

УДК 617.736-005.98:617.735-005.-085.849.19-036.8

## Критерії тяжкості набряку макули внаслідок тромбозу ретинальних вен: Гетерогенність когорти та оцінка ефективності порогової і субпорогової лазерної коагуляції сітківки в залежності від запропонованих критеріїв тяжкості набряку макули. Частина II

Т. О. Романова, аспірант

ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова НАМН України»;  
Одеса (Україна)

E-mail: romanova-work@rambler.ru

**Актуальність.** У 60-100 % пацієнтів з тромбозом ретинальних вен (ТРВ) розвивається набряк макули (НМ). У 1/3-2/3 хворих з НМ внаслідок ТРВ спостерігається перехід набряку в хронічну форму і стійке зниження гостроти зору (ГЗ). Золотим стандартом лікування хворих з набряком макули (НМ) внаслідок ТРВ є лазерна коагуляція (ЛК) сітківки в області макули. **Мета.** Розробити систему оцінки ступеня тяжкості набряку макули внаслідок тромбозу ретинальних вен на підставі морфометричних і клінічних характеристик та порівняти ефективність порогової і субпорогової лазерної коагуляції сітківки в залежності від цієї оцінки.

**Матеріал та методи.** У дослідження ввійшли 160 пацієнтів (160 очей) з набряком макули внаслідок ТРВ. Лазерну коагуляцію виконували не раніше 3 місяців від початку розвитку ТРВ. У 38 пацієнтів була виконана субпорогова ЛК сітківки в області макули, у 110 пацієнтів порогова ЛК, у 12 пацієнтів ЛК не проводили у зв'язку з резорбцією набряку. Моніторинг стану пацієнтів після лазерного лікування вели 12 місяців. Методи комплексного обстеження пацієнтів і методи комбінованої лазерної терапії наведені в попередній статті.

**Результати.** Запропоновано техніку аналізу неоднорідності когорти хворих з набряком макули внаслідок ТРВ. Запропоновано оцінку ступеня симптоматичної обтяженості та визначено критерії ступеня тяжкості набряку макули. Виділено 4 кластери пацієнтів, що чітко розрізняються між собою по клінічним та морфометричним ознакам. Показано перевагу субпорогового режиму ЛК за ефективністю лікування у хворих з вираженою ішемією сітківки та перевагу порогової ЛК сітківки у хворих з високою товщиною сітківки в зоні фовеа.

**Висновки.** Виділення 4 кластерів хворих з НМ внаслідок ТРВ дозволило знизити гетерогенність досліджуваної когорти, оскільки виділені кластери гомогенні за досліджуваними критеріями тяжкості, – всередині кожного кластера пацієнти мають схожі значення ознак. При площі ішемії сітківки >5 діаметрів диску (ДД) найкращим методом лікування є субпорогова лазерна коагуляція, при товщині фовеа >547 мкм кращий ефект досягається після використання порогової лазерної коагуляції.

### Ключевые слова:

набряк макули, тромбоз вен сітківки, лазерна коагуляція сітківки, патологічні симптоми, критерії тяжкості

**Актуальність.** Набряк макули є частим проявом тромбозу ретинальних вен (ТРВ), який в більшості випадків призводить до зниження зору пацієнта [10, 13]. За даними літератури, в 60-100% випадків ТРВ супроводжується розвитком набряку макули, причому у 1/3-2/3 осіб він зберігається протягом року, стає хронічним, і є основною причиною зниження гостроти зору [8]. Золотим стандартом лікування хворих з набряком макули (НМ) внаслідок ТРВ є лазерна коагуляція сітківки в області макули [9].

Для прийняття вибору методу лікування хворих з набряком макули внаслідок ТРВ офтальмологи враховують площу набряку (фокальний або дифузний), гостроту зору пацієнта. Показанням до проведення

лазерної коагуляції (ЛК) сітківки при діабетичній макулопатії є наявність у пацієнта клінічно значимого макулярного набряку сітківки [7]. Загальноприйнята класифікація враховує тільки площу ішемії сітківки, визначену по ФАГ та не у повній мірі відображає саме ступінь тяжкості набряку. Вона не враховує патологічні симптоми сітківки в області макули та центральну товщину сітківки за даними ОКТ, які могли б допомогти при виборі методу проведення ЛК сітківки та диференціації індивідуального підходу в лікуванні таких пацієнтів.

