

Прогностическая модель типа течения активной ретинопатии недоношенных на основе данных ангиологических исследований



И.Г. Трифаненкова



А.В. Терещенко

Калужский филиал ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. Святослава Фёдорова, 5, Калуга, 248007, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2022;19(4):822–828

Цель — разработать прогностическую модель типа течения активной ретинопатии недоношенных (РН) на основании информативных прогностических параметров оптической когерентной томографии сетчатки в ангиорежиме (ОКТ-А) и цветового дуплексного сканирования (ЦДС) для достоверного выбора тактики ведения пациентов. **Пациенты и методы.** Оптическая когерентная томография сетчатки в ангиорежиме выполнена у 30 недоношенных детей (30 глаз) с благоприятным и неблагоприятным типом течения 1–3-й стадии активной РН, рожденным на сроке гестации 25–34 недели, с массой тела при рождении 680–2030 г. ЦДС в режимах цветового доплеровского картирования и импульсной доплерографии выполнено у 55 недоношенных детей (55 глаз) с активной РН, рожденных на сроке гестации 25–32 недели, с массой тела при рождении 680–1760 г. Для оценки прогностической информативности количественных показателей ОКТ-А и ЦДС в отношении типа течения активной РН применялся ROC-анализ. Для оценки вклада изучаемых количественных показателей в межгрупповые различия по типу течения активной РН применяли метод дискриминантного анализа. Для получения прогноза о благоприятном или неблагоприятном типе заболевания строили регрессионную модель. Оценка приемлемости модели в целом проводилась по коэффициенту детерминации и уровню значимости полученной модели ($p < 0,05$). **Результаты.** Определены наиболее информативные прогностические показатели типа течения активной РН по данным ОКТ в ангиорежиме: площадь фовеальной аваскулярной зоны по данным ЦДС: максимальная систолическая и конечная диастолическая скорость кровотока в глазной артерии, максимальная систолическая скорость кровотока в задних коротких цилиарных артериях, минимальная скорость кровотока в центральной вене сетчатки. На основании информативных показателей построена достоверная прогностическая модель типа течения активной РН, имеющая две независимые переменные: площадь фовеальной аваскулярной зоны и конечная диастолическая скорость кровотока в глазной артерии. Зависимая переменная может принимать значения близкие к 0, которые определяют благоприятный тип течения, либо близкие к 1, что определяет неблагоприятный тип течения заболевания. **Заключение.** Внедрение полученной модели в клиническую практику позволит объективно определять неблагоприятный характер течения патологического процесса на самых ранних стадиях, а также проводить раннее лечение активной РН.

Ключевые слова: прогностическая модель, оптическая когерентная томография сетчатки в ангиорежиме, цветовое дуплексное сканирование

Для цитирования: Трифаненкова И.Г., Терещенко А.В. Прогностическая модель типа течения активной ретинопатии недоношенных на основе данных ангиологических исследований. *Офтальмология*. 2022;19(4):822–828. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-4-822-828>

Прозрачность финансовой деятельности: Никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах

Конфликт интересов отсутствует

Predictive Model for the Type of Active Retinopathy of Prematurity Based on Data from Angiological Studies

A.V. Tereshchenko, I.G. Trifanenkova

Kaluga branch of S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution
Svyatoslava Fedorova str., 5, Kaluga, 248007, Russian Federation



ABSTRACT**Ophthalmology in Russia. 2022;19(4):822–828**

The purpose — to develop a prognostic model of the type of active retinopathy of prematurity (ROP) based on informative prognostic parameters of optical coherence tomography of the retina in angio-mode (OCT-A) and color duplex scanning (CDS) for a reliable choice of patient management tactics. **Patients and methods.** 30 premature infants (30 eyes) with favorable and unfavorable types of 1–3 stages of active ROP were performed with optical coherence tomography of the retina in angio- mode. Children were born at a gestational age of 25–34 weeks. The birth weight of children was 680–2030 g. 55 premature infants (55 eyes) with active ROP were performed with CDS in modes of color Doppler mapping and pulsed Doppler sonography. Children were born at a gestational age of 25–32 weeks. The birth weight of children was 680–1760 g. ROC analysis was used to estimate the prognostic information content of the quantitative indicators of OCT-A and CDS in relation to the type of active ROP. The discriminant analysis was used to estimate the contribution of the studied quantitative indicators to the intergroup differences in the type of active ROP. A regression model was built to obtain a prediction of a favorable or unfavorable type of disease. The assessment of the acceptability of the model as a whole was carried out according to the index of determination and the level of significance of the resulting model ($p < 0.05$). **Results.** The most informative prognostic indicators of the type of active ROP were determined, according to OCT in angio-mode: the area of the foveal avascular zone — and, according to CDS: maximum systolic and end diastolic blood flow velocity in the ophthalmic artery, maximum systolic blood flow velocity in the posterior short ciliary arteries, minimum velocity blood flow in the central retinal vein. On the basis of informative indicators, a reliable prognostic model of the type of active ROP was built, which has two independent variables: the area of the foveal avascular zone and the end diastolic blood flow velocity in the ophthalmic artery. The dependent variable can take values close to 0, which determine the favorable type of the disease, or close to 1, which determines the unfavorable type of the disease. **Conclusion.** The introduction of the obtained model into clinical practice will allow to objectively determine the unfavorable course of the pathological process at the earliest stages, as well as to carry out early treatment of active ROP.

