

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
«РЕСПУБЛИКАНСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЦЕНТР НЕВРОЛОГИИ  
И НЕЙРОХИРУРГИИ»

УДК [617.731-009-02:616.85]-07/.08

**КАЧАН**  
**Татьяна Владимировна**

**ОПТИКОНЕЙРОПАТИИ: ДИАГНОСТИКА,  
НЕЙРОПРОТЕКТОРНАЯ И РЕГЕНЕРАТОРНАЯ ТЕРАПИЯ**

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

по специальности 14.01.07 – глазные болезни

Минск 2023

Работа выполнена в учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет»

**Научный консультант:** **Марченко Людмила Николаевна**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой глазных болезней учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет»

**Официальные оппоненты:** **Кульчицкий Владимир Адамович**, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе государственного научного учреждения «Институт физиологии НАН Беларуси», академик НАН Беларуси

**Позняк Николай Иванович**, доктор медицинских наук, профессор, врач-офтальмолог общества с ограниченной ответственностью «МедВайз»

**Шалькевич Леонид Валентинович**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой детской неврологии государственного учреждения образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования»

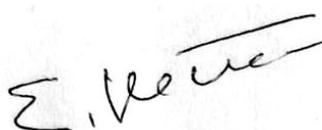
**Оппонирующая организация:** учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет»

Защита состоится 12 мая 2023 г. в 14.00 часов на заседании совета по защите диссертаций Д 03.10.01 при государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии» по адресу: 220114, г. Минск, ул. Ф. Скорины, 24; тел. (017)374 46 95; e-mail: info@neuro.by.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии» Министерства здравоохранения Республики Беларусь.

Автореферат разослан «\_\_\_» апреля 2023 г.

Ученый секретарь совета  
по защите диссертаций Д 03.10.01,  
доктор медицинских наук, профессор



Е.А. Короткевич

## ВВЕДЕНИЕ

Одной из наиболее сложных проблем офтальмологии является диагностика и лечение оптиконеуропатий различного генеза. Они приводят к значительному снижению зрительных функций и качества жизни пациентов, являются частой причиной слепоты и слабовидения [WHO, 2022]. Объектом данного исследования является группа заболеваний – оптиконеуропатии, при которых первично поражается зрительный нерв, а ретинальные структуры вовлекаются в патологический процесс вторично. Наибольшие сложности возникают при верификации раннего диагноза и выборе лечения глаукомной оптиконеуропатии, дегенеративной оптиконеуропатии у пациентов с рассеянным склерозом, а также передней ишемической оптиконеуропатии.

Глаукома занимает второе место среди основных причин слепоты у населения земного шара и первое место среди причин необратимой слепоты, связанной с поражением зрительного нерва [WHO, 2022]. При глаукомной оптиконеуропатии остается нерешенной проблема определения допериметрической стадии заболевания с обнаружением утраты ганглионарных клеток сетчатки и их аксонов. Принимая во внимание характерное для глаукомной оптиконеуропатии отсутствие острого начала и неуклонное прогрессирующее течение, когда периметрические потери выявляются при гибели уже значительного количества аксонов ганглионарных клеток сетчатки, обнаружение их ранней утраты становится важной диагностической задачей. С другой стороны, полученные доказательства поражения центральной нервной системы при глаукомной оптиконеуропатии [Garaci F., 2009; Gupta N., 2003] способствуют позиционированию глаукомы как нейродегенеративного заболевания и созданию наиболее эффективных терапевтических модальностей на основе нейропротекторного подхода.

Неартериитная передняя ишемическая оптиконеуропатия является второй по распространенности оптиконеуропатией после глаукомной, связанной с поражением зрительного нерва у пожилых людей, приводящей к необратимой потере зрения [WHO, 2022]. В отличие от глаукомной оптиконеуропатии, передняя ишемическая оптиконеуропатия характеризуется наличием острого периода в дебюте заболевания, когда аксоплазматический ток в ганглионарных клетках сетчатки нарушен вследствие отека диска зрительного нерва, что требует urgentных лечебных мероприятий, ограниченных 2-3-недельным терапевтическим окном [Slater B., 2008]. Важной диагностической задачей является как определение выраженности отека диска зрительного нерва, так и степени ганглионарных потерь у данных пациентов с целью оптимизации терапевтических мероприятий и прогнозирования функционального исхода заболевания.

Тяжелой оптиконеуропатией с гибелью аксонов ганглионарных клеток сетчатки и потерей зрительных функций сопровождается рассеянный склероз, который является самой распространенной причиной неврологической инвалидности нетравматической этиологии среди молодых людей [Kingwell E., 2013]. Мониторинг изменений зрительного нерва и сетчатки у пациентов с рассеянным склерозом имеет большое практическое значение, особенно при клинических формах заболевания, которые не сопровождаются драматическими изменениями неврологического статуса и патоморфологическими изменениями в центральной нервной системе. Использование высокоточных офтальмологических методов визуализации ганглионарных клеток сетчатки перспективно для разработки биомаркеров заболевания и оценки эффективности терапии рассеянного склероза.

Среди исследователей не сложилось четкого представления относительно того, какие из клинических параметров следует использовать для определения ганглионарных потерь у пациентов с различными формами оптиконеуропатий, что определило направление нашего исследования. Для решения этой задачи начали успешно внедряться в клиническую практику методы машинного обучения, наиболее перспективным из которых является нейросетевой анализ. Исследователи отмечают повышение чувствительности и специфичности диагностики дегенеративных оптиконеуропатий при применении искусственных нейронных сетей [Lee S., 2019; Phan S., 2019; Bizios D., 2011; Garcia-Martin E., 2013]. Будучи персонифицированным диагностическим методом, нейросетевой анализ дает возможность работать с индивидуальным значением классификатора в диагностике, мониторинге и выборе способа лечения при оптиконеуропатиях различного генеза.

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

### **Связь работы с крупными научными программами и темами**

Диссертация выполнена по плану научно-исследовательских работ кафедры глазных болезней УО «Белорусский государственный медицинский университет». Является частью темы «Диагностика и лечение оптического аппарата, патологии глазного дна и нарушений гидродинамики глаза» (№ госрегистрации 20160478 от 01.04.2016 г.), срок выполнения – 2016-2020 гг. Кроме того, тема связана с Государственной научно-технической программой «Новые технологии диагностики и лечения» подпрограммой «Трансплантология и регенеративная медицина», в рамках которой проводилась научно-исследовательская работа «На основе иммунорегуляторных свойств мезенхимальных стволовых клеток разработать метод патогенетического лечения больных рассеянным склерозом

с применением аутологичной трансплантации клеточных культур» (№ госрегистрации 20112544 от 12.08.2011 г.), срок выполнения – 2011-2013 гг.

### **Цель и задачи исследования**

**Цель:** повысить эффективность диагностики и лечения пациентов с оптиконеуропатиями различного генеза на основе применения мультимодальных технологий и методов машинного обучения.

### **Задачи исследования:**

1. Определить наиболее значимые показатели дегенеративной оптиконеуропатии у пациентов с рассеянным склерозом по данным оптической когерентной томографии (ОКТ), сканирующей лазерной поляриметрии (СЛП), ОКТ-ангиографии, автоматической статической компьютерной периметрии. Установить структурные и функциональные особенности поражения зрительного нерва и сетчатки у пациентов с рассеянным склерозом.

2. Провести анализ структурных и функциональных изменений сетчатки и зрительного нерва у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. Установить наиболее информативные показатели выявления глаукомной оптиконеуропатии по данным оптической когерентной томографии, сканирующей лазерной поляриметрии, ОКТ-ангиографии, автоматической статической компьютерной периметрии и визометрии.

3. Определить критерии дегенеративных оптиконеуропатий у пациентов с рассеянным склерозом и первичной открытоугольной глаукомой по данным оптической когерентной томографии и сканирующей лазерной поляриметрии. Повысить чувствительность и специфичность диагностики этих заболеваний на основе совместной оценки оптических когерентных и лазерных поляриметрических результатов исследования.

4. Разработать классификационные модели на основе методов машинного обучения для повышения эффективности диагностики оптиконеуропатий у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой, рассеянным склерозом и передней ишемической оптиконеуропатией. Разработать классификационные модели на основе методов машинного обучения для выявления комбинаций наиболее информативных параметров оптиконеуропатий.

5. Усовершенствовать технологии применения нейропротекторной терапии при оптиконеуропатиях различного генеза. Оценить влияние клеточной терапии с использованием аутологичной пересадки мезенхимальных стволовых клеток у пациентов с рецидивно-ремитирующей клинической формой рассеянного склероза на биометрические показатели сетчатки и зрительного нерва.

6. Разработать способ выявления повреждения аксонов ганглионарных клеток сетчатки в острой стадии передней ишемической оптиконеуропатии, основанный на комплексной оценке результатов сканирующей лазерной

поляриметрии и оптической когерентной томографии. Определить возможности структурно-функционального восстановления аксонов ганглионарных клеток сетчатки при передней ишемической оптиконеуропатии, разработать персонафицированный подход к ее лечению.

### **Научная новизна**

Впервые доказано, что из всех показателей поражения ганглионарных клеток сетчатки по результатам оптической когерентной томографии, сканирующей лазерной поляриметрии, автоматической статической компьютерной периметрии и визометрии, которые используются в клинической практике для диагностики дегенеративной оптиконеуропатии у пациентов с рассеянным склерозом, только 2 параметра: периметрический индекс MD и показатель площади экскавации диска зрительного нерва имеют чувствительность больше 70% и могут использоваться как монопараметры.

Определено, что дегенеративная оптиконеуропатия у пациентов с рассеянным склерозом выявляется уже в первые годы заболевания даже без верификации оптического неврита в анамнезе. Впервые установлено значимое увеличение плотности сосудов сетчатки в фовеальной зоне в глазах пациентов с рассеянным склерозом.

Впервые доказано, что из всех показателей поражения ганглионарных клеток сетчатки по результатам оптической когерентной томографии, сканирующей лазерной поляриметрии, автоматической статической компьютерной периметрии и визометрии, которые используются в клинической практике для диагностики глаукомной оптиконеуропатии, только 5 параметров оптической когерентной томографии имеют чувствительность больше 70,0% и могут использоваться как монопараметры: 1) перипапиллярная толщина слоя нервных волокон сетчатки в нижнем отделе (ОКТ нижн.); 2) перипапиллярная толщина слоя нервных волокон сетчатки в темпоральном отделе (ОКТ темп.); 3) средняя перипапиллярная толщина слоя нервных волокон сетчатки по всей окружности (ОКТ средн.); 4) отношение максимального вертикального размера экскавации диска зрительного нерва к максимальному вертикальному размеру диска зрительного нерва (Cup/DiskVert); 5) отношение площади экскавации диска зрительного нерва к площади зрительного нерва (Cup/DiskArea).

Впервые обнаружено значимое увеличение фовеальной и фовеолярной толщины сетчатки во II стадии первичной открытоугольной глаукомы по сравнению с I стадией по данным оптической когерентной томографии.

Впервые определены критерии дегенеративных оптиконеуропатий по данным оптической когерентной томографии и сканирующей лазерной поляриметрии. Дана оценка совместному применению оптических когерентных и лазерных поляриметрических параметров, на основании этого повышена

чувствительность и специфичность диагностики дегенеративных оптиконеуропатий.

Разработана оригинальная нейросетевая модель диагностики дегенеративной оптиконеуропатии у пациентов с рассеянным склерозом. Впервые определены наиболее информативные комбинации показателей поражения ганглионарных клеток сетчатки у пациентов с рассеянным склерозом на основе нейросетевых классификаторов.

Разработана оригинальная нейросетевая модель диагностики глаукомной оптиконеуропатии. Впервые определены наиболее информативные комбинации показателей гибели ганглионарных клеток сетчатки у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой на основе нейросетевого анализа.

Впервые для диагностики передней ишемической оптиконеуропатии созданы 2 оригинальные классификационные модели – на основе методов машинного обучения (нейросетевой анализ и случайные леса), продемонстрировавшие высокую чувствительность (соответственно 99% и 100%).

Впервые предложен метод прогнозирования исхода передней ишемической оптиконеуропатии, основанный на определении варианта соотношения отека диска зрительного нерва и поражения аксонов ганглионарных клеток сетчатки по данным оптической когерентной томографии и сканирующей лазерной поляриметрии.

Впервые разработан персонафицированный подход к лечению пациентов с передней ишемической оптиконеуропатией, основанный на 4 вариантах соотношения отека диска зрительного нерва по данным оптической когерентной томографии и поражения аксонов ганглионарных клеток сетчатки по результатам сканирующей лазерной поляриметрии.

Получены данные, подтверждающие нейропротекторное воздействие клеточной терапии с использованием аутологичной пересадки мезенхимальных стволовых клеток на аксоны ганглионарных клеток сетчатки у пациентов с рассеянным склерозом.

Установлено, что применение цитиколина оказывает нейропротекторное действие на аксоны ганглионарных клеток сетчатки у пациентов с глаукомной, ишемической и невритической оптиконеуропатиями.

Впервые предложено и внедрено в практику персонафицированное назначение нейропротекторных лекарственных средств у пациентов с дегенеративными оптиконеуропатиями на основании результатов нейросетевого анализа.

### **Объект и предмет исследования**

Объектом исследования стали 929 глаз пациентов с оптикоретинальной патологией, 282 здоровых глаза лиц контрольных групп и 43 парных глаза пациентов с передней ишемической оптиконеуропатией (всего 1254 глаза). При этом с первичной открытоугольной глаукомой – 374 глаза, с рассеянным склерозом – 510 глаз, с передней ишемической оптиконеуропатией – 45 глаз, (43 парных). Предмет исследования составили данные оптической когерентной томографии, сканирующей лазерной поляриметрии, ОКТ-ангиографии, автоматической статической компьютерной периметрии, визометрии, результаты фоторегистрации глазного дна. Для создания классификационных моделей на основе методов машинного обучения использовался нейросетевой анализ, случайные леса и деревья решений.

