

ОФТАЛЬМОЛОГИЯ OPHTHALMOLOGY

DOI: 10.29413/ABS.2021-6.2.12

Биомаркеры миопической хориоидальной неоваскуляризации у женщин, определяющие особенности клинического течения и ответ на анти-VEGF терапию

Григорьева А.В.¹, Юрьева Т.Н.^{1,2,3}, Курсакова Ю.В.¹, Иванова Е.И.³, Самсонов Д.Ю.^{1,3}, Михалевич И.М.²

¹ Иркутский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Фёдорова» Минздрава России (664033, г. Иркутск, ул. Лермонтова, 337, Россия); ² Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (664049, г. Иркутск, Юбилейный, 100, Россия); ³ ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия)

Автор, ответственный за переписку: Григорьева Алина Валерьевна; e-mail: alinka68@mail.ru

Резюме

Цель: выявить клинические и лабораторные биомаркеры, определяющие характер течения миопической хориоидальной неоваскуляризации (МХНВ) и ответ на антиангиогенную терапию у женщин.

Материалы и методы исследования. Проведено проспективное нерандомизированное исследование 52 пациенток (52 глаза) с активной формой МХНВ, которые с лечебной целью получали ранибизумаб интравитреально, 0,5 мг. Через 12 месяцев учитывалось подавление активности ХНВ, количество инъекций и включение в патологический процесс парного глаза. Было выделено две группы: с благоприятным клиническим течением ($n = 31$, возраст – $33,0 \pm 5,1$ года, с переднезадней осью глаза (ПЗО) по данным оптической биометрии (LenStar, Haag-Streit Diagnostics, Швейцария) $28,5 \pm 0,3$ мм) и неблагоприятным клиническим течением ($n = 21$, возраст – $34,0 \pm 4,1$ года, ПЗО – $29,01 \pm 0,1$ мм).

Структурные изменения сетчатки, толщину хориоидеи, ретинальный кровоток неоваскулярных мембран оценивали по протоколам оптической когерентной томографии (ОКТ) и ОКТ-ангиографии (ОКТА) (Optovue XR Avanti, США). Исследования проводились до начала терапии и далее 1 раз в месяц.

Однократно изучалась концентрация половых и гипофизарных гормонов (иммуноферментный анализ, микропланшетный фотометр «ИттипоНет-2100»), липопротеина (а), аполипопротеина В, аполипопротеина А1, концентрации высокочувствительного С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови до начала антиангиогенной терапии (автоматический биохимический анализатор Accent 200 Sorpta, Польша), данных коагулограммы (полуавтоматический коагулометр Helena C-2, Великобритания).

Результаты. В первой группе для подавления активности ХНВ проведено $1,4 \pm 0,7$ инъекции ранибизумаба. В оппозитной группе – $3,5 \pm 2,1$ инъекции, в 73,7 % случаев диагностированы рецидивы, в 3 случаях – первичная МХНВ на парном глазу. Выявлены клинические и лабораторные биомаркеры неблагоприятного клинического течения МХНВ: экстремальное истончение хориоидеи, высокоорганизованные мембраны большой площади, куполообразная деформация заднего полюса, превышение референтных значений липопротеина (а), фибриногена и высокочувствительного СРБ в 2 и более раза, дисбаланс половых и гипофизарных гормонов (превышение референтных значений пролактина, фолликулостимулирующего гормона, кортизола, снижение концентрации прогестерона), преимущественное изменение менструально-овариального цикла по типу аменореи и опсоменореи.

Заключение. Биомаркеры МХНВ у женщин позволяют прогнозировать ответ на антиангиогенную терапию, формирование рецидивов и включение в патологический процесс парного глаза.

Ключевые слова: биомаркеры, миопическая хориоидальная неоваскуляризация, гормональные нарушения

Для цитирования: Григорьева А.В., Юрьева Т.Н., Курсакова Ю.В., Иванова Е.И., Самсонов Д.Ю., Михалевич И.М. Биомаркеры миопической хориоидальной неоваскуляризации у женщин, определяющие особенности клинического течения и ответ на анти-VEGF терапию. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(2): 105-113. doi: 10.29413/ABS.2021-6.2.12.

Biomarkers of Myopic Choroidal Neovascularization in Women, Determining the Clinical Course and Response to Anti-VEGF Therapy

Grigorieva A.V.¹, Iureva T.N.^{1,2,3}, Kursakova Ju.V.¹, Ivanova E.I.³, Samsonov D.Yu.¹, Mikhalevich I.M.²

¹ Irkutsk Branch of S.N. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution (Lermontov str. 337, Irkutsk 664033, Russian Federation); ² Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education (Yubileyniy 100, Irkutsk 664049, Russian Federation); ³ Irkutsk State Medical University (Krasnogo Vosstania str. 1, Irkutsk 664003, Russian Federation)

Corresponding author: Grigorieva Alina; e-mail: alinka68@mail.ru

Abstract

Aim: to identify clinical and laboratory biomarkers that determine the nature of the course of myopic choroidal neovascularization (mCNV) and the response to anti-VEGF therapy in women.

Material and methods. A prospective non-randomized study was conducted in 52 patients (52 eyes) with active mCNV, treated with ranibizumab intravitreally, 0.5 mg. After 12 months, the suppression of CNV activity, the number of injections and the fellow eye inclusion in the pathological process were taken into account. There were 2 groups: with a favorable clinical course ($n = 31$, age – $33,0 \pm 5,1$ years, anterior-posterior axis (APA) $28,5 \pm 0,3$ mm) and an unfavorable clinical course ($n = 21$, age – $34,0 \pm 4,1$ years, APA – $29,01 \pm 0,1$ mm).

Structural retinal changes, choroid thickness, retinal blood flow, and heart rate were evaluated using OCT and OCTA protocols (Optovue XR Avanti, USA). Studies were conducted before the start of therapy and then one time per month. The concentration of sex and pituitary hormones (ELISA analyzer "Immunochem-2100"), lipoprotein A, Apo B/Apo A (Accent 200 Cormay, Poland), coagulogram data (Helena C-2, UK), and the concentration of highly sensitive C-reactive protein in blood serum before the start of antiangiogenic therapy were studied once.

Results. In the first group, $1,4 \pm 0,7$ ranibizumab injections were administered to suppress the CNV activity. In the opposite group – $3,5 \pm 2,1$ injections, in 73.7 % of cases, relapses were diagnosed, in 3 cases – primary CNV in the fellow eye. Clinical and laboratory biomarkers of the unfavorable clinical course of mCNV were identified: extreme choroidal thinning, highly organized membranes of a large area, dome-shaped deformation of the posterior pole, excess of the reference values of lipoprotein A, fibrinogen and highly sensitive C-reactive protein by two or more times, an imbalance of sex and pituitary hormones (excess of the reference values of prolactin, follicle stimulating hormone, cortisol, progesterone concentration decrease), a predominant change in the menstrual-ovarian cycle according to the type of amenorrhea and opsomenorrhea.