Keywords: predictive model, optical coherence tomography of the retina in angio-mode, color duplex scanning

For citation: Tereshchenko A.V., Trifanenkova I.G. Predictive Model for the Type of Active Retinopathy of Prematurity Based on Data from Angiological Studies. *Ophthalmology in Russia*. 2022;19(4):822–828. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-4-822-828>

Financial Disclosure: No author has a financial or property interest in any material or method mentioned

There is no conflict of interests

АКТУАЛЬНОСТЬ

В естественном течении активной ретинопатии недоношенных (РН) выделяют 5 последовательных стадий, которые были описаны в Международной классификации РН в 1984 году [1].

Согласно названной классификации патологический процесс при данном заболевании проходит путь от неполной васкуляризации (преретинопатия [2]) до различных проявлений на границе между васкуляризированной и аваскулярной сетчаткой: демаркационная линия на 1-й стадии, демаркационный вал на 2-й стадии, экстраретинальная неоваскуляризация, распространяющаяся от вала в стекловидное тело, на 3-й стадии. На 4-й стадии РН происходит частичная отслойка сетчатки, которая может быть без вовлечения макулы (стадия 4a) либо с ее вовлечением (стадия 4b). 5-я стадия РН характеризуется тотальной отслойкой сетчатки.

В 2008 году отечественными специалистами на основе проведенных морфометрических исследований сетчатки и ретинальных сосудов была предложена клинко-морфометрическая классификация активной РН, в которой 1–3-й стадии заболевания были разделены на два типа течения: благоприятный и неблагоприятный [3].

При благоприятном типе течения РН высока вероятность самопроизвольного регресса. Выявление данного типа предполагает тактику ведения пациентов с динамическим наблюдением в установленные сроки до достижения фазы регресса.

Неблагоприятный тип течения РН характеризуется высоким риском прогрессирования с переходом в последующую, более тяжелую стадию, что требует активной

тактики с обязательным своевременным проведением лечебных мероприятий по показаниям (антиVEGF-терапия, лазерное, хирургическое лечение) [4].

Исходя из вышесказанного, определение типа течения активной РН в самые ранние сроки играет ключевую роль в достижении благоприятных исходов при условии лечения неблагоприятного типа на ранних стадиях заболевания, пока патологические изменения минимальны, не приобрели серьезный характер и не будут иметь тяжелых последствий в отдаленном периоде.

В этом плане научный и практический интерес представляют данные проведенных в 2016–2020 гг. ангиологических исследований методами оптической когерентной томографии-ангиографии (ОКТ-А) и цветового дуплексного сканирования (ЦДС), направленных на изучение состояния сосудистой системы глаза при активной РН, учитывая ведущую роль сосудистого фактора в ее патогенезе [5–8].

Цель — разработать прогностическую модель типа течения активной РН на основании информативных прогностических параметров ОКТ-А и ЦДС для достоверного выбора тактики ведения пациентов.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Оптическая когерентная томография сетчатки в ангиорежиме выполнена у 30 недоношенных детей (30 глаз) с активной РН, рожденных на сроке гестации 25–34 недели, с массой тела при рождении 680–2030 г. Возраст на момент исследования составил 5–11 недель, что соответствовало 33–39-й неделе постконцептуального возраста (ПКВ). С 1–2-й стадией активной РН было 14 пациентов, из них 8 — с благоприятным типом течения, 6 — с неблагоприятным, с 3-й стадией — 16, из них 6 — с благоприятным, 10 — с неблагоприятным типом течения. Пациенты

с 1-й и 2-й стадией были объединены на основании сходных клинических данных. Обследование проведено с использованием прибора RTVue XR Avanti Angiovue («Optovue», США). Оценивали площадь и периметр ФАЗ, толщину сетчатки в фовеа, плотность поверхностного и глубокого сплетения в фовеа и парафовеа.