### **Основные положения диссертации, выносимые на защиту**

1. Из всех показателей поражения ганглионарных клеток сетчатки по результатам оптической когерентной томографии, сканирующей лазерной поляриметрии, автоматической статической компьютерной периметрии и визометрии применение только двух параметров – периметрического индекса MD (среднее отклонение светочувствительности сетчатки) и площади экскавации диска зрительного нерва по данным ОКТ – обосновано в диагностике дегенеративной оптиконеуропатии у пациентов с рассеянным склерозом, так они имеют чувствительность выше 70%. Дегенеративная оптиконеуропатия у пациентов с рассеянным склерозом выявляется уже в первые годы заболевания даже без верификации оптического неврита в анамнезе. Потеря ганглионарных клеток сетчатки в большей степени указывает на вариант клинического течения демиелинизирующего процесса, чем его длительность. У пациентов с рассеянным склерозом в условиях гибели ганглионарных клеток сетчатки увеличивается плотность сосудов фовеальной зоны.

2. Из всех показателей поражения ганглионарных клеток сетчатки по результатам оптической когерентной томографии, сканирующей лазерной поляриметрии, автоматической статической компьютерной периметрии и визометрии применение только пяти параметров ОКТ – ОКТ нижн.; ОКТ темп.; ОКТ средн.; Cup/DiskVert; Cup/DiskArea – обосновано в диагностике глаукомной оптиконеуропатии у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой, так они имеют чувствительность выше 70,0%. В развитой стадии первичной открытоугольной глаукомы по сравнению с начальной стадией увеличиваются показатели фовеальной и фовеолярной толщины сетчатки по результатам оптической когерентной томографии наряду с уменьшением

толщины слоя нервных волокон сетчатки и уменьшением полного макулярного объема.

3. Критериями наличия дегенеративной оптиконеуропатии у пациентов с рассеянным склерозом и первичной открытоугольной глаукомой, по данным как оптической когерентной томографии, так и сканирующей лазерной поляриметрии, является любое значение исследуемого показателя, выходящее за пределы 95,0% перцентильного диапазона. Совместное использование данных методов позволяет повысить: выявляемость оптиконеуропатии у пациентов с рассеянным склерозом в 2,1 раза по сравнению только со сканирующей лазерной поляриметрией и в 1,3 раза по сравнению с использованием только оптической когерентной томографии; глаукомной оптиконеуропатии – в 1,7 раза по сравнению только со сканирующей лазерной поляриметрией и в 1,1 раза по сравнению с применением только оптической когерентной томографии.

4. Разработанная на основе нейросетевого анализа классификационная модель повышает чувствительность выявления глаукомной оптиконеуропатии до 89,5,0%, а дегенеративной оптиконеуропатии у пациентов с рассеянным склерозом – до 84,0%. Наиболее информативные нейросетевые классификаторы, созданные на основе комбинаций исследуемых параметров, имеют близкую к патоморфологической чувствительность: 92,0% – у 2 комбинаций: 1) ОКТ средн., ОКТ верхн. (толщина слоя нервных волокон сетчатки в верхнем отделе) и индикатора нервных волокон (показатель СЛП); 2) полного макулярного объема и Cup/DiskArea в выявлении глаукомной оптиконеуропатии; 96,0% – комбинация периметрического индекса MD, объема нейроретинального ободка диска зрительного нерва и максимально скорректированной остроты зрения в определении дегенеративной оптиконеуропатии у пациентов с рассеянным склерозом.

5. Цитиколин оказывает нейропротекторное действие у пациентов с глаукомной, ишемической и невритической оптиконеуропатиями. Аутологичная пересадка мезенхимальных стволовых клеток оказывает нейропротекторное воздействие на аксоны ганглионарных клеток сетчатки у пациентов с рассеянным склерозом, состоящее в увеличении интегрального показателя перипапиллярной толщины слоя нервных волокон сетчатки. Данный эффект максимальный через 6 месяцев и сохраняется в течение 1 года.

6. Исходя из соотношения отека диска зрительного нерва и поражения аксонов ганглионарных клеток сетчатки, все пациенты с передней ишемической оптиконеуропатией классифицируются на 4 группы риска функциональных потерь. Разработан и внедрен в практику новый метод прогнозирования исходов передней ишемической оптиконеуропатии, на основе

которого осуществляется персонифицированное назначение лекарственных средств в зависимости группы риска функциональных потерь.

### **Личный вклад соискателя**

Соискателем самостоятельно выполнен анализ источников литературы и проведен информационно-патентный поиск.

Совместно с научным консультантом были определены цель и задачи исследования, разработаны его этапы и направления. Научным консультантом была оказана поддержка по вопросам, связанным с написанием глав диссертации и выводов.

Все разделы основной части диссертации выполнены на базе Городского офтальмологического консультативно-диагностического центра и 1-го и 2-го микрохирургических отделений УЗ «3-я городская клиническая больница» г. Минска (личный вклад – 95%). Все этапы клинического обследования и лечения выполнены на базе клиничко-диагностических отделений УЗ «3-я городская клиническая больница» г. Минска.

Перспективный раздел клинического исследования выполнен автором самостоятельно: ведение пациентов, регистрация и анализ полученных данных. Автором проведен статистический анализ полученных данных, сформулированы выводы и практические рекомендации. Соискателем осуществлена оценка биометрических показателей сетчатки и зрительного нерва у пациентов с рассеянным склерозом, подвергшихся аутологичной пересадке мезенхимальных стволовых клеток. Работа «На основе иммунорегуляторных свойств мезенхимальных стволовых клеток разработать метод патогенетического лечения больных рассеянным склерозом с применением аутологичной трансплантации клеточных культур» проводилась на базе 9-й городской клинической больницы и отдела иммунологии и биомедицинских технологий научно-исследовательской лаборатории Белорусской медицинской академии последипломного образования (руководитель – д.м.н. М. М. Зафранская). Научное и организационное руководство по объему исследований и анализу результатов лечения пациентов с рассеянным склерозом, подвергшихся аутологичной пересадке мезенхимальных стволовых клеток, осуществлял заведующий кафедрой нервных и нейрохирургических болезней УО «Белорусский государственный медицинский университет» д.м.н., профессор А. С. Федулов.

Разработка классификационных моделей на основе методов машинного обучения для анализа показателей наличия оптиконеуропатий у пациентов с рассеянным склерозом, первичной открытоугольной глаукомой и передней ишемической оптиконеуропатией проводилась совместно с кафедрой интеллектуальных систем факультета радиофизики и компьютерных технологий Белорусского государственного университета.

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась диссертантом самостоятельно с консультационной поддержкой заведующего кафедрой общественного здоровья и здравоохранения УО «Белорусский государственный медицинский университет» доцента Т. П. Павлович.

### **Апробация результатов диссертации и информация об использовании ее результатов**

Результаты исследований и положения диссертации доложены и обсуждены на: юбилейной научно-практической конференции с международным участием, посвященной 90-летию кафедры глазных болезней УО «Белорусский государственный медицинский университет» и актуальным вопросам офтальмологии, 29 марта 2013 г., Минск; республиканской научной конференции с международным участием «Современная реконструктивная хирургия в офтальмологии», 13-14 декабря 2013 г., Минск; городской научно-практической конференции «Актуальные вопросы диагностики и лечения глаукомы», 23 октября, 2014 г., Минск; республиканской конференции с международным участием «Актуальные вопросы офтальмологии», 12-13 декабря 2014 г., Минск; X съезде офтальмологов России, 17-19 июня 2015 г., Москва; научно-практической конференции с международным участием «Инновации в офтальмологии», 11-12 декабря 2015 г., Минск; III ежегодной городской научно-практической конференции «Актуальные вопросы диагностики и лечения глаукомы», 3 ноября 2016 г., Минск; X Республиканской конференции с международным участием «Актуальные вопросы офтальмологии», 9-10 декабря 2016 г., Минск; 3rd Congress of the European Academy of Neurology Amsterdam, The Netherlands, 24 June, 2017; XXXV Congress of ESCRS, Lisbon, 9 oct., 2017; IV ежегодной городской научно-практической конференции «Актуальные вопросы диагностики и лечения глаукомы», 9 ноября 2017 г., Минск; XI республиканской конференции с международным участием «Междисциплинарный подход в офтальмологии», 8-9 декабря 2017 г., Минск; V ежегодной городской научно-практической конференции «Актуальные вопросы диагностики и лечения глаукомы», 1 ноября 2018 г., Минск; научной сессии БГМУ от 24 января 2019 г. (секция «Хирургические болезни № 1); международном форуме по вопросам инвалидности, 18 октября 2019 г., Душанбе; VI ежегодной городской научно-практической конференции «Актуальные вопросы диагностики и лечения глаукомы», 31 октября 2019 г., Минск; IX съезде офтальмологов Республики Беларусь (с международным участием), 13-14 декабря 2019 г., Минск; виртуальной офтальмологической белорусско-украинской конференции «Актуальные вопросы диагностики и лечения глазной патологии», 15 октября 2020 г.; международной научно-практической конференции «Современные

технологии в медицинском образовании», посвященной 100-летию Белорусского государственного медицинского университета, 13 декабря 2021 г., Минск; 2nd Santen glaucoma congress 2022, 11-15 апреля, Киев.

Кроме того, утверждено 12 актов внедрения результатов исследования в клиническую практику. Четыре из них – в УЗ «3-я городская клиническая больница» им. Е. В. Клумова; 2 акта о внедрении в лечебный процесс УЗ «11-я городская клиническая больница» г. Минска; 2 акта о внедрении в лечебный процесс УЗ «10-я городская клиническая больница» г. Минска; 1 акт о внедрении в лечебный процесс УЗ «Витебская областная клиническая больница»; 1 акт о практическом использовании результатов исследования в учебном процессе УО «Белорусский государственный медицинский университет»; 1 акт о практическом использовании результатов исследования в учебном процессе УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»; 1 акт о практическом использовании результатов исследования в учебном процессе УО «Гомельский государственный медицинский университет».

### **Опубликованность результатов**

По результатам выполненных исследований издано: 1 монография (12,99 авторских листа), 29 статей в рецензируемых научных журналах и сборниках, соответствующих пункту 18 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь (13,9 авторских листа), из них в зарубежных научных изданиях – 4 (2,1 авторских листа), 7 статей в научных сборниках и материалах конференций, 17 тезисов докладов (всего 14,4 авторских листа). Получено 2 патента на изобретение, зарегистрирована 1 компьютерная программа. Министерством здравоохранения Республики Беларусь утверждены 3 инструкции по применению, издано 2 учебно-методических пособия (1,9 авторских листа). Таким образом, общее число печатных работ составило 62.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 176 страницах и состоит из оглавления, перечня сокращений и условных обозначений, введения, общей характеристики работы, аналитического обзора литературы (1 глава), описания материала и методов исследования (2 глава), изложения полученных результатов (3-8 главы), заключения, библиографического списка, состоящего из списка использованных источников (172) и списка публикаций соискателя (62). Работа содержит 61 таблицу, 20 рисунков, 1 формулу, 19 приложений.

## ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

### Материал и методы исследований

В соответствии с задачами исследования проведено: несплошное выборочное (первичная открытоугольная глаукома, рассеянный склероз, здоровые лица) и сплошное (передняя ишемическая оптиконеуропатия) ретроспективное и проспективное одномоментное и лонгитюдное обследование 929 глаз с оптикоретинальной патологией, 282 здоровых глаза и 43 парных глаза пациентов с передней ишемической оптиконеуропатией (всего 1254 глаза).

Критериями исключения из исследования были: 1) миопическая или гиперметропическая рефракция средней и высокой степеней; 2) сопутствующая оптикоретинальная патология; 3) недостаточная прозрачность преломляющих сред; 3) не компенсированное внутриглазное давление.

В соответствии с поставленной целью и исходя из решаемых задач были сформированы клинические группы пациентов.

Всего было отобрано 510 глаз пациентов с рецидивно-ремиттирующей формой рассеянного склероза – основная группа (ОРС). Она была стратифицирована на подгруппы, 5 основных и 2 группы сравнения: О<sub>1</sub>РС, О<sub>2</sub>РС, О<sub>3</sub>РС, О<sub>4</sub>РС и О<sub>5</sub>РС Ср<sub>1</sub>РС, Ср<sub>2</sub>РС. В контрольную группу (К<sub>1</sub>РС) вошли 126 глаз здоровых лиц в возрасте 30,1±9,05 лет, соотношение м/ж глаз – 23,9%/76,1%. Всего исследовано 374 глаза пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. Согласно поставленным задачам и сформированным этапам эта основная группа (ОГл) была разделена на подгруппы: О<sub>1</sub>Гл, О<sub>2</sub>Гл, О<sub>3</sub>Гл, О<sub>4</sub>Гл, О<sub>5</sub>Гл, Ср<sub>1</sub>Гл, Ср<sub>2</sub>Гл. Контрольную группу (К<sub>1</sub>Гл) составили 82 глаза здоровых лиц в возрасте 65,0 (58,0-70,0) лет; соотношение м/ж глаз – 34,1%/65,9%. С передней ишемической оптиконеуропатией исследовано 45 глаз (ОИш), 43 парных глаза (О<sub>1</sub>Иш). Согласно поставленным задачам ОИш была разделена на подгруппы О<sub>2</sub>Иш и СрИш. Контрольную группу составили 74 глаза здоровых лиц (КИш) в возрасте 63,0 (57,0-67,0) года, соотношение м/ж глаз – 32,4%/67,6%.

На первом этапе сформирована подгруппа О<sub>1</sub>РС, которая насчитывала 408 глаз пациентов в возрасте 32,6±8,87 лет, соотношение м/ж глаз – 36,3%/63,7% (контрольная группа К<sub>1</sub>РС). На основании полного объема исследований была определена информативность каждого функционального и структурного параметра в выявлении дегенеративной оптиконеуропатии. Дана оценка выраженности оптиконеуропатии в зависимости от продолжительности заболевания и наличия ретробульбарного неврита в анамнезе. Для установления роли сосудистого и дегенеративных факторов в развитии оптиконеуропатий у пациентов с рассеянным склерозом

использовалась ОКТ-ангиография. Обследовано 74 глаза пациентов с рецидивно-ремиттирующей формой рассеянного склероза ( $O_2PC$ ) в возрасте  $32,2 \pm 8,23$  года, соотношение м/ж глаз – 37,8%/62,2%. Данная подгруппа была сформирована на основе  $O_1PC$ . В контрольную подгруппу ( $K_2PC$ ), созданную на основе  $K_1PC$ , вошло 42 глаза здоровых лиц в возрасте  $31,9 \pm 8,85$  лет, соотношение м/ж глаз – 38,1%/61,9%.