Conclusion. Myopic CNV biomarkers in women allow predicting the response to anti-VEGF therapy, the formation of relapses and the inclusion of the fellow eye in the pathological process.

Key words: biomarkers, myopic choroidal neovascularization, hormone disorders

For citation: Grigorieva A.V., Iureva T.N., Kursakova Ju.V., Ivanova E.I., Samsonov D.Yu., Mikhalevich I.M. Biomarkers of Myopic Choroidal Neovascularization in Women, Determining the Clinical Course and Response to Anti-VEGF Therapy. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(2): 105-113. doi: 10.29413/ABS.2021-6.2.12.

ВВЕДЕНИЕ

Одной из актуальных проблем современной офтальмологии является прогрессирующее увеличение больных миопией [1, 2]. С ростом заболеваемости миопией в целом увеличивается доля пациентов с миопией высокой степени, что в свою очередь повышает риск развития патологической миопии (ПМ), характеризующейся чрезмерным прогрессирующим удлинением глаза и дегенеративными изменениями заднего полюса [3]. При этом некорригированная миопия создаёт трудности при выполнении зрительной работы, снижает профессиональную адаптацию и ухудшает качество жизни. Патологическая же миопия является причиной необратимого снижения зрения [4].

Хориоидальная неоваскуляризация встречается у 5–10 % больных с ПМ [5, 6], в 62 % случаев выявляется у лиц моложе 50 лет, у трети пациентов развивается на обоих глазах [5] и является основной причиной необратимой слепоты у лиц молодого и среднего возраста [7].

Несмотря на то, что в настоящее время сложились достаточно стройные представления о механизмах формирования ангиогенеза в целом, регуляция этого процесса при мХНВ до сих пор остаётся мало изученной. У пациентов с миопией высокой степени концентрация фактора роста эндотелия сосудов (Vascular endothelial growth factor, VEGF) во влаге передней камеры значительно ниже, чем при диабетической ретинопатии, возрастной макулярной дегенерации, неоваскулярной глаукоме и других заболеваниях [8, 9]. Однако, несмотря на низкий уровень VEGF, у пациентов с мХНВ он был выше, чем у пациентов с миопией без неоваскуляризации. В связи с чем, терапией выбора мХНВ на современном этапе является интравитреальное введение ингибиторов ангиогенеза, подтверждённое рядом проспективных и ретроспективных исследований [10, 11, 12]. При этом количество инъекций в течение года варьирует в достаточно широких пределах (от 1,5 до 4,6) [11]. В связи с чем продолжается активный поиск

причин, влияющих на терапевтическую эффективность антиангиогенной терапии.

Интересным и не до конца объяснимым является тот факт, что миопическая ХНВ преимущественно поражает женщин [13, 14]. Гендерное распределение больных мХНВ демонстрирует преобладание данного заболевания у женщин (соотношение с мужчинами – 6:1) [15]. Установлено наличие рецепторов эстрогена, гена экспрессии эстрогена и воспринимающего его рецептора в субретинальной неоваскулярной мембране (СНМ) у больных с миопией [16]. Всё это позволило предположить, что в патогенетических механизмах формирования и клинического течения мХНВ играют роль не только местные изменения на уровне хориоидеи и сетчатки, но и системные сосудистые и гормональные нарушения. В целом это определило актуальность и цель проводимого исследования.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выявить клинические и лабораторные биомаркеры, определяющие характер течения миопической хориоидальной неоваскуляризации и ответ на анти-VEGF терапию у женщин.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование было проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» (1964 г., с поправками 2000 г.) и «Правилами клинической практики в Российской Федерации» (Приказ Минздравсоцразвития РФ от 19.06.2003 г. № 266), Федеральным законом Российской Федерации от 21 ноября 2011 г. № 323 ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», одобрено Локальным этическим комитетом Иркутского филиала «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Фёдорова». Информированное согласие на проведение операции, а также использование

данных исследования в научных целях было получено от каждого пациента.

Проведено проспективное нерандомизированное исследование офтальмологического и соматического статуса 52 пациенток в возрасте от 25 до 40 лет (средний возраст пациенток на начало исследования – $33,5 \pm 5,1$ года) с осевой миопией (переднезадний отрезок (ПЗО) глазного яблока – $27,8 \pm 2,3$ мм), осложнённой хориоидальной неоваскуляризацией.

В исследование включены глаза с первичными активными неоваскулярными мембранами (52 глаза), на парном глазу учитывались случаи рецидивов активности и формирование первичной неоваскуляризации в период проводимого исследования.

Критерии включения: женский пол, возраст – 25–40 лет, ПЗО – более 26,5 мм (оптический биометр LenStar, Haag-Streit Diagnostics, Швейцария), впервые выявленная активная мХНВ макулярной локализации на одном или обоих глазах, добровольное согласие на участие в клиническом исследовании.

Критерии исключения: предшествующее лечение мХНВ (лазерное, фотодинамическая терапия, интравитреальное введение лекарственных препаратов), предшествующие хирургические вмешательства (за исключением профилактической периферической лазеркоагуляции, выполненной по поводу периферической витреохориоретинальной дистрофии не ранее 3 месяцев до начала исследования), эпиретинальный фиброз, витреоретинальные тракции с деформацией фовеолярного профиля, наличие других офтальмологических заболеваний, невозможность адекватно оценить результаты обследования (низкая прозрачность оптических сред, отсутствие центральной фиксации).

Проведено стандартное офтальмологическое обследование, включающее оптическую когерентную томографию (ОКТ) (Optovue XR Avanti, США).

При офтальмоскопии в 72 % случаев выявлены характерные для ПМ изменения пигментного эпителия и слоя хориокапилляров разной степени выраженности, мозаичный или паркетный тип глазного дна, «лаковые трещины», происхождение которых связано с механическим повреждением комплекса «пигментный эпителий – стекловидная пластинка – хориокапилляры».

Структурные изменения сетчатки оценивали по протоколам стандартного трёхмерного сканирования макулярной области (протокол Retina Map). Для характеристики ретинального кровотока использовался показатель плотности капилляров на уровне поверхностного и глубокого сосудистого сплетения, полученные при сканировании в режиме ОКТ-ангиографии (ОКТА) [17], (протокол Angio Retina 6x6 мм).

