

БЕЛЬСКАЯ Ксения Игоревна

**ЗНАЧЕНИЕ БИОМАРКЕРОВ ПАТОГЕНЕЗА
ОККЛЮЗИЙ СОСУДОВ СЕТЧАТКИ
ДЛЯ ПЕРСОНАЛИЗАЦИИ
ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ И ЛЕЧЕБНОЙ ТАКТИКИ**

3.1.5. Офтальмология

3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой
степени кандидата медицинских наук

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Москва)

Научные руководители:

Доктор медицинских наук, профессор, академик РАН

Мошетова Лариса Константиновна

Доктор медицинских наук, доцент

Казаков Сергей Петрович

Официальные оппоненты:

Лоскутов Игорь Анатольевич, доктор медицинских наук, ГБУЗ Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М. Ф. Владимирского», кафедра офтальмологии и оптометрии, заведующий кафедрой

Кушлинский Николай Евгеньевич, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Блохина» Минздрава России, клиничко-диагностическая лаборатория консультативно-диагностического центра, научный руководитель

Ведущая организация:

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. Н. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «17» декабря 2024 г. в 10:00 на заседании диссертационного совета 21.3.054.03 на базе ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России по адресу: 125995, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России по адресу: 125445, г. Москва, ул. Беломорская, д. 19/38 и на сайте: <http://www.rmapo.ru/>.

Автореферат разослан « ____ » _____ 2024 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
Доктор медицинских наук, профессор

Карпова Елена Петровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы диссертационного исследования

В настоящее время, несмотря на длительный период изучения проблемы сосудистых заболеваний сетчатки, сохраняется актуальность задач диагностики и лечения данного контингента больных в связи с тяжелым и зачастую необратимым повреждением органа зрения (Тульцева С. Н., 2012). По данным Национального руководства по офтальмологии, встречаемость окклюзий вен сетчатки составляет около 2,14 случая на 1000 населения (под ред. С. Э. Аветисова, 2014 г.).

Сложность тактики ведения пациентов с ретинальной венозной окклюзией обусловлена ишемическими изменениями, повреждающими сетчатку, патофизиологически представляющими собой комплекс реакций, ключевым звеном которого является индуцированная эндотелиальная дисфункция (Фрейдлин И. С., 2001; Noma H. et al., 2010; Tang Y. et al., 2022). Эндотелиальная дисфункция приводит к нарушению баланса провоспалительных, противовоспалительных, иммунорегуляторных цитокинов, молекул адгезии, факторов роста эндотелия (Литвицкий П. Ф., 2014; Davignon J. et al., 2004).

В настоящее время известны более 100 молекул цитокинов и молекул адгезии, их свойства многообразны (Петрищев Н. Н., 2003; Тульцева С. Н., 2009; Flammer J. et al., 2013; Haufschild T. et al., 2004; Kang M. H. et al., 2011; Rehak M. et al., 2010; Tanano I. et al. 2013; Wautier J. L. et al., 2013; Wu K. K., 1996). По структуре и функциональной активности цитокины классифицируют на провоспалительные, противовоспалительные, иммунорегуляторные цитокины, хемокины, молекулы адгезии, факторы роста, которые занимают свое значимое место в патогенезе сосудистых заболеваний сетчатки. При окклюзии сосудов сетчатки в результате эндотелиальной дисфункции возникает дисбаланс между патогенетическими факторами, что в остром и отдаленном периоде приводит к выраженным постокклюзионным изменениям (Моштова Л. К., 2016).

Количество пациентов с острыми нарушениями кровообращения, в том числе сетчатки, увеличивается (Беленков Ю. Н., 2001; Задионченко В. С., 2002; Кобалава Ж. Д., 2020). Представляет интерес изучение механизмов патогенеза эндотелиальной дисфункции при острой сосудистой патологии сетчатки, основанных на исследовании количественного содержания некоторых биомаркеров патогенеза, возможности их использования для лабораторной диагностики, а также разработка прогноза и алгоритма ведения пациентов с их использованием.

Степень разработанности темы диссертационной работы

По данным литературы, уровни VEGF в камерной влаге и в стекловидном теле коррелируют со степенью тяжести ишемии сетчатки и развитием и тяжестью осложнений окклюзии вен сетчатки. Исследователи отводят VEGF-A центральную роль в возникновении макулярного отека, как одного из наиболее распространенных постокклюзионных изменений (Boyd S. R. et al., 2002; Campochiaro P. A., 2003, 2008; Noma H. et al., 2008, 2010; Park S. P., 2010; Viores S. A. et al., 1997). Была доказана прямая зависимость между концентрацией VEGF-A в камерной влаге и в витреуме и величиной зоны неперфузии при окклюзии ветви центральной вены сетчатки (ЦВС), а также зависимость тяжести макулярного отека от концентрации VEGF-A (Noma H. et al., 2008, 2010). Исследования показали увеличение содержания MCP-1 в водянистой влаге при окклюзии ЦВС в сравнении с окклюзией ветви ЦВС (Koss M. J. et al., 2013). Исследования MCP-1 в слезной жидкости проводили при буллезной кератопатии (Tomida D. et al., 2020), синдроме сухого глаза (Эргашев А. Г., 2021), дисфункции мейбомиевых желез (Liu W. et al., 2022), увеите (Carreno E. et al., 2017), офтальморозацеа (Topcu-Yilmaz P. et al., 2013). Однако исследований, посвященных MCP-1 слезной жидкости при венозной окклюзии сетчатки, в доступной литературе обнаружено не было.

Многочисленные исследования подтверждают значение биомаркеров дисфункции эндотелия в развитии ретинальных окклюзий (Тульцева С. Н. с соавт., 2008, 2012; Bhisitkul R. B., 2006; Boyd S. R. et al., 2002; Noma H. et al., 2010; Park S. P. et al., 2010; Suzuma K. et al., 1998; Yong H. et al., 2021). В указанных исследованиях были проанализированы камерная влага и влага стекловидного тела. Подобные сборы материала не могут выполняться рутинно вследствие инвазивности методики. Неинвазивные методы обследования помогут усовершенствовать тактику ведения пациентов с окклюзией сосудов сетчатки. Актуальным является выявление особенностей клинического течения окклюзий ЦАС и ЦВС в зависимости от превалирования различных факторов, а также оценка диагностической значимости биомаркеров.

Представляется перспективным исследование офтальмологического статуса пациента, исследование уровней биомаркеров в слезной жидкости и плазме крови и их корреляции, установление их дифференциально-диагностической информативности, а также разработка усовершенствованного алгоритма персонализированного ведения пациентов на основе полученных данных.

Цель исследования

Оптимизация диагностики и персонализация подхода к выбору тактики ведения пациентов с окклюзией сосудов сетчатки, обеспечивающей улучшение результатов лечения.

Задачи исследования

1. Провести комплексную оценку клинической характеристики пациентов с неишемической окклюзией центральной вены сетчатки и окклюзией центральной артерии сетчатки и исследовать особенности клинико-инструментальных данных, встречающихся в каждой патологии.

2. Провести оценку уровней цитокинов (интерлейкин-6 (ИЛ-6), интерлейкин-8 (ИЛ-8), гамма-интерферон (γ -ИФН)), хемокина (моноцитарный хемотаксический белок-1 (MCP-1)), фактора роста эндотелия сосудов (васкулярный эндотелиальный фактор роста-A (VEGF-A)), маркера дисфункции эндотелия (гомоцистеин) в слезной жидкости и в плазме крови у пациентов с окклюзией сосудов сетчатки и установить их дифференциально-диагностическую информативность.