На втором этапе создана подгруппа  $O_1Гл$ , в которую вошло 174 глаза пациентов в возрасте 68,0 (60,0-74,0) лет, соотношение м/ж глаз – 43,1%/56,9%, (контрольная группа  $K_1Гл$ ). Определялась диагностическая значимость функциональных и структурных параметров в зависимости от стадии заболевания. Анализ результатов ОКТ-ангиографии проводился в 47 глазах пациентов с первичной открытоугольной глаукомой ( $O_2Гл$ ) в возрастном диапазоне 66,0 (60,0-74,0) лет, из них соотношение м/ж глаз – 42,6%/57,4%. В контрольной группе  $K_2Гл$ , созданной на основе  $K_1Гл$ , обследовано 40 глаз пациентов в возрасте 65,5 (59,0-73,0) лет, с соотношением м/ж глаз – 45,0%/55,0%.

На третьем этапе на основе  $O_1PC$  сформирована подгруппа  $O_3PC$ . Ее составили 260 глаз пациентов с рассеянным склерозом в возрасте  $31,0 \pm 8,24$  года, соотношение м/ж глаз – 36,9%/63,1%, которым была проведена и оптическая когерентная томография, и сканирующая лазерная поляриметрия (контрольная группа  $K_1PC$ ). На этом же этапе на основе  $O_1Гл$  создана подгруппа  $O_3Гл$ , состоящая из 158 глаз пациентов с первичной открытоугольной глаукомой в возрасте 68,0 (60,0-74,0) лет, с соотношением м/ж глаз – 44,9%/55,1% (контрольная группа  $K_1Гл$ ). На данном этапе определялись критерии дегенеративных оптиконеуропатий по результатам как оптической когерентной томографии, так и сканирующей лазерной поляриметрии, и устанавливалось, насколько совместное использование обеих диагностических систем повышает чувствительность выявления оптиконеуропатий у пациентов с рассеянным склерозом и первичной открытоугольной глаукомой.

На четвертом этапе для разработки классификационных моделей на основе методов машинного обучения использовались подгруппы  $O_1PC$  с контрольной группой  $K_1PC$  и  $O_1Гл$  с контрольной группой  $K_1Гл$ .

На пятом этапе для оценки эффективности нейропротекторного действия цитиколина проанализированы результаты его применения в глазах с глаукомной, ишемической и невритической оптиконеуропатиями (всего 146 глаз основных групп и 151 глаз групп сравнения). Они были стратифицированы на следующие подгруппы:  $O_4Гл$ ,  $O_4PC$ ,  $O_2Иш$ , получавшие цитиколин внутривенно с соответствующими группами сравнения  $Ср_1Гл$ ,  $Ср_1PC$ ,  $Ср_1Иш$ ; а также подгруппу  $O_5Гл$ , в которой оценивался нейропротекторный

эффект таблетированной формы цитиколина с соответствующей ей группой сравнения Ср<sub>2</sub>Гл. В подгруппу О<sub>4</sub>Гл включено 39 глаз пациентов с глаукомной оптиконеуропатией в возрасте 66,0 (60,5-73,0) лет, с соотношением м/ж глаз – 53,8%/46,1%. Соответствующая ей группа сравнения Ср<sub>1</sub>Гл состояла из 41 глаза пациентов с глаукомной оптиконеуропатией в возрасте 65,0 (58,5-70,5) лет, с соотношением м/ж глаз – 58,5%/41,5%. Подгруппу О<sub>4</sub>РС составили 25 глаз пациентов с рассеянным склерозом и невритической оптиконеуропатией в возрасте 29,5 (22,5-34,0) лет, из них м/ж глаз – 36,0%/64,0%. Подгруппу сравнения для нее составила Ср<sub>1</sub>РС из 27 глаз 27 лиц с невритической оптиконеуропатией в возрасте 31,0 (24,5-34,5) года, м/ж глаз – 38,1%/61,9%. Подгруппа О<sub>2</sub>Иш включала 24 глаза пациентов в возрасте 59,5 (55,5-68,0) лет и соотношением м/ж глаз – 41,7%/58,3%. Подгруппа сравнения СрИш состояла из 21 глаза пациентов с ишемической оптиконеуропатией в возрасте 61,0 (56,5-69,5) года, м/ж глаз – 38,1%/61,9%. Подгруппа О<sub>5</sub>Гл насчитывала 58 глаз пациентов с первичной открытоугольной глаукомой в возрасте 67,0 (59,0-73,0) лет, с соотношением м/ж глаз – 44,8%/55,2%. Подгруппу сравнения для нее составила Ср<sub>2</sub>Гл из 62 глаз пациентов с первичной открытоугольной глаукомой в возрасте 66,5 (57,0-71,0) лет, м/ж глаз – 45,2%/54,8%.

Важно отметить, что в подгруппы О<sub>4</sub>РС и Ср<sub>1</sub>РС (всего 52 глаза) с невритической оптиконеуропатией, а также О<sub>2</sub>Иш и СрИш (всего 45 глаз) и ишемической оптиконеуропатией были включены все глаза соответственно с ретробульбарным невритом и передней ишемической оптиконеуропатией, которые обследовались и лечились в консультативном центре 3-й городской клинической больницы за весь период наблюдения (15 лет).

Кроме того на пятом этапе анализировались результаты лечения пациентов с рассеянным склерозом, которым была выполнена аутологичная пересадка мезенхимальных стволовых клеток. Они были выделены в подгруппу О<sub>5</sub>РС из 50 глаз пациентов в возрасте 32,0 (25,0-35,0) лет; соотношением м/ж глаз – 40,0%/60,0%. Подгруппа сравнения (Ср<sub>2</sub>РС) была сформирована из подгруппы О<sub>1</sub>РС, насчитывала 68 глаз пациентов в возрасте 33,0 (25,0-39,0) лет, с соотношением м/ж глаз – 26,5%/73,5%. Толщина слоя нервных волокон сетчатки оценивалась до аутологичной пересадки мезенхимальных стволовых клеток, затем через 6, 12 и 24 месяца. Три пациента основной подгруппы (6 глаз) и 3 пациента подгруппы сравнения (6 глаз) наблюдались 6 месяцев, затем выбыли из исследования. Таким образом, через 12 месяцев в О<sub>5</sub>РС осталось 44 глаза (в Ср<sub>2</sub>РС – 62 глаза). Еще 7 пациентов (14 глаз) выбыло из исследования в течение 1,5 года из основной подгруппы и такое же количество – из подгруппы сравнения. Таким образом, через 24 месяца О<sub>5</sub>РС состояла из 30 глаз, Ср<sub>2</sub>РС – из 48 глаз.

Итак, подгруппы O<sub>2</sub>PC, O<sub>3</sub>PC и Cp<sub>2</sub>PC созданы на основе O<sub>1</sub>PC (408 глаз). Вместе с подгруппой O<sub>4</sub>PC (25 глаз), Cp<sub>1</sub>PC (27 глаз) и O<sub>5</sub>PC (50 глаз) общее количество глаз пациентов с рассеянным склерозом, вошедших в исследование, составило 510 (ОРС). Подгруппы O<sub>2</sub>Гл и O<sub>3</sub>Гл созданы на основе O<sub>1</sub>Гл (174 глаза). Вместе с подгруппой O<sub>4</sub>Гл (39 глаз), Cp<sub>1</sub>Гл (41 глаз), O<sub>5</sub>Гл (58 глаз) и Cp<sub>2</sub>Гл (62 глаза) общее количество глаз пациентов с первичной открытоугольной глаукомой, вошедших в исследование, составило 374 (ОГл).

На шестом этапе определялось повреждение ганглионарных клеток сетчатки в острой стадии передней ишемической оптиконеуропатии, изучались особенности ишемического поражения зрительного нерва при данном заболевании. С этой целью проведено исследование 45 глаз пациентов с передней ишемической оптиконеуропатией (ОИш) в возрасте 61,0 (57,0-69,0) года, соотношением м/ж глаз – 45,5%/54,5%, с параллельным изучением 43 парных глаз данных пациентов (О<sub>1</sub>Иш) и контрольной группой КИш.

Таким образом, подгруппы O<sub>2</sub>Иш и CpИш сформированы на основе ОИш и включали все глаза с передней ишемической оптиконеуропатией, которые обследовались и лечились в консультативном центре 3-й городской клинической больницы за период наблюдения (15 лет).

Все сравниваемые между собой группы не имели статистически значимых гендерных и возрастных различий ( $p > 0,05$ ).

Автоматизированная компьютерная периметрия проводилась на анализаторе полей зрения Humphrey Field Analyzer, Model 745 (Carl Zeiss Meditec). Для количественной оценки периметрических потерь использовались периметрические индексы: MD (mean deviation (dB)), характеризующий среднее отклонение светочувствительности сетчатки и PSD (pattern standard deviation, (dB)), характеризующий стандартное отклонение светочувствительности сетчатки. Визометрия – по стандартной методике и ETDRS. Определяли максимально скорректированную остроту зрения (МКОЗ).

Сканирующая лазерная поляриметрия выполнялась на приборе фирмы Carl Zeiss Meditec с версией GDxVCC (Variable Corneal Compensation), использующей переменную компенсацию двойного лучепреломления переднего отрезка глазного яблока (GDx). Количественной оценке с последующим статистическим анализом подвергались следующие результаты измерения: средняя толщина слоя нервных волокон сетчатки в верхнем (СЛП верхн.) и нижнем (СЛП нижн.) секторах соответственно в пределах верхней и нижней 120° зоны исследуемой окружности; общее среднее значение толщины слоя нервных волокон сетчатки вдоль всей исследуемой окружности (СЛП средн.); индикатор нервных волокон (ИНВ).

Для проведения оптической когерентной томографии использовалась система Stratus OCT 3000 (Carl Zeiss Meditec) с источником света длиной волны

820 nm. В анализ были включены средние значения толщины слоя нервных волокон сетчатки в каждом квадранте: верхнем, нижнем, темпоральном, назальном (ОКТ верхн., ОКТ нижн., ОКТ темп., ОКТ наз.) и по всей окружности сканирования (ОКТ средн.) протокола Fast RNFL Thickness. Также оценивались ключевые параметры состояния диска зрительного нерва: площадь диска (Disk Area), площадь нейроретинального ободка (Rim Area), площадь экскавации (Cup Area), объем нейроретинального ободка (Rim Volume), объем экскавации (Cup Volume), соотношение площадей экскавации и диска (Cup/Disk Area Ratio), соотношение самой длинной вертикальной линии через экскавацию к самой длинной вертикальной линии через диск зрительного нерва (Cup/DiskVert), соотношение самой длинной горизонтальной линии через экскавацию к самой длинной горизонтальной линии через диск зрительного нерва (Cup/DiskHoriz).

Анализировались параметры толщины сетчатки, включающие минимальную ее толщину в фовеоле (Foveal minimum, фовеола) и среднее значение толщины сетчатки в фовеальной зоне (Fovea, фовеа), а также полный макулярный объем протокола Fast Macula. Кроме того, у пациентов с передней ишемической оптиконеуропатией рассчитывался интегральный показатель  $k$ , отражающий как степень выраженности отека диска зрительного нерва, так и меру истончения аксонов ганглионарных клеток сетчатки:  $k = \text{толщина слоя нервных волокон сетчатки (оптическая когерентная томография), мкм} / \text{толщина слоя нервных волокон сетчатки (сканирующая лазерная поляриметрия), мкм}$ . Оптическая когерентная томография-ангиография проводилась на приборе ОКТ-ангиографии RTVue-100 «Optovue», протоколы GCC Report, AngioVue Retina. Для измерения толщины хориоидеи в центральной зоне использовался протокол «Cross Line» (перекрестный скан).

Нейросетевой классификатор разработан на языке Python в виде исполняемого сценария. Для реализации и обучения нейронной сети использовались следующие библиотеки: «scikit-learn» – библиотека с набором реализаций различных методов машинного обучения, а также оценки разработанных моделей; «pandas» – библиотека для работы с данными в табличном виде; «numpy» – библиотека поддержки матричной алгебры; Дополнительно для практического использования разработанного классификатора реализован графический интерфейс на базе TKinter – стандартного модуля Python для создания оконных приложений.

В основных группах О<sub>4</sub>Гл, О<sub>4</sub>РС, О<sub>2</sub>Иш Цераксон вводился внутривенно по 1000 мг 1 раз в день в течение 10 дней. Пациенты основной группы О<sub>5</sub>Гл получали Строчит перорально в дозировке 500 мг в сутки в течение трех месяцев, в группе сравнения Ср<sub>3</sub>Гл – только гипотензивную терапию. Базисная терапия у пациентов групп сравнения Ср<sub>1</sub>Гл, Ср<sub>1</sub>РС, СрИш состояла из курсов

внутривенного введения актовегина (10,0 мл) или диавитола (250 мг), эмоксипина (3-5 мг/кг массы тела) в комбинации с его локальным парабульбарным применением (1 мл 1% раствора) – по 10 инъекций каждого.

Для сравнения эффективности диагностических методов оптической когерентной томографии и сканирующей лазерной поляриметрии использовали статистические диагностические тесты с представлением показателей: чувствительности, специфичности, прогностической ценности положительного результата теста, прогностической ценности отрицательного результата теста, отношение правдоподобия. Оценка достоверности различий показателей оптической когерентной томографии и GDx в каждой подгруппе проводилась с применением критерия Вилкоксона, критерия Стьюдента для связанных групп. Для сравнения нескольких независимых групп использовали критерий Краскела–Уоллиса. Определение чувствительности и специфичности функциональных и структурных параметров поражения ганглионарных клеток сетчатки у пациентов с рассеянным склерозом и первичной открытоугольной глаукомой, а также пороговое значение каждого параметра определяли с помощью ROC-анализа. При анализе исследуемых функциональных показателей основной группы и группы сравнения использовали критерий  $\chi^2$  и Фишера, Манна–Уитни, Колмогорова–Смирнова.