Толщина хориоидеи измерялась на ортогональных сканах (протокол Cross Line), выполненных через центр фовеа от ретинального пигментного эпителия (РПЭ) до склеро-хориоидального сочленения в проекции фовеа, парафовеолярно и перифовеолярно (в 3 мм от центра фовеа) в четырёх квадрантах (верх, низ, нос, висок), рассчитывался средний показатель.

Для характеристики неоваскулярных мембран использовали ОКТА (протокол Angio Retina 3x3 мм). Одновременно визуализировали как структурные (b-сканы, анфас-изображения), так и гемодинамические (сосудистые карты) изменения. Мембраны локализовали

относительно фовеа и слоёв сетчатки с учётом её сегментации. Границы мембран обрисовывали мануально и рассчитывали с использованием встроенного алгоритма сканирующей системы.

Активность мХНВ определяли на основании: характерных жалоб; выявления ретинальных геморрагий вокруг очагов неоваскуляризации при офтальмоскопии; наличия отёка и элевации сетчатки вокруг очага неоваскуляризации, скопления субретинальной и интравитреальной жидкости, увеличения центральной толщины сетчатки по данным структурной ОКТ [18]; визуализации сети мелких ветвящихся новообразованных сосудов на уровне наружной сетчатки и хориокапилляров, окаймляющего гипointенсивного свечения хориокапилляров [19] по данным ОКТА.

У всех пациенток диагностирована классическая субретинальная неоваскулярная мембрана субфовеолярной (5 %) и юстафовеолярной (95 %) локализации. Билатеральное поражение выявлено в 25 % случаев, при этом в исследование включали один глаз с активной формой ХНВ.

Решение о начале терапии и её возобновлении принималось при выявлении признаков активности мембран.

Во всех случаях с лечебной целью проводилось интравитреальное введение ранибизумаба (Lucentis, «Novartis Pharmaceuticals Corporation») в дозе 0,5 мг.

Оценка зрительных функций, состояния сетчатки и степени активности мХНВ проводилась до начала терапии и далее 1 раз в месяц. Через 12 месяцев от начала терапии учитывалось количество инъекций и включение в патологический процесс парного глаза.

Критериями благоприятного клинического течения заболевания были: подавление активности неоваскулярной мембраны в результате проведения не более 3 интравитреальных инъекций анти-VEGF препарата, отсутствие рецидивов и первичной неоваскуляризации на парном глазу.

При выявлении рецидивов и необходимости проведения более 3 инъекций анти-VEGF препарата для подавления активности ХНВ, формировании ХНВ на парном глазу течение патологического процесса расценивалось как неблагоприятное.

На основании полученных данных пациентки были разделены на 2 группы: с благоприятным клиническим течением ($n = 31$ (31 глаз), возраст – $33,0 \pm 5,1$ года, ПЗО – $28,5 \pm 0,3$ мм) и неблагоприятным клиническим течением ($n = 21$ (21 глаз), возраст – $34,0 \pm 4,1$ года, ПЗО – $29,01 \pm 0,1$ мм). Все пациентки с билатеральной ХНВ включены во вторую группу исследования.

Для определения системных факторов риска проводился сбор анамнеза, изучалась концентрация гормонов, описывающих изменения репродуктивной функции и стрессорных реакций: тиреоидных гормонов (ТТГ, Т4), кортизола, соматотропного гормона (СТГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), тестостерона, фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), пролактина, прогестерона и эстрадиола (микропланшетный фотометр «Immunochem-2100») Также проводилось изучение липидограммы второго уровня с определением липопротеина (а), аполипопротеина В (Апо В), аполипопротеина А1 (Апо А1), концентрации высокочувствительного С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови до начала антиангиогенной терапии

(автоматический биохимический анализатор Accent 200 Cormau, Польша), данных коагулограммы (полуавтоматический коагулометр Helena C-2, Великобритания).

Забор крови для исследования проводился из локтевой вены у женщин с сохранённым и частично сохранённым менструальным циклом с 5-го по 9-й день до начала антиангиогенной терапии однократно.

Статистический анализ результатов исследования был проведён с помощью пакета современных статистических компьютерных программ Microsoft Office Excel 2010, Statistica 6.0 и MedCalc ver. 18.2.1. Так как проверка на нормальность распределения с помощью критерия Шапиро – Уилка ($n < 50$), а также оценка асимметрии и эксцесса показали, что часть признаков имеет нормальное распределение, а часть – отличное от нормального, то в работе были применены методы как параметрического, так и непараметрического анализа, который включал следующие этапы: дескриптивный анализ, для нормально распределённых признаков рассчитывались среднее значение (M) и стандартное отклонение (SD), для ненормально распределённых признаков вариационные ряды сравнивались с применением критерия Манна – Уитни с расчётом медианы (Me) и интерквартильного размаха

(IQR). Выбранный критический уровень значимости равнялся $p < 0,0125$. Анализ классификаций осуществлялся с применением ROC-кривых для выявления наиболее специфичного признака, характеризующего изменение основных показателей. Количественную интерпретацию ROC даёт показатель AUC (англ. *area under curve* – *площадь под кривой*) – площадь, ограниченная ROC-кривой и осью доли ложных положительных классификаций. Чем выше показатель AUC, тем качественнее классификатор, при этом значения от 0,5 до 0,7 демонстрируют непригодность выбранного метода классификации либо низкое качество полученной модели. Апостериорный анализ проведён с поправкой на множественные сравнения.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Проведён сравнительный анализ исходных данных и результатов лечения пациенток двух групп, которые, как было описано выше, сформированы в зависимости от характера клинического течения мХНВ и ответа на терапию.

Установлено, что пациенткам в группе с благоприятным течением заболевания для подавления патологической неоваскуляризации потребовалось проведение

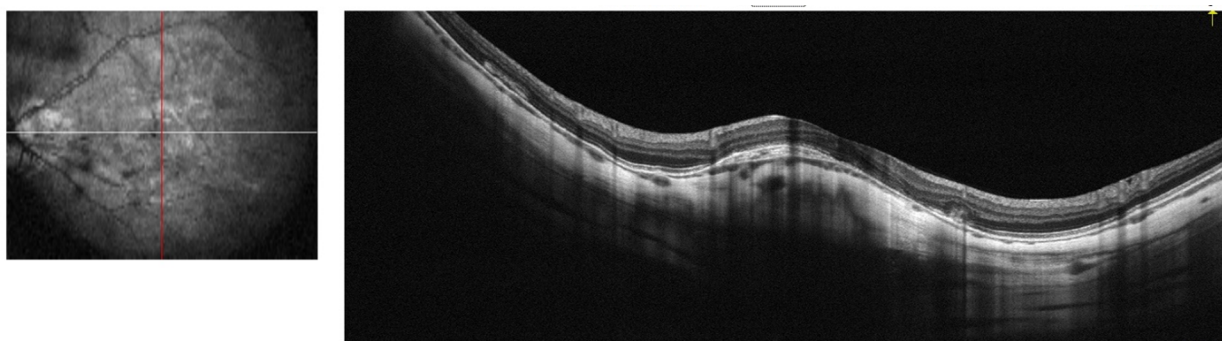


Рис. 1. Деформация заднего полюса глаза в виде куполообразной макулы
Fig. 1. Deformation of the posterior pole of the eye in the form of dome-shaped macula