3. Провести сравнительные исследования морфофункционального состояния макулярной зоны сетчатки и уровней хемокина (MCP-1), фактора роста эндотелия сосудов (VEGF-A), маркеров дисфункции эндотелия (гомоцистеина) в слезной жидкости и в плазме крови у пациентов с окклюзией сосудов сетчатки.

4. На основании полученных результатов рассчитанной клинической информативности, основанной на инструментальных и лабораторных методах, разработать алгоритм ведения пациентов с неишемической окклюзией центральной вены сетчатки.

Научная новизна результатов исследования

Сформулирована научная идея исследования содержания MCP-1 в слезной жидкости для уточнения генеза окклюзий сосудов сетчатки, повышения точности диагностики на начальном этапе развития патологического процесса, что может быть использовано для определения персонализированной тактики ведения пациентов.

Выявлена устойчивая взаимосвязь между клиническим течением неишемической окклюзии центральной вены сетчатки и показателями концентрации гомоцистеина в плазме крови, MCP-1 в слезной жидкости, VEGF-A в слезной жидкости, что позволяет определять эти показатели как биомаркеры, которые участвуют в механизмах патогенеза ретинальной венозной окклюзии. Обоснована возможность использования показателей уровня биомаркеров

слезной жидкости как дополнительного диагностического способа, повышающего точность диагностики окклюзий сосудов сетчатки с использованием безопасной и простой методики сбора биоматериала.

Установлена сильная корреляционная взаимосвязь между морфофункциональным состоянием макулярной зоны и содержанием гомоцистеина в плазме крови, содержанием VEGF-A в слезной жидкости. Не выявлена корреляционная зависимость между зрительными функциями и состоянием макулярной зоны с уровнем VEGF-A в плазме крови, МСР-1 в плазме крови, МСР-1 в слезной жидкости.

Расчитанные пороговые значения с высокими диагностическими показателями, включающими уровни гомоцистеина в плазме крови, МСР-1 в слезной жидкости, VEGF-A в слезной жидкости, и предложенная модель логистической регрессии, имеющая высокую клиническую информативность, позволяют рекомендовать их для прогнозирования эффективной тактики ведения пациентов с неишемической окклюзией центральной вены сетчатки.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Теоретическая значимость работы заключается в том, что проведено исследование содержания МСР-1 в слезной жидкости и доказана возможность использования этого хемокина для профилактики дальнейшего формирования окклюзий сосудов сетчатки на начальном этапе развития патологического процесса, а также разработаны оптимальные пороговые значения МСР-1 в слезной жидкости для использования в диагностике и дифференциальной диагностике сосудистых заболеваний сетчатки. Впервые рассчитаны пороговые значения и показатели клинической информативности хемокина МСР-1 слезной жидкости у пациентов с окклюзией ЦВС. Установлено, что морфологическое (толщина сетчатки в *fovea centralis*) и функциональное (максимально скорректированная острота зрения (МКОЗ)) состояние макулярной зоны коррелируют с содержанием гомоцистеина в плазме крови и уровнем VEGF-A в слезной жидкости. Доказано наличие устойчивых корреляционных связей между клиническим течением неишемического типа окклюзии ЦВС и изменениями уровней гомоцистеина в плазме крови, МСР-1 в слезной жидкости, VEGF-A в слезной жидкости, что вносит вклад в исследование механизмов патогенеза и расширяет представления о возможностях и эффективности персонализированного подхода к лечению.

Практическая значимость результатов диссертационной работы обоснована тем, что выявленная взаимосвязь между уровнем гомоцистеина в плазме крови, МСР-1 в слезной жидкости, VEGF-A в слезной жидкости и клиническими показателями у пациентов с окклюзией сосудов сетчатки

позволяет использовать эти показатели для дополнительной лабораторной диагностики при уточнении диагноза. Разработана патогенетическая модель прогнозирования исхода, основанная на доступных традиционных инструментальных и лабораторных методах исследования, и алгоритм ведения пациентов с неишемической окклюзией ЦВС. На основании полученных высоких показателей клинической информативности представляется перспективным использование предложенной модели и алгоритма для прогнозирования исхода и персонализированного подхода к тактике ведения пациентов – разработан способ прогнозирования исхода неишемической окклюзии центральной вены сетчатки (патент на изобретение РФ № 2826788, 17.09.2024).

Положения, выносимые на защиту

1. Неишемическая окклюзия центральной вены сетчатки в острый период патологического процесса характеризуется достоверным, статистически значимым увеличением показателей содержания гомоцистеина в плазме крови, моноцитарного хемотаксического белка-1 (MCP-1) в слезной жидкости и васкулярного эндотелиального фактора роста-A (VEGF-A) в слезной жидкости. Между этими показателями существует корреляционная связь, подтверждающая дифференциально-диагностическую значимость их параметров в развитии морфофункциональных нарушений в сосудах сетчатки глаза, что позволяет использовать данные показатели в качестве лабораторных диагностических биомаркеров в остром периоде патологического процесса.

2. Разработанный алгоритм ведения пациентов с неишемической окклюзией центральной вены сетчатки на основе модели логистической регрессии, состоящей из оценки уровня васкулярного эндотелиального фактора роста-A (VEGF-A) в слезной жидкости, максимально скорректированной остроты зрения, толщины сетчатки в fovea centralis, обладающей высокими показателями клинической информативности, позволяет обосновать персонализированный подход к выбору тактики лечения данного контингента больных.

Степень достоверности и апробация результатов диссертационной работы

Степень достоверности полученных результатов исследования обеспечивается научной постановкой цели и задач исследования, достаточной выборкой (96 пациентов — 96 глаз), применением современных высокоинформативных методов офтальмологического обследования (оптическая когерентная томография) и лабораторного иммунохимического и биохимического методов обследования (электрохемилюминесцентный анализ,

твердофазный иммунный анализ, кинетический анализ). Степень достоверности подтверждается статистической обработкой результатов исследования.

Проведение диссертационного исследования «Значение биомаркеров патогенеза окклюзий сосудов сетчатки для персонализации диагностической и лечебной тактики» одобрено Комитетом по этике научных исследований ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (протокол №5 от 02.04.2021).

Апробация диссертации состоялась на расширенном заседании кафедры офтальмологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (протокол № 10 от 26.08.2024).

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на:

1. VII научно-практической конференции молодых ученых ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России «Клиническая и фундаментальная офтальмология глазами молодых ученых» (г. Москва, 4 февраля 2022 г.);
2. Научно-практической конференции «Офтальмология раннего и серебряного возраста» (г. Москва, 25 ноября 2023 г.);
3. IX ежегодной научно-практической конференции молодых ученых ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России «Наука, практика, технологии в офтальмологии: форум молодых ученых» (г. Москва, 9 февраля 2024 г.);
4. XXIX Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Интерпретация результатов лабораторных исследований» (г. Москва 1-3 апреля 2024 г.);
5. International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC) WORLDLAB 2024 Congress (ОАЭ, г. Дубай, 26-30 мая 2024 г.);
6. XIII Съезде Общества офтальмологов России совместно с конференцией молодых ученых «Федоровские чтения — 2024» (г. Москва, 20 июня 2024 г.).