### **Результаты собственных исследований и их обсуждение**

Для установления структурных и функциональных особенностей поражения сетчатки и зрительного нерва у пациентов с рассеянным склерозом и определения наиболее информативных показателей дегенеративной оптиконеуропатии по данным оптической когерентной томографии, сканирующей лазерной поляриметрии, автоматической статической компьютерной периметрии и визометрии создана основная подгруппа O<sub>1</sub>PC (408 глаз) и контрольная группа K<sub>1</sub>PC (126 глаз). На основе O<sub>1</sub>PC сформированы 4 подгруппы глаз пациентов в зависимости от наличия ретробульбарного неврита в анамнезе и длительности заболевания: 1) без ретробульбарного неврита в анамнезе и длительностью заболевания < 5 лет (n=141); 2) с ретробульбарным невритом в анамнезе и продолжительностью заболевания < 5 лет (n=39); 3) с длительностью заболевания 5 лет и > без ретробульбарного неврита в анамнезе (n=157); 4) с продолжительностью заболевания 5 лет и > и ретробульбарным невритом в анамнезе (n=71). В 1-й подгруппе пациентов с рассеянным склерозом выявлено статистически значимое изменение основных исследуемых параметров по сравнению со здоровыми лицами, включая 2 интегральных показателя аксональной целостности сетчатки: ОКТ средн. и СЛП средн. Все показатели поражения

ганглионарных клеток сетчатки оказались более выражены в подгруппах с ретробульбарным невритом, чем в подгруппах без перенесенного ретробульбарного неврита ( $p < 0,05$ – $p < 0,001$ ). При определении чувствительности и специфичности функциональных и структурных параметров поражения зрительного тракта у пациентов с рассеянным склерозом с помощью ROC-анализа определено, что всего два параметра – функциональный показатель MD и структурный показатель Cup Area у пациентов с рассеянным склерозом – имели чувствительность более 70%, соответственно 79,2% (пороговое значение -1,57) и 78,5% (пороговое значение 0,368 мм<sup>2</sup>). При проведении ОКТ-ангиографии (протокол AngioVue Retina) пациентам О<sub>2</sub>РС подгруппы (74 глаза) и контрольной (К<sub>2</sub>РС) подгруппы (42 глаза) обнаружено, что наряду с уменьшением толщины сетчатки во всех исследуемых отделах, кроме фовеального, и уменьшения плотности парафовеальных ретинальных сосудов, был значимо увеличен показатель плотности ретинальных сосудов в фовеальной зоне. Подтверждено, что дегенерация ганглионарных клеток сетчатки у пациентов с рассеянным склерозом выявляется в первые годы заболевания даже при отсутствии оптического неврита в анамнезе, а перенесенный ретробульбарный неврит в большей степени оказывает влияние на потерю ганглионарных клеток сетчатки, чем длительность заболевания.

Для анализа структурных и функциональных показателей изменений сетчатки и зрительного нерва у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой сформированы подгруппы О<sub>1</sub>Гл (174 глаза) и К<sub>1</sub>Гл (82 глаза). Распределение глаз по стадиям первичной открытоугольной глаукомы было следующим: с I стадией первичной открытоугольной глаукомы (начальной) – 11,5% (20 глаз), со II стадией заболевания (развитой) – 55,7% (97 глаз) и с III стадией (далекозашедшей) – 32,8% (57 глаз). Наблюдалась выраженная аксональная дегенерация у пациентов с III стадией первичной открытоугольной глаукомы по сравнению с контрольной группой по данным оптической когерентной томографии и сканирующей лазерной поляриметрии ( $p < 0,001$ ). Значимое истончение перипапиллярного слоя нервных волокон сетчатки по сравнению с контрольной группой отмечалось у пациентов с развитой стадией заболевания ( $p < 0,001$ ). При этом истончение слоя нервных волокон сетчатки у пациентов с III стадией заболевания по сравнению со II также оказалось статистически значимым по всем основным исследуемым показателям ( $p < 0,05$ ). Результаты анализа макулярных параметров толщины сетчатки у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой и контрольной группой оказались отличными от предполагаемых. Полный макулярный объем, отражающий как аксональную, так и нейрональную целостность сетчатки в макулярной зоне, имел статистически значимое уменьшение у пациентов III стадии по сравнению

с I ( $p < 0,01$ ) и со II стадиями ( $p < 0,001$ ), а также с контрольной группой ( $p < 0,001$ ), у пациентов со II стадией заболевания – по сравнению с контрольной группой. Показатели средней и минимальной фовеальной толщины в начальной стадии первичной открытоугольной глаукомы по сравнению с контрольной группой имели тенденцию к уменьшению, однако вместо ожидаемого дальнейшего истончения, подобно другим параметрам во II и III стадиях, оба этих показателя увеличились как по сравнению с I, так и по сравнению с контрольной группой. Наиболее выраженное фовеальное и фовеолярное утолщение наблюдалось в развитой стадии процесса и оказалось статистически значимым по обоим этим показателям в сравнении с начальной стадией (соответственно  $p < 0,01$  и  $p < 0,05$ ).

Чувствительность и специфичность каждого исследуемого параметра в определении глаукомной оптиконеуропатии, а также его пороговое значение определяли с помощью ROC-анализа. Структурные показатели продемонстрировали более высокую чувствительность в выявлении глаукомной оптиконеуропатии по сравнению с функциональными. При этом самая высокая чувствительность в выявлении глаукомной оптиконеуропатии определена у показателей ОКТ нижн. (75,9%) и ОКТ темп. (71,2%), пороговые значения соответственно 109 и 59 мкм, а также ОКТ средн. (70,0%), пороговое значение 78,55 мкм. Из морфометрических показателей головки зрительного нерва наибольшая чувствительность – 74,9% – определена у параметра Cup/DiskVert с пороговым значением 0,627 и у параметра Cup/DiskArea (72,5%), пороговое значение 0,442. Все остальные показатели наличия глаукомной оптиконеуропатии имели чувствительность менее 70%.

Для определения критериев дегенеративных оптиконеуропатий у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой и рассеянным склерозом по данным оптической когерентной томографии и сканирующей лазерной поляриметрии анализировали полученные показатели в глазах пациентов подгрупп О<sub>3</sub>Гл и О<sub>3</sub>РС и сравнивали их с контрольными группами, соответственно К<sub>1</sub>Гл и К<sub>1</sub>РС. Для этого прежде всего исследовали перцентильные категории в контрольной группе глаз здоровых лиц по данным сканирующей лазерной поляриметрии и оптической когерентной томографии. Чтобы выяснить, относятся ли к начальной оптиконеуропатии случаи, когда один из показателей был в пограничном перцентильном диапазоне (для сканирующей лазерной поляриметрии – в синем, для оптической когерентной томографии – в желтом), сравнили параметры наличия оптиконеуропатий в данных глазах и в глазах без перцентильного отклонения от нормы у пациентов с рассеянным склерозом и первичной открытоугольной глаукомой. Показателем наличия оптиконеуропатии считали основные параметры СЛП средн. и ОКТ средн., которые получены методом расчета среднего

арифметического значения по всей окружности вокруг диска зрительного нерва, а также включают верхнюю и нижнюю толщину слоя нервных волокон сетчатки и зависимы от этих показателей. Установлено, что попадание хотя бы одного из данных показателей сканирующей лазерной поляриметрии (СЛП средн., СЛП верхн., СЛП нижн.) или оптической когерентной томографии (ОКТ средн., ОКТ верхн., ОКТ нижн., ОКТ темп., ОКТ наз.) в пограничный диапазон сопровождалось значимым отличием параметров наличия оптикнейропатий от глаз, в которых все показатели находились в нормальных диапазонах ( $p < 0,001$ – $p < 0,05$ ).

Таким образом, у пациентов с рассеянным склерозом и первичной открытоугольной глаукомой любое процентильное значение исследуемого показателя как по данным сканирующей лазерной поляриметрии, так и по данным оптической когерентной томографии, выходящее за пределы 95% перцентильного диапазона возрастной нормы, свидетельствует о наличии оптикнейропатии.

Исходя из данных критериев, оптикнейропатия у пациентов с рассеянным склерозом была определена в 80,8% случаев (210 глаз). В 30,4% случаев (79 глаз) оптикнейропатию выявили оба метода. В 3,8% случаев (10 глаз) истончение слоя нервных волокон сетчатки определила СЛП при отсутствии отклонений от нормативной базы данных результатов ОКТ, в 15,4% случаев (40 глаз) – только ОКТ при отсутствии изменений толщины слоя нервных волокон сетчатки по данным СЛП. У пациентов с первичной открытоугольной глаукомой оптикнейропатия была определена в 76,6% случаев (121 глаз). В 53,8% случаев (85 глаз) оптикнейропатию выявили оба метода. В 4,4% случаев (6 глаз) истончение слоя нервных волокон сетчатки зафиксировала СЛП при отсутствии отклонений от нормативной базы данных результатов оптической когерентной томографии, в 19,0% случаев (30 глаз) – только оптическая когерентная томография при отсутствии изменений толщины слоя нервных волокон сетчатки по данным СЛП. Таким образом, у пациентов с рассеянным склерозом отношение правдоподобия при сравнении результатов совместного использования обоих методов (СЛП и ОКТ) и только одной СЛП составило 2,11, у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой – 1,65 (чувствительность 72%, специфичность 66,0%). При сравнении результатов совместного использования обоих методов и только одной оптической когерентной томографии отношение правдоподобия у пациентов с рассеянным склерозом составило 1,31 (у пациентов с глаукомой – 1,09), чувствительность – 72,0%, специфичность – 45,0%, у пациентов с глаукомой – соответственно 80,0%, 26,0%. Это свидетельствует о повышении эффективности диагностики оптикнейропатий при совместном использовании обоих методов по сравнению только с одним из них.

Для повышения чувствительности диагностики глаукомной оптиконеуропатии и дегенеративной оптиконеуропатии у пациентов с рассеянным склерозом создана искусственная нейронная сеть прямого распространения с 4 скрытыми слоями размерности 30, 30, 10 и 10 нейронов соответственно. В качестве метода обучения использовался адаптивный градиентный спуск с моментами, при этом исходный набор данных (174 положительных экземпляра и 82 отрицательных, соответствующих пациентам с первичной открытоугольной глаукомой и здоровым лицам (О<sub>1</sub>Гл и К<sub>1</sub>Гл), а также 408 положительных экземпляров и 126 отрицательных, соответствующих пациентам с рассеянным склерозом и здоровым субъектам (О<sub>1</sub>РС и К<sub>1</sub>РС), разбивался на обучающую и кросс-валидационную выборку случайным образом с соотношением 7:3 соответственно; обучение проводилось отдельно для 15 различных случайных разбиений. Разработанный нейросетевой классификатор диагностики оптиконеуропатии у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой имел следующие характеристики: чувствительность – 89,5%, специфичность – 85,7%, F1-мера – 87,6%, площадь под ROC-кривой (AUC) – 0,82. Классификатор для диагностики оптиконеуропатии у пациентов с рассеянным склерозом продемонстрировал чувствительность 84,0%, специфичность 59,5%, F1-меру 0,75%, площадь под ROC-кривой (AUC) 0,81. Это свидетельствует о более корректных результатах нейросетевой классификационной модели с точки зрения ROC-анализа по сравнению с однофакторной логистической регрессией по любому из параметров.

Для определения вклада каждого отдельного параметра в итоговую работу полученного классификатора для диагностики дегенеративных оптиконеуропатий дополнительно были обучены нейросетевые модели, в которых из исходных признаков использовались только 2 или 3 во всех возможных комбинациях, что в общей сложности составило 2024 классификатора. Анализировали чувствительность, специфичность и F1-меру таких классификаторов для определения наиболее статистически значимых комбинаций исходных признаков.

В таблице 1 приведены значения чувствительности, специфичности, F1-меры и площади под ROC-кривой для девяти наиболее чувствительных комбинаций исходных признаков в диагностике глаукомной оптиконеуропатии в соответствии с их F1-мерой, на которых были обучены соответствующие классификаторы.

Таблица 1. – Чувствительность и специфичность девяти наиболее информативных комбинаций исследуемых показателей в диагностике глаукомной оптиконеуропатии, полученных в результате нейросетевого анализа

Параметры	Чувствительность	Специфичность	F1	AUC
ОКТ средн. Disk Area Rim Area	89,0%	94,0%	92,0%	0,85
СЛП верхн. ОКТ средн. Disk Area	87,0%	94,0%	91,0%	0,84
ОКТ средн. Rim Area Cup Area	87,0%	94,0%	91,0%	0,84
Полный макулярный объем Cup Area Cup/DiskArea	86,0%	96,0%	91,0%	0,83
Полный макулярный объем Cup Volume	89,0%	91,0%	90,0%	0,82
ОКТ средн. ОКТ наз. Disk Area	89,0%	91,0%	90,0%	0,81
ИНВ ОКТ средн. ОКТ верхн.	92,0%	87,0%	89,0%	0,85
Полный макулярный объем Cup/DiskArea	92,0%	85,0%	89,0%	0,84
Rim Area Cup Area	88,0%	91,0%	89,0%	0,8

Таким образом, самая высокая чувствительность (92,0%) в диагностике глаукомной оптиконеуропатии определена у 2 классификаторов. Один из них включал 2 показателя оптической когерентной томографии: ОКТ средн. и ОКТ верхн., а также параметр сканирующей лазерной поляриметрии – ИНВ; второй – показатели оптической когерентной томографии: полный макулярный объем и Cup/DiskArea.

В таблице 2 приведены значения чувствительности, специфичности, F1-меры и площади под ROC-кривой для девяти наиболее чувствительных комбинаций исходных признаков в диагностике оптиконеуропатий у пациентов с рассеянным склерозом в соответствии с их F1-мерой, на которых были обучены соответствующие классификаторы.