ЦДС в режимах цветового доплеровского картирования (ЦДК) и импульсной доплерографии (ИД) выполнено у 55 недоношенных детей (55 глаз) с активной РН, рожденных на сроке гестации 25–32 недели, с массой тела при рождении 680–1760 г. Основываясь на опубликованных данных о зависимости показателей кровотока в глазной артерии от постконцептуального возраста (ПКВ), а не от продолжительности жизни [9], исследование проводили в однородном гестационном возрасте на момент обследования — 37–38-я неделя ПКВ, или на 6–11-й неделе жизни. С 1-й стадией активной РН было 15 пациентов, из них 7 — с благоприятным типом течения, 8 — с неблагоприятным, со 2-й стадией — 16, из них 8 — с благоприятным типом течения и 8 — с неблагоприятным, с 3-й стадией — 17, из них 8 — с благоприятным, 9 — с неблагоприятным типом течения. Обследование выполняли при помощи многофункционального ультразвукового диагностического прибора Logic E (GE, США) с использованием линейного датчика с частотой от 4 до 12 МГц. Все проведенные ультразвуковые исследования соответствовали стандартам безопасности: значения TI не превышали 0,7, значения MI варьировали от 0,15 до 0,2, интенсивность ультразвукового потока не превышала 50 мВт/см². Исследовали кровотоки в глазной артерии (ГА), центральной артерии сетчатки (ЦАС), центральной вене сетчатки (ЦВС), медиальных и латеральных задних коротких цилиарных артериях (ЗКЦА). Регистрировали спектр доплеровского сдвига частот (СДСЧ) и определяли наиболее важные количественные показатели кровотока: для артерий: максимальную систолическую скорость (V_{sys} , наибольшая линейная скорость потока в момент его максимального ускорения в систолу), конечную диастолическую скорость (V_{diast} , скорость кровотока в конце диастолы) и индексы резистентности или периферического сопротивления — RI и PI; для вены — максимальную (V_{max}) и минимальную (V_{min}) скорость кровотока.

Стадия и тип течения патологического процесса у всех пациентов в данном исследовании определяли при помощи комплексного офтальмологического обследования, включавшего проведение обратной офтальмоскопии, цифровой ретиноскопии и морфометрии.

Все исследования выполняли под контролем анестезиолога-реаниматолога с применением севофлюранового ингаляционно-масочного наркоза, под мониторным контролем функций дыхательной и сердечно-сосудистой системы ребенка, после получения письменного информированного добровольного согласия от родителей или законных представителей.

Статистическая обработка результатов исследования проведена с использованием программы Statistica 13.3 («Tibco Software Inc.», США).

Для оценки прогностической информативности количественных показателей ОКТ-А и ЦДС в отношении типа течения активной РН применялся ROC-анализ (Receiver Operator Characteristic). Количественную интерпретацию ROC отражал показатель AUC (Area Under ROC Curve), величина которого может варьировать от 0,5 (отсутствие информативности) до 1,0 (максимальный уровень информативности). Применялась общеизвестная экспертная шкала качества информативности в зависимости от величины показателя AUC: отличное ($AUC \geq 0,9$), очень хорошее ($0,9 > AUC \geq 0,8$), хорошее ($0,8 > AUC \geq 0,7$), среднее ($0,7 > AUC \geq 0,6$), неудовлетворительное ($0,6 > AUC \geq 0,5$)¹.

Для оценки вклада изучаемых количественных показателей в межгрупповые различия по типу течения активной РН применяли метод дискриминантного анализа. Интерпретация результатов дискриминантного анализа производилась с использованием основных статистик: лямбда Уилкса (Wilks' Lambda), частная лямбда (Partial Lambda), *F*-критерий (*F*-remove), уровень значимости *F*-критерия (*p*-value), толерантность (Toler.), коэффициент множественной корреляции (R^2), а также с учетом значений стандартизованных коэффициентов (Standardized Coefficients for Canonical Variables), которые характеризуют направление и вклад переменных в значение дискриминантной функции².

Для получения прогноза о благоприятном или неблагоприятном типе заболевания строили регрессионную модель. При построении регрессионной модели находили матрицу корреляций для каждой из групп параметров, чтобы проверить предположение относительно линейной зависимости и учесть возможные сильные корреляции между переменными. Параметры с высоким коэффициентом корреляции исключались из регрессионной модели до тех пор, пока не оставался один параметр, не имеющий корреляции с остальными параметрами регрессионной модели. Из регрессионной модели исключались также параметры, имевшие значимость влияния фактора $p \geq 0,05$. Оценка приемлемости модели в целом проводилась по коэффициенту детерминации и уровню значимости полученной модели ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Полученные в ходе исследования количественные показатели ОКТ-А и ЦДС представлены в таблице 1.

Результаты ROC-анализа количественных параметров ОКТ в ангиорежиме у пациентов с благоприятным и неблагоприятным типом течения 1–3-й стадии активной РН ($n = 30$) представлены в таблице 2.

¹ Логистическая регрессия и ROC-анализ — математический аппарат URL: <https://loginom.ru/blog/logistic-regression-roc-auc> (дата обращения: 07.06.2021).

² БиоСтатистика — 14. Тема 10. Дискриминантный анализ URL: https://batrachos.com/BioStatistica_Discriminant (дата обращения: 07.06.2021).