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты диссертационной работы внедрены в клиническую практику Федерального государственного казенного учреждения Главный клинический военный госпиталь (акт внедрения от 01.08.2024), в клиническую практику Национального медицинского исследовательского центра высоких медицинских технологий Центральный военный клинический госпиталь имени А. А. Вишневого Министерства обороны Российской Федерации (акт внедрения от 12.08.2024).

Научные публикации по теме диссертации

По результатам исследования опубликовано 8 печатных работ, в том числе 4 работы – в научных рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, 2 работы –

в изданиях, включенных в международную базу данных и систему цитирования SCOPUS. Получен патент на изобретение РФ (№ 2826788 «Способ прогнозирования исхода ишемической окклюзии центральной вены сетчатки», 17.09.2024).

Личный вклад автора

Личное участие автора заключается в выполнении всех этапов диссертационной работы: обоснование актуальности и степени разработанности темы, формулировка цели, задач, определение методов решения поставленных задач, анализ научной литературы по теме диссертационного исследования, офтальмологическое обследование всех пациентов, сбор биоматериала (слезная жидкость, плазма крови) для проведения лабораторных исследований, участие в проведении лабораторных иммунохимических и биохимических исследований, анализ полученных данных, включая статистический анализ, обобщение результатов, формирование заключения и выводов, положений, выносимых на защиту, практических рекомендаций, подготовка материалов для публикации по теме диссертационной работы.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация «Значение биомаркеров патогенеза окклюзий сосудов сетчатки для персонализации диагностической и лечебной тактики» соответствует паспорту специальности 3.1.5. Офтальмология (медицинские науки) и направлению исследования п. 2 «Усовершенствование известных и разработка новых методов диагностики органа зрения и его придаточного аппарата», паспорту специальности 3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика (медицинские науки) и направлению исследования п. 3 «Клинико-лабораторные методы исследования для определения тяжести, периода и срока болезни, прогноза, контроля за лечением и его результатами».

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 126 страницах печатного текста, состоит из введения, 4 глав (обзор литературы, материал и методы исследования, результаты собственных исследования (глава 3, глава 4), заключения, выводов и практических рекомендаций, списка литературы. Работа иллюстрирована 26 таблицами, 26 рисунками, 1 схемой. Список литературы включает 191 источник (45 отечественных и 146 зарубежных авторов).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Период проведения работы – 2020–2024 гг. Обследование пациентов проводилось на клинической базе ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

(зав. кафедрой – д.м.н., профессор, академик РАН Мошетова Л. К.) — в Московском городском офтальмологическом центре ГБУЗ ММНКЦ им. С. П. Боткина ДЗМ (руководитель МГОЦ – к.м.н., доцент Аржиматова Г. Ш.). Лабораторные иммунохимические исследования выполнялись на кафедре клинической лабораторной диагностики с курсом лабораторной иммунологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (зав. кафедрой – д.м.н., профессор Годков М. А.), отделении клинических инфекционно-иммунологических исследований центра клинической лабораторной диагностики ФГБУ ГВКГ имени Н. Н. Бурденко МО РФ (начальник центра клинической лабораторной диагностики – д.м.н., доцент Казаков С. П.).

Клиническая характеристика пациентов

Всего проведено обследование 96 пациентов (96 глаз), средний возраст которых составил $66,77 \pm 8,83$ лет. Пациенты были разделены на 3 группы: основную группу I составили 32 больных (32 глаза) с неишемическим типом окклюзии ЦВС, основную группу II – 32 больных (32 глаза) с окклюзией ЦАС, группу контроля – 32 больных (32 глаза) без сосудистых нарушений сетчатки.

Критерии включения: в основную группу I включали пациентов с неишемическим типом окклюзии ЦВС (срок давности не более 7 суток) вследствие более благоприятного прогноза (ввиду менее выраженной, чем при ишемическом типе, ишемии макулярной зоны). В основную группу II включали пациентов с окклюзией ЦАС сроком давности не более 7 суток. В группу контроля включали пациентов без сосудистых нарушений сетчатки.

Критерии невключения: сопутствующая глазная патология (неоваскулярная форма возрастной макулярной дегенерации, в том числе на парном глазу, предшествующая острая сосудистая патология сетчатки, отслойка сетчатки, глаукома, воспалительные заболевания, хирургическое лечение и травмы в анамнезе) и сопутствующие соматические заболевания (бронхиальная астма среднего и тяжелого течения, сахарный диабет I и II типа, ревматические заболевания, острые нарушения мозгового кровообращения и другие тромботические состояния в анамнезе, заболевания крови).

Критерии исключения: соматические заболевания, в том числе сахарный диабет II типа, которые выявлены у пациентов после госпитализации и стандартного госпитального обследования терапевтом во время консультации.

Всем пациентам проводили офтальмологическое обследование: определение МКОЗ в стандартных условиях освещенности при помощи проектора знаков «Tomey (TCP-1000)» и стандартного набора стекол; авторефрактометрия с использованием авторефрактометра «Canon (Full Auto Refkeratometer RK-F1)»; определение показателя критической частоты слияния

мельканий (КЧСМ) при помощи аппарата «Свето-тест»; биомикроскопия и обратная офтальмоскопия в условиях медикаментозного мидриаза с использованием щелевой лампы «Carl Zeiss Jena» – с использованием офтальмологических асферических линз 60 Дптр, 78 Дптр, 90 Дптр; бесконтактная компьютерная тонометрия тонометром «Huvitz (HNT-7000)». Пациентам основной группы I проводилось исследование оптической когерентной томографии (ОКТ) с использованием Retina Scan-3000 Advance («Nidek») в режиме сканирования «Macula Multi Cross» с оценкой количественного показателя толщины сетчатки в fovea centralis, фоторегистрация глазного дна при помощи цифровой фундус-камеры (Visucam 500) «Zeiss», ФРГ.

Клиническое обследование проводилось пациентам основных групп I и II в первые 7 дней от начала заболевания. Определение толщины сетчатки в fovea centralis и измерение МКОЗ проводилось пациентам основной группы I в первые 7 дней и через 3 месяца от начала заболевания для динамической оценки морфофункционального состояния макулярной зоны сетчатки. Сбор данных анамнеза проводился с учетом анализа сопутствующих соматических заболеваний и оценкой факторов риска. Сбор слезной жидкости у всех пациентов проводился по унифицированной стандартной схеме в течение 7 дней от начала развития заболевания. Сбор плазмы крови проводился в период сохранения капиллярной окклюзии сосудов сетчатки (10–40 дней от начала заболевания), т.е. в активный период развития заболевания.

Биоматериалом служила слезная жидкость и плазма крови для исследования количественного содержания VEGF-A, MCP-1 и гомоцистеина, а также слезная жидкость для исследования цитокинов – интерлейкина-6 (ИЛ-6), интерлейкина-8 (ИЛ-8), гамма-интерферон (γ -ИФН). Сбор крови проводился с использованием вакуумных систем с К2-ЭДТА (Еламед, Россия), затем кровь подвергалась центрифугированию с дальнейшим сбором ЭДТА-плазмы крови. Сбор слезной жидкости проводился за щелевой лампой с помощью лабораторного дозатора с одноразовым стерильным наконечником. Полученный биоматериал помещался в маркированную микропробирку типа Эппендорфа с последующим замораживанием образца при температуре -80°C .

