения эффективности антиангиогенной терапии между двумя клиническими группами, различными по объему макулярного отека, и может быть предложена в качестве оценочного критерия прогноза развития неоваскулярных осложнений в сетчатке у пациентов с сосудистой патологией глаза.

Список литературы

1. Бойко Э.В., Сосновский С.В., Березин Р.Д., Коскин С.А., Ян А.В., Куликов А.Н., Мальцев Д.А., Бутикова О.В., Давыдова В.В., Жукова К.Е. Антиангиогенная терапия в офтальмологии. СПб.: ВМедА имени С.М. Кирова, 2013. 292 с.
2. Кабардина Е.В., Шурыгина И.П. Современные представления о тромбозах вен сетчатки // Кубанский научный медицинский вестник. 2019. № 1. С. 187-195.
3. Rogers S., McIntosh R.L., Cheung N et al. The prevalence of retinal vein occlusion: pooled data from population studies from the United States, Europe, Asia, and Auvstralia. *Ophthalmology*. 2010. Vol. 117. No. 2. P. 313-319.
4. Кацнельсон Л. А., Форофонова Т. И., Бунин А. Я. Сосудистые заболевания глаза. М.: Медицина, 1990. 270 с.
5. Gutman F.A., Zegarra H. Macular edema secondary to occlusion of the retinal veins. *Surv. Ophthalmol*. 1984. No. 28. P. 462-470.
6. Jalkh A.E., Aliva M.P., Zakka K.A., et al. Cronic macular edema in retinal branch vein occlusion: role of lasercoaculation. *Ann. Ophthalmol*. 1984. Vol. 16. No. 6. P. 526-529.
7. Ламброзо Б., Рисполи М. ОКТ сетчатки. Метод анализа и интерпретации / Под ред. В.В. Нероева, О.В. Зайцевой. М.: Апрель, 2012. 83 с.
8. Шпак А.А. Оптическая когерентная томография: проблемы и решения. М., 2019. 148 с.
9. Шурыгина И.П., Кабардина Е.В., Шуликова М.К., Борзилова Ю.А. Сравнительная оценка снижения зрительных функций и изменений морфометрических параметров

макулярной области у пациентов с посттромботическим макулярным отеком // Кубанский научный медицинский вестник. 2014. № 6. С. 100-103.

10. Аветисов С.Э., Егоров Е.А., Мошетова Л.К., Нероев В.В., Тахчиди Х.П. Офтальмология: национальное руководство. 2-е изд. перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 904 с.

11. Щуко А.Г. Оптическая когерентная томография в диагностике глазных болезней. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 128 с.

12. Тульцева С.Н., Астахов Ю.С. Окклюзии вен сетчатки (этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение). СПб.: Н-Л, 2010. 112 с.

13. Richer S., Cho J., Stiles W., Levin M., Wrobel J., Sinai M., Thomas C. Retinal Spectral Domain optical Coherence Tomography in Early Atrophic Age-Related Macular Degeneration (AMD) and a New Metric for Objective Evaluation of the Efficacy of Ocular Nutrition. *Nutrients*. 2012. Vol. 4. P. 1812-1827.

14. Астахов Ю.С., Тульцева С.Н., Гацу М.В. Окклюзии вен сетчатки: методические рекомендации. СПб.: Эко-Вектор, 2017. 82 с.