© Романова Т. О., 2017

**Мета.** Розробити систему оцінки ступеня тяжкості набряку макули (НМ) внаслідок тромбозу ретинальних вен на підставі морфометричних і клінічних характеристик та порівняти ефективність порогової і субпорогової лазерної коагуляції сітківки в залежності від цієї оцінки.

#### Матеріали та методи

У дослідження увійшли 160 пацієнтів (160 очей) з набряком макули внаслідок ТРВ, які раніше пройшли курс консервативного лікування, що не дав позитивного результату. Лазерну коагуляцію сітківки області макули виконували не раніше, ніж через 3 місяці від початку захворювання, таким чином, з дослідження виключені пацієнти з набряком макули на тлі гострого ТРВ. У 12 пацієнтів у період підготовки до ЛК відбулася резорбція набряку і вони не потребували подальшого лазерного лікування. У 38 пацієнтів була виконана субпорогова ЛК сітківки в області макули, у 110 пацієнтів порогова ЛК. Період спостереження – 12 місяців. Методи комплексного обстеження пацієнтів описані в попередній статті [5].

Для статистичного аналізу використані: кореляційний аналіз Спірмана, аналіз таблиць спряженості з розрахунком  $\chi^2$  критерію Пірсона, ієрархічний кластерний аналіз, а також кластерний аналіз за методом k-середніх. Для аналізу відмінностей кількісних показників в 4-х групах використовували дисперсійний аналіз з подальшим застосуванням критерію множинного порівняння Ньюмана-Кейлса (середні значення представлені зі середньоквадратичною помилкою середнього  $\pm m$ ). Для оцінки ефективності лікування за зміною гостроти зору після лікування використовували метод розрахунку октав [2, 4], які враховують гостроту зору до і після лікування. Порівняння октав проводили з використанням рангового критерію Манна-Уїтні (представлені медіани і в дужках – квартилі). Для створення правил класифікації ступеня тяжкості НМ оптимальні значення поділу кількісних характеристик отримані з використанням ROC аналізу з розрахунком чутливості і специфічності для оптимальних значень. Статистичний аналіз проведено з використанням програми Statistica 10.0 і MedCulc 9.0.

#### Результати та їх обговорення

Як показано нами в попередній статті [5], когорта досліджених хворих за даними первинного обстеження характеризувалася високою різноманітністю патологічних симптомів (ПС) сітківки, що потребує диференційованого підходу до лазерного лікування цих хворих. Загальноприйнята класифікація набряку макули при ТРВ ґрунтується на визначенні площі набряку та площі ішемії сітківки в області макули [12]. Площа ішемії сітківки є вирішальною для прогнозу розвитку неоваскулярних ускладнень, але не ясно, як впливає тип ТРВ на можливість розвитку НМ та ефективність лазерного лікування хворих. Тому і необхідний пошук нових факторів, пов'язаних як з оцінкою тяжкості да-

ної патології, так і з прогнозом ефективності лікування. Набряк макули внаслідок ТРВ супроводжується великою кількістю патологічних симптомів, до того ж, той же самий симптом може бути виражений в різному ступені і патологічна картина, що утворюється, складна для сприйняття і аналізу, а високе різноманіття індивідуальних симптомокомплексів ускладнює спроби їх систематизації. З тієї ж причини важко оцінити вплив окремих ПС на гостроту зору (ГЗ) пацієнта. Труднощі інтерпретації цих зв'язків призвели до поширеної думки про малу цінність патологічних симптомів СОМ для визначення тактики лікування [11].

На першому етапі дослідження було проаналізовано зв'язок між патологічними симптомами та даними ФАГ і ОКТ.

Клінічні показники, які брали участь в дослідженні, представляють собою бінарні ознаки (1 – ознака є; 0 – відсутня). В табл. 1 представлені коефіцієнти рангової кореляції між клінічними і морфологічними ознаками. Як видно з наведених в табл. 1 даних, велика частина патологічних симптомів має статистично значущі коефіцієнти кореляції з кількісними оцінками досліджуваної патології і тому вони можуть брати участь в розробці системи оцінки ступеня тяжкості набряку макули.