Методы определения глюкозы и холестерина крови

Исследование глюкозы выполнялось в сыворотке крови с соблюдением всех стандартных преаналитических процедур с использованием оригинальных наборов реагентов компании «Beckman Coulter» (США) на автоматическом анализаторе AU 5800 компании «Beckman Coulter» (США) методом гексокиназного фосфорилирования. Исследование холестерина проводилось в сыворотке крови с соблюдением всех стандартных преаналитических процедур с использованием оригинальных наборов реагентов компании «Beckman Coulter»

(США) на автоматическом анализаторе AU 5800 компании «Beckman Coulter» (США) ферментативным методом.

Методика исследования концентраций цитокинов ИЛ-6, ИЛ-8, γ -ИФН

Исследование содержания ИЛ-6 в слезной жидкости выполнялось на автоматическом биохимическом анализаторе «Cobas e 411» компании Roche Diagnostics (Швейцария) методом электрохемилюминесценции. Исследование содержания ИЛ-8 в слезной жидкости проводилось на наборах реагентов «Интерлейкин-8-ИФА-БЕСТ» методом твердофазного иммуноферментного анализа. Исследование содержания γ -ИФН в слезной жидкости проводилось на наборах реагентов «гамма-Интерферон-ИФА-БЕСТ» методом твердофазного иммуноферментного анализа.

Методика исследования гомоцистеина, MCP-1, VEGF-A

Исследование гомоцистеина в ЭДТА-плазме крови проводилось с использованием коммерческих наборов ферментативных реагентов, калибраторов и контролей для кинетического анализа (кинетический метод) — «HCYS», компании Roche Diagnostics (Швейцария). Количественное исследование MCP-1 и VEGF-A в слезной жидкости и ЭДТА-плазме крови проводилось методом твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA) на наборах реагентов компании «АО Вектор-Бест-Европа» (Россия).

Статистические методы обработки результатов

Математическая и статистическая обработка полученных данных осуществлялась с использованием стандартных пакетов программ Microsoft Excel и IBM SPSS версия 26. Различия считались достоверными (статистически значимыми) при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Анализ анамнеза и клинических характеристика исследуемых групп пациентов

Среди обследованных пациентов основной возраст пациентов с окклюзией ЦВС и окклюзией ЦАС находился в диапазоне от 61 до 80 лет (73,4%). Правый и левый глаза были поражены с одинаковой частотой при окклюзии ЦВС и при окклюзии ЦАС ($p < 0,05$). Артериальная гипертензия сопутствовала течению основного заболевания у 84,38% пациентов основной группы I, у 81,25% пациентов основной группы II, у 56,25% пациентов в группе контроля ($p < 0,05$). Нарушение липидного обмена было определено у 81,25% пациентов основной группы I, у 81,25% пациентов основной группы II, у 40,63% пациентов группы контроля ($p < 0,05$). Гипергликемия была выявлена у 43,75% пациентов основной группы I, у 40,625% пациентов основной группы II, у 6,25% пациентов в группе

контроля ($p < 0,05$). У 64,06% пациентов с сосудистыми нарушениями сетчатки было выявлено повышение индекса массы тела (ИМТ) выше нормальных значений и наблюдалось предожирение, ожирение 1 или 2 степени. В группе контроля повышенный ИМТ был выявлен у 43,75% пациентов ($p > 0,05$). В 45,3% случаев из групп пациентов с сосудистыми нарушениями стаж курения составлял более 1 года. В группе контроля стаж курения более 1 года был определен у 28,1% ($p = 0,079$, различия близки к достоверным). Таким образом, у исследуемых групп пациентов были выявлены следующие факторы риска: артериальная гипертензия, нарушение липидного обмена, нарушение углеводного обмена.

Установлено, что среднее значение МКОЗ у пациентов с окклюзией ЦВС составило $0,37 \pm 0,22$, у 46,88% пациентов находилось в диапазоне 0,1–0,3. Среднее значение МКОЗ у пациентов с окклюзией ЦАС составило $0,00445 \pm 0,008$, у 75% составило светоощущение с правильной светопроекцией $1/\infty$ пр. l. certa. Показатель КЧСМ в основной группе I составил $33,4 \pm 2,8$ Гц, в основной группе II — $24 \pm 2,2$, в группе контроля $39,4 \pm 1,5$. По данным ОКТ средний показатель толщины сетчатки в fovea centralis у пациентов основной группы I в срок до 7 дней от начала заболевания составил $528,75 \pm 42$ мкм.

Оценка уровней цитокинов, биомаркеров, дисфункции эндотелия, хемокина и фактора роста эндотелия и установление их дифференциально-диагностической информативности

Проведено исследование содержания цитокинов ИЛ-6, ИЛ-8, γ -ИФН в слезной жидкости, однако их уровень оказался ниже чувствительности наборов используемых реагентов. Для уточнения содержания и правильного определения концентрации ИЛ-6, ИЛ-8 и γ -ИФН необходимо использовать более чувствительный метод, и использование данных наборов не позволяет оценить уровень исследуемых цитокинов. Однако исследование цитокинов представляется важным для оценки иммунопатогенеза ретинальных венозных окклюзий.

При исследовании гомоцистеина плазмы крови получены следующие данные: средняя концентрация гомоцистеина в основной группе I составила $12,24 \pm 0,21$ мкмоль/л, в основной группе II — $10,97 \pm 0,37$ мкмоль/л, в группе контроля — $6,99 \pm 0,13$ мкмоль/л. Обнаружены достоверные отличия между показателями концентрации гомоцистеина всех групп при попарном сравнении ($p < 0,05$). Несмотря на достоверно значимые отличия концентрации гомоцистеина в плазме крови в обследуемых группах уровень гомоцистеина варьировался в пределах референсных значений.

Исследование содержания MCP-1 в слезной жидкости показало, что среднее содержание MCP-1 в слезной жидкости в основной группе I составило $118,28 \pm 6,10$ пг/мл, в основной группе II – $22,43 \pm 4,73$ пг/мл, в группе контроля – $18,08 \pm 5,66$ пг/мл. Обнаружены отличия между группой контроля и основной группой I, между основными группами I и II ($p < 0,00001$). Не выявлено достоверных различий между группой контроля и основной группой II ($p = 0,14$). При исследовании концентрации MCP-1 в плазме крови было выявлено, что среднее содержание MCP-1 в основной группе I составило $33,95 \pm 3,28$ пг/мл, в основной группе II – $31,80 \pm 3,16$ пг/мл, в группе контроля – $34,13 \pm 2,38$ пг/мл. Достоверные различия между показателями групп не выявлены. Для изучения возможной взаимосвязи MCP-1 слезной жидкости и плазмы крови проведен корреляционный анализ показателей в исследуемых основных группах I и II — была выявлена слабая корреляционная связь между этими показателями. В основной группе I коэффициент Спирмена r_s составил $0,0003$, а в основной группе II r_s – $-0,06$. Взаимосвязь между значением концентрации MCP-1 в слезной жидкости и в плазме крови не выявлена.