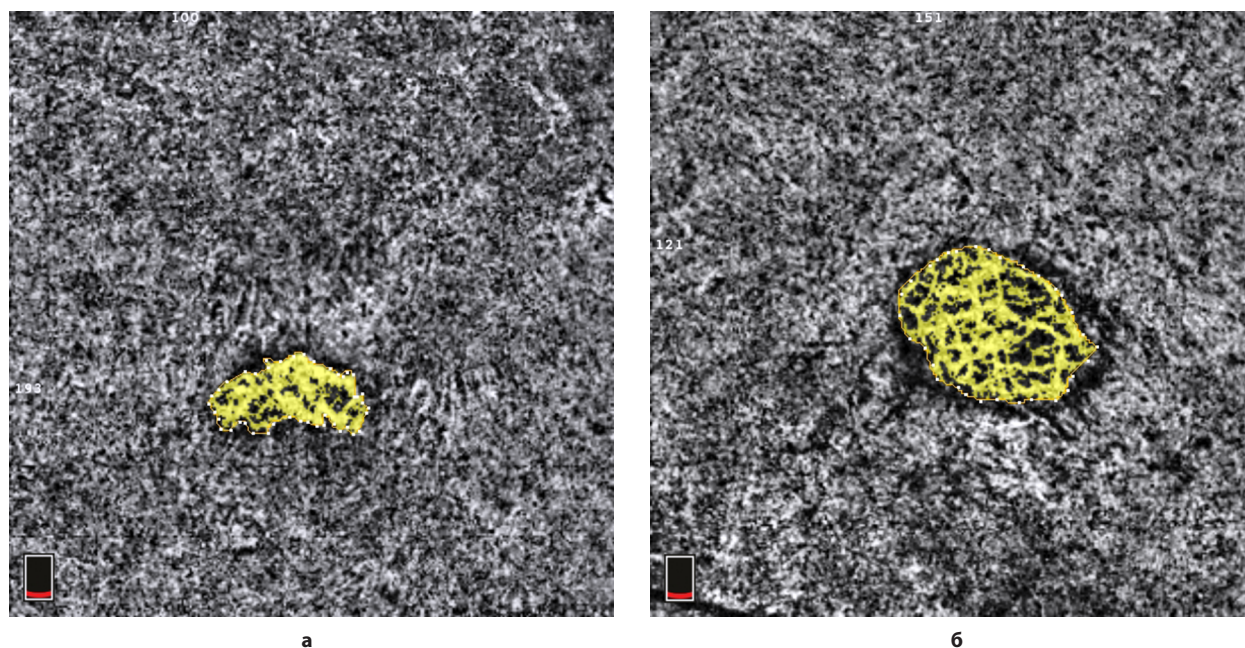


Рис. 2. ОКТА, уровень хориокапилляров. Примеры оценки структуры и площади мХНВ (а – паттерн 2, б – паттерн 3)
Fig. 2. OCTA, choriocapillary level. Examples of the structural and areal assessment of the myopic CNV (a – pattern 2; б – pattern 3)

в среднем $1,4 \pm 0,7$ инъекции ранибизумаба. В 75 % случаев стойкая стабилизация достигнута после однократной инъекции анти-VEGF препарата.

В оппозитной группе полное подавление активности ХНВ произошло лишь в 9,5 % случаев. В 73,7 % случаев диагностировались рецидивы активности, что позволило обосновать возобновление терапии. Количество инъекций варьировало от 3 до 6 и составило в среднем $3,5 \pm 2,1$. У 3 пациенток была диагностирована первичная мХНВ на парном глазу.

Сравнительный анализ исходных данных биометрии ($28,7 \pm 0,1$ мм, $29,01 \pm 0,1$ мм, $p = 0,051$) и максимальной корригированной остроты зрения – (Me(IQR) – 0,45 (0,2–0,6) и 0,4 (0,2–0,55), $p = 0,05$) не выявил достоверных различий в двух исследуемых группах.

В группе с неблагоприятным клиническим течением заболевания специфическая деформация заднего полюса в виде куполообразной макулы (рис. 1) выявлена в 19 % случаев, тогда как в первой группе только в 3,2 %.

У пациенток первой группы во всех случаях ХНВ формировалась по второму типу паттерна, согласно классификации E. Bruyère et al., 2017 [20], для которого характерно наличие фидерного сосуда и хорошо визуализирующихся сосудистых петель, окаймлённых гипорефлективным ореолом, соответствующим зонам ишемии хориокапилляров.

У пациенток второй группы выявлены мембраны с плотной сосудистой сетью без чёткой визуализации фидерного сосуда (3-й тип паттерна) (рис. 2, табл. 1, 2). Площадь мембран превышала соответствующее значение в первой группе практически в 5 раз (табл. 1).

Толщина хориоидеи в группе с благоприятным клиническим течением варьировала от 170 до 90 мкм, в оппозитной группе имела критические значения, не превышая в среднем 50,15 мкм.

На следующем этапе для выявления системных факторов риска, которые, как было предположено, могли бы определённым образом влиять на характер течения мХНВ, был проведён тщательный сбор анамнеза, исследование концентрации гормонов и биохимических показателей крови.

У всех пациенток с мХНВ установлены нарушения менструально-овариального цикла, причём изменения по типу опсо-, олиго- и аменореи превалировали у женщин с неблагоприятным течением заболевания.

У них же установлен значимый дисбаланс и в концентрации исследуемых гормонов. Так, медианное значение кортизола, пролактина и ФСГ превышали значения группы с благоприятным течением заболевания в 1,5, 1,6 и 1,3 раза соответственно ($p = 0,01$). Концентрация прогестерона была снижена в 2,2 раза ($p = 0,01$). У пациенток с благоприятным и неблагоприятным клиническим течением эстрадиол был значимо ниже референтных значений ($p = 0,001$), однако при межгрупповом сравнении достоверной разницы выявлено не было ($p = 0,9$). Медианное значение липопротеина (а) в группе с неблагоприятным течением было выше в 2 раза по сравнению с группой сравнения ($p = 0,0001$). У пациенток с мХНВ установлено увеличение уровня острофазовых белков в плазме крови, значительно превышающего референтные значения ($p = 0,001$) без значимых различий в двух группах ($p = 0,6$) (табл. 2).

