**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«МОСКОВСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ
ГЛАЗНЫХ БОЛЕЗНЕЙ ИМ. ГЕЛЬМГОЛЬЦА» МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

*На правах рукописи*

ФАДЕЕВА

Виктория Анатольевна

**КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА МИКРОСОСУДИСТЫХ
ИЗМЕНЕНИЙ С ПРИМЕНЕНИЕМ ОКТ-АНГИОГРАФИИ ПРИ
ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ**

Специальность 14.01.07 - Глазные болезни

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

**Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор, чл.-корр. РАН Нероев Владимир Владимирович**

Москва - 2019

**ОГЛАВЛЕНИЕ**

[ВВЕДЕНИЕ 4](#bookmark5)

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ 13

1. Эпидемиология, распространенность, факторы риска развития и

прогрессирования диабетической ретинопатии 13

1. [Основные аспекты патогенеза диабетической ретинопатии 16](#bookmark17)
2. [Патогенез диабетического макулярного отека 24](#bookmark18)
3. Роль ангиогенных факторов в патогенезе диабетической ретинопатии и

[диабетического макулярного отека 29](#bookmark20)

1. Роль ренин-ангиотензиновой системы в патогенезе диабетической

[ретинопатии 38](#bookmark22)

1. Методы исследования глазного кровотока при диабетической

ретинопатии 43

1. ОКТ-ангиография 43
2. Ультразвуковое дуплексное сканирование в диагностике диабетической

ретинопатии 52

[Глава 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ 61](#bookmark27)

[2.1.Общая характеристика клинического материала 61](#bookmark28)

* 1. [Методы обследования пациентов 66](#bookmark29)
	2. [Статистическая обработка полученных результатов 73](#bookmark31)

[Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ 74](#bookmark32)

1. [Нормативная база количественных показателей ОКТ-ангиографии 74](#bookmark33)
2. [Результаты ОКТ-ангиографии у пациентов с сахарным диабетом 77](#bookmark34)

3.2.1 Результаты исследования фовеальной аваскулярной зоны у

пациентов с сахарным диабетом 78

1. [Результаты исследования плотности капиллярной сети поверхностного сосудистого сплетения у пациентов с сахарным диабетом 81](#bookmark36)
2. Результаты клинического обследования, ОКТ-ангиографии и ультразвукового исследования сосудов глаза и орбиты у пациентов с диабетическим макулярным

отеком исходно и на фоне антиангиогенной терапии 88

1. [Результаты ОКТ-ангиографии у пациентов с диабетическим макулярным отеком исходно и на фоне антиангиогенной терапии 90](#bookmark39)
2. Результаты ультразвукового исследования глаза и орбиты у пациентов с диабетическим макулярным отеком исходно и на фоне

[антиангиогенной терапии 94](#bookmark41)

1. Результаты измерения концентрации ангиотензин-превращающего фермента на фоне антиангиогенной терапии у пациентов с диабетическим макулярным

отеком 100

[ЗАКЛЮЧЕНИЕ 106](#bookmark45)

[ВЫВОДЫ 113](#bookmark46)

[ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ 114](#bookmark47)

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ 116

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ 118

**ВВЕДЕНИЕ**

**Актуальность темы**

Диабетическая ретинопатия (ДР) является тяжелым поздним микрососудистым осложнением сахарного диабета (СД) и одной из ведущих причин слепоты в мире среди трудоспособного населения [135].

СД представляет собой глобальную медико-социальную угрозу для здоровья человека и общества в целом, темпы роста распространенности которой приобрели масштаб неинфекционной пандемии XXI века [189]. По последним данным СД затрагивает гораздо больший процент населения трудоспособного возраста, чем считалось ранее [330]. Число пациентов, страдающих СД, постоянно растет. По данным Международной Федерации Диабета за последние 10 лет численность больных увеличилась более чем в 2 раза, а в 2015 году в мире СД страдали более 415 миллионов человек [189].

Метаанализ 35 клинических исследований, проведенных в 1980 - 2008 годах и охвативших 22896 пациентов с СД показал, что распространенность ДР среди больных с СД составляет около 35%. Основными причинами снижения зрения при ДР является развитие пролиферативных осложнений (7%) и макулопатии (7%) [165]. Эти два типа осложнений могут развиваться параллельно друг другу и требуют разной тактики ведения.

В настоящее время основными дополнительными инструментальными методами визуализации патологии глазного дна, на которых базируется диагностика ДР, являются фоторегистрация глазного дна, флюоресцентная ангиография (ФАГ) и оптическая когерентная томография (ОКТ).