Исследование концентрации VEGF-A в слезной жидкости установило, что средний уровень VEGF-A в слезной жидкости в основной группе I составил $151,45 \pm 13,14$ пг/мл, в основной группе II – $52,70 \pm 8,96$ пг/мл, в группе контроля – $25,05 \pm 2,74$ пг/мл. Выявлены отличия между всеми группами при попарном сравнении ($p < 0,05$). Среднее содержание VEGF-A в плазме крови в основной группе I составило $62,14 \pm 16,18$ пг/мл, в основной группе II – $80,53 \pm 25,35$ пг/мл, в группе контроля – $79,37 \pm 24,72$ пг/мл. Достоверных отличий между всеми обследуемыми группами выявлено не было. Корреляционный анализ показателей в основных группах I и II показал, что достаточной корреляции между этими показателями выявлено не было. В основной группе I критерий коэффициент Спирмена r_s составил $-0,101$, что не достигает уровня статистической значимости. В основной группе II r_s составил $-0,331$, что является средней обратной корреляцией. Таким образом, уровень VEGF-A в слезной жидкости не связан с его показателем в плазме крови при неишемической окклюзии ЦВС и умеренно связан при окклюзии ЦАС.

Данные изучения возможной взаимосвязи и взаимосооперации исследуемых биомаркеров и статистического анализа представлены в таблице 1. Выявлена сильная корреляционная связь содержания VEGF-A в слезной жидкости и содержания гомоцистеина в плазме крови в основной группе I ($r_s = 0,911$). Выявлена средняя корреляция у пациентов основной группы II при исследовании VEGF-A слезной жидкости и плазмы крови ($r_s = -0,331$), при исследовании VEGF-A слезной жидкости и MCP-1 слезной жидкости ($r_s = 0,322$), а также при исследовании VEGF-A плазмы крови и MCP-1 плазмы крови

($r_s=0,512$). Расчет коэффициента ранговой корреляции между другими биомаркерами показал слабую корреляционную связь.

Таблица 1. Исследование корреляционных связей показателей биомаркеров слезной жидкости и плазмы крови у пациентов с ишемической ОЦВС и ОЦАС

Показатель	Группа	r_s	Примечание
Уровень VEGF-A в слезной жидкости и VEGF-A в плазме крови	I	$r_s=-0,101$	Слабая обратная корреляция
	II	$r_s=-0,331$	Средняя обратная корреляция, $p<0,05$
Уровень VEGF-A в слезной жидкости и MCP-1 в слезной жидкости	I	$r_s=-0,265$	Слабая обратная корреляция
	II	$r_s=0,322$	Средняя прямая корреляция, $p<0,05$
Уровень VEGF-A в слезной жидкости и MCP-1 в плазме крови	I	$r_s=-0,128$	Слабая обратная корреляция
	II	$r_s=-0,005$	Слабая обратная корреляция
Уровень VEGF-A в слезной жидкости и гомоцистеина в плазме крови	I	$r_s=0,911$	Сильная прямая корреляция, $p<0,05$
	II	$r_s=0,118$	Слабая корреляция
Уровень VEGF-A в плазме крови и MCP-1 в слезной жидкости	I	$r_s=0,148$	Слабая корреляция
	II	$r_s=0,023$	Слабая корреляция
Уровень VEGF-A в плазме крови и MCP-1 в плазме крови	I	$r_s=0,064$	Слабая корреляция
	II	$r_s=0,512$	Средняя прямая корреляция, $p<0,05$
Уровень VEGF-A в плазме крови и гомоцистеина в плазме крови	I	$r_s=0,145$	Слабая корреляция
	II	$r_s=0,027$	Слабая корреляция
Уровень MCP-1 в слезной жидкости и MCP-1 в плазме крови	I	$r_s=0,0003$	Слабая корреляция
	II	$r_s=-0,06$	Слабая обратная корреляция
Уровень MCP-1 в слезной жидкости и гомоцистеина в плазме крови	I	$r_s=0,082$	Слабая корреляция
	II	$r_s=0,093$	Слабая корреляция
Уровень MCP-1 в плазме крови и гомоцистеина в плазме крови	I	$r_s=0,134$	Слабая корреляция
	II	$r_s=-0,284$	Слабая обратная корреляция

С учетом полученных результатов достоверно различных уровней MCP-1 и VEGF-A в слезной жидкости у обследуемых пациентов был изучен вопрос возможности и значимости использования данных показателей как дополнительного диагностического критерия у пациентов с окклюзией ЦВС и окклюзией ЦАС и изучения клинической информативности их показателей.

При помощи анализа ROC-кривых показателей концентрации MCP-1 в слезной жидкости у пациентов основной группы I и пациентов контрольной группой было выявлено, что оптимальным пороговым значением в диагностике ишемической окклюзии ЦВС является уровень MCP-1 0,245 пг/мл при 100% чувствительности, 50% специфичности, показатель AUC – 0,976 (95% ДИ 0,947-

1,0) (рисунок 1). У пациентов основной группы II в сравнении с группой контроля анализ ROC-кривых не позволил предложить пороговые значения вследствие низких показателей диагностической ценности, что не дает основания использовать значение содержания MCP-1 в слезной жидкости для дополнительной диагностики окклюзий артерии сетчатки (рисунок 2). У пациентов основных групп I и II анализ ROC-кривых позволил провести диагностическое разделение групп пациентов, при этом оптимальным пороговым значением явился уровень MCP-1 в слезной жидкости 109,92 пг/мл при чувствительности 96,9%, специфичности 43,8%, показатель площади под кривой (AUC) — 0,982 (95% ДИ 0,954–1,0) (рисунок 3).

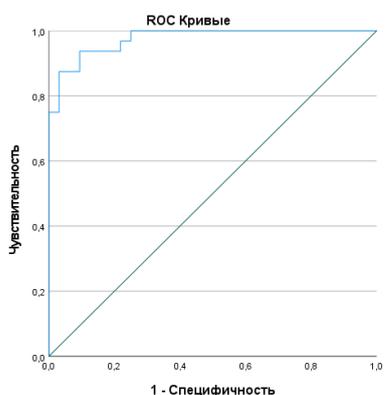


Рисунок 1. Анализ ROC-кривых MCP-1 слезной жидкости у пациентов основной группы I в сравнении с контрольной группой

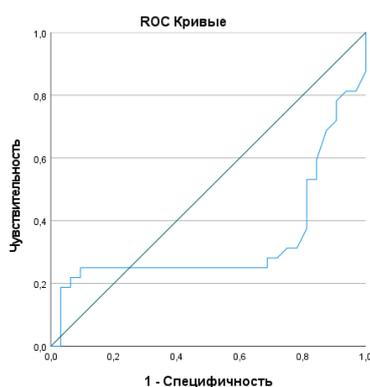


Рисунок 2. Анализ ROC-кривых MCP-1 слезной жидкости у пациентов основной группы II в сравнении с группой контроля

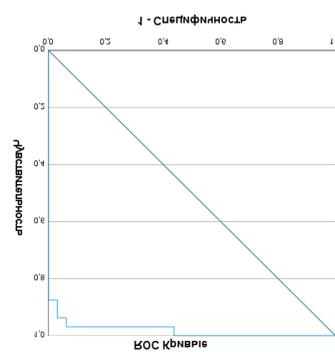


Рисунок 3. Анализ ROC-кривых MCP-1 слезной жидкости у пациентов основных групп I и II

Проведенный анализ ROC-кривых сравнительного исследования содержания VEGF-A в слезной жидкости продемонстрировал, что у пациентов основной группы I в сравнении с группой контроля оптимальное пороговое значение концентрации VEGF-A составило 18,25 пг/мл при 100% чувствительности, 50% специфичности (рисунок 4), при этом показатель AUC составил 0,971 (95% ДИ= 0,938–1,0). У пациентов основных групп I и II ROC-анализ позволил провести диагностическое разделение между группами с использованием порогового значения показателя уровня VEGF-A в слезной жидкости 29,04 пг/мл при 100% чувствительности, 50% специфичности (рисунок 5), показатель точности метода (AUC) составил 0,977 (95% ДИ=0,94–1,0). При помощи анализа ROC-кривых уровня VEGF-A в слезной жидкости у пациентов основной группы II в сравнении с контрольной группой было определено пороговое значение VEGF-A – 18,25 пг/мл при 87,5% чувствительности и 50% специфичности (рисунок 6), значение точности метода (площадь под кривой — AUC) был равен 0,721 (95% ДИ=0,59–0,851).