Оценка площади ХНВ и толщины хориоидеи по данным оптической когерентной томографии

Таблица 1

CNV area and choroid thickness assessment according to optical coherence tomography

Table 1

Показатели	1-я группа (n = 31), Me (IQR)	2-я группа (n = 21), Me (IQR)	p (Манна – Уитни)
Выделенная область, мм ²	0,098 (0,08–0,11)	0,53 (0,48–0,57)	p = 0,002
Выделенный сосуд, мм ²	0,07 (0,06–0,08)	0,33 (0,3–0,04)	p = 0,0001
Толщина хориоидеи, мкм	122,51 (100,04–160,01)	50,15 (45,05–53,85)	p = 0,0001

Клиническая характеристика исходного состояния пациенток с мХНВ с благоприятным и неблагоприятным течением патологического процесса. Критерии прогнозирования эффективности анти-VEGF-терапии

Таблица 2

Clinical characteristics of the initial state of patients with myopic CNV with a favorable and unfavorable course of the pathological process. Criteria for predicting the effectiveness of anti-VEGF therapy

Table 2

Показатели	Благоприятное течение заболевания (n = 31), Me (IQR)	Неблагоприятное течение заболевания (n = 21), Me (IQR)	p (Манна – Уитни)
Типы паттернов ХНВ	II паттерн (Sea-fan)	III паттерн (Tree-in-bud)	–
Площадь выделенной области, мм ²	0,098 (0,08–0,11)	0,53 (0,48–0,57)	p = 0,001
Толщина хориоидеи, мкм	122,51 (100,04–160,01)	50,15 (45,05–53,85)	p = 0,001
Пролактин, мМЕ/мл	869,01 (307,04–943,02)	1320,03 (496,01–1420,03)	p = 0,01
ФСГ, мМЕ/мл	12,60 (5,01–14,31)	16,13 (5,51–25,01)	p = 0,01
Прогестерон, нмоль/л	4,16 (1,91–6,10)	1,01 (0,85–3,05)	p = 0,0001
Кортизол, нмоль/л	1479,05 (1245,01–1700,08)	2176,03 (1800,04–2285,06)	p = 0,01
Эстрадиол, нмоль/л	35,42 (28,01–37,02)	31,81 (0,22–35,01)	p = 0,09
Липопротеин (а), г/л	21,5 (21–26)	43 (10,5–88)	p = 0,001
Фибриноген, г/л	3,56 (3,44–3,90)	3,82 (3,51–4,20)	p = 0,06
hs-CRP, мг/л	2,14 (1,67–2,14)	2,62(2,11–3,08)	p = 0,06

Примечание. hs-CRP мг/л – высокочувствительный С-реактивный белок.

На следующем этапе был проведён ROC-анализ. Определялась связь предикторов, включающих характеристику офтальмологического состояния пациентки и изменений гомеостаза с совокупным критерием, характеризующим благоприятное и неблагоприятное течение мХНВ. Численный показатель представлен в виде значения площади под ROC-кривой AUC, границ доверительного интервала и вероятности отличия AUC от площади под диагональной линией. Значение на ROC с наибольшей суммой чувствительности и специфичности определялось как порог отсекающего параметра. Качество полученной модели оценивалось согласно общепринятой традиционной экспертной шкале. Исходная выборка при оценке местных биомаркеров заболевания показала, что наиболее специфическими и чувствительными показателями в определении благоприятного и неблагоприятного клинического течения, и ответа на антиангиогенную терапию были толщина хориоидеи и относительная плотность хориокапилляров субфовеолярно. Площадь AUC показателя относительной плотности глубокого сосудистого сплетения сетчатки парафовеолярно была меньше 0,7, что ставило под сомнение информативность данного показателя в ROC модели мХНВ. С максимальной чувствительностью и специфичностью на клиническое течение мХНВ из общего числа характеристик соматического состояния пациентов влияли показатели гормонального статуса. Наиболее информативными были половые гормоны (ФСГ, прогестерон, пролактин). Кроме того, с хорошим качеством в построении модели участвовал кортизол, описывающий уровень стрессорных реакций, а также показатели лютеинизирующего гормона и Т4 (рис. 3, 4).

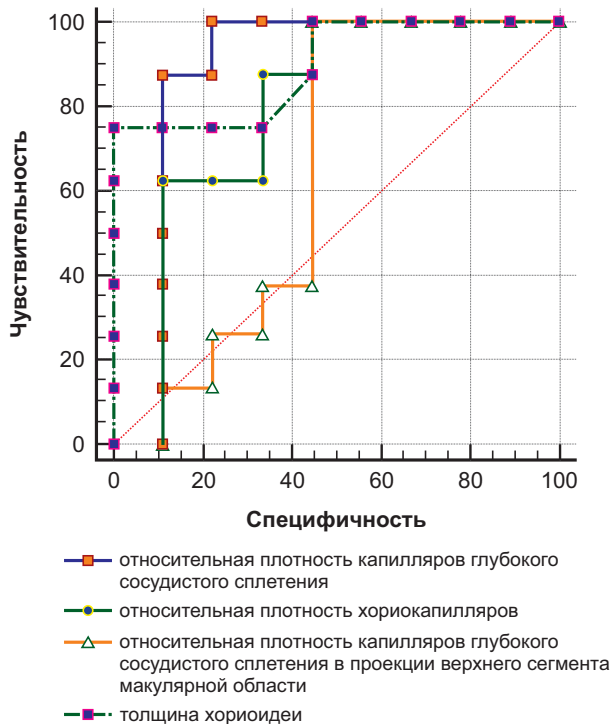


Рис. 3. Характеристическая кривая зависимости клинического течения мХНВ (благоприятного и неблагоприятного) от местных факторов риска.