Как видно из таблицы 2, площадь и периметр ФАЗ имеют наиболее тесную связь с типом течения активной РН.

Пошаговый дискриминантный анализ показателей ОКТ в ангиорежиме (табл. 3) позволил уточнить данные ROC-анализа.

Анализируя значения полученных статистических данных, следует отметить, что на основании данных таблицы 3 наиболее важным признаком среди изучаемых параметров ОКТ в ангиорежиме является площадь ФАЗ (по сравнению с другими переменными: большая лямбда Уилкса, меньшая частная лямбда, достоверный *F*-критерий), что также подтверждают значения стандартизированных коэффициентов дискриминантной функции, которые отражены в таблице 4.

Как следует из таблицы 4, наибольшее значение стандартизированного коэффициента для площади ФАЗ по сравнению с остальными признаками подтверждает ее ценность в определении типа течения РН. Данная переменная вносит наибольший вклад в значение дискриминантной функции.

Полученная в итоге каноническая дискриминантная функция с показателями ОКТ в ангиорежиме в качестве переменных имела следующий вид:

$$Y = -0,778 + 5,618 \times V1 + 0,037 \times V5 - 0,0098 \times V7,$$

где *Y* — тип течения активной РН, принимает значения 1 (благоприятный тип) и 2 (неблагоприятный тип); *V1* — площадь ФАЗ, *V5* — плотность глубокого капиллярного сплетения в фовеа, *V7* — толщина сетчатки в фовеа.

Таблица 1. Количественные показатели ОКТ-А и ЦДС (*M* ± *m*) при различных стадиях и типах течения активной РН

Table 1. Quantitative parameters of OCT-A and CDS (*M* ± *m*) at different stages and types of active ROP

ОКТ в ангиорежиме / OCT-angiography							
Показатель / Index		1–2 стадии / 1–2 stages		3 стадия / 3 rd stage			
		Благоприятный тип / Favorable type	Неблагоприятный тип / Unfavorable type	Благоприятный тип / Favorable type	Неблагоприятный тип / Unfavorable type		
N (кол-во глаз / number of eyes)		8		6		10	
Толщина сетчатки в фовеа, мкм / Retinal thickness in fovea, microns		173,00 ± 3,06		268,00 ± 7,97		347,00 ± 12,67	
Площадь ФАЗ, мм ² / FAZ area, mm ²		0,382 ± 0,010		0,105 ± 0,020		0,054 ± 0,060	
Периметр ФАЗ, мм / FAZ perimeter, mm		2,395 ± 0,050		1,155 ± 0,120		0,930 ± 0,050	
Плотность сосудов поверхностного сплетения, % / Vascular density of the superficial plexus, %	Фовеа / Fovea	24,70 ± 0,47		33,20 ± 0,89		38,80 ± 0,65	
	Парафовеа / Parafovea	40,4 ± 0,4		36,98 ± 0,42		45,90 ± 0,44	
Плотность сосудов глубокого сплетения, % / Vascular density of the deep plexus, %	Фовеа / Fovea	33,7 ± 0,5		30,20 ± 1,81		45,10 ± 1,05	
	Парафовеа / Parafovea	40,0 ± 1,3		32,90 ± 1,69		48,40 ± 0,50	
ЦДС / CDS							
Показатель / Index		1-я стадия / 1 st stage		2-я стадия / 2 nd stage		3-я стадия / 3 rd stage	
		Благоприятный тип / Favorable type	Неблагоприятный тип / Unfavorable type	Благоприятный тип / Favorable type	Неблагоприятный тип / Unfavorable type	Благоприятный тип / Favorable type	Неблагоприятный тип / Unfavorable type
ГА / Ocular artery	Vsyst, см/сек / cm/sec	28,76 ± 1,10		30,71 ± 0,46		32,19 ± 4,72	
	Vdiast, см/сек / cm/sec	4,01 ± 0,12		2,71 ± 0,45		2,80 ± 0,23	
	RI	0,86 ± 0,01		0,88 ± 0,03		0,83 ± 0,09	
	PI	2,29 ± 0,12		2,39 ± 0,17		2,71 ± 0,11	
ЦАС / Central retinal artery	Vsyst, см/сек / cm/sec	5,51 ± 0,99		5,90 ± 0,34		7,10 ± 0,17	
	Vdiast, см/сек / cm/sec	1,75 ± 0,36		1,90 ± 0,21		2,10 ± 0,32	
	RI	0,69 ± 0,01		0,68 ± 0,02		0,69 ± 0,01	
	PI	1,78 ± 0,04		1,76 ± 0,09		1,63 ± 0,10	
ЗКЦА / Posterior short ciliary arteries	Vsyst, см/сек / cm/sec	4,85 ± 0,5		4,74 ± 0,33		5,12 ± 0,11	
	Vdiast, см/сек / cm/sec	1,73 ± 0,25		1,49 ± 0,10		2,17 ± 0,11	
	RI	0,70 ± 0,04		0,71 ± 0,04		0,65 ± 0,03	
	PI	1,37 ± 0,17		1,38 ± 0,06		1,33 ± 0,07	
ЦВС / Central retinal vein	Vmax, см/сек / cm/sec	2,66 ± 0,42		2,78 ± 0,10		3,21 ± 0,11	
	Vmin, см/сек / cm/sec	0,80 ± 0,09		1,03 ± 0,04		1,14 ± 0,03	