ФАГ используется в офтальмологии более 50 лет [237], в том числе для диагностики сосудистых изменений сетчатки при ДР. С помощью этого метода возможно выявление ишемических зон, новообразованных сосудов,

микроаневризм, венозных аномалий и ИРМА. Однако, ангиографические исследования являются инвазивными, требуют внутривенного введения красителя, что сопряжено с риском нежелательных эффектов и аллергических реакций и ограничивает их применение в клинической практике [154].

Внедрение в 1995 г. ОКТ [175, 261] открыло принципиально новые возможности в диагностике диабетических поражений сетчатки в макулярной зоне. С помощью этого метода стало возможным детально визуализировать морфологические и структурные изменения в сетчатке, патологию витреоретинального интерфейса, скопление интра- и субретинальной жидкости, а также проводить биометрические расчеты. Исследование является неинвазивным, что позволяет не ограничивать кратность его применения при динамическом наблюдении пациентов. Однако, следует отметить и некоторые ограничения метода - основной областью визуализации при ОКТ является макулярная зона, кроме того, на классических ОКТ-томограммах не визуализируется сосудистая сеть и невозможно сделать выводы о степени развития ишемических изменений. Таким образом, методы ОКТ и ФАГ взаимодополняют друг друга.

В 2012 году произошел существенный прорыв в возможностях визуализации патологии глазного дна. Развитие технологии ОКТ (повышение разрешающей способности приборов, увеличение скорости сканирования) привело к появлению принципиально нового метода исследования - ОКТ-ангиографии (ОКТ-А), позволяющей неинвазивно получить изображение микрососудистого русла тканей глаза. В настоящее время в основе метода наиболее распространен алгоритм амплитудной декорреляции с разделением спектра (split-spectrum amplitude decorrelation angiography, SSADA), разработанный D. Huang и Y. Jia [328]. В данной методике для анализа движения крови по сосудам используется информация об изменении амплитуды отраженного лазерного луча от форменных элементов крови. Таким образом, ОКТ-А «использует» собственный кровоток в качестве контраста для визуализации микроциркуляции крови, позволяя четко визуализировать структуру, форму, плотность и занимаемую площадь сосудистой сети.

Важной особенностью данного метода является возможность послойно визуализировать сосудистую сеть глазного дна, что ранее было невозможно, так как ФАГ и индоцианин зеленая ангиография (ИАГ) с обеспечивают совокупную визуализацию сосудистого русла. С помощью ОКТ-А можно получить данные о кровотоке в конкретном слое (поверхностное сосудистое сплетение, глубокое сосудистое сплетение, наружные слои сетчатки, слой хориокапилляров). Особый интерес представляет возможность проводить количественную оценку микрокапиллярного кровотока [92].

Преимуществом ОКТ-А по отношению к ФАГ является также возможность детально оценить сосудистую сеть различных структур глазного дна, без маскирующих эффектов ликеджа красителя и тканевого прокрашивания. На ФАГ строение микрососудов четко визуализируется только на первых секундах исследования, затем оно маскируется за счет экстравазального выхода красителя. ОКТ-А позволяет точно визуализировать области микрососудистых аномалий в макулярной зоне. Кроме того, оно позволяет визуализировать сосудистую сеть сетчатки с большей степенью разрешения, чем ФАГ.

Проведенное исследование позволяет оценить перспективность применения ОКТ-А при ДР и сформулировать показания для применения данной методики.

Работы Kohner E.M., Киселевой Т.Н. и др. [18, 202, 203, 302] доказали информативность исследования кровотока в орбитальных сосудах: глазной артерии (ГА), центральной артерии сетчатки (ЦАС), центральной вене сетчатки (ЦВС), задних коротких цилиарных артериях (ЗКЦА) для определения состояния глазного кровотока при СД. В последние годы результаты допплеровских методов исследований в большинстве представленных публикаций свидетельствуют о взаимосвязи между снижением показателей скорости кровотока в ЦАС и признаками прогрессирования ДР [94, 115, 219]. Представляет интерес

проведение корреляционного анализа результатов двух разных методов исследования - ультразвукового дуплексного сканирования глаза и орбиты (УЗДС) в режимах цветового допплеровского картирования (ЦДК) и импульсной допплерографии (ИД) и ОКТ-А. Подобные исследования, по данным литературы, ранее не проводились.