Fig. 3. The characteristic curve of the dependence of the clinical course of myopic CNV (favorable and unfavorable) on local risk factors

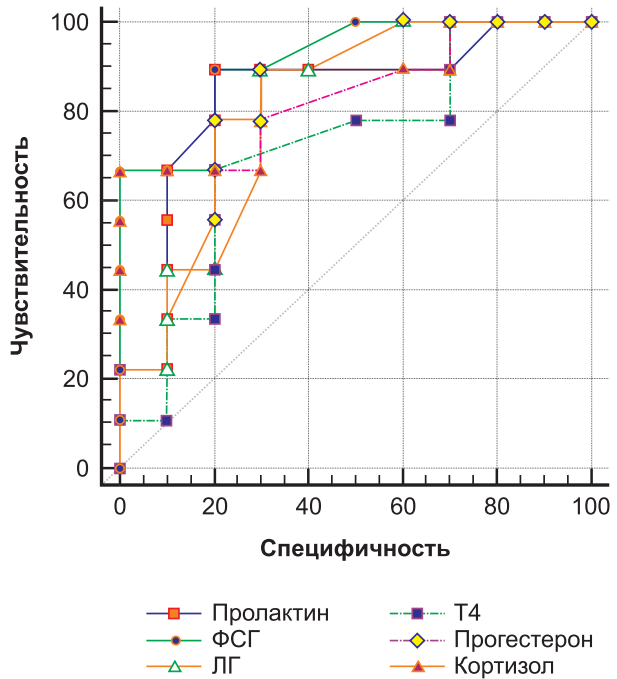


Рис. 4. Характеристическая кривая зависимости клинического течения мХНВ (благоприятного и неблагоприятного) от системных факторов риска

Fig. 4. The characteristic curve of the dependence of the clinical course of myopic CNV (favorable and unfavorable) from systemic risk factors

Таким образом, исходя из данных сравнительного анализа и ROC-модели, биомаркерами неблагоприятного клинического течения мХНВ можно считать следующие параметры:

- 1) экстремальное истончение хориоидеи;
- 2) высокоорганизованные мембраны большой площади;
- 3) куполообразная деформация заднего полюса;
- 4) превышение референтных значений липопротеина (а), фибриногена и высокочувствительного СРБ в два и более раза;
- 5) дисбаланс половых и гипофизарных гормонов (превышение референтных значений пролактина, ФСГ, кортизола, снижение концентрации прогестерона);
- 6) преимущественное изменение менструально-овариального цикла по типу аменореи и опсоменореи.

ОБСУЖДЕНИЕ

Миопическая ХНВ преимущественно формируется у женщин, имеющих специфические дегенеративные изменения заднего полюса глаза. Исходные структурные изменения на уровне склеры (купообразная деформация), сетчатки (снижение плотности капилляров глубокого сосудистого сплетения, дезорганизация наружной сетчатки), пигментного эпителия и хориоидеи (экстремальное истончение) определяют степень ишемии, синтез VEGF, инициируя формирование субретинальных неоваскулярных мембран (табл. 3).

Предикторами к формированию данных нарушений может являться дисбаланс половых гормонов и, в большей степени, гипоэстрогемия, что согласуется с данными зарубежных и отечественных исследований. По данным G.M. Rubanyi (2002) [23], M.A. Maturana (2007) [21], Л.Д. Белоцерковцева (2010) [24], эстроген снижает

Прогностические критерии клинического течения мХНВ

Prognostic criteria for the clinical course of myopic CNV

Table 3

Благоприятное клиническое течение мХНВ	Неблагоприятное клиническое течение мХНВ
Умеренное уменьшение толщины хориоидеи в среднем до 122,5 мкм	Критическое уменьшение толщины хориоидеи в среднем до 50,15 мкм
Субретинальная неоваскулярная мембрана по 2-му типу паттерна	Субретинальная неоваскулярная мембрана по 3-му типу паттерна
Умеренное повышение липопротеина (а)	Повышение концентрации липопротеина (а) выше референтных значений в 2 раза
Дисбаланс половых и гипофизарных гормонов (↑Пролактина, ↑ФСГ, ↑Кортизола, ↓Прогестерона)	Значительный дисбаланс концентрации половых и гипофизарных гормонов (↑↑Пролактина, ↑↑ФСГ, ↑↑Кортизола, ↓↓Прогестерона)
Изменение менструально-овариального цикла по типу опсоменореи	Преимущественное изменение менструально-овариального цикла по типу аменореи и опсоменореи

уровень воспалительных процессов в сосудистой стенке, стимулирует релаксацию сосудов путём активации и высвобождения оксида азота и воздействует непосредственно на гладкую мускулатуру сосудистой стенки [21, 22]. Гипоэстрогемия может являться причиной, с одной стороны, формирования эндотелиальной дисфункции, а с другой – длительного вазоспазма. Наличие рецепторов эстрогена, гена экспрессии эстрогена и воспринимающего его рецептора в СНМ у больных с миопией подтверждает клиническую значимость выявленных гормональных нарушений [21, 15].

Кроме того, установлено, что у пациенток с мХНВ, особенно в группе с неблагоприятным течением клинического процесса в сыворотке крови значительно повышен уровень острофазовых белков фибриногена и высокочувствительного С-реактивного белка (hs-CRP), являющихся лабораторными маркерами воспаления и тканевого повреждения. Ещё одним высокочувствительным маркером и предиктором наследственной предрасположенности к сердечно-сосудистым и микрососудистым заболеваниям является липопротеин (а) и апополипротеины. В случаях отсутствия стабилизации патологического процесса, формирования рецидивов и образования СНМ на парном глазу было выявлено значительное превышение референтных значений липопротеина (а) и умеренное повышение соотношения Апо В/Апо А, что характеризует высокий риск развития генетически-детерминированных нарушений обмена липидов, даже при низких уровнях ЛПНП и холестерина крови [15, 22].

В целом, выявленный дисбаланс половых гормонов, липидного обмена, повышение белков острой фазы являются серьёзными предрасполагающими факторами формирования васкулярных осложнений, в которых у больных с патологической миопией органом-мишенью выступает хориоидея.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании комплексной оценки офтальмологических, гормональных и метаболических нарушений были выявлены биомаркеры, которые на этапе первичной диагностики позволяют прогнозировать характер клинического течения мХНВ, возможность формирования рецидивов и включение в патологический процесс парного глаза.

Алгоритм диагностики и лечения пациенток с мХНВ должен включать комплексные междисциплинарные под-