**Таблиця 1.** Коефіцієнти кореляції (Спірман) між офтальмоскопічно виявленими патологічними симптомами і морфометричними показниками набряку макули за даними ФАГ і ОКТ

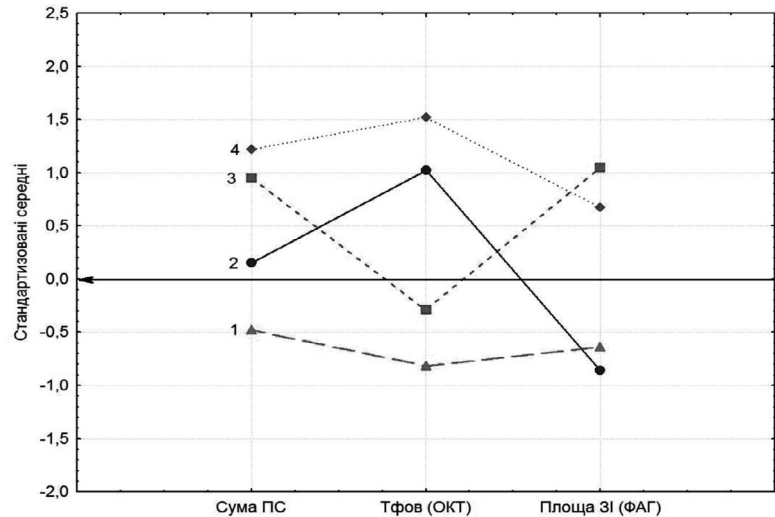
	Патологічні симптоми	Площа ішемії ДД (ФАГ)	Товщина сітківки фовеа мкм (ОКТ)
1	Кістовидні порожнини (кісти)	0,04	0,43 *
2	Зони ішемії	0,76 *	0,13
3	Неодиночні інтратретинальні крововиливи	0,24 *	0,27 *
4	М'які ексудати	0,41 *	0,12
5	Повне або часткове порушення кровотоку в ураженій вені	0,35 *	0,02
6	Мікроаневризми	0,14	- 0,16
7	Офтальмоскопічно виявлений дифузний набряк	0,35 *	0,34 *
8	Відшарування нейросенсорної сітківки	0,34 *	0,33 *
9	Судинні новоутворення	0,17	- 0,04
10	Тверді ексудати	0,21 *	- 0,13

Так, як впливає з представлених в табл. 1. даних, наявність кіст кореляційно пов'язана з товщиною фовеа за даними ОКТ ( $r = 0,43$ ), але не з площею зони ішемії ( $r = 0,04$ ). Як визначено з аналізу кореляційних зв'язків, розглянуті патологічні симптоми в різній мірі пов'язані як з площею зони ішемії, так і з величиною набряку сітківки за даними ОКТ. Тому, для оцінки ступеня тяжкості набряку макули по 10 ПС ми використовували зважену за деякими ознаками (ПС 1,2,3 і 7 в табл. 1) суму всіх патологічних симптомів для отримання інтегральної кількісної оцінки тяжкості набряку макули внаслідок тромбозу ретинальних вен. В результаті отримана характеристика, яка має в даній когорті значення від 1 до 13 од.

На наступному етапі дослідження був використаний метод автоматичного угруповання одночасно за трьома ознаками, які характеризують як клінічну картину (сума ПС), так і морфометричні характеристики висоти набряку (ОКТ) і площі зон ішемії (ФАГ). В це дослідження були включені тільки ті пацієнти, які мали дослідження ФАГ і ОКТ ( $n=61$ ). Методи автоматичного угруповання, засновані на сучасних комп'ютерних технологіях, дозволяють одночасно аналізувати великий масив даних (комплекс ознак), що характеризують патологічний процес. Подібні класифікаційні підходи в офтальмології раніше були реалізовані В. В. Вітом з співавторами при виділенні кластерів хворих з увеальною меланомою [1], а також Н. В. Пасечніковою з співавторами при створенні класифікації ступеня порушення гематоретинального бар'єру у хворих на діабетичну ретинопатію [3].

На першому етапі застосування методу автоматичного угруповання був використаний ієрархічний кластерний аналіз (метод Уорда, манхеттенівська метрика), який показав, що проаналізована когорта пацієнтів може бути розділена на два великих кластера або на чотири з меншими міжкластерними відстанями. На наступному етапі нами був використаний метод k-середніх з заданим числом кластерів – 4, оскільки виділення 4 кластерів може більшою мірою відобразити особливості перебігу НМ внаслідок ТРВ, ніж два кластери.

Як видно з представлених на рис. 1 даних, пацієнти, що увійшли в 1-й кластер, характеризуються найнижчими значеннями всіх показників (всі середні значення розташовані нижче нульової лінії), що свідчить про найбільш легкий перебіг захворювання. У той же час необхідно відзначити, що у пацієнтів, які склали 4 кластер, усі значення показників знаходяться вище нульової лінії, що свідчить про найбільш тяжкий перебіг, який проявляється як високою клінічною обтяженістю, так і наявністю значного набряку і зон ішемії.