Таблица 2. – Чувствительность и специфичность девяти наиболее информативных комбинаций исследуемых показателей в диагностике оптиконеуропатий у пациентов с рассеянным склерозом, полученных в результате нейросетевого анализа

Параметры	Чувствительность	Специфичность	F1	AUC
MD ИНВ	87,0%	76%	81,0%	0,86
MD СЛП средн. Rim volume	86,0%	73%	79,0%	0,85
MD МКОЗ Rim volume	96,0%	65%	78,0%	0,82
MD СЛП верхн.	81,0%	74%	77,0%	0,84
MD СЛП средн. Rim Area	76,0%	76%	76,0%	0,84
MD ИНВ Disk Area	86,0%	67%	75,0%	0,82
PSD СЛП средн.	85,0%	66%	74,0%	0,81
MD СЛП средн. Disk Area	73,0%	76%	74,0%	0,83
MD СЛП верхн. Rim volume	85,0%	67%	74,0%	0,81

Полученные результаты свидетельствуют о том, что 8 из 9 классификаторов опираются на показатель MD. Определен классификатор с наиболее чувствительной (96,0%) комбинацией параметров: 2 функциональных показателя – индекс MD, МКОЗ, а также Rim Volume.

Высокую чувствительность в диагностике оптиконеуропатий (86,0%) имели 2 классификатора: 1) с комбинацией индекса MD, показателя СЛП средн. и объема нейроретинального ободка (Rim Volume); 2) с комбинацией индекса MD, ИНВ (показатель сканирующей лазерной поляриметрии) и Disk Area.

Для определения эффективности нейропротекторного действия цитиколина при внутривенном способе введения у пациентов с глаукомной, ишемической и невритической оптиконеуропатиями (О<sub>4</sub>Гл, О<sub>2</sub>Иш и О<sub>4</sub>РС),

сравнивали результаты визометрии, периметрии и субъективной оценки качества зрения с пациентами С<sub>р1</sub>Гл, С<sub>рИш</sub> и С<sub>р1</sub>РС подгрупп, получавших базисную терапию (актовегин/диавитол, эмоксипин). Определено значимое увеличение процента глаз с улучшением показателей MD и субъективной оценки качества зрения в основной группе у пациентов со всеми видами оптиконеуропатий по сравнению с лицами группы сравнения. Статистически значимых отличий показатель процента глаз с улучшением максимально скорректированной остроты зрения и периметрического индекса PSD достиг при невритическом и глаукомном процессах ( $p < 0,05$ ). При анализе ретинопротекторного действия таблетированной формы цитиколина (О<sub>5</sub>Гл) у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой оценивали результаты визометрии, периметрии, субъективной оценки качества зрения и показатели ОКТ средн., полного макулярного объема и Cup/Disk Area через 3 месяца (группа сравнения С<sub>р2</sub>Гл). Полученные данные свидетельствуют о том, что прием цитиколина в течение 3 месяцев у пациентов с глаукомной оптиконеуропатией приводил к статистически значимому увеличению процента глаз, в которых функциональные показатели (МКОЗ, MD, PSD), а также субъективной оценки качества зрения улучшились. В отношении показателей ОКТ средн., полного макулярного объема и Cup/Disk Area определена следующая закономерность: значимым оказалось увеличение процента глаз с ухудшением данных показателей в подгруппах сравнения в сопоставлении с основными ( $p < 0,05$ ).

При оценке нейропротекторного и ремиелинизирующего воздействия аутологичной пересадки мезенхимальных стволовых клеток на ганглионарные клетки сетчатки использовали показатель толщины слоя нервных волокон сетчатки – ОКТ средн. подгруппы О<sub>5</sub>РС и С<sub>р2</sub>РС. Через 6 месяцев количество глаз, в которых показатель ОКТ средн. увеличился по сравнению с таковым до аутологичной пересадки мезенхимальных стволовых клеток, было достоверно больше в основной группе по сравнению с группой сравнения (таблица 3).

Таблица 3. – Результаты изменения толщины слоя нервных волокон сетчатки после аутологичной пересадки мезенхимальных стволовых клеток через 6 месяцев, %, (абс.)

Средняя толщина слоя нервных волокон сетчатки	Группы		Статистическая значимость различий
	основная (n=50)	сравнения (n=68)	
С утолщением слоя нервных волокон сетчатки	52,0 (26)	10,3 (7)	$\chi^2=24,9$ , $p < 0,001$
Из них:			
10 $\mu$ и более	8,0 (4)	0,0 (0)	F=0,0, $p=0,030$
менее 10 $\mu$	44,0 (22)	10,3 (7)	$\chi^2=17,7$ , $p < 0,001$
Без изменений	8,0 (4)	13,2 (9)	F=0,0, $p=0,553$
С истончением	40,0 (20)	76,5 (52)	$\chi^2=16,1$ , $p < 0,001$

Через год после аутологичной пересадки мезенхимальных стволовых клеток сохранялись значимые различия основной и контрольных групп по количеству глаз, толщина слоя нервных волокон сетчатки в которых увеличилась по сравнению с исходной (их количество преобладало в основной) (табл. 4).

Таблица 4. – Результаты изменения толщины слоя нервных волокон сетчатки в исследуемых группах после аутологичной пересадки мезенхимальных стволовых клеток через 1 год, % (абс.)

Средняя толщина слоя нервных волокон сетчатки	Группы, % (абс.)		Статистическая значимость различий
	основная (n=44)	сравнения (n=62)	
С утолщением слоя нервных волокон сетчатки	38,6 (17)	6,5 (4)	F=0,2, p<0,001
Из них:			
10 м и более	11,4 (5)	0,0 (0)	F=0,1, p=0,011
менее 10 м	27,3 (12)	6,5 (4)	F=0,1, p=0,005
Без изменений	4,5 (2)	8,1 (5)	F=0,0, p=0,697
С истончением	56,8 (25)	85,5 (53)	$\chi^2=10,9$ , p=0,001

Через 2 года после аутологичной пересадки мезенхимальных стволовых клеток наблюдали нивелирование различий между основной группой и группой сравнения по количеству глаз с истончением и утолщением слоя нервных волокон сетчатки. Данные представлены в таблице 5.

Таблица 5. – Результаты изменения толщины слоя нервных волокон сетчатки в исследуемых группах после аутологичной пересадки мезенхимальных стволовых клеток через 2 года (% , абс.)

Средняя толщина слоя нервных волокон сетчатки	Группы, % (абс.)		Статистическая значимость различий
	основная (n=30)	сравнения (n=48)	
С утолщением слоя нервных волокон сетчатки	16,7 (5)	6,3 (3)	F=0,0, p=0,248
Из них:			
10 м и более	6,7 (2)	0,0 (0)	F=0,0, p=0,145
менее 10 м	10,0 (3)	6,3 (3)	F=0,0, p=0,671
Без изменений	3,3 (1)	4,2 (2)	F=0,0, p=1,000
С истончением	80,0 (24)	89,6 (43)	$\chi^2=1,4$ , p=0,237

Для оценки структурных и функциональных показателей глаз пациентов с передней ишемической оптиконеуропатией изучали 45 глаз группы ОИш, 43 парных глаза (О<sub>1</sub>Иш) и 74 глаза контрольной группы (КИш). Анализировали максимально корригированную остроту зрения, периметрические индексы MD и PSD, показатели оптической когерентной томографии, сканирующей

лазерной поляриметрии, а также рассчитывали коэффициент  $k$  – интегральный показатель как степени выраженности отека диска зрительного нерва, так и степени истончения аксонов ганглионарных клеток сетчатки: соотношение толщины слоя нервных волокон сетчатки по данным оптической когерентной томографии (мкм) к толщине слоя нервных волокон сетчатки по данным сканирующей лазерной поляриметрии (мкм).

Рассчитанная Cut-off (точка раздела), равная 2,15 коэффициента  $k$  и выше, позволяет диагностировать 91,1% передней ишемической оптиконеуропатии и 94,6% нормы ( $AUC=0,95\pm 0,055$ ,  $p<0,001$ ). Таким образом, при получении значения коэффициента  $k=2,15$  и выше, с 91,1% вероятностью можно утверждать, что это передняя ишемическая оптиконеуропатия, если полученное значение показателя  $k$  меньше 2,15, то вероятность того, что данный случай является нормой, составляет 94,6%.

Рассчитанная Cut-off (точка раздела), равная 3,67 коэффициента  $k$  и выше, позволяет диагностировать 87,5% глаз с ранней гибелью ганглионарных клеток сетчатки у пациентов с передней ишемической оптиконеуропатией и 81,0% глаз с сохранными ганглионарными клетками сетчатки при отеке зрительного нерва ( $AUC=0,85\pm 0,087$ ,  $p<0,001$ ). Исходя из полученных данных, было выделено 4 варианта отношения отека диска зрительного нерва и поражения аксонов ганглионарных клеток сетчатки:

1) при значении  $k\geq 3,67$  и наличии снижения двойного лучепреломления слоя нервных волокон сетчатки по данным сканирующей лазерной поляриметрии ( $p<5\%$ ), определяли **очень высокую** степень стартовой гибели аксонов ганглионарных клеток сетчатки и выраженности отека, свидетельствующего об активности процесса с последующим неизбежным ухудшением зрительных функций и необходимостью назначения как максимальных доз лекарственных средств, купирующих отек, так и максимальных доз нейропротекторных препаратов. Вывод о неизбежном ухудшении зрительных функций вытекает из того факта, что продолжительность терапевтического окна при передней ишемической оптиконеуропатии составляет 2 недели, а продолжительность острого периода, соответствующего наличию отека, – 1 месяц. Таким образом, остановить или уменьшить неизбежное ухудшение зрительных функций возможно при условии как быстрого купирования отека, так и активной нейропротекторной терапии;

2) при значении  $k<3,67$  и также наличии снижения двойного лучепреломления слоя нервных волокон сетчатки по данным сканирующей лазерной поляриметрии ( $p<5\%$ ) определяли **высокую** степень повреждения аксонов ганглионарных клеток сетчатки. Гибель большого количества аксонов определяет сомнительный прогноз в отношении восстановления зрительных функций. Однако в отличие от первого варианта возможна стабилизация

зрительных функций на имеющемся уровне. Патологический процесс близок к завершению, отек выражен умеренно, он не усугубляет ишемию в такой степени, как при первом варианте, легче приостановить гибель ганглионарных клеток сетчатки и блокаду аксоплазматического тока назначением соответствующей терапии;

3) при значении  $k \geq 3,67$  и отсутствии снижения двойного лучепреломления слоя нервных волокон сетчатки по данным сканирующей лазерной поляриметрии ( $p \geq 5$ ) определяли **среднюю** степень повреждения аксонов ганглионарных клеток сетчатки. Пациенты с таким вариантом сочетания показателей оптической когерентной томографии и сканирующей лазерной поляриметрии в связи с наличием выраженного отека также требуют активной противоотечной и нейропротекторной терапии, при этом прогноз в отношении зрительных функций значительно более благоприятный, так как у таких пациентов велика вероятность нахождения во временном терапевтическом окне, когда двойное лучепреломление аксонов ганглионарных клеток сетчатки снижено, но гибель их еще не наступила. При адекватной терапии возможна не только стабилизация зрительных функций, но и их повышение;

4) при значении  $k < 3,67$  и отсутствии снижения двойного лучепреломления слоя нервных волокон сетчатки по данным сканирующей лазерной поляриметрии ( $p \geq 5$ ) определяли слабую степень повреждения аксонов ганглионарных клеток сетчатки. При адекватном лечении прогноз в отношении зрительных функций благоприятный.

Разработана тактика лечения передней ишемической оптиконеуропатии в зависимости от степени стартовой гибели аксонов ганглионарных клеток сетчатки и выраженности отека диска зрительного нерва на основании полученного в результате комплексной диагностики варианта соотношения отека диска зрительного нерва и раннего поражения аксонов ГКС.

**Очень высокая степень** стартовой гибели аксонов ганглионарных клеток сетчатки и выраженности отека (значение  $k \geq 3,67$  и наличие снижения двойного лучепреломления слоя нервных волокон сетчатки по данным сканирующей лазерной поляриметрии,  $p < 5\%$ ) требует максимально интенсивной противоотечной и нейропротекторной терапии. К назначению антикоагулянтов рекомендуется добавление цитиколина внутривенно (по 1000 мг ежедневно, 10 дней) и кортикостероидов местно и системно. При **высокой степени** стартовой гибели аксонов ганглионарных клеток сетчатки и выраженности отека ( $k < 3,67$  и наличие выраженного снижения двойного лучепреломления слоя нервных волокон сетчатки по данным сканирующей лазерной поляриметрии,  $p < 5\%$ ) рекомендована интенсивная нейропротекторная терапия (по 1000 мг внутривенно ежедневно, 10 дней) и назначение

кортикостероидов местно. При **средней степени** повреждения аксонов ганглионарных клеток сетчатки ( $k \geq 3,67$  и отсутствие снижения двойного лучепреломления слоя нервных волокон сетчатки по данным сканирующей лазерной поляриметрии,  $p \geq 5$ ) к назначению антикоагулянтов рекомендуется добавление кортикостероидов и местно, и системно. Назначение цитиколина внутривенно по 1000 мг рекомендовано через день в количестве 10. При **слабой степени** повреждения аксонов ганглионарных клеток сетчатки ( $k < 3,67$  и отсутствие снижения двойного лучепреломления слоя нервных волокон сетчатки по данным сканирующей лазерной поляриметрии,  $p \geq 5$ ) достаточно местного применения кортикостероидов. Рекомендовано внутривенное введение цитиколина по 1000 мг через день в количестве 10 либо использование его таблетированной формы.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

### Основные научные результаты диссертации

1. Из всех структурных и функциональных показателей, используемых для выявления поражения ганглионарных клеток сетчатки у пациентов с рассеянным склерозом, только два имеют чувствительность выше 70%: периметрический индекс MD (79,2%) и показатель оптической когерентной томографии Cup Area (78,5%) [19, 26, 29, 30, 52]. Выявлено пороговое значение периметрического индекса MD в диагностике дегенеративной оптиконеуропатии у пациентов с рассеянным склерозом, равное -1,57, которое позволило повысить чувствительность выявления оптиконеуропатии до 79,2%. Это свидетельствует о более раннем поражении центральных отделов зрительного тракта, чем зрительного нерва и сетчатки. Определено пороговое значение показателя оптической когерентной томографии Cup Area – 0,368, которое способствовало повышению чувствительности выявления оптиконеуропатии у пациентов с рассеянным склерозом до 78,5% [19, 26, 29, 30, 52]. Это свидетельствует о том, что причиной формирования экскавации диска зрительного нерва является не только повышение внутриглазного давления, но и дегенерация аксонов ганглионарных клеток сетчатки. Выявлено значимое увеличение плотности сосудов сетчатки в фовеальной зоне у пациентов с рассеянным склерозом [11, 26, 43].