ходы с оценкой и своевременной коррекцией гормональных и метаболических нарушений, что позволит повысить эффективность лечения данной категории пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Holden BA, Fricke TR, Wilson DA, Jong M, Naidoo KS, Sankaridurg P, et al. Global Prevalence of myopia and high myopia and temporal trends from 2000 through 2050. *Ophthalmology*. 2016; 123(5): 1036-1042. doi: 10.1016/j.ophtha.2016.01.006
2. Wong Y-L, Saw S-M. Epidemiology of pathologic myopia in Asia and worldwide. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*. 2016; 5(6): 394-402. doi: 10.1097/APO.0000000000000234
3. Wong Y-L, Sabanayagam Ch, Ding Y, Wong Ch-W, Yeo AC-H, Cheung Y-B, et al. Prevalence, risk factors, and impact of myopic macular degeneration on visual impairment and functioning among adults in Singapore. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2018; 59(11): 4603-4613. doi: 10.1167/iovs.18-24032
4. Fang Y, Yokoi T, Nagaoka N, Shinohara K, Onishi Y, Ishida T, et al. Progression of myopic maculopathy during 18-year follow-up. *Ophthalmology*. 2018; 125(6): 863-877. doi: 10.1016/j.ophtha.2017.12.005
5. Wong TY, Ferreira A, Hughes R, Carter G, Mitchell P. Epidemiology and disease burden of pathologic myopia and myopic choroidal neovascularization: An evidence-based systematic review. *Am J Ophthalmol*. 2014; 157(1): 9-25.e12. doi: 10.1016/j.ajo.2013.08.010
6. Wong Y-L, Sabanayagam Ch, Wong Ch-W, Cheung Y-B, Man REK, Yeo AC-H, et al. Six-year changes in myopic macular degeneration in adults of the Singapore epidemiology of eye diseases study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2020; 61(4): 14. doi: 10.1167/iovs.61.4.14
7. Yoshida T, Ohno-Matsui K, Yasuzumi K, Kojima A, Shimada N, Futagami S, et al. Myopic choroidal neovascularization: A 10-year follow-up. *Ophthalmology*. 2003; 110(7): 1297-1305. doi: 10.1016/S0161-6420(03)00461-5
8. Wakabayashi T, Ikuno Y, Oshima Y, Hamasaki T, Nishida K. Aqueous concentrations of vascular endothelial growth factor in eyes with high myopia with and without choroidal neovascularization. *J Ophthalmol*. 2013; 2013: 257381. doi: 10.1155/2013/257381
9. Щуко А.Г., Зайцева Н.В., Юрьева Т.Н., Черных Е.Р., Михалевич И.М., Григорьева А.В. Влияние иммунологических факторов на механизмы формирования миопической хориоидальной неоваскуляризации. *Вестник офтальмологии*. 2016; 132(5): 5-14. doi: 10.17116/oftalma201613255-14
10. Wolf S, Balciuniene VJ, Laganovska G, Menchini U, Ohno-Matsui K, Sharma T, et al. RADIANCE: A randomized controlled study of ranibizumab in patients with choroidal neovascularization secondary to pathologic myopia. *Ophthalmology*. 2014; 121(3): 682-92.e2. doi: 10.1016/j.ophtha.2013.10.023

11. Wong TY, Ohno-Matsui K, Leveziel N, Holz FG, Lai TY, Yu HG, et al. Myopic choroidal neovascularisation: Current concepts and update on clinical management. *Br J Ophthalmol*. 2015; 99(3): 289-296. doi: 10.1136/bjophthalmol-2014-305131

12. Sayanagi K, Uematsu S, Hara C, Wakabayashi T, Fukushima Y, Sato S, et al. Effect of intravitreal injection of aflibercept or ranibizumab on chorioretinal atrophy in myopic choroidal neovascularization. *Graefes' Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2019; 257: 749-757. doi: 10.1007/s00417-018-04214-w

13. Silva R. Myopic maculopathy: A review. *Ophthalmologica*. 2012; 228(4): 197-213. doi: 10.1159/000339893

14. Ruiz-Moreno JM, Roura M. Cost of myopic patients with and without myopic choroidal neovascularization. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2016; 91(6): 265-272. doi: 10.1016/j.oftal.2016.01.013

15. Григорьева А.В., Юрьева Т.Н., Курсакова Ю.В., Иванова Е.И. Роль изменения гормонального статуса в формировании миопической хориоретинальной неоваскуляризации. *Современные технологии в офтальмологии*. 2017; 4: 61-64.

16. Tanemura M, Miyamoto N, Mandai M, Kamizuru H, Ooto S, Yasukawa T, et al. The role of estrogen and estrogen receptorbeta in choroidal neovascularization. *Mol Vis*. 2004; 10: 923-932.

17. Hormel TT, Jia Y, Jian Y, Hwang ThS, Bailey ST, Pennesi ME, et al. Plexus-specific retinal vascular anatomy and pathologies as seen by projection-resolved optical coherence tomographic angiography. *Prog Retin Eye Res*. 2021; 80: 100878. doi: 10.1016/j.preteyeres.2020.100878

18. Von der Burchard C, Treumer F, Ehlken Ch, Koinzer S, Purtskhvanidze K, Tode J, et al. Retinal volume change is a reliable OCT biomarker for disease activity in neovascular AMD. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2018; 256(9): 1623-1629. doi: 10.1007/s00417-018-4040-7

19. Coscas GJ, Lupidi M, Coscas F, Cagini C, Souied EH. Optical coherence tomography angiography versus traditional multimodal imaging in assessing the activity of exudative age-related macular degeneration: A new diagnostic challenge. *Retina*. 2015; 35(11): 2219-2228. doi: 10.1097/IAE.0000000000000766

20. Bruyère E, Miere A, Cohen SY, Martiano D, Sikorav A, Popeanga A, et al. Neovascularization secondary to high myopia imaged by optical coherence tomography angiography. *Retina*. 2017; 37(11): 2095-2101. doi: 10.1097/IAE.0000000000001456

21. Maturana MA, Irigoyen MC, Spritzer PM. Menopause, estrogens, and endothelial dysfunction: Current concepts. *Clinics (Sao Paulo)*. 2007; 62(1): 77-86. doi: 10.1590/s1807-59322007000100012

22. Григорьева А.В., Щуко А.Г., Курсакова Ю.В., Иванова Е.И., Самсонов Д.Ю. Гормональный и липидный дисбаланс в формировании миопической хориоретинальной неоваскуляризации у женщин. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2019; 15(2): 447-451.

23. Rubanyi GM, Kauser K, Johns A. Role of estrogen receptors in the vascular system. *Vascular Pharmacology*. 2002; 38: 81-88.

24. Белоцерковцева Л.Д., Коваленко Л.В., Корнеева Е.В., Шишанок О.Ю. Дисфункция эндотелия как предиктор развития метаболического синдрома у женщин в периоде перименопаузы. *Вестник новых медицинских технологий*. 2010; 17(1): 91-93.