Таблица 2. Площадь под ROC-кривой (AUC) для показателей ОКТ в ангиорежиме**Table 2.** Area under the ROC-curve (AUC) for OCT parameters in angi-mode

Условное обозначение признака / Symbol designation	Полное наименование признака / Full name of the feature	AUC
V1	Площадь ФАЗ / FAZ area	0,948
V2	Периметр ФАЗ / FAZ perimeter	0,935
V3	Плотность глубокого капиллярного сплетения в параfoвеа / Density of deep capillary plexus in parafovea	0,515
V4	Плотность поверхностного капиллярного сплетения в параfoвеа / Density of superficial capillary plexus in parafovea	0,359
V5	Плотность глубокого капиллярного сплетения в foвеа / Density of deep capillary plexus in fovea	0,147
V6	Плотность поверхностного капиллярного сплетения в foвеа / The density of the superficial capillary plexus in the fovea	0,094
V7	Толщина сетчатки в foвеа / Retinal thickness at fovea	0,011

Таблица 3. Итоговая таблица пошагового дискриминантного анализа показателей ОКТ в ангиорежиме**Table 3.** Summary table of the step-by-step discriminant analysis of OCT-angiography indicators

Признак / Feature		Итоговая таблица дискриминантного анализа данных. Число переменных: 3; Группирующие переменные: Тип (2 группы); Лямбда Уилкса: 0,31219 F(3,26) = 19,095, p < 0,0000 / Summary table of discriminant data analysis. Number of variables: 3; Grouping variables: Type (2 groups); Wilks' lambda: 0.31219 F (3.26) = 19.095, p < 0.0000					
		Лямбда Уилкса / Lambda Wilkes	Частная лямбда / Private lambda	F-критерий / F-criterion	p-value	Толерантность / Tolerance	R ²
V1	Площадь ФАЗ / FAZ area	0,394502	0,791345	6,855478	0,014543	0,281929	0,718071
V7	Толщина сетчатки в foвеа / Retinal thickness at fovea	0,345218	0,904316	2,750999	0,109211	0,771190	0,228810
V5	Плотность глубокого капиллярного сплетения в foвеа / Density of deep capillary plexus in fovea	0,326580	0,955926	1,198762	0,283609	0,327391	0,672609

Таблица 4. Стандартизованные коэффициенты (Standardized Coefficients for Canonical Variables) дискриминантной функции для переменных — показателей ОКТ в ангиорежиме**Table 4.** Standardized Coefficients for Canonical Variables of the discriminant function for variables — OCT-angiography indicators

Признак / Feature		Стандартизованные коэффициенты / Standardized Coefficients for Canonical Variables
V1	Площадь ФАЗ / FAZ area	1,037313
V7	Толщина сетчатки в foвеа / Retinal thickness at fovea	0,442408
V5	Плотность глубокого капиллярного сплетения в foвеа / Density of deep capillary plexus in fovea	-0,424720

Оценочный критерий качества уравнения ϵ^2 был равен 29,58149 для 3 степеней свободы при уровне значимости $p < 0,0001$. Вероятность классифицирования пациентов по типам течения активной РН составила: для неблагоприятного типа течения активной РН — 82,35 %, благоприятного — 100 %.

Таким образом, по результатам проведенного комплексного статистического анализа была установлена высокая прогностическая ценность площади ФАЗ по данным ОКТ в ангиорежиме в отношении типа течения активной РН.

Оценку информативности гемодинамических показателей в ГА, ЦАС, ЗКЦА и ЦВС в отношении типа течения РН выполняли аналогично, как и с количественными показателями ОКТ в ангиорежиме, с помощью ROC- и дискриминантного анализа.

Проведенные комплексные статистические расчеты показали, что наиболее важными в прогнозе типа течения РН гемодинамическими параметрами выступают значения V_{sys} и V_{diast} в ГА (AUC = 0,899 и 0,778 соответственно), вероятность классифицирования пациентов

по типам течения активной РН: для неблагоприятного типа — 78,13 %, для благоприятного — 96,67 %), V_{sys} в ЗКЦА (AUC = 0,984, вероятность классифицирования пациентов по типам течения активной РН: для неблагоприятного типа — 93,75 %, для благоприятного — 100 %), V_{min} в ЦВС (AUC = 0,971, вероятность классифицирования пациентов по типам течения активной РН: для неблагоприятного типа — 87,09 %, для благоприятного — 100 %).