2. Установлено, что из всех показателей, используемых для выявления поражения ганглионарных клеток сетчатки у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой, только пять имеют чувствительность 70% и выше: ОКТ нижн. (75,9%), ОКТ темп. (71,2%), ОКТ средн. (70,0%), Cup/DiskVert (74,9%) и Cup/Disk Area Ratio (72,5%). Функциональные показатели имеют

значительно более низкую чувствительность, чем структурные в выявлении глаукомной оптиконейропатии [19, 28, 29, 30, 50]. Пороговые значения параметров оптической когерентной томографии (ОКТ нижн. – 109 мкм, ОКТ темп. – 59 мкм, ОКТ средн. – 78,55 мкм) позволили повысить чувствительность выявления глаукомной оптиконейропатии соответственно до 75,9%, 71,2% и 70,0%, пороговые значения показателей диска зрительного нерва (Cup/DiskVert – 0,627 и Cup/Disk Area Ratio – 0,442) повысили чувствительность выявления глаукомной оптиконейропатии до 74,9% и 72,5% [19, 28, 29, 30, 50].

3. Определены критерии дегенеративных оптиконейропатий у пациентов с рассеянным склерозом и первичной открытоугольной глаукомой по данным оптической когерентной томографии и сканирующей лазерной поляриметрии: любое значение исследуемого показателя толщины перипапиллярного слоя нервных волокон сетчатки как по данным сканирующей лазерной поляриметрии, так и по данным оптической когерентной томографии, выходящее за пределы 95% диапазона возрастной нормы, свидетельствует о наличии оптиконейропатии [2, 23, 28, 32, 33, 35, 38, 61]. Совместное использование оптической когерентной томографии и сканирующей лазерной поляриметрии у пациентов с рассеянным склерозом позволяет повысить выявляемость дегенеративной оптиконейропатии в 2,1 раза по сравнению только со сканирующей лазерной поляриметрией и в 1,3 раза по сравнению с использованием только оптической когерентной томографии. У пациентов с первичной открытоугольной глаукомой – в 1,7 раза по сравнению только со сканирующей лазерной поляриметрией и в 1,1 раза по сравнению с применением только оптической когерентной томографии [2, 23, 28, 32, 33, 38].

4. Использование нейросетевого анализа в клинической практике позволяет повысить чувствительность выявления поражения ганглионарных клеток сетчатки до 89,5,0% у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой и до 84,0% у пациентов с рассеянным склерозом и определить наиболее информативные комбинации исследуемых параметров с чувствительностью от 86,0% до 92,0% [19, 30, 37, 50, 52, 57]. Наиболее высокая чувствительность (92,0%) у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой определена у двух классификаторов: один из них включает 2 показателя оптической когерентной томографии: ОКТ средн. и ОКТ верхн., а также параметр сканирующей лазерной поляриметрии – индикатор нервных волокон; второй – показатели ОКТ: полный макулярный объем и Cup/DiskArea [19, 37, 50]. У пациентов с рассеянным склерозом чувствительность наиболее информативных комбинаций исследуемых параметров составляет от 73,0% до 96,0%. Наиболее информативная комбинация (96,0%) включает 3 показателя:

периметрический индекс MD, параметр оптической когерентной томографии – Rim volume и показатель максимально корригированной остроты зрения. Чувствительность 87,0% имеет комбинация индекса MD и показателя сканирующей лазерной поляриметрии – индикатора нервных волокон. Сенситивность 86,0% определена у комбинации показателей – MD, СЛП средн. и Rim volume [19, 37, 52, 57].

5. Установлено ретинопротекторное действие цитиколина у пациентов с глаукомной, ишемической и невритической оптиконеуропатиями. Доказана его способность оказывать положительное влияние на светочувствительность сетчатки (периметрические показатели MD и PSD), субъективную оценку качества зрения и стабилизацию биометрических параметров ганглионарных клеток сетчатки [4, 5, 20, 22, 27, 49]. Выявлена роль морфометрических показателей сетчатки и зрительного нерва в оценке эффективности аутологичной пересадки мезенхимальных стволовых клеток у пациентов с рассеянным склерозом, установлено нейропротекторное воздействие аутологичной пересадки мезенхимальных стволовых клеток на аксоны ганглионарных клеток сетчатки. Доказано воздействие аутологичной пересадки мезенхимальных стволовых клеток на аксоны ганглионарных клеток сетчатки у пациентов с рассеянным склерозом, приводящее к увеличению толщины перипапиллярного слоя нервных волокон сетчатки. Данный эффект достигает своего максимума через 6 месяцев, сохраняется на протяжении 1 года и нивелируется спустя 2 года после аутологичной пересадки мезенхимальных стволовых клеток. Показатель толщины перипапиллярного слоя нервных волокон сетчатки может быть рекомендован как биологический маркер не только наличия и выраженности нейроаксональной дегенерации, но и терапевтического воздействия [1, 3, 6, 13, 21, 25, 30, 31, 53].

6. Определено пороговое значение коэффициента  $k$ , равное 2,15, позволяющее дифференцировать переднюю ишемическую оптиконеуропатию от нормы с чувствительностью 91,1% и специфичностью 94,6%. Определено пороговое значение коэффициента  $k$ , равное 3,67, после которого поражение ганглионарных клеток приводит к их гибели (чувствительность 87,5%, специфичность 81,0%). У пациентов с передней ишемической оптиконеуропатией определены группы риска функциональных потерь, исходя из 4 вариантов соотношения отека диска зрительного нерва и поражения аксонов ганглионарных клеток сетчатки, по данным оптической когерентной томографии и сканирующей лазерной поляриметрии, что позволяет прогнозировать исход заболевания и осуществлять персонализированный лечебный менеджмент [7, 24, 39, 40, 51, 54, 55, 56, 60].

7. Разработан и внедрен в практику новый метод прогнозирования исходов передней ишемической оптиконеуропатии, на основании которого

осуществляется персонафицированное назначение лекарственных средств в зависимости от группы риска функциональных потерь [7, 24, 39, 40, 51, 54, 55, 56, 60].

### **Рекомендации по практическому использованию результатов**

1. Для повышения эффективности диагностики оптиконеуропатий рекомендовано совместное использование оптической когерентной томографии и сканирующей лазерной поляриметрии как при дегенеративных оптиконеуропатиях, так и при оптиконеуропатиях, сопровождающихся отеком диска зрительного нерва [2, 7, 23, 32, 33, 38, 39, 40, 55].

2. В диагностике дегенеративных оптиконеуропатий следует исходить из определенных критериев: у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой и рассеянным склерозом любое значение исследуемого показателя как по данным сканирующей лазерной поляриметрии, так и по данным оптической когерентной томографии, выходящее за пределы 95% диапазона возрастной нормы, свидетельствует о наличии дегенеративной оптиконеуропатии [2, 23, 28, 32, 33, 38, 35, 61].

3. Для определения стабилизации глаукомного процесса и показаний к хирургическому лечению недостаточно анализировать только функциональные показатели. Наиболее обоснованным представляется оценка параметров ОКТ нижн., ОКТ темп., ОКТ средн., Cup/DiskVert, Cup/DiskArea. Данные структурные показатели должны учитываться при определении стадии заболевания [8, 9, 12, 19, 23, 28, 29, 30, 48, 50, 57].

4. Исследование морфометрических показателей сетчатки и зрительного нерва у пациентов с рассеянным склерозом рекомендуется включить в перечень обязательных исследований. Это дает возможность более глубокого изучения процессов нейродегенерации, а также особенностей течения заболевания в силу его выраженной клинической гетерогенности. Перипапиллярный показатель толщины слоя нервных волокон сетчатки – ОКТ средн. должен учитываться в оценке эффектов нейропротекции и процессов регенерации при различных терапевтических воздействиях у пациентов с рассеянным склерозом [1, 3, 6, 13, 25, 30, 31, 53, 58, 59].

5. Нейросетевые классификационные модели рекомендуется использовать в диагностике дегенеративных оптиконеуропатий врачами диагностических центров и глаукомных кабинетов [19, 30, 37, 50, 52, 57].

6. Рекомендуется применение цитиколина с целью ретино- и нейропротекции у пациентов с различными формами оптиконеуропатий [4, 5, 20, 22, 27, 49].

7. При прогнозировании исхода передней ишемической оптиконеуропатии рекомендовано совместное использование оптической когерентной томографии и сканирующей лазерной поляриметрии, расчет показателя  $k$  и определение группы риска снижения зрительных функций в зависимости от соотношения выраженности отека и степени гибели ганглионарных клеток сетчатки [24, 51, 54, 55, 56, 60].

8. В лечении передней ишемической оптиконеуропатии рекомендуется персонафицированный подход в зависимости от варианта соотношения отека диска зрительного нерва и стартового поражения аксонов ганглионарных клеток сетчатки. При оценке эффективности терапии передней ишемической оптиконеуропатии рекомендуется учитывать стартовую гибель ганглионарных клеток сетчатки [24, 51, 54, 55, 56, 60].

## СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

### Монографии

1. Клеточная терапия рассеянного склероза / А. С. Федулов, А. В. Борисов, М. М. Зафранская, Л. Н. Марченко, С. И. Кривенко, Т. В. Качан, А. А. Далидович. – Минск : НиктаграфиксПлюс, 2018. – 242 с.

### Статьи в научных журналах и научных сборниках, соответствующих п. 18 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь

2. Диагностическая значимость выявления оптиконеуропатии у пациентов с рассеянным склерозом с помощью сканирующей лазерной поляриметрии и оптической когерентной томографии / Т. В. Качан, Л. Н. Марченко, А. С. Федулов, А. А. Далидович // Офтальмология. Вост. Европа. – 2015. – № 1. – С. 51–58.

3. Нейропротекторный эффект трансплантации аутологичных мезенхимальных стволовых клеток у пациентов с рассеянным склерозом / А. С. Федулов, М. М. Зафранская, Д. Б. Нижегородова, Л. Н. Марченко, Т. В. Качан, Г. И. Иванчик, А. В. Борисов, С. И. Кривенко, М. Ю. Юркевич // Неврология и нейрохирургия. Вост. Европа. – 2015. – № 4. – С. 97–108.

4. Усовершенствованная нейропротекторная терапия при оптиконеуропатиях / Л. Н. Марченко, Т. В. Качан, А. А. Далидович, А. С. Федулов, М. Ф. Джумова, А. А. Джумова // Офтальмология. Вост. Европа. – 2016. – Т. 6, № 3. – С. 392–401.

5. Оценка нейропротекторного действия цитоколина при оптиконеуропатиях различного генеза / Т. В. Качан, Л. Н. Марченко, А. А. Далидович, А. С. Федулов, М. Ф. Джумова, А. А. Джумова, Усман Абубакар Боссо // Новости глаукомы. – 2017. – № 1. – С. 55–58.

6. Применение аутологичной трансплантации мезенхимальных стволовых клеток при рецидивно-ремиттирующей форме рассеянного склероза / А. С. Федулов, А. В. Борисов, М. М. Зафранская, Л. Н. Марченко, Т. В. Качан, С. И. Кривенко, Д. Б. Нижегородова, Ю. В. Московских, Л. Л. Авдей, О. Н. Дрик, И. Э. Корневская // Неврология и нейрохирургия. Вост. Европа. – 2017. – Т. 7, № 2. – С. 297–307.

7. Диагностика повреждения аксонов ганглионарных клеток сетчатки при отеке зрительного нерва / Т. В. Качан, Л. Н. Марченко, А. С. Федулов, А. А. Далидович, Усман Абубакар Боссо // Офтальмология. Вост. Европа. – 2017. – Т. 7, № 4. – С. 449–457.

8. Ангио-ОКТ в ранней диагностике первичной открытоугольной глаукомы / Усман Абубакар Боссо, Л. Н. Марченко, Т. В. Качан, А. А. Далидович // Офтальмология. Вост. Европа. – 2018. – Т. 8, № 1. – С. 19–26.

9. Толщина хориоидеи у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой по данным оптической когерентной томографии-ангиографии / Т. В. Качан, Л. Н. Марченко, А. А. Далидович, Усман Абубакар Боссо, Т. А. Муштина, О. В. Скрыпник // Офтальмология. Вост. Европа. – 2018. – Т. 8, № 1. – С. 27–32.

10. Ранняя диагностика первичной открытоугольной глаукомы по оценке комплекса ганглиозных клеток сетчатки / Усман Абубакар Боссо, Л. Н. Марченко, Т. В. Качан, А. А. Далидович // Офтальмология. Вост. Европа. – 2018. – Т. 8, № 1. – С. 41–47.

11. Оптическая когерентная томография-ангиография в оценке ретинальной архитектоники у пациентов с рассеянным склерозом / Т. В. Качан, Л. Н. Марченко, А. С. Федулов, А. А. Далидович, Усман Абубакар Боссо, О. В. Скрыпник // Офтальмология. Вост. Европа. – 2018. – Т. 8, № 1. – С. 57–65.

12. Новые реальности в оценке ретинальной архитектоники у пациентов с глаукомной оптиконейропатией / Т. В. Качан, Л. Н. Марченко, А. А. Далидович, Усман Абубакар Боссо, Т. А. Муштина, О. В. Скрыпник // Офтальмология. Вост. Европа. – 2018. – Т. 8, № 1. – С. 66–72.

13. Патогенетическая терапия рассеянного склероза с использованием трансплантации мезенхимальных стволовых клеток: актуальное состояние, проблемы и перспективы развития технологии / А. С. Федулов, А. В. Борисов, М. М. Зафранская, Д. Б. Нижегородова, Л. Н. Марченко, Т. В. Качан, С. И. Кривенко, Ю. В. Московских // Мед. новости. – 2018. – № 1. – С. 46–52.