В основе развития ДР лежат ишемические изменения, возникающие вследствие окклюзии капилляров сетчатки. Причиной этого процесса является повреждение эндотелия, усиление адгезии лейкоцитов, агрегации тромбоцитов и активация факторов коагуляции. Доказана роль факторов роста в патогенезе ДР, основным из которых является сосудистый эндотелиальный фактор роста - VEGF (vascular endothelial growth factor) [186, 337]. Повышение уровня VEGF способствует развитию основных клинических проявлений диабетического поражения сетчатки - повышению сосудистой проницаемости (развитие макулярного отека) и росту новообразованных сосудов (развитие пролиферативных осложнений). Блокада VEGF с помощью интравитреального введения (ИВВ) ингибиторов ангиогенеза является одним из актуальных направлений в терапии ДР.

Однако, несмотря на широкое применение ингибиторов ангиогенеза в офтальмологии, некоторые патогенетические аспекты их действия еще до конца не изучены. Интравитреальное введение этих препаратов вызывает временное запустевание патологических новообразованных сосудов, однако, их влияние на кровоток в нормальных сосудах изучено недостаточно. В частности, появляются единичные сообщения об ишемизации ткани сетчатки после применения этих препаратов [[262, 292].](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21051706) Поэтому возможность комплексного изучения глазного кровотока на фоне применения антиангиогенной терапии с помощью современных методов диагностики, а также разработка прогностических критериев эффективности проводимой терапии представляется актуальной научно-практической задачей.

Помимо VEGF, описаны другие факторы роста, которые могут принимать участие в развитии ДР [89]. Например, обсуждается роль локальной ренин- ангиотензиновой системы (РАС) в стимуляции пролиферативного процесса [72]. Ее основной эффектор - ангиотезин II описывается как синергист VEGF и проангиогенный фактор. В работах ФГБУ МНИИ ГБ им. Г ельмгольца изучалась роль локальной РАС в патогенезе ДР и развитии макулярного отека [31, 33, 39]. Представляет интерес дальнейшая работа в этом направлении и изучение взаимодействий между системой VEGF и РАС, выявление влияния антиангиогенной терапии на ангиотензин-превращающего фермент (АПФ) - ключевой фермент РАС на локальном и системном уровне.

В связи с вышесказанным углубление знаний о патогенезе микрососудистых изменений сетчатки при ДР с помощью современных методов диагностики, определение роли ОКТ-А в комплексной диагностике ДР представляется актуальной медико-социальной и практической задачей.

**Цель исследования -** изучить микрососудистые изменения сетчатки при диабетической ретинопатиии и диабетическом макулярном отеке методом ОКТ­ангиографии.

**Задачи**

1. Изучить особенности микроциркуляции сетчатки у здоровых лиц и при СД без клинических признаков ДР методом ОКТ-А.
2. Качественно и количественно оценить микрососудистые изменения в макулярной зоне на разных стадиях ДР методом ОКТ-А и диагностическую значимость показателей плотности кровотока и площади ФАЗ при обследовании пациентов с СД.
3. Оценить качественные и количественные (площадь ФАЗ и плотность кровотока) показатели ОКТ-А у пациентов с ДМО.
4. Изучить особенности микроциркуляции у больных с ДМО на фоне антиангиогенной терапии методом ОКТ-А.
5. Проанализировать корреляционные связи количественных показателей ОКТ-А с параметрами регионарного глазного кровотока у больных с ДМО на фоне антиангиогенной терапии.
6. Изучить влияние антиангиогенной терапии при ДМО на системное и локальное содержание АПФ - ключевого компонента РАС.

**Научная новизна**

1. Составлена нормативная база количественных показателей ОКТ-А (площадь ФАЗ и плотность кровотока) на большом клиническом материале (75 человек, 150 глаз).
2. Впервые методом ОКТ-А выявлены микрососудистые изменения в макулярной зоне и определены количественные показатели микроциркуляции у пациентов с СД без клинических проявлений ДР и на разных стадиях ДР.
3. Получены комплексные данные гемодинамики и микроциркуляции (с помощью методов ОКТ-А, УЗДС в режимах ЦДК и ИД) у пациентов с ДМО и на фоне антиангиогенной терапии.
4. Доказано влияние антиангиогенной терапии на локальную и системную РАС у пациентов с ДМО.