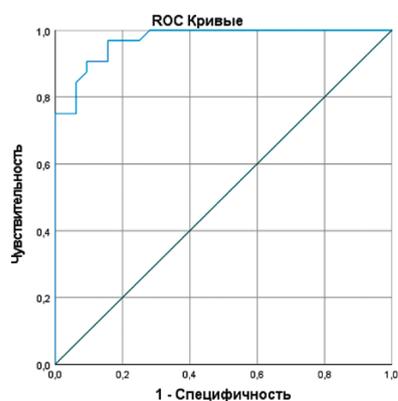


Рисунок 4. Анализ ROC-кривых VEGF-A слезной жидкости у пациентов основной группы I в сравнении с контрольной группой

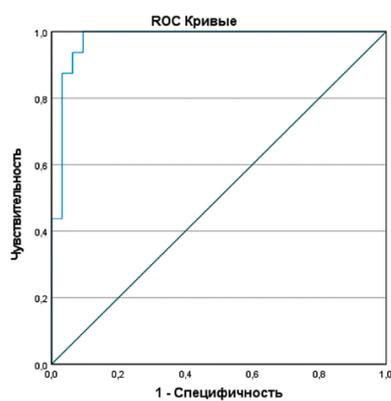


Рисунок 5. Анализ ROC-кривых VEGF-A слезной жидкости у пациентов основных групп I и II

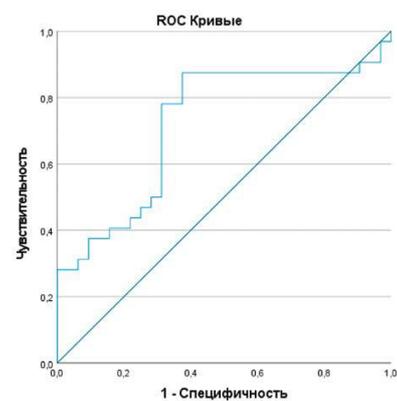


Рисунок 6. Анализ ROC-кривых VEGF-A слезной жидкости у пациентов с окклюзией центральной артерии сетчатки в сравнении с контрольной группой

Взаимосвязь клинических характеристик и содержания исследуемых биомаркеров

Для определения корреляции показателей морфофункционального состояния сетчатки и исследуемых биомаркеров проведен расчет коэффициента ранговой корреляции (таблица 2).

В основной группе I была выявлена сильная обратная корреляция при исследовании МКОЗ и содержания VEGF-A в слезной жидкости ($r_s = -0,802$), при исследовании МКОЗ и уровня гомоцистеина в плазме крови ($r_s = -0,754$), МКОЗ и толщины сетчатки в fovea centralis ($r_s = -0,823$), средняя прямая корреляция между показателями толщины сетчатки в fovea centralis и содержания гомоцистеина в плазме крови ($r_s = 0,624$). В основной группе II обнаружена средняя прямая корреляция между показателями МКОЗ и содержания VEGF-A в плазме крови ($r_s = 0,542$). Корреляционные взаимосвязи между другими показателями выявлены не были или были статистически не значимы.

Таблица 2 — Статистический корреляционный анализ клинических показателей и исследуемых биомаркеров

Клинический показатель	Сравниваемый показатель	Группа	r_s	Примечание
МКОЗ (срок до 7 дней от начала заболевания)	Уровень VEGF-A в слезной жидкости	I	$r_s = -0,802$	Сильная обратная корреляция, статистически значимая, $p < 0,05$
		II	$r_s = -0,268$	Слабая обратная корреляция
		I	$r_s = 0,247$	Слабая корреляция

	Уровень VEGF-A в плазме крови	II	$r_s=0,542$	Средняя корреляция, статистически значимая, $p<0,05$
	Уровень MCP-1 в слезной жидкости	I	$r_s=0,119$	Слабая корреляция
		II	$r_s=0,084$	Слабая корреляция
	Уровень MCP-1 в плазме крови	I	$r_s=0,125$	Слабая корреляция
		II	$r_s=0,179$	Слабая корреляция
	Уровень гомоцистеина в плазме крови	I	$r_s=-0,754$	Сильная обратная корреляция, статистически значимая, $p<0,05$
II		$r_s=0,117$	Слабая корреляция	
	Толщина сетчатки в fovea centralis	I	$r_s=-0,823$	Сильная обратная корреляция, статистически значимая, $p<0,05$
Толщина сетчатки в fovea centralis (срок до 7 дней от начала заболевания)	Уровень VEGF-A в слезной жидкости	I	$r_s=0,65$	Средняя корреляция, статистически значимая, $p<0,05$
	Уровень VEGF-A в плазме крови	I	$r_s=-0,339$	Средняя обратная корреляция, не достигает статистически значимой, $p>0,05$
	Уровень MCP-1 в слезной жидкости	I	$r_s=-0,058$	Слабая обратная корреляция
	Уровень MCP-1 в плазме крови	I	$r_s=-0,09$	Слабая обратная корреляция
	Уровень гомоцистеина в плазме крови	I	$r_s=0,624$	Средняя корреляция, статистически значимая, $p<0,05$

Разработка алгоритма тактики ведения пациентов с неишемической окклюзией центральной вены сетчатки

Пациенты основной группы I находились под клиническим наблюдением в течение 3 месяцев от начала развития заболевания. У 20 пациентов (62,5%) наблюдался благоприятный клинический исход в виде регрессии макулярного отека и повышения МКОЗ, у 12 пациентов (37,5%) – неблагоприятный клинический исход в виде персистенции макулярного отека. В соответствии с клиническим исходом пациенты были разделены на 2 группы — группа IA (благоприятный исход) и группа IB (неблагоприятный исход). Пациентам группы IB требовалось дополнительное хирургическое лечение — интравитреальное введение препарата-ингибитора ангиогенеза для уменьшения толщины сетчатки в fovea centralis и стабилизации зрительных функций.

Через 3 месяца наблюдения были проведены визометрия и ОКТ макулярной зоны с измерением толщины сетчатки в fovea centralis. Было выявлено, что у пациентов группы IA средняя толщина сетчатки составила $359,95\pm 44,35$ мкм, при этом МКОЗ повысилась до среднего значения $0,615\pm 0,18$.

У пациентов группы IV средняя толщина сетчатки составила $597,67 \pm 35,74$ мкм, средняя МКОЗ составила $0,2 \pm 0,11$.

В связи с тем, что интравитреальное введение ингибиторов ангиогенеза является высокотехнологичной медицинской помощью, экономически затратной и инвазивной хирургической процедурой, целью данного этапа исследования явилась оптимизация подходов к лечению пациентов с окклюзией сосудов сетчатки путем разработки патогенетической модели, основанной на инструментальных и лабораторных методах. По результатам проведенных исследований было установлено, что в диагностике можно применять показатели концентрации VEGF-A слезной жидкости, концентрации MCP-1 слезной жидкости, гомоцистеина плазмы крови. В связи с удовлетворительной чувствительностью и невысокой специфичностью не представлялось возможным предложить только один наиболее эффективный маркер.