14. Peripapillary retinal nerve fiber layer and perifoveal macula thickness: which one is more helpful in the early diagnosis of primary open angle glaucoma using optical coherence tomography angiography? / Abubakar Bosso Usman, L. N. Marchenka, T. V. Kachan, A. A. Dalidovich // Nigerian J. of Ophthalmol. – 2018. – Vol. 26, № 1. – P. 28–34.

15. Оценка толщины хориоидеи по данным оптической когерентной томографии-ангиографии у пациентов с рассеянным склерозом / Т. В. Качан, Л. Н. Марченко, А. А. Далидович, А. С. Федулов, Усман Абубакар Боссо, О. В. Скрыпник // Офтальмология. Вост. Европа. – 2018. – Т. 8, № 2. – С. 157–163.

16. Изменение толщины хориоидеи у пациентов с начальной стадией первичной открытоугольной глаукомы / Усман Абубакар Боссо, Л. Н. Марченко, Т. В. Качан, А. А. Далидович // Офтальмология. Вост. Европа. – 2018. – Т. 8, № 2. – С. 185–190.

17. Качан, Т. В. Роль оптической когерентной томографии-ангиографии в оценке комплекса ганглионарных клеток сетчатки у пациентов с развитой и далеко зашедшей стадиями первичной открытоугольной глаукомы / Т. В. Качан // Офтальмология. Вост. Европа. – 2018. – Т. 8, № 4. – С. 503–511.

18. Correlations between macula vessel density and macula thickness in early stage of primary open-angle glaucoma / Usman Bosso Abubakar, L. N. Marchenko, M. F. Dzhumova, T. V. Kachan, A. A. Dalidovich, T. A. Mushtina // Nigerian J. of Ophthalmol. – 2019. – Vol. 27, № 1. – P. 22–28.

19. Роль искусственных нейронных сетей в выявлении ранней гибели ганглионарных клеток сетчатки у пациентов с дегенеративными оптиконеуропатиями / Т. В. Качан, А. В. Курочкин, Е. А. Головатая, Л. Н. Марченко, А. С. Федулов, А. А. Далидович, О. В. Скрыпник, Т. А. Муштина // Офтальмология. Вост. Европа. – 2019. – Т. 9, № 4. – С. 446–457.

20. Нейропротекторный эффект таблетированной формы цитиколина у пациентов с глаукомной оптиконеуропатией / Л. Н. Марченко, Т. В. Качан, А. А. Далидович, Т. А. Муштина, О. В. Дись // Офтальмология. Вост. Европа. – 2019. – Т. 9, № 4. – С. 554–561.

21. Сравнительная оценка эффективности однократного и курсового применения аутологичной трансплантации мезенхимальных стволовых клеток в терапии рассеянного склероза / А. С. Федулов, А. В. Борисов, М. М. Зафранская, С. И. Кривенко, Л. Н. Марченко, Т. В. Качан, Ю. В. Московских, Д. Б. Нижегородова // Рус. мед. журн. Мед. обозрение. – 2019. – № 4(II). – С. 54–58.

22. Оценка эффективности нейропротекторного действия цитиколина у пациентов с глаукомной оптиконеуропатией / Т. В. Качан, Л. Н. Марченко, А. А. Далидович, М. Ф. Джумова // БГМУ в авангарде медицинской науки и практики, М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Белорус. гос. мед. ун-т ; под ред. А. В. Сикорского, В. Я. Хрыщановича. – Минск, 2019. – Вып. 9. – С. 128–132.

23. Комплексный подход в диагностике дегенеративных оптиконеуропатий / Т. В. Качан, Л. Н. Марченко, А. С. Федулов, А. А. Далидович // Офтальмология. Вост. Европа. – 2020. – Т. 10, № 2. – С. 166–175.

24. Качан, Т. В. Персонализированный подход к лечению передней ишемической оптической нейропатии / Т. В. Качан, Л. Н. Марченко, А. А. Далидович // Офтальмология. Вост. Европа. – 2020. – Т. 10, № 2. – С. 182–194.

25. Динамика морфофункционального состояния ганглионарных клеток сетчатки у пациентов с рассеянным склерозом на фоне аутологичной

трансплантации мезенхимальных стромальных стволовых клеток / Т. В. Качан, Л. Н. Марченко, А. С. Федулов, А. А. Далидович // Офтальмология. Вост. Европа. – 2020. – Т. 10, № 3. – С. 293–299.

26. Особенности поражения зрительного нерва и сетчатки у пациентов с рассеянным склерозом / Т. В. Качан, Л. Н. Марченко, А. С. Федулов, А. А. Далидович // Офтальмология. Вост. Европа. – 2020. – Т. 10, № 3. – С. 328–335.

27. Лечение глазными каплями цитиколина глаукомной оптиконеуропатии / Л. Н. Марченко, А. А. Далидович, Т. В. Качан, Т. А. Муштина, О. В. Терешенко // Офтальмология. Вост. Европа. – 2020. – Т. 10, № 3. – С. 370–380.

28. Структурные и функциональные критерии развития глаукомной оптиконеуропатии / А. В. Борисов, Т. В. Качан, Л. Н. Марченко, А. А. Далидович // Офтальмология. Вост. Европа. – 2020. – Т. 10, № 4. – С. 513–520.

29. Борисов, А. В. Особенности дегенеративных оптиконеуропатий у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой и рассеянным склерозом / А. В. Борисов, Л. Н. Марченко, Т. В. Качан // Мед. журн. – 2021. – № 1. – С. 55–59.

30. Качан, Т. В. Достижения и перспективы в диагностике дегенеративных оптиконеуропатий / Т. В. Качан // БГМУ в авангарде медицинской науки и практики : рец. ежегод. сб. науч. тр. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Белорус. гос. мед. ун-т ; под ред. С. П. Рубниковича, В. А. Филонюка. – Минск, 2021. – Вып. 11. – С. 62–68.

### **Статьи в научных сборниках и материалах конференций**

31. Качан, Т. В. Мониторинг воздействия трансплантации аутологичных мезенхимальных стволовых клеток на развитие оптической нейропатии у пациентов с рассеянным склерозом / Т. В. Качан, Л. Н. Марченко, А. С. Федулов // Современная реконструктивная хирургия в офтальмологии : материалы Респ. науч. конф. с междунар. участием, Минск, 13–14 дек. 2013 г. – [Опубл. в журн.] Офтальмология. Вост. Европа. – 2013. – Спецвып. – С. 116–121.

32. Диагностика и мониторинг глаукоматозной оптиконеуропатии по данным оптической когерентной томографии и сканирующей лазерной поляриметрии / Т. В. Качан, Л. Н. Марченко, Т. А. Бирич, А. А. Далидович, Т. А. Муштина // Глаукома: теории, тенденции, технологии : сб. науч. ст. XII междунар. конгр., Москва, 5–6 дек. 2014 г. / Мед. учеб.-науч. клин. центр им. П. В. Мандрыка, Рос. глауком. о-во, ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова. – [Опубл. в бюл.] Новости глаукомы. – 2015. – № 1. – С. 118–121.

33. Сравнительная характеристика оптической когерентной томографии и сканирующей лазерной поляриметрии в диагностике и мониторинге

оптиконеуропатии у пациентов с глаукомой / Т. В. Качан, Л. Н. Марченко, Т. А. Бирич, А. А. Далидович, Т. А. Муштина, А. М. Веренич // Актуальные вопросы офтальмологии : материалы Респ. конф. с междунар. участием. – [Опубл. в журн.] Офтальмология. Вост. Европа. – 2014. – № 4. – С. 186–190.

34. Динамика результатов оптической когерентной томографии у пациентов с рассеянным склерозом после аутологичной трансплантации мезенхимальных стволовых клеток / А. С. Федулов, Л. Н. Марченко, Т. В. Качан, А. В. Борисов, М. М. Зафранская, О. А. Ионова, М. А. Андреева // Проблемы медицины в современных условиях : сб. науч. тр. по итогам междунар. науч.-практ. конф., Казань, 10 июня 2014 г. / Инновац. центр развития образования и науки, Казан. гос. мед. ун-т. – Казань, 2014. – С. 186–191.

35. Анализ атипичных результатов сканирующей лазерной поляриметрии у пациентов с глаукоматозной оптиконеуропатией / Т. В. Качан, Л. Н. Марченко, А. А. Далидович, Т. А. Муштина // Глаукома: теории, тенденции, технологии : сб. науч. ст. XIII междунар. конгр., Москва, 4–5 дек. 2015 г. / Центр. воен. клин. госпиталь, Рос. глауком. о-во, ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова. – [Опубл. в бюл.] Новости глаукомы. – 2016. – № 1. – С. 107–109.

36. Применение аутологичной трансплантации мезенхимальных стволовых клеток при рецидивно-ремиттирующей форме рассеянного склероза [Электронный ресурс] / А. С. Федулов, А. В. Борисов, Л. Н. Марченко, Т. В. Качан, С. И. Кривенко, О. Н. Дрик, М. М. Зафранская, Д. Б. Нижегородова, Ю. В. Московских, Л. Л. Авдей // Современные научные исследования и разработки : материалы Междунар. (заоч.) науч.-практ. конф., Прага, 18 марта 2017 г. / под общ. ред. А. И. Вострецова. – Нефтекамск, 2017. – С. 548–559. – 1 электрон. опт. диск (CD-ROM).

37. Kurochkin, A. Decision-making process analysis and semantic explanation extraction from trained supervised machine learning models in medical expert systems / A. Kurochkin, V. Sadau, T. Kachan // Open semantic technologies for intelligent systems: research papers collection / Belarus. state univ. of informatics and radioelectronics / ed. V. V. Golenkov. – Minsk, 2020. – Iss. 4. – P. 283–286.

### **Тезисы докладов**

38. Качан, Т. В. Оптическая когерентная томография и сканирующая лазерная поляриметрия в диагностике и мониторинге оптиконеуропатий различного генеза / Т. В. Качан // X съезд офтальмологов России, Москва, 17–19 июня 2015 г. : сб. науч. материалов / М-во здравоохранения Рос. Федерации, О-во офтальмологов России. – М., 2015. – С. 311.

39. Качан, Т. В. Результаты сканирующей лазерной поляриметрии у пациентов с отеком диска зрительного нерва и его атрофией / Т. В. Качан,

Л. Н. Марченко, А. А. Далидович // Инновации в офтальмологии : сб. материалов Респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием, Минск, 11–12 дек. 2015 г. – [Опубл. в журн.] Офтальмология. Вост. Европа. – 2015. – Прил. – С. 46–47.

40. Качан, Т. В. Анализ показателей толщины слоя нервных волокон сетчатки у пациентов с отеком диска зрительного нерва различной этиологии по результатам сканирующей лазерной поляриметрии и оптической когерентной томографии / Т. В. Качан, Л. Н. Марченко, А. А. Далидович // Инновации в офтальмологии : сб. материалов Респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием, Минск, 11–12 дек. 2015 г. – [Опубл. в журн.] Офтальмология. Вост. Европа. – 2015. – Прил. – С. 48–49.

41. Диагностические маркеры и корреляционные связи между структурными и функциональными показателями при глаукоме / М. Ф. Джумова, Усман Абубакар Боссо, Л. Н. Марченко, Т. В. Качан // Актуальные вопросы офтальмологии : материалы X Респ. конф. с междунар. участием, Минск, 9–10 дек. 2016 г. – [Опубл. в журн.] Офтальмология. Вост. Европа. – 2016. – Т. 6, № 4. – С. 525–526.

42. Оценка плотности ретинальных сосудов у пациентов с глаукоматозной оптиконеуропатией с использованием оптической когерентной томографии-ангиографии / Т. В. Качан, Л. Н. Марченко, А. А. Далидович, Усман Абубакар Боссо, Т. А. Муштина // Актуальные вопросы офтальмологии : материалы X Респ. конф. с междунар. участием, Минск, 9–10 дек. 2016 г. – [Опубл. в журн.] Офтальмология. Вост. Европа. – 2016. – Т. 6, № 4. – С. 527–528.

43. Роль оптической когерентной томографии-ангиографии в определении плотности ретинальных сосудов при оптиконеуропатии у пациентов с рассеянным склерозом / Т. В. Качан, Л. Н. Марченко, А. А. Далидович, А. С. Федулов, Усман Абубакар Боссо // Актуальные вопросы офтальмологии : материалы X Респ. конф. с междунар. участием, Минск, 9–10 дек. 2016 г. – [Опубл. в журн.] Офтальмология. Вост. Европа. – 2016. – Т. 6, № 4. – С. 528–529.

44. Оценка толщины хориоидеи у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой / Усман Абубакар Боссо, Л. Н. Марченко, Т. В. Качан, А. А. Далидович // Актуальные вопросы офтальмологии : материалы X Респ. конф. с междунар. участием, Минск, 9–10 дек. 2016 г. – [Опубл. в журн.] Офтальмология. Вост. Европа. – 2016. – Т. 6, № 4. – С. 592–593.

45. Роль оценки комплекса ганглиозных клеток сетчатки в ранней диагностике первичной открытоугольной глаукомы / Усман Абубакар Боссо, Л. Н. Марченко, Т. В. Качан, А. А. Далидович // Актуальные вопросы офтальмологии : материалы X Респ. конф. с междунар. участием, Минск, 9–10 дек. 2016 г. – [Опубл. в журн.] Офтальмология. Вост. Европа. – 2016. – Т. 6, № 4. – С. 593–594.

46. The role of optical coherence tomography in the evaluation of neuroprotective effects of autologous mesenchymal stem cells transplantation in relapsing-remitting multiple sclerosis / A. Fedulau, T. Kachan, L. Marchanka, A. Dalidovich, A. Borisov, M. Zafranskaya // Abstracts of the 3rd Congress of the European academy of neurology, Amsterdam, The Netherlands, June 2017. – [Publ.] Eur. J. of Neurol. – 2017. – Vol. 24, suppl. 1. – P. 703. – Abstr. POD265.