**Практическая значимость**

1. Составлена нормативная база количественных показателей ОКТ-А (площадь ФАЗ, плотность кровотока).
2. Включение метода ОКТ-А с определением количественных показателей (плотность кровотока и площадь ФАЗ) в протокол комплексного обследования пациентов с СД позволяет повысить эффективность диагностики нарушений ретинального кровотока у пациентов с СД.
3. ОКТ-А является перспективным методом диагностики нарушений микроциркуляции сетчатки при ДР. ОКТ-А является неинвазивным методом, не требующим внутривенного введения красителя, что исключает возможность развития осложнений и нежелательных побочных эффектов и определяет его преимущество для скрининга и мониторинга пациентов с ДР.
4. Доказано отсутствие негативного влияния антиангиогенной терапии на глазной кровоток и микроциркуляцию у пациентов с ДМО с помощью методов ОКТ-А и УЗДС.

**Методология и методы исследования**

Методологической основой диссертационной работы явилось последовательное применение методов научного познания. Работа выполнена в дизайне проспективного открытого сравнительного нерандомизированного исследования с использованием клинических, инструментальных и статистических методов.

**Основные положения, выносимые на защиту**

1. ОКТ-А является чувствительным методом диагностики, мониторинга и прогнозирования микрососудистых изменений в макулярной зоне у больных СД без клинических проявлений ДР.
2. Изменения количественных параметров ОКТ-А (площади ФАЗ и плотности кровотока) информативны при ДР и нарастают по мере прогрессирования заболевания.
3. Микрососудистые и гемодинамические изменения при ДМО, изученные методами ОКТ-А и УЗДС глаза и орбиты в режимах ЦДК и ИД, свидетельствуют об отсутствии негативного влияния ингибитора ангиогенеза ранибизумаба на микроциркуляцию сетчатки и глазной кровоток.
4. Изменения концентрации АПФ (снижение концентрации в СЖ и повышение в СК) у пациентов с ДМО на фоне антиангиогенной терапии свидетельствует о влиянии ангиогенных факторов на локальную и системную РАС.

**Внедрение**

Результаты настоящего исследования внедрены в клиническую практику отдела патологии сетчатки и зрительного нерва, взрослого консультативно­поликлинического отделения ФГБУ МНИИ глазных болезней им. Гельмгольца Минздрава России. Материалы диссертации включены в программы лекций для клинических интернов и ординаторов, на курсах повышения квалификации специалистов, сертификационных циклах последипломного образования для врачей-офтальмологов, проводимых на базе ФГБУ МНИИ глазных болезней им. Гельмгольца.

**Степень достоверности и апробация результатов работы**

Степень достоверности полученных результатов исследований определяется достаточным и репрезентативным объемом выборок исследований и использованием современных методов обследования. Методы статистической обработки полученных результатов адекватны поставленным задачам.

Основные положения диссертации доложены на научно-практической конференции «Реабилитация пациентов с далеко зашедшей стадией диабетической ретинопатии» ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, 2015), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «IX, X, XI Российский общенациональный офтальмологический форум» (Москва, 2016, 2017, 2018), 4th International Congresson OCT Angiography and Advances in OCT (Италия, Рим, 2016), научно­практической конференции «Пролиферативный синдром в офтальмологии» ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, 2016), XXII, XXIII Международном офтальмологическом конгрессе «Белые Ночи» (Санкт-Петербур, 2016, 2017), Всероссийской школе ОКТ (Москва, 2016), Всероссийской лазерной школе «Нерефракционная лазерная хирургия» в рамках X Российского общенационального офтальмологического форума (Москва, 2017), The 18th

European Society of Retina Specialists Congress - EURETINA 2018 (Австрия, Вена, 2018).

Апробация диссертационной работы состоялась 11 сентября 2018 года на объединенной научной конференции отделений ФГБУ «Московского НИИ ГБ им. Г ельмгольца» Минздрава России.

**Публикации**

По материалам диссертации опубликовано 11 печатных работ, из них 3 - в центральных рецензируемых журналах из списка ВАК.

**Объем и структура диссертации**

Материал диссертации изложен на 164 страницах машинописного текста.

Работа состоит из введения, 3 глав (обзора литературы, материалов и методов, результатов собственных исследований), заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа содержит 16 таблиц и 15 рисунков. Список литературы включает 407 источников (47 отечественных и 360 зарубежных).

Диссертация выполнена в отделе патологии сетчатки и зрительного нерва (руководитель - д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН В.В. Нероев) совместно с отделом ультразвуковой диагностики (руководитель - профессор, д.м.н. Т.Н. Киселева) и отделом патофизиологии и биохимии (руководитель - профессор, д.б.н. Н.Б. Чеснокова) ФГБУ «Московский научно-исследовательский институт глазных болезней им. Г ельмгольца» Минздрава РФ.