Была выявлена связь исхода заболевания с концентрацией VEGF-A в слезной жидкости (исследование в срок до 7 дней от начала заболевания), величиной МКОЗ и ее изменением, показателем толщины сетчатки в *fovea centralis* и его изменением.

Для улучшения прогнозирования исхода и разработки алгоритма лечения была разработана патогенетическая модель на основе метода логистической регрессии, которая включала исследуемый показатель содержания наиболее значимого биомаркера VEGF-A в слезной жидкости и морфофункциональное состояние макулярной зоны сетчатки — величину МКОЗ и толщину сетчатки в *fovea centralis* по данным ОКТ.

В результате проведенной логистической регрессии была получена следующая формула модели:

$$Y = -6,948 + 0,01227 \times A + 1,333 \times B + 0,00226 \times C, \text{ где:}$$

Y — рассчитанный коэффициент,

A — толщина сетчатки в *fovea centralis* в 1 неделю от начала заболевания,

B — величина МКОЗ в 1 неделю от начала заболевания,

C — результат лабораторного исследования – уровень VEGF-A в слезной жидкости в 1 неделю от начала заболевания.

Результаты прогнозирования можно трактовать следующим образом: при Y менее 0,45 наблюдается благоприятный прогноз исхода (т. е. хирургическое лечение — интравитреальное введение ингибиторов ангиогенеза не требуется, так как наблюдается регрессия отека), при Y более или равно 0,45 наблюдается неблагоприятный прогноз исхода (т. е. макулярный отек не будет регрессировать,

что потребует дополнительного хирургического вмешательства). Прогностическая ценность положительного прогноза составила 91,67% (95% ДИ: от 73,54% до 97,91%), прогностическая ценность отрицательного прогноза составила 95% (95% ДИ: от 83,16% до 98,77%).

Таблица 3 — Сравнительная характеристика клинической информативности исследуемых показателей

Показатель / исследуемый маркер	Чувствительность	Специфичность	Площадь под кривой AUC		
			Величина	95% ДИ	p
VEGF-A слезной жидкости	100%	50%	0,808	0,646–0,971	0,004
MCP-1 слезной жидкости	100%	50%	0,429	0,223–0,635	0,508
Разработанная модель Y	91,67%	95,00%	0,979	0,935–1,0	<0,001

Сравнительная характеристика клинической информативности порогового значения содержания биомаркеров VEGF-A в слезной жидкости, MCP-1 в слезной жидкости и разработанной модели с показателями достоверности, чувствительности, специфичности методов представлена в таблице 3.

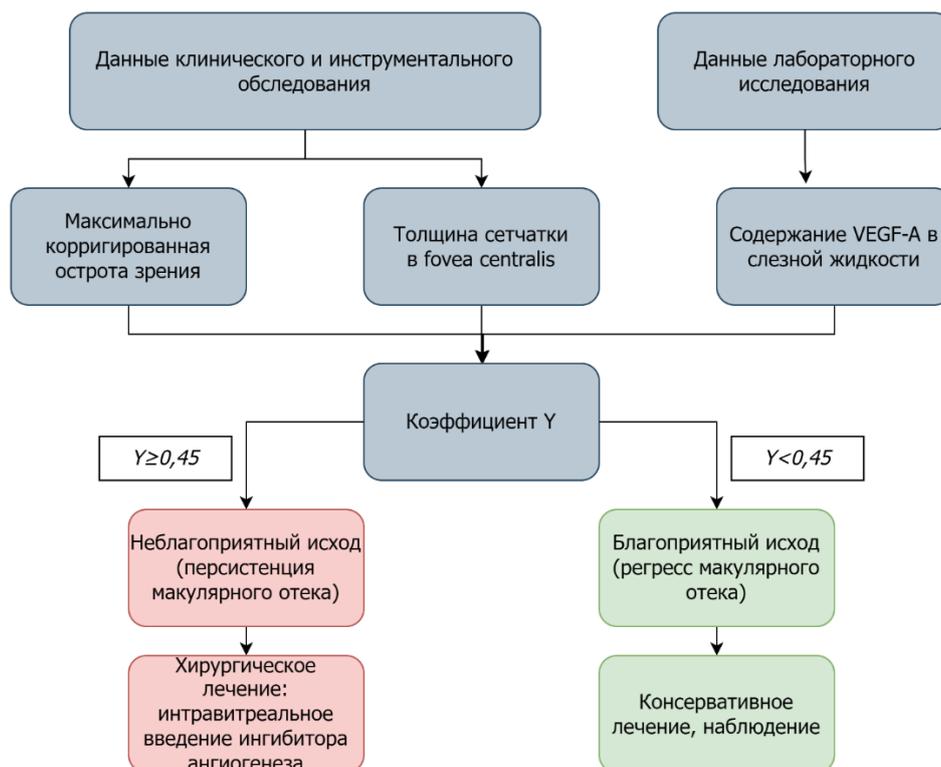


Схема 1 — Алгоритм тактики ведения и прогнозирования исхода неишемической окклюзии центральной вены сетчатки

Таким образом, полученная в результате математического анализа с использованием метода логистического регрессионного анализа модель прогнозирования исхода неишемической окклюзии центральной вены сетчатки, основанная на анализе показателей, имевших достоверные отличия между группами, является более достоверно значимой, имеет высокие показатели клинической информативности и выше значения AUC.

На основании модели логистической регрессии разработан алгоритм тактики ведения и прогнозирования исхода неишемического типа окклюзии центральной вены сетчатки. Алгоритм представлен на схеме 1.

ВЫВОДЫ

1. Комплексная оценка клинической характеристики обследуемых групп пациентов показала, что у 46,88% пациентов с неишемической окклюзией центральной вены сетчатки максимально скорректированная острота зрения снижена до 0,1–0,3, у 75% пациентов с окклюзией центральной артерии сетчатки - до светоощущения с правильной светопроекцией. У всех пациентов с неишемической окклюзией центральной вены сетчатки выявлено увеличение толщины сетчатки в *fovea centralis* по данным оптической когерентной томографии в сравнении с референсными значениями. Показатель критической частоты слияния мельканий у пациентов с окклюзией центральной артерии сетчатки был снижен на 9 Гц в сравнении с пациентами с неишемической окклюзией центральной вены сетчатки.

2. Обнаружены отличия ($p < 0,0001$) между показателями концентрации гомоцистеина в плазме крови группы неишемической окклюзии центральной вены сетчатки и группы окклюзии центральной артерии сетчатки. Выявлены отличия в концентрации моноцитарного хемотаксического белка-1 (MCP-1) в слезной жидкости между показателями группы пациентов с неишемической окклюзией центральной вены сетчатки и группы контроля ($p < 0,00001$), а также группы с окклюзией центральной артерии сетчатки ($p < 0,00001$). Обнаружены различия в показателях концентрации васкулярного эндотелиального фактора роста-A (VEGF-A) в слезной жидкости групп пациентов с неишемической окклюзией центральной вены и центральной артерии сетчатки ($p < 0,00001$), групп пациентов с неишемической окклюзией центральной вены сетчатки и контрольной группы ($p < 0,00001$), групп пациентов с окклюзией центральной артерии сетчатки и группы контроля ($p = 0,00001$). Разработаны показатели их клинической информативности.