Среди показателей гемодинамики в ЦАС наиболее информативным является V_{sys} (AUC = 0,803). Однако информативность данного параметра в определении типа течения активной РН является недостаточной, что подтверждается более низкой вероятностью классифицирования пациентов по типам (83,87 % — для неблагоприятного типа и 66,6 % — для благоприятного течения заболевания), чем в случаях с гемодинамическими показателями ГА и ЗКЦА.

Определение наиболее информативных прогностических показателей по данным ОКТ в ангиорежиме (площадь ФАЗ) и ЦДС (V_{sys} и V_{diast} в ГА, V_{sys} в ЗКЦА, V_{min}

в ЦВС) позволило построить прогностическую модель типа течения активной РН.

В качестве зависимой переменной использовался диатомический признак типа течения активной РН: благоприятный тип, неблагоприятный тип.

Оценка корреляционных связей переменных позволила определить набор предикторов, не имеющих корреляционной связи друг с другом. Ими оказались две независимые переменные: площадь ФАЗ и V_{diast} в ГА. Остальные переменные: V_{syst} в ГА, V_{syst} в ЗКЦА, V_{min} в ЦВС — имели значимую тесноту корреляционной взаимосвязи.

Построение линейной регрессионной модели позволило получить уравнение, в котором уровень значимости p был достоверным ($p < 0,001$) для обеих переменных X_1 и X_2 :

$$Y = 1,256 - 1,430 \times X_1 + 0,232 \times X_2,$$

где: Y — отклик (зависимая переменная), характеризующий тип течения активной РН; X_1 — площадь ФАЗ; X_2 — V_{diast} в ГА.

Коэффициент детерминации R^2 для данного уравнения составил 0,71497 при $p = 0,00001$, критерий Фишера = 23,830 (при критическом значении 2,19), что свидетельствует о статистической значимости регрессии.

Результатом построения нелинейной экспоненциальной регрессионной модели явилось уравнение:

$$Y = \exp(1,256 - 1,430 \times X_1 + 0,232 \times X_2) / (1 + \exp(1,256 - 1,430 \times X_1 + 0,232 \times X_2)),$$

где: Y — отклик (зависимая переменная), характеризующий тип течения активной РН; X_1 — площадь ФАЗ; X_2 — V_{diast} в ГА.

В данном уравнении зависимая переменная Y принимает значения, близкие к 0 — благоприятный тип течения активной РН или близкие к 1 — неблагоприятный тип течения активной РН — при задаваемых значениях независимых переменных X_1 , X_2 .

Таким образом, полученная прогностическая модель позволяет с высокой степенью достоверности определить тип течения активной РН, используя всего лишь два количественных параметра: площадь ФАЗ по данным ОКТ-А и V_{diast} в ГА по данным ЦДС.

ОБСУЖДЕНИЕ

Ретинопатия недоношенных является тяжелым сосудисто-пролиферативным заболеванием, которое при прогрессирующем течении в отсутствие лечения приводит к тотальной отслойке сетчатки и, как следствие, полной слепоте.

В 80–90-х годах прошлого столетия лечение активной РН проводили при достижении ею так называемой «пороговой» стадии. Под пороговой РН понимали совокупность изменений сетчатки, при наличии которых предполагали 50%-ный риск неблагоприятного исхода (отслойка сетчатки, тракции, ретролентальный фиброз,

слепота). Исследование CRYO-ROP так определило пороговую РН: плюс-болезнь во всех 4 квадрантах в зоне I или II со стадией 3 РН в пяти последовательных или восьми суммарных часовых меридианах. При этом риск неблагоприятного исхода при пороговой РН в зоне II составлял 50 %, а в зоне I — более 80 % [10].

Поскольку процент неудовлетворительных результатов лечения пороговой РН был высоким, в дальнейшем исследователи стали проявлять интерес к определению более ранней стадии заболевания, когда следует проводить лечение так называемой «допороговой» РН, для которой с использованием математических моделей был спрогнозирован гораздо меньший риск неблагоприятного исхода — 15 % [11].

Предложенная в 2008 году клинко-морфометрическая классификация РН позволила в очередной раз пересмотреть подходы к лечению активной РН [3]. Данная классификация выделяет неблагоприятный тип течения заболевания, который, независимо от стадии, характеризуется высоким риском прогрессирования и, следовательно, требует активной тактики с проведением лечебных мероприятий по показаниям.

Исходя из вышесказанного, на первый план в решении проблемы раннего лечения активной РН выходит объективное и точное прогнозирование неблагоприятного типа течения заболевания.

В ранее проведенных нами исследованиях с применением метода цифровой морфометрии ретинальных сосудов была предложена прогностическая модель, которая позволила определить наибольшую корреляцию состояния периферических сосудов сетчатки с течением патологического процесса (высокий и низкий риск прогрессирования) [12–14].