**Рис. 1.** Значення стандартизованих середніх показників, що характеризують ступінь тяжкості і особливості перебігу набряку макули у хворих з ТРВ

Пацієнти 2-го і 3-го кластерів мають свої особливості, які полягають в тому, що у пацієнтів 2-го кластера присутній значний набряк сітківки області фовеа, який поєднується з невеликою площею ішемії, тоді як у пацієнтів 3-го кластера присутня значна зона ішемії в поєднанні зі значно меншим набряком сітківки фовеа (рис. 1). З представлених на рис. 1 даних також видно, що за площею ішемії (ФАГ) пацієнти 1-го і 2-го кластерів близькі і характеризуються незначною зоною ішемії, тоді як пацієнти, що склали 3-й і 4-й кластери, близькі між собою і характеризуються значною площею зони ішемії. За висотою товщини сітківки фовеа також можна відзначити особливість, яка полягає в тому, що спостерігається близькість кластерів 2-го і 4-го (вище середньої в когорті), тоді як пацієнти 1-го і 3-го кластерів характеризуються незначним набряком в зоні фовеа. Необхідно також відзначити, що розроблена нами інтегральна оцінка клінічних симптомів (сума ПС) відображає тяжкість патологічного процесу (рис. 1). Так, мінімальна сума ПС у пацієнтів 1-го кластера поєднується з мінімальними порушеннями за ФАГ і ОКТ, а максимальна в 4-му кластері поєднується з максимальними порушеннями за ФАГ і ОКТ. Можна відзначити також, що ця оцінка значною мірою пов'язана з величиною зони ішемії і в меншій мірі з висотою набряку.

В результаті використання алгоритму автоматичного угруповання хворих з НМ внаслідок ТРВ, були виділені 4 кластери, які являють собою математичну класифікацію цих хворих одночасно за трьома ознаками. У табл. 2 представлені середні значення показників і рівень відмінностей в кожному з виділених кластерів. Статистично значимі відмінності середніх даних відзначені не тільки за показниками, які брали участь в кластеризації, а й за функціональними характеристиками. Так, за гостротою зору і центральною світловою

**Таблиця 2.** Характеристика пацієнтів різних кластерів за функціональними, клінічними і морфометричними показниками, які брали і не брали участь в кластеризації.

Показники	1 кластер	2 кластер	3 кластер	4 кластер	p*
Гострота зору	0,48 ± 0,07 <sup>a</sup>	0,30 ± 0,08 <sup>a</sup>	0,20 ± 0,05 <sup>ab</sup>	0,15 ± 0,03 <sup>ab</sup>	0,004
Центральна світлочутливість сітківки	18,9 ± 1,3 <sup>a</sup>	15,0 ± 1,6 <sup>a</sup>	16,4 ± 1,3 <sup>a</sup>	12,6 ± 1,6 <sup>ab</sup>	0,04
Сума ПС	5,8 ± 0,3 <sup>a</sup>	7,6 ± 0,5 <sup>b</sup>	9,9 ± 0,4 <sup>ab</sup>	10,7 ± 0,6 <sup>ab</sup>	0,00001
Товщина сітківки фовеа (ОКТ)	365 ± 18 <sup>a</sup>	674 ± 34 <sup>b</sup>	458 ± 20 <sup>ab</sup>	758 ± 24 <sup>bb</sup>	0,00001
Площа зони ішемії (ФАГ)	3,9 ± 0,5 <sup>a</sup>	3,0 ± 0,3 <sup>a</sup>	10,4 ± 0,7 <sup>ab</sup>	9,0 ± 0,75 <sup>ab</sup>	0,00001

Примітка. \* – за результатами дисперсійного аналізу, a b – розбіжність символів означає статистично значущі відмінності при парних порівняннях за критерієм Ньюмана-Кейлса

чутливістю сітківки (ЦСС) пацієнти, що склали 1-й клас мали найвищу ГЗ і ЦСС, що відповідає мінімальній клінічній обтяженості за даними офтальмоскопії, а також найменшу товщину фовеа і площу зони ішемії. При аналізі значень, представлених в таблиці 2, можна відзначити, що функції ГЗ та ЦСС поступово знижуються при переході від 1-го кластера до 4-го, при цьому спостерігається поступове підвищення суми ПС від 5,8 до 10,7 балів. Разом з тим, за даними ОКТ, ступінь набряку фовеа статистично значимо різниться у пацієнтів усіх чотирьох кластерів. При цьому, у пацієнтів 2-го кластера набряк вище, ніж у пацієнтів 3-го кластера. Пацієнти, що становлять 4-й кластер, як видно з представлених в таблиці 2 даних, мають найбільш значимі зміни, які відображені також на рис. 1.