3. Установленные корреляционные связи некоторых показателей у пациентов с окклюзией сосудов сетчатки показывают их участие в патогенетических механизмах данных патологий. Так, при неишемическом типе

окклюзии центральной вены сетчатки обнаружены сильная взаимосвязь между максимально скорректированной остротой зрения и концентрацией васкулярного эндотелиального фактора роста-A (VEGF-A) в слезной жидкости ($r_s=-0,802$, $p<0,05$), между максимально скорректированной остротой зрения и содержанием гомоцистеина в плазме крови ($r_s=-0,754$, $p<0,05$), между показателями толщины сетчатки в fovea centralis и содержанием гомоцистеина в плазме крови ($r_s=0,624$, $p<0,05$), а при окклюзии центральной артерии сетчатки – средняя взаимосвязь между показателем максимально скорректированной остроты зрения и уровнем васкулярного эндотелиального фактора роста-A (VEGF-A) в плазме крови ($r_s=0,542$, $p<0,05$).

4. На основании методов логистической регрессии создана модель прогностической значимости неблагоприятного клинического исхода пациентов с неишемической окклюзией центральной вены сетчатки, которая включала уровень васкулярного эндотелиального фактора роста-A (VEGF-A) в слезной жидкости, величину максимально скорректированной остроты зрения и показатель толщины сетчатки в fovea centralis.

5. Разработан алгоритм ведения пациентов с неишемической окклюзией центральной вены сетчатки, основанный на модели логистической регрессии, включающий показатели максимально скорректированной остроты зрения, толщины сетчатки в fovea centralis и уровень васкулярного эндотелиального фактора роста-A (VEGF-A) в слезной жидкости.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В дополнительной диагностике и последующем мониторинге течения ретинальных венозных окклюзий рекомендуем использовать неинвазивную, безопасную методику исследования биомаркеров в слезной жидкости.

2. Для улучшения прогностической значимости неблагоприятного клинического исхода пациентов с неишемической окклюзией центральной вены сетчатки рекомендуем использовать математическую модель на основе логистической регрессии с оптимальным пороговым значением 0,45 ($p<0,001$). Превышение уровня 0,45 свидетельствует о неблагоприятном прогнозе клинического исхода неишемического типа окклюзии вен сетчатки, требующем в дальнейшем хирургического лечения.

3. Рекомендуем использовать разработанный алгоритм ведения пациентов с неишемическим типом окклюзии центральной вены сетчатки на основе модели логистической регрессии, который позволяет повысить уровень клинической информативности и достоверность результатов, для персонализированного подхода к выбору тактики ведения данного контингента больных.

4. Результаты проведенного исследования могут быть рекомендованы для включения в программы циклов дополнительного профессионального образования (повышения квалификации, профессиональной переподготовки), для врачей-офтальмологов, врачей клинической лабораторной диагностики, врачей аллергологов-иммунологов.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Полученные результаты исследования позволяют определить перспективы дальнейшей разработки темы: расширение спектра исследуемых молекул адгезии, факторов роста в патогенетических механизмах окклюзий артерий и вен сетчатки; усовершенствование имеющихся и разработка новых эффективных подходов к диагностике и персонализации тактики лечения пациентов с окклюзиями сосудов сетчатки. Учитывая повышение частоты ретинальных венозных окклюзий у пациентов коморбидного и гериатрического профиля, представляет интерес изучение клинических и лабораторных показателей для создания алгоритмов персонализированного подхода к выбору тактики ведения у данного контингента больных.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. **Бельская, К. И.,** Мошетова Л. К., Казаков С. П., Туркина К. И. Содержание моноцитарного хемотаксического белка-1 в слезной жидкости у пациентов с окклюзией вен сетчатки. // ЗОНТ: здоровье, образование, наука, технологии. Всероссийский междисциплинарный конгресс по непрерывному профессиональному медицинскому образованию работников здравоохранения (П. Москва. Красногорск. 12–15 декабря 2023): сборник материалов конференции / ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. — М.: РМАНПО, 2023. — С. 30-31.
2. **Бельская, К. И.,** Мошетова Л. К., Казаков С. П. Анализ содержания биомаркеров эндотелиальной дисфункции у пациентов с окклюзиями сосудов сетчатки различного генеза. // **Медицинский алфавит. – 2024. – Т. 4. – С. 22–26. ИФ - 0,367. DOI: 10.33667/2078-5631-2024-4-22-26**
3. **Бельская, К. И.,** Казаков С. П. Количественное содержание васкулярного эндотелиального фактора роста в слезной жидкости у пациентов с окклюзией сосудов сетчатки. // Интерпретация результатов лабораторных исследований: Материалы XXIX Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. ЦМТ, 1-3 апреля 2024 г. / под ред. В.В. Долгова. – Москва: Блок-Принт, 2024. – с. 39-40.

- 4. K. Belskaya, S. Kazakov. A study of monocyte chemoattractant protein-1 in tear fluid in patients with retinal vessel occlusion. // Clinica Chimica Acta. - 2024. - Volume 558, Supplement 1. 118511, ISSN 0009-8981. ИФ – 6,314. DOI: 10.1016/j.cca.2024.118511.**
- 5. Бельская, К. И., Мошетова Л.К., Казаков С.П. Маркеры дисфункции эндотелия при окклюзии центральной вены сетчатки. // Современные технологии в офтальмологии. – 2024. – Т. 4, № 1. – 64. ИФ - 0,138.**
- 6. Бельская, К. И., Мошетова Л. К., Казаков С. П. Анализ концентрации моноцитарного хемотаксического белка-1 и гомоцистеина при острой сосудистой патологии сетчатки // Кремлевская медицина. Клинический вестник. - 2024. - Т., № 3. - С. 5–9. ИФ - 0,318. DOI: 10.48612/cgma/nkeg-fxpz-r4nv**
- 7. Бельская, К. И., Мошетова Л. К., Казаков С. П. Значение биомаркеров эндотелиальной дисфункции при окклюзии центральной вены сетчатки. // Офтальмология. – 2024. – Т. 21, №3. – С. 527–532. ИФ - 0,712. DOI: 10.18008/1816-5095-2024-3**
- 8. Бельская, К. И., Мошетова Л. К., Казаков С. П., Туркина К. И. Эпидемиология и патогенез окклюзии вен сетчатки. // Российская детская офтальмология. – 2024. – Т.3, №49. – С. 47–53. ИФ - 0,232. DOI: 10.25276/2307-6658-2024-3-47-53**
- 9. Способ прогнозирования исхода ишемической окклюзии центральной вены сетчатки. Авторы: Мошетова Л. К., Бельская К. И., Казаков С. П. (патент на изобретение №2926788, 17.09.2024).**

Перечень сокращений и условных обозначений

γ-ИФН	– гамма-интерферон
AUC	- area under curve (площадь под кривой)
MCP-1	– моноцитарный хемотаксический протеин-1
ROC	– receiver operating characteristic
VEGF-A	– васкулярный эндотелиальный фактор роста
ДИ	– доверительный интервал
ИЛ-6	– интерлейкин-6
ИЛ-8	– интерлейкин-8
ИМТ	– индекс массы тела
КЧСМ	– критическая частота слияния мельканий
МКОЗ	– максимально скорректированная острота зрения
ОКТ	– оптическая когерентная томография
ЦАС	– центральная артерия сетчатки
ЦВС	– центральная вена сетчатки
ЭДТА	– этилендиаминтетрауксусная кислота