В данном исследовании нам удалось на качественно новом патогенетически обоснованном уровне получить достоверную прогностическую модель типа течения активной РН, которая использует данные современных диагностических методов исследования состояния сосудов глаза: ОКТ в ангиорежиме и ЦДС.

По нашему мнению, главным и определяющим в выборе правильной тактики ведения пациентов с активной РН является тип течения заболевания. Независимо от стадии, неблагоприятный тип однозначно требует активных лечебных мероприятий, поскольку самостоятельный регресс заболевания невозможен, а отсутствие своевременного лечения приведет к дальнейшему прогрессированию патологического процесса [4].

При этом необходимо иметь в виду, что период с момента констатации неблагоприятного течения активной РН до проведения лечения занимает определенное время, в течение которого прогрессирование заболевания продолжается и, соответственно, меняется стадия патологического процесса. Данный факт еще раз подтверждает важность как можно более раннего определения именно типа течения активной РН (благоприятный/неблагоприятный), при этом своевременное лечение

неблагоприятного типа на ранних стадиях даст наилучший результат и перспективы для развития высоких зрительных функций у пациентов, перенесших активную РН.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенные исследования определили информативные прогностические признаки типа течения активной РН среди количественных показателей ОКТ в ангиорежиме и ЦДС. К ним относятся площадь ФАЗ по данным ОКТ в ангиорежиме и гемодинамические параметры по данным ЦДС: V_{syst} и V_{diast} в ГА, V_{syst} в ЗКЦА, V_{min} в ЦВС.

Полученные результаты позволили построить достоверную ($R^2 = 0,71497$ при $p = 0,00001$) прогностическую

модель, которая, основываясь на двух независимых переменных: значении площади фовеальной аваскулярной зоны по данным ОКТ в ангиорежиме и значении конечной диастолической скорости кровотока в глазной артерии по данным ЦДС имеет решением тип течения активной РН.

Внедрение полученной модели в клиническую практику позволит объективно определять неблагоприятный характер течения патологического процесса на самых ранних стадиях, а следовательно, проводить раннее лечение активной РН.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Терещенко А.В. — концепция и дизайн исследования, редактирование.