Аналізуючи площу зон ішемії у пацієнтів чотирьох кластерів можна помітити, що у хворих 1-го і 2-го кластерів значно менша площа зони ішемії, ніж у пацієнтів 3-го і 4-го кластерів. Такі значні відмінності по площі зони ішемії між парами кластерів пояснюються тим, що в досліджуваній когорті хворих присутні хворі як з ішемічним, так і з не ішемічним типом набряку. Спряженість між існуючою класифікацією набряку макули за типом тромбозу і виділеними методом автоматичного угруповання кластерами представлена в табл. 3.

З представлених у таблиці 3 даних видно, що виділені нами кластери хворих мають високу, статистично значущу спряженість з існуючою класифікацією за типом тромбозу ретинальних вен ( $\chi^2=32,9$ ;  $p=0,000001$ ). Пацієнти, які ввійшли в 1 і 2 кластери, в 85,0% і 100% випадків належать до неішемічного типу ТРВ за існуючою класифікацією, при цьому, їм відповідає зона ішемії в 3,9 і 3,0 діаметра диску (ДД), відповідно. У пацієнтів 3-го і 4-го кластерів в 88,9% діагностується ішемічний тип ТРВ і, згідно з даними табл. 2, середня зона ішемії у цих хворих становить 9,0 і 10,4 ДД.

Виділені кластери містять не тільки інформацію про тип ТРВ, клінічну обтяженість та ступінь порушення зорових функцій, але також дають можливість оцінити ступінь набряку по товщині сітківки області фовеа. Так, як видно з представлених в табл. 2 даних, в двох перших кластерах, які є неішемічними, товщина

**Таблиця 3.** Розподіл пацієнтів в залежності від типу тромбозу та належності до кластеру за ступенем тяжкості набряку макули

Кластер	Тип тромбозу		Всього
	неішемічний	ішемічний	
1	17 (85,0%)	3 (15%)	20
2	14 (100%)	0	14
3	2 (11,1)	16 (88,9%)	18
4	1 (11,1%)	8 (88,9%)	9
<b>Всього</b>	<b>34</b>	<b>27</b>	<b>61</b>

фовеа істотно відрізняється. Тобто при однаково малій площі ішемії товщина фовеа має істотну відмінність, більш ніж на 300 мкм. Ці відмінності в ступені набряку істотно доповнюють існуючу класифікацію, яка не враховувала дані ОКТ. Також істотно розрізняються по товщині фовеа пари кластерів 3 і 4, які характеризуються високою ішемією, але при цьому кожному з них відповідає різний ступінь набряку фовеа за даними ОКТ.

Таким чином, отримана за допомогою кластерного аналізу інформація про особливості перебігу набряку макули у хворих з ТРВ, дозволяє зробити висновок про те, що виділені кластери не тільки розрізняються характером патологічних змін, але ці відмінності можуть впливати на ефективність використаних методів лікування. Для перевірки даного припущення на базі значень товщини сітківки фовеа і площі зони ішемії когорта пацієнтів була розділена на дві групи в залежності від належності до кластерів з високою і помірною ішемією і високим і помірним ступенем набряку макули. При цьому пацієнти 4-го кластеру мали і високу ішемію, і високий набряк та входили в обидві групи. Використовуючи дані ФАГ, ОКТ і інтегральну оцінку клінічної обтяженості у пацієнтів всіх кластерів за допомогою ROC аналізу, були знайдені оптимальні точки поділу для діагностики пацієнтів за характером прояву (перебігу) даної патології.

Для діагностики набряку макули у хворих з ТРВ з великою зоною ішемії оптимальне значення площі склало  $> 5$  ДД (ROC = 0,97; 92,6% – чутливість, 94,1% – специфічність). Для діагностики НМ з високим набряком сітківки фовеа оптимальне значення товщини фовеа склало  $> 574$  мкм (ROC = 0,99; чутливість – 95,45%, специфічність – 94,9%). Для діагностики високої інтегральної оцінки клінічної обтяженості (сума ПС) оптимальна точка поділу склала  $> 8$  одиниць (ROC = 0,91; чутливість – 77,8%, специфічність – 85,3%).