**ВЫВОДЫ**

1. Сформирована нормативная база количественных показателей ОКТ-А (площадь ФАЗ и плотность кровотока) на большом клиническом материале (150 глаз).
2. ОКТ-А позволяет выявлять микрососудистые изменения в макулярной зоне при СД даже при отсутствии клинических проявлений ДР на глазном дне. Площадь ФАЗ при СД без ДР была на 23% выше контрольных значений. Среднее снижение плотности кровотока при СД без ДР было ниже показателей в группе контроля на 4%.
3. Маркерами изменений микроциркуляторного русла сетчатки при СД являются качественные и количественные изменения в ФАЗ и снижение плотности капиллярной сети, которые увеличиваются по мере прогрессирования заболевания. Площадь ФАЗ при НПДР была на 27% выше контрольных значений, при ПреПДР - на 54%, при ПДР - на 58%. Среднее снижение плотности кровотока было ниже показателей в группе контроля: при НПДР на 6%, ПреПДР - на 15%, ПДР - на 17%.
4. С помощью ОКТ-А и УЗДС в режимах ЦДК и ИД установлены особенности микроциркуляции и глазного кровотока у пациентов с ДМО. Исходно по данным ОКТ-А количественные показатели состояния микроциркуляторного русла при ДМО были достоверно ниже контрольных значений. По данным ЦДК до лечения в ЦАС регистрировали выраженное снижение Vsyst и Vdiast, повышение RI на обоих глазах. В ГА исходно показатели Vsyst на глазах с ДМО в среднем были выше, чем на парном глазу и у здоровых лиц.
5. Динамическое наблюдение в течение 1 месяца после ИВВ ранибизумаба не выявило негативного влияния ингибитора ангиогенеза ранибизумаба на микроциркуляцию сетчатки и глазной кровоток. Регистрировали улучшение гемодинамики в ЦАС (повышение Vsyst на 9%, Vdiast на 50% и снижение RI на обоих глазах), нормализацию кровотока в ГА (снижение исходно повышенных Vsyst на 16% и RI в ГА на глазу с ДМО) и отсутствие выраженных изменений плотности микроциркуляторного русла и площади ФАЗ, что может свидетельствовать об улучшении гемодинамических показателей на фоне резорбции отека.
6. Получены новые данные, касающиеся содержания АПФ в СК и СЖ у пациентов с ДМО: снижение концентрации АПФ в СК в 2,5 раза, повышение содержания АПФ в СЖ в 1,8 раза. Выявленные изменения концентрации АПФ у больных с ДМО могут обсуждаться в качестве нового дополнительного прогностического критерия развития макулярного отека у больных с ДР.
7. Впервые показано, что антиангиогенная терапия при ДМО оказывает нормализующее влияние на содержание АПФ в СЖ и СК (снижение концентрации в СЖ в 1,5 раза и повышение в СК в 1,3 раза от исходной), что подтверждает взаимодействие РАС и системы проангиогенных факторов.

**ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. ОКТ-А является неинвазивным, доступным методом ранней диагностики макулярной патологии, который позволяет детально визуализировать сосуды сетчатки и микроциркуляторное русло без эффектов ликеджа красителя и тканевого прокрашивания.
2. При первичном осмотре офтальмологом пациентов с СД рекомендовано, помимо стандартного офтальмологического обследования, выполнение ОКТ-А с целью определения состояния микроциркуляторного русла сетчатки, ранней диагностики ДР и возможности последующего мониторинга изменений на глазном дне.
3. При динамическом наблюдении пациентов с ДР рекомендовано проводить качественную и количественную ОКТ-ангиографическую оценку микрососудистых изменений в макулярной зоне (измерение площади ФАЗ и плотности кровотока) для объективной оценки течения заболевания.
4. Качество полученного при ОКТ-А изображения влияет на результаты исследования. Это необходимо учитывать при обследовании пациентов с недостаточно прозрачными оптическими средами. Качество снимков ниже 60% занижает параметры количественной оценки микроциркуляции в силу затемнения зон, соответствующих микрососудистому рисунку.
5. ФАЗ имеет большую вариабельность размеров, которая наблюдается даже у здоровых лиц. Индивидуальную вариабельность данного показателя необходимо учитывать при клиническом анализе полученных данных.

ОКТ-А у пациентов с ДМО позволяет получить дополнительную информацию о состоянии микроциркуляторного русла сетчатки в макулярной зоне и прогнозировать эффективность лечения ингибиторами ангиогенеза.