Трифаненкова И.Г. — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание текста, редактирование.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. The Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. An international classification of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol*. 1984;102(8):1130–1134. DOI: 10.1001/archoph.1984.01040030908011
2. Фомина Н.В. Анализ заболеваемости и исходов активной фазы ретинопатии недоношенных у детей с экстремально низкой массой тела при рождении (мее 750 г). *Российская педиатрическая офтальмология*. 2007;4:10. [Fomina N.V. Analysis of the incidence and outcomes of the active phase of retinopathy of prematurity in children with extremely low birth weight (less than 750 g). *Rossiyskaya pediatricheskaya oftalmologiya = Russian Pediatric Ophthalmology*. 2007;4:10 (In Russ.).]
3. Терещенко А.В., Белый Ю.А., Трифаненкова И.Г., Терещенкова М.С. Рабочая классификация ранних стадий ретинопатии недоношенных. *Офтальмохирургия*. 2008;1:32–34. [Tereshchenko A.V., Belyu Yu.A., Trifanenkova I.G., Tereshchenkova M.S. Working classification of early stages of retinopathy of prematurity. *Oftalmohirurgiya = Ophthalmosurgery*. 2008;1:32–34 (In Russ.).]
4. Терещенко А.В., Белый Ю.А., Трифаненкова И.Г., Терещенкова М.С. *Ранняя диагностика, мониторинг и лечение ретинопатии недоношенных*. 3-е изд., перераб. и доп. М.: Апрель, 2013. 104 с. [Tereshchenko A.V., Belyu Yu.A., Trifanenkova I.G., Tereshchenkova M.S. *Early diagnosis, monitoring and treatment of retinopathy of prematurity*. 3rd ed., Rev. and add. Moscow: April, 2013. 104 p. (In Russ.).]
5. Трифаненкова И.Г., Терещенко А.В. Изучение возможности цветовой дуплексной сканирования в оценке состояния глазного кровотока у пациентов с активной РН. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2020;16(1):303–308. [Trifanenkova I.G., Tereshchenko A.V. To study the possibilities of color duplex scanning in assessing the state of ocular blood flow in patients with active ROP. *Saratovskiy nauchno-medicinskiy zhurnal = Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2020;16(1):303–308 (In Russ.).]
6. Терещенко А.В., Трифаненкова И.Г., Ерохина Е.В. ОКТ-ангиография у детей с активными стадиями ретинопатии недоношенных. *Российский офтальмологический журнал*. 2019;12(3):70. [Tereshchenko A.V., Trifanenkova I.G., Erohina E.V. OCT-angiography in children with active stages of retinopathy of prematurity. *Rossiyskiy oftalmologicheskij zhurnal = Russian Ophthalmological Journal*. 2019;12(3):70 (In Russ.).]
7. Терещенко А.В., Трифаненкова И.Г., Ерохина Е.В. Информативность оптической когерентной томографии — ангиографии у детей с активными стадиями ретинопатии недоношенных. *Практическая медицина*. 2018;3(114):174–181. [Tereshchenko A.V., Trifanenkova I.G., Erohina E.V. Informative value of optical coherence tomography — angiography in children with active stages of retinopathy of prematurity. *Prakticheskaya medicina = Practical medicine*. 2018;3(114):174–181 (In Russ.).]
8. Терещенко А.В., Трифаненкова И.Г., Панамарева С.В. Цветовая доплерография при ретинопатии недоношенных. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2017;3:10–14. [Tereshchenko A.V., Trifanenkova I.G., Panamareva S.V. Color Doppler ultrasonography for retinopathy of prematurity. *Regional blood circulation and microcirculation = Regionarnoe krovoobraschenie i mikro-cirkulyaciya*. 2017;3:10–14 (In Russ.).]
9. Николаева Г.В., Сидоренко Е.И. Гемодинамика глазной артерии у недоношенных новорожденных детей. *Таврический медико-биологический вестник*. 2015;18(1):90–92. [Nikolaeva G.V., Sidorenko E.I. Hemodynamics of the ocular artery in premature newborns. *Tavricheskiy mediko-biologicheskij vestnik = Tavricheskiy mediko-biologicheskij vestnik*. 2015;18(1):90–92 (In Russ.).]
10. Hardy R.J., Palmer E.A., Schaffer D.B., et al. Outcome-based management of retinopathy of prematurity. Multicenter Trial of Cryotherapy for Retinopathy of prematurity Cooperative Group. *Journal of AAPOS: the official publication of the American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus*. 1997;1(1):46–54. DOI: 10.1016/s1091-8531(97)90023-9
11. Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Revised indications for the treatment of retinopathy of prematurity: results of the early treatment for retinopathy of prematurity randomized trial. *Archives of Ophthalmology*. 2003;121(12):1684–1694. DOI: 10.1001/archoph.121.12.1684
12. Терещенко А.В., Белый Ю.А., Исаев С.В., Трифаненкова И.Г., Юдина Ю.А. Морфометрическое исследование состояния ретиальных сосудов на ранних стадиях ретинопатии недоношенных. *Офтальмология*. 2013;10(3):10–14. [Tereshchenko A.V., Belyu Yu.A., Isaev S.V., Trifanenkova I.G., Yudina Yu.A. Morphometric study of the state of retinal vessels in the early stages of retinopathy of prematurity. *Oftalmologiya = Ophthalmology*. 2013;10(3):10–14 (In Russ.).]
13. Терещенко А.В., Белый Ю.А., Исаев С.В., Трифаненкова И.Г., Терещенкова М.С., Панамарева С.В. Морфометрические признаки регресса ретинопатии недоношенных после лазеркоагуляции сетчатки. *Российская детская офтальмология*. 2013;4:18–26. [Tereshchenko A.V., Belyu Yu.A., Isaev S.V., Trifanenkova I.G., Tereshchenkova M.S., Panamareva S.V. Morphometric signs of regression of retinopathy of prematurity after laser coagulation of the retina. *Rossiyskaya detskaya oftalmologiya = Russian pediatric ophthalmology*. 2013;4:18–26 (In Russ.).]
14. Терещенко А.В., Белый Ю.А., Исаев С.В., Трифаненкова И.Г. Объективные количественные показатели состояния ретиальных сосудов на ранних стадиях ретинопатии недоношенных. *Офтальмохирургия*. 2014;1:68–73. [Tereshchenko A.V., Belyu Yu.A., Isaev S.V., Trifanenkova I.G. Objective quantitative indicators of the state of retinal vessels in the early stages of retinopathy of prematurity. *Oftalmohirurgiya = Ophthalmosurgery*. 2014;1:68–73 (In Russ.).]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Калужский филиал ФГАУ НМИЦ «МНТК “Микрохирургия глаза” им. академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Трифаненкова Ирина Георгиевна
кандидат медицинских наук, заместитель директора по научной работе
ул. Святослава Фёдорова, 5, Калуга, 248007, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0001-9202-5181>

Калужский филиал ФГАУ НМИЦ «МНТК “Микрохирургия глаза” им. академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Терещенко Александр Владимирович
доктор медицинских наук, директор Калужского филиала
ул. Святослава Фёдорова, 5, Калуга, 248007, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0002-0840-2675>

ABOUT THE AUTHORS

Kaluga branch of S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution
Trifanenkova Irina G.
PhD, deputy director for research
Svyatoslava Fedorova str., 5, Kaluga, 248007, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0001-9202-5181>

Kaluga branch of S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution
Tereshchenko Aleksandr V.
MD, director of branch
Svyatoslava Fedorova str., 5, Kaluga, 248007, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-0840-2675>