Таким чином, критеріями тяжкості набряку макули внаслідок тромбозу ретинальних вен є:

- Площа зони ішемії за даними ФАГ  $> 5$  ДД
- Товщина фовеа за даними ОКТ  $> 574$  мкм
- Інтегральна оцінка офтальмоскопічної обтяженості  $> 8$  од.

На наступному етапі дослідження проводилася перевірка гіпотези про те, що знайдені особливості перебігу МН можуть відображатися на результаті лазерного лікування хворих після проведення порогової чи субпорогової лазерної коагуляції сітківки в області макули. Як відгук на лікування використовувалася величина зміни ГЗ, виражена в октавах, яка враховує вихідну та кінцеву ГЗ [2, 4]. У табл. 4 представлені результати лікування хворих з НМ внаслідок ТРВ в залежності від виду ЛК і критеріїв важкості перебігу набряку макули.

Представлені в табл. 4 результати лазерного лікування свідчать про те, що ефективність лікування хворих з НМ внаслідок ТРВ після проведення порогової і субпорогової ЛК різна в залежності від критеріїв тяжкості перебігу набряку макули. Так, згідно з даними табл. 3, у хворих з вираженою ішемією сітківки більш ефективною була субпорогова ЛК, ніж порогова ЛК ( $p = 0,026$ ), а у пацієнтів з високим набряком сітківки фовеа порогова ЛК ефективніша, ніж субпорогова ЛК щодо підвищення ГЗ. При високій клінічній обтяженості також відзначається деяка перевага субпорогової проти порогової ЛК, але отримані дані статистично недостовірні. Цей результат, можливо, обумовлений тим, що висока обтяженість зазвичай поєднується з вира-

женою зоною ішемії (табл. 2), при якій доведена більш висока ефективність субпорогової ЛК в порівнянні з пороговою.

Згідно оцінок за критеріями тяжкості перебігу набряку макули у пацієнтів з низькими значеннями критеріїв найкращий результат лазерного лікування спостерігався після проведення субпорогової ЛК. У верхній частині таблиці 3 показані результати лікування у пацієнтів з високими значеннями критеріїв тяжкості, які супроводжуються значним зниженням ГЗ. Зміна ГЗ на початку та після лікування, виражена в октавах, у цих хворих вища, ніж у пацієнтів з меншим зниженням гостроти зору. Підвищення ГЗ на 1 октаву відповідає підвищенню ГЗ в два рази. З представлених в табл. 4 даних видно, що у пацієнтів з великою площею ішемії, після проведення субпорогової ЛК відбувається підвищення ГЗ, яке статистично значимо перевершує підвищення ГЗ у пацієнтів після проведення порогової ЛК ( $p = 0,045$ ). Однак у пацієнтів з високою товщиною сітківки в області фовеа підвищення ГЗ після проведення порогової ЛК статистично значимо вище, ніж ГЗ у пацієнтів після субпорогової ЛК, що не досягає однієї октави. У пацієнтів з низькими значеннями критеріїв тяжкості (нижня частина табл. 4) ефективність субпорогової ЛК статистично значимо вище у пацієнтів із зоною ішемії нижче 5 ДД ( $p = 0,049$ ). Сума ПС нижче 8 од. супроводжується також незначною зоною ішемії, цим можна пояснити більш високу ефективність субпорогової ЛК у даних пацієнтів.

Ймовірно, висока обтяженість патологічними симптомами є ознакою знижених можливостей сітківки компенсувати негативні наслідки ТРВ та низькою адаптацією сітківки до умов кровотоку, що змінилися. Різниця у розподілі патологічних симптомів в кластерах може вказувати на два взаємопов'язані фактори: стадії розвитку набряку і адаптацію сітківки до нових умов кровотоку. Ці висновки зроблені на підставі виявлення появи нових симптомів очного дна у пацієнтів в різних кластерах і зникнення раніше виявлених симптомів. Такі симптоми, як судинні новоутворення і тверді ексудати, з'являються пізніше від всіх симптомів, а

**Таблиця 4.** Результати лазерного лікування хворих з НМ внаслідок ТРВ в залежності від критеріїв тяжкості набряку макули і виду ЛК. (Медіани і квартилі октав)

Критерії тяжкості	Порогова ЛК	Субпорогова ЛК	p*
Ішемія $> 5$ дд	1,00 (0,87 ÷ 1,45)	1,58 (1,00÷2,00)	0,045
Товщина фовеа $> 574$ мкм	1,62 (1,30 ÷ 2,01)	0,90 (0,57÷ 1,27)	0,043
Інтегральна клінічна оцінка $> 8$	1,00 (1,00÷1,59)	1,58 (1,22÷2,00)	0,11
Ішемія $< 5$ дд	0,51 (0,00÷1,32)	1,00 (0,46÷2,00)	0,049
Товщина фовеа $< 574$ мкм	0,51 (0,32÷1,11)	0,92 (0,12÷1,53)	0,63
Інтегральна оцінка $< 8$	0,58 (0,26÷1,32)	1,00 (0,49÷1,32)	0,07

Примітка. \* – рівень значимості різниці по критерію Манна-Уїтні.