47. Bosso, Usman Abubakar. Comparison between Peripapillary retinal nerve fiber layer and Perifoveal inner macular thickness in early diagnosis of primary open angle glaucoma using Angio OCT / Usman Abubakar Bosso, L. N. Marchenko, T. V. Kachan // 42nd Annual general meeting and scientific conference, Kaduna, Nigeria, 22–25 Aug. 2017 / Ophthalmol. soc. of Nigeria. – Kaduna, 2017. – P. 46.

48. Bosso, Usman Abubakar. Peripapillary retinal nerve fiber layer thickness vs macular thickness in early diagnosis of primary open-angle glaucoma using optical coherence tomography angiography [Electronic resource] / Usman Abubakar Bosso, L. Marchenko, T. Kachan // Abstracts of the XXXV Congress of ESCRS, Lisbon, 7–11 Oct. 2017. – Mode of access: <https://www.es CRS.org/abstracts/details.asp?confid=24&sessid=1036&type=free&paperid=28107>. – Date of access: 13.04.2022.

49. Зябкина, А. М. Ретинопротекторный эффект субтенонового введения цитиколина при глаукомной и ишемической оптиконеуропатиях [Электронный ресурс] / А. М. Зябкина, Т. В. Качан // Инновации в медицине и фармации – 2017 : сб. материалов дистанц. науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых / Белорус. гос. мед. ун-т, Студенч. науч. о-во, Совет молодых ученых ; ред.: А. В. Сикорский, О. К. Доронина. – Минск, 2017. – С. 115–117. – 1 электрон. опт. диск (CD-ROM).

50. Повышение информативности диагностики глаукомной оптиконеуропатии / Т. В. Качан, Л. Н. Марченко, А. А. Далидович, О. В. Скрыпник, Т. А. Муштина // IX съезд офтальмологов Республики Беларусь с международным участием, Минск, 13–14 дек. 2019 г. : сб. материалов / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Белорус. мед. акад. последиплом. образования ; редкол.: О. Н. Дудич [и др.]. – Минск, 2019. – С. 53–54.

51. Персонализированный подход к лечению передней ишемической оптиконеуропатии / Л. Н. Марченко, Т. В. Качан, А. А. Далидович, О. В. Скрыпник // IX съезд офтальмологов Республики Беларусь с международным участием, Минск, 13–14 дек. 2019 г. : сб. материалов / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Белорус. мед. акад. последиплом. образования ; редкол.: О. Н. Дудич [и др.]. – Минск, 2019. – С. 191–192.

52. Повышение эффективности диагностики дегенеративной оптиконеуропатии у пациентов с рассеянным склерозом / Т. В. Качан,

Л. Н. Марченко, А. С. Федулов, А. А. Далидович, О. В. Скрыпник // IX съезд офтальмологов Республики Беларусь с международным участием, Минск, 13–14 дек. 2019 г. : сб. материалов / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Белорус. мед. акад. последиплом. образования ; редкол.: О. Н. Дудич [и др.]. – Минск, 2019. – С. 193–194.

53. Роль морфометрических показателей сетчатки в оценке эффективности аутологичной трансплантации мезенхимальных стволовых клеток у пациентов с рассеянным склерозом / А. С. Федулов, Т. В. Качан, Л. Н. Марченко, А. А. Далидович // IX съезд офтальмологов Республики Беларусь с международным участием, Минск, 13–14 дек. 2019 г. : сб. материалов / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Белорус. мед. акад. последиплом. образования ; редкол.: О. Н. Дудич [и др.]. – Минск, 2019. – С. 195–196.

54. Способ ранней диагностики повреждения аксонов ганглионарных клеток сетчатки при передней ишемической оптической нейропатии / Л. Н. Марченко, Т. В. Качан, А. А. Далидович, О. В. Скрыпник // IX съезд офтальмологов Республики Беларусь с международным участием, Минск, 13–14 дек. 2019 г. : сб. материалов / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Белорус. мед. акад. последиплом. образования ; редкол.: О. Н. Дудич [и др.]. – Минск, 2019. – С. 199–200.

#### **Патенты на изобретение**

55. Способ ранней диагностики степени повреждения аксонов ганглионарных клеток сетчатки при отеке зрительного нерва : пат. ВУ 22412 / Т. В. Качан, Л. Н. Марченко, А. А. Далидович, Усман Абубакар Боссо. – Опубл. 28.02.2019.

56. Способ лечения передней ишемической оптической нейропатии : пат. ВУ 22413 / Т. В. Качан, Л. Н. Марченко, А. А. Далидович, А. С. Федулов. – Опубл. 28.02.2019.

#### **Свидетельство о регистрации компьютерной программы**

57. Экспертная система учета и ранней диагностики дегенеративных оптиконеуропатий на основе нейросетевого анализа : свидетельство № 1257 / А. В. Курочкин, Т. В. Качан, Е. А. Головатая, Л. Н. Марченко, А. С. Федулов. – Дата подачи заявки: 05.02.2020.

#### **Инструкции по применению**

58. Метод клеточной терапии рассеянного склероза : инструкция по применению № 147-1113 : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 27.12.2013 / ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», УО «Белорусский государственный медицинский университет»,

УЗ «9-я городская клиническая больница» г. Минска ; А. С. Федулов, М. М. Зафранская, Я. М. Мотузова, Д. Б. Нижегородова, С. И. Кривенко, А. В. Борисов, М. Ю. Юркевич, С. С. Багатка, Г. И. Иванчик, Н. Ф. Миланович, Т. В. Качан, И. В. Свирид, Д. И. Балванович. – Минск, 2013. – 10 с.

59. Метод тандемной трансплантации аутологичных мезенхимальных стволовых клеток в лечении пациентов с рассеянным склерозом : инструкция по применению № 094-1116 : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 25.11.2016 / ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», УО «Белорусский государственный медицинский университет», УЗ «9-я городская клиническая больница» г. Минска ; А. С. Федулов, М. М. Зафранская, Д. Б. Нижегородова, А. В. Борисов, С. И. Кривенко, Г. И. Иванчик, Н. Ф. Миланович, Т. В. Качан, Ю. В. Московских. – Минск, 2016. – 8 с.

60. Метод прогнозирования исходов передней ишемической оптической нейропатии : инструкция по применению № 078-0820 : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 26.08.2020 / УО «Белорусский государственный медицинский университет» ; Т. В. Качан, Л. Н. Марченко, А. А. Далидович. – Минск, 2020. – 2 с.

#### **Учебно-методические пособия**

61. Сканирующая лазерная поляриметрия в диагностике оптиконеуропатий : учеб.-метод. пособие / Т. В. Качан, Л. Н. Марченко, А. А. Далидович, Усман Абубакар Боссо. – Минск : БГМУ, 2017. – 27 с.

62. Оптиконеуропатии. Нейропротекторный подход к лечению / Т. В. Качан, Л. Н. Марченко, А. А. Далидович, Усман Абубакар Боссо. – Минск : БГМУ, 2017. – 23 с.

**Качан Таццяна Уладзіміраўна**  
**Оптыканейрапатыі: дыягностыка, нейрапрадэктарная**  
**і рэгенератарная тэрапія**

**Ключавыя словы:** глаўкомная оптыканейрапатыя, дэгенератыўная оптыканейрапатыя (ДОНП) у пацыентаў з рассеяным склерозам (РС), ішэмічная оптыканейрапатыя, аптычная кагерэнтная тамаграфія (АКТ), сканавальная лазерная палярыметрыя (СЛП), метады машыннага навучання, нейрасеткавы аналіз.

**Мэта даследавання:** павысіць эфектыўнасць дыягностыкі і лячэння пацыентаў з оптыканейрапатыямі рознага генезу на аснове новых клінічных падыходаў і метадаў машыннага навучання.

**Метады даследавання і выкарыстаная апаратура:** клінічныя, інструментальныя, статыстычныя метады, метады машыннага навучання; аптычны кагерэнтны тамаграф (ОСТ 3000, Carl Zeiss Meditec), сканавальны лазерны палярыметр (Carl Zeiss Meditec з версіяй GDxVCC), інструментальная сістэма АКТ-ангіяграфія RTVue-100 «Optovue», аналізатар палёў зроку Humphrey Field Analyzer, Model 745 (Carl Zeiss Meditec).

**Атрыманыя вынікі і іх навізна:** устаноўлены найбольш адчувальныя параметры наяўнасці ДОНП, іх крытэрыі і клінічныя асаблівасці. Распрацавана нейрасеткавая класіфікацыйная мадэль для дыягностыкі ДОНП, распрацаваны нейрасеткавыя класіфікацыйныя мадэлі для выяўлення найбольш інфарматыўных камбінацый паказчыкаў паражэння гангліянарных клетак сятчаткі. Распрацаваны новы падыход да прызначэння нейрапрадэктарных лекавых сродкаў у пацыентаў з ДОНП. Устаноўлена нейрапрадэктарнае дзеянне: цыцікаліну – у пацыентаў з глаўкомнай, ішэмічнай і неўрытычнай оптыканейрапатыямі; аўталагічнай перасадкі мезенхімальнага ствалавага клетак – у пацыентаў з РС з ДОНП. Распрацаваны метады прагназавання зыходу прэдняй ішэмічнай оптыканейрапатыі і персаніфікаваны метады лячэння на аснове варыянтаў адносіны ацёку дыска зрокавага нерва па даных АКТ і паражэння аксонаў гангліянарных клетак сятчаткі па выніках СЛП.

**Рэкамендацыі па выкарыстанні:** атрыманыя даныя могуць быць выкарыстаны пры дыягностыцы і лячэнні глаўкомнай, ішэмічнай оптыканейрапатыі, а таксама ДОНП у пацыентаў з РС.

**Галіна прымянення:** афтальмалогія, нейраафтальмалогія.

## РЕЗЮМЕ

### **Качан Татьяна Владимировна** **Оптиконеуропатии: диагностика, нейропротекторная** **и регенераторная терапия**

**Ключевые слова:** глаукомная оптиконеуропатия, дегенеративная оптиконеуропатия (ДОНП) у пациентов с рассеянным склерозом (РС), ишемическая оптиконеуропатия, оптическая когерентная томография (ОКТ), сканирующая лазерная поляриметрия (СЛП), методы машинного обучения, нейросетевой анализ.

**Цель исследования:** повысить эффективность диагностики и лечения пациентов с оптиконеуропатиями различного генеза на основе новых клинических подходов и методов машинного обучения.

**Методы исследования и использованная аппаратура:** клинические, инструментальные, статистические методы, методы машинного обучения; оптический когерентный томограф (ОСТ 3000, Carl Zeiss Meditec), сканирующий лазерный поляриметр (Carl Zeiss Meditec с версией GDxVCC), инструментальная система ОКТ-ангиография RTVue-100 «Optovue», анализатор полей зрения Humphrey Field Analyzer, Model 745 (Carl Zeiss Meditec).

**Полученные результаты и их новизна:** установлены наиболее чувствительные параметры наличия ДОНП, их критерии и клинические особенности. Разработана нейросетевая классификационная модель для диагностики ДОНП, разработаны нейросетевые классификационные модели для выявления наиболее информативных комбинаций показателей поражения ганглионарных клеток сетчатки. Разработан новый подход к назначению нейропротекторных лекарственных средств у пациентов с ДОНП. Установлено нейропротекторное действие: цитиколина – у пациентов с глаукомной, ишемической и невритической оптиконеуропатиями; аутологичной пересадки мезенхимальных стволовых клеток – у пациентов с РС с ДОНП. Разработан метод прогнозирования исхода передней ишемической оптиконеуропатии и персонифицированный метод ее лечения на основе вариантов отношения отека диска зрительного нерва по данным ОКТ и поражения аксонов ганглионарных клеток сетчатки по результатам СЛП.

**Рекомендации по использованию:** полученные данные могут быть использованы при диагностике и лечении глаукомной, ишемической оптиконеуропатий, а также ДОНП у пациентов с РС.

**Область применения:** офтальмология, нейроофтальмология.

## SUMMARY

**Kachan Tatsiana Vladimirovna**

### **Opticneuropathy: diagnostics, neuroprotective and regenerative therapy**

**Key words:** glaucomatous optic neuropathy, degenerative optic neuropathy (DONP) in patients with multiple sclerosis (MS), ischemic optic neuropathy, optical coherence tomography (OCT), scanning laser polarimetry (SLP), machine learning methods, neural network analysis.

**The arm of the study:** to improve the efficiency of diagnosis and treatment of patients with optic neuropathies of various origins based on new clinical approaches and machine learning methods.

**Research methods and used equipment:** clinical, instrumental, statistical methods, machine learning methods; optical coherence tomograph (OCT 3000, Carl Zeiss Meditec), scanning laser polarimeter (Carl Zeiss Meditec with GDxVCC version), RTVue-100 Optovue OCT angiography device, Humphrey Field Analyzer, Model 745 (Carl Zeiss Meditec).

**The results obtained and their novelty:** the most sensitive parameters for the presence of DONP, their criteria and clinical features have been established. A neural network classification model for the diagnosis of DONP has been developed, and neural network classification models have been developed to identify the most informative combinations of indicators of damage to retinal ganglion cells (RGCs). A new approach to prescribing neuroprotective drugs in patients with DONP has been developed. A neuroprotective effect has been established: citicoline in patients with glaucoma, ischemic and neuritic optic neuropathies; autologous mesenchymal stem cell transplantation in MS patients with DONP. A method has been developed for predicting the outcome of anterior ischemic optic neuropathy and a personalized method for its treatment based on the ratio of optic nerve edema according to OCT data and damage to retinal ganglion cells axons according to SLP results.

**Recommendations for use:** the data obtained can be used in the diagnosis and treatment of glaucoma, ischemic optic neuropathies, as well as DONPs in patients with MS.

**Area of implementation:** ophthalmology, neuro-ophthalmology.

Подписано в печать 07.04.23. Формат 60×84/16. Бумага писчая «IQ Ultra».  
Ризография. Гарнитура «Times».  
Усл. печ. л. 2,56. Уч.-изд. л. 2,6. Тираж 65 экз. Заказ 172.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования  
«Белорусский государственный медицинский университет».  
Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,  
распространителя печатных изданий № 1/187 от 18.02.2014.  
Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.