м'які ексудати та інтратретинальні крововиливи зникають першими [11]. Загальновідомо, що м'які ексудати характерні для гострих судинних уражень сітківки, а судинні новоутворення формуються в більш пізні терміни – від 3 до 12 місяців. Це дуже важливо при прийнятті рішень щодо вибору методу лікування, бо поява в сітківці мікроаневризми і судинних новоутворень призводить до розвитку набряку вторинного характеру, і у таких пацієнтів більш доцільним лікуванням є лазерна коагуляція цих утворень, ніж застосування інгібіторів фактору росту ендотелію судин, які не впливають на вже існуючі мікроаневризми [7, 14].

Отримані дані про перевагу субпорогової ЛК в більшості клінічних груп узгоджуються з нашими попередніми дослідженнями, де було показано, що субпорогова ЛК сітківки загалом є більш ефективним методом лікування хворих з набряком макули внаслідок ТРВ, ніж застосування порогової ЛК [6].

### Висновки

В результаті використання методу автоматичного угруповання на основі кластерного аналізу, були виділені чотири кластери хворих, які максимально розрізнялися одночасно кількома ознаками – як морфометричними, так і за інтегральною оцінкою комплексу патологічних симптомів. Така математична класифікація дозволила знизити гетерогенність досліджуваної когорти, оскільки виділені кластери гомогенні за досліджуваними критеріями тяжкості – всередині кожного кластера пацієнти мають схожі значення ознак. Для віднесення будь-якого нового хворого до одного з виділених кластерів за ступенем тяжкості набряку макули була розроблена діагностична модель на основі пошуку оптимальних точок поділу з використанням ROC аналізу.

Результат лікування при двох методах лазерної коагуляції узгоджується з розробленою оцінкою ступеня тяжкості набряку макули. При значній зоні ішемії (>5 ДД) найкращим методом є субпорогова лазерна коагуляція. При високій товщині фовеа (>547 мкм) кращий ефект досягається після використання порогової лазерної коагуляції. При поєднанні у хворих вираженої ішемії сітківки і високої товщини фовеа також кращий ефект отриманий після субпорогової лазерної коагуляції. У пацієнтів з помірними порушеннями з низькими значеннями критеріїв тяжкості кращий ефект досягався після субпорогової лазерної коагуляції.

### Література

1. **Вит В. В.** Оценка степени злокачественности увеальной меланомы на основе использования кластерного анализа / В. В. Вит, А. С. Буйко, Е. И. Драгомирецкая // Офтальмологический журнал. – 2004. – №6. – С.18–22.
2. **Дрожжина Г. И.** Комплексная оценка состояния глаза при наследственных стромальных дистрофиях роговицы анализа / Г. И. Дрожжина, Е. И. Драгомирецкая // Офтальмологический журнал. – 2005. – №2. – С.34–38.
3. **Пасечникова Н. В.** Определение степени нарушения гематоретинального барьера при диабетической ретинопатии по данным витреальной флюорометрии / Н. В. Пасечникова, В. А. Науменко, Н. Н. Кушнир. // Офтальмологический журнал. – 2009. – № 3. – С. 41–45.
4. **Розенблюм Ю. З.** Острота зрения сегодня и завтра / Ю. З. Розенблюм // Сбор. науч. труд. (посвящен памяти А. В. Рославцева). – Москва. – 1999. – С.25–33.
5. **Романова Т. А.** Типология отека макулы вследствие тромбоза ретинальных вен: Разнообразие патоморфологической картины глазного дна. Часть 1 / Т. А. Романова, М. П. Кульбида // Офтальмологический журнал. – 2017. – № 2. – С. 18–24.
6. **Романова Т. А.** Эффективность пороговой и субпороговой лазерной коагуляции сетчатки области макулы в лечении пациентов с отеком макулы вследствие тромбоза ретинальных вен. / Т. А. Романова, Н. В. Пасечникова, М. П. Кульбида // Офтальмология. Восточная Европа. – 2017. – № 1(7). – С. 33–43.
7. **Browning D. J.** Retinal vein occlusion. Evidence-based Management / D. J. Browning // Springer – Science. – 2012. – 387 p.
8. **Coscas G.** Natural course of nonaphakic cystoid macular edema / G. Coscas, A. Gaudric // Surv. Ophthalmol. – 1984. – Vol. 28. – P. 471–477.
9. CVOS-Group. Natural history and clinical management of central retinal vein occlusion. The Central Vein Occlusion Study Group. / CVOS-Group // Arch Ophthalmol. – 1997. – Vol. 115. – P. 486–491.
10. **Gutman F. A.** The natural course of temporal retinal branch vein occlusion / F. A. Gutman, H. Zegarra // Trans Am Acad Ophthalmol. Otolaryngol. – 1974. – Vol. 78. – P. 178–192.
11. **Hayreh S. S.** Fundus changes in branch retinal vein occlusion / S. S. Hayreh, M. B Zimmerman // Retina. – 2015 – Vol. 35. – P. 1016–1027.
12. **Kolar P.** Definition and Classification of Retinal Vein Occlusion / P. Kolar // Int. J. Ophthalmic Res. – 2016. – Vol. 2 – P. 124–129.
13. **Michels R. G.** The natural course of retinal branch vein obstruction. / R. G Michels, J. D Gass // Trans Am Acad Ophthalmol. Otolaryngol. – 1874. – Vol. 78. – P. 166–177.
14. **Scholl S.** Pathophysiology of Macular Edema / S. Scholl, J. Kirchhof, A. J. Augustin // Ophthalmologica. – 2010. – Vol.224 – P. 8–15.

Поступила 02.08.2017

## Критерии тяжести отека макулы вследствие тромбоза ретинальных вен: гетерогенность когорты и оценка эффективности пороговой и субпороговой лазерной коагуляции сетчатки в зависимости от предложенных критериев тяжести отека макулы. Часть II

Романова Т. А.

ГУ «Институт глазных болезней и тканевой терапии им. В. П. Филатова НАМН Украины»; Одесса (Украина)

**Актуальность.** У 60-100% пациентов с тромбозом ретинальных вен (ТРВ) развивается отек макулы (ОМ). У 1/3-2/3 больных с ОМ в результате ТРВ наблюдается переход отека в хроническую форму и устойчивое снижение остроты зрения (ГЗ). Золотым стандартом лечения больных с ОМ в результате ТРВ является лазерная коагуляция (ЛК) сетчатки области макулы.

**Цель.** Разработать систему оценки степени тяжести отека макулы вследствие тромбоза ретинальных вен на основании морфометрических и клинических характеристик и сравнить эффективность пороговой и субпороговой лазерной коагуляции сетчатки в зависимости от этой оценки.

**Материал и методы.** В исследование вошли 160 пациентов (160 глаз) с отеком макулы вследствие ТРВ. Лазерную коагуляцию выполняли не ранее 3 месяцев от начала развития ТРВ. У 38 пациентов была выполнена субпороговая ЛК сетчатки в области макулы, у 110 пациентов пороговая ЛК, у 12 пациентов ЛК не проводили в связи с резорбцией ОМ. Мониторинг состояния пациентов после лазерного лечения вели 12 месяцев. Методы комплексного обследования пациентов и методы комбинированной лазерной терапии даны в предыдущей статье.

**Результаты.** Предложена техника анализа неоднородности когорты больных с отеком макулы вследствие ТРВ. Предложена оценка степени симптоматической отягощенности и определены критерии степени тяжести отека макулы. Выделено 4 кластера пациентов, четко различающихся между собой по клиническим и морфометрическим признакам. Показано преимущество субпорогового режима ЛК по эффективности лечения у больных с выраженной ишемией сетчатки и преимущество пороговой ЛК сетчатки у больных с высоким показателем толщины сетчатки фовеа.

**Выводы.** Выделение 4 кластеров больных с ОМ в результате ТРВ позволило снизить гетерогенность исследуемой когорты, поскольку выделенные кластеры гомогенны по исследуемым критериям тяжести, т.к. внутри каждого кластера пациенты имеют схожие значения признаков. При площади ишемии сетчатки >5 диаметров диска (ДД) лучшим методом лечения является субпороговая лазерная коагуляция, при толщине фовеа >547 мкм лучший эффект достигается после использования пороговой лазерной коагуляции.

**Ключевые слова:** отек макулы, тромбоз вен сетчатки, лазерная коагуляция сетчатки, патологические симптомы, критерии тяжести.