REFERENCES

1. Holden BA, Fricke TR, Wilson DA, Jong M, Naidoo KS, San- karidurg P, et al. Global Prevalence of myopia and high myopia and temporal trends from 2000 through 2050. *Ophthalmology*. 2016; 123(5): 1036-1042. doi: 10.1016/j.ophtha.2016.01.006

2. Wong Y-L, Saw S-M. Epidemiology of pathologic myopia in Asia and worldwide. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*. 2016; 5(6): 394-402. doi: 10.1097/APO.0000000000000234

3. Wong Y-L, Sabanayagam Ch, Ding Y, Wong Ch-W, Yeo ACh-H, Cheung Y-B, et al. Prevalence, risk factors, and impact of myopic macular degeneration on visual impairment and functioning among adults in Singapore. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2018; 59(11): 4603-4613. doi: 10.1167/iov.18-24032

4. Fang Y, Yokoi T, Nagaoka N, Shinohara K, Onishi Y, Ishida T, et al. Progression of myopic maculopathy during 18-year follow-up. *Ophthalmology*. 2018; 125(6): 863-877. doi: 10.1016/j.ophtha.2017.12.005

5. Wong TY, Ferreira A, Hughes R, Carter G, Mitchell P. Epidemiology and disease burden of pathologic myopia and myopic choroidal neovascularization: An evidence-based systematic review. *Am J Ophthalmol*. 2014; 157(1): 9-25.e12. doi: 10.1016/j.ajo.2013.08.010

6. Wong Y-L, Sabanayagam Ch, Wong Ch-W, Cheung Y-B, Man REK, Yeo AC-H, et al. Six-year changes in myopic macular degeneration in adults of the Singapore epidemiology of eye diseases study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2020; 61(4): 14. doi: 10.1167/iov.61.4.14

7. Yoshida T, Ohno-Matsui K, Yasuzumi K, Kojima A, Shimada N, Futagami S, et al. Myopic choroidal neovascularization: A 10-year follow-up. *Ophthalmology*. 2003; 110(7): 1297-1305. doi: 10.1016/S0161-6420(03)00461-5

8. Wakabayashi T, Ikuno Y, Oshima Y, Hamasaki T, Nishida K. Aqueous concentrations of vascular endothelial growth factor in eyes with high myopia with and without choroidal neovascularization. *J Ophthalmol*. 2013; 2013: 257381. doi: 10.1155/2013/257381

9. Shchuko AG, Zaitseva NV, Iureva TN, Chernykh ER, Mikhalevich IM, Grigorieva AV. Role of immunological factors in the development of myopic choroidal neovascularization. *The Russian Annals of Ophthalmology*. 2016; 132(5): 5-14. doi: 10.17116/oftalma201613255-14. (In Russ.)

10. Wolf S, Balciuniene VJ, Laganovska G, Menchini U, Ohno-Matsui K, Sharma T, et al. RADIANCE: A randomized controlled study of ranibizumab in patients with choroidal neovascularization secondary to pathologic myopia. *Ophthalmology*. 2014; 121(3): 682-92.e2. doi: 10.1016/j.ophtha.2013.10.023

11. Wong TY, Ohno-Matsui K, Leveziel N, Holz FG, Lai TY, Yu HG, et al. Myopic choroidal neovascularisation: Current concepts and update on clinical management. *Br J Ophthalmol*. 2015; 99(3): 289-296. doi: 10.1136/bjophthalmol-2014-305131

12. Sayanagi K, Uematsu S, Hara C, Wakabayashi T, Fukushima Y, Sato S, et al. Effect of intravitreal injection of aflibercept or ranibizumab on chorioretinal atrophy in myopic choroidal neovascularization. *Graefes' Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2019; 257: 749-757. doi: 10.1007/s00417-018-04214-w

13. Silva R. Myopic maculopathy: A review. *Ophthalmologica*. 2012; 228(4): 197-213. doi: 10.1159/000339893

14. Ruiz-Moreno JM, Roura M. Cost of myopic patients with and without myopic choroidal neovascularization. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2016; 91(6): 265-272. doi: 10.1016/j.oftal.2016.01.013

15. Grigorieva AV, Iureva TN, Kursakova JuV, Ivanova EI. The role of changes in hormonal status in the formation of myopic chorioretinal neovascularization. *Sovremennye tekhnologii v oftal'mologii*. 2017; 4: 61-64. (In Russ.)

16. Tanemura M, Miyamoto N, Mandai M, Kamizuru H, Ooto S, Yasukawa T, et al. The role of estrogen and estrogen receptorbeta in choroidal neovascularization. *Mol Vis*. 2004; 10: 923-932.

17. Hormel TT, Jia Y, Jian Y, Hwang ThS, Bailey ST, Pennesi ME, et al. Plexus-specific retinal vascular anatomy and pathologies as seen by projection-resolved optical coherence tomographic angiography. *Prog Retin Eye Res*. 2021; 80: 100878. doi: 10.1016/j.preteyeres.2020.100878

18. Von der Burchard C, Treumer F, Ehlken Ch, Koinzer S, Purtskhvanidze K, Tode J, et al. Retinal volume change is a reliable OCT biomarker for disease activity in neovascular AMD. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2018; 256(9): 1623-1629. doi: 10.1007/s00417-018-4040-7

19. Coscas GJ, Lupidi M, Coscas F, Cagini C, Souied EH. Optical coherence tomography angiography versus traditional multimodal imaging in assessing the activity of exudative age-related macular degeneration: A new diagnostic challenge. *Retina*. 2015; 35(11): 2219-2228. doi: 10.1097/IAE.0000000000000766

20. Bruyère E, Miere A, Cohen SY, Martiano D, Sikorav A, Popeanga A, et al. Neovascularization secondary to high myopia imaged by optical coherence tomography angiography. *Retina*. 2017; 37(11): 2095-2101. doi: 10.1097/IAE.0000000000001456
21. Maturana MA, Irigoyen MC, Spritzer PM. Menopause, estrogens, and endothelial dysfunction: Current concepts. *Clinics (Sao Paulo)*. 2007; 62(1): 77-86. doi: 10.1590/s1807-59322007000100012
22. Grigorieva AV, Shchuko AG, Kursakova YuV, Ivanova EI, Samsonov DYu. Hormonal and lipid imbalances in the formation of myopic chorioretinal neovascularization in women. *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2019; 15(2): 447-451. (In Russ.)
23. Rubanyi GM, Kauser K, Johns A. Role of estrogen receptors in the vascular system. *Vascular Pharmacology*. 2002; 38: 81-88.
24. Belotserkovtseva LD, Kovalenko LV, Korneeva EV, Shishanok OYu. Endothelial dysfunction as a predictor of the development of metabolic syndrome in perimenopausal women. *Journal of New Medical Technologies*. 2010; 17(1): 91-93. (In Russ.)

Сведения об авторах

Григорьева Алина Валерьевна – кандидат медицинских наук, врач-офтальмолог высшей категории, Иркутский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Фёдорова» Минздрава России, e-mail: alinka68@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0286-8412>

Юрьева Татьяна Николаевна – доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе, Иркутский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Фёдорова» Минздрава России; профессор кафедры офтальмологии, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; профессор кафедры глазных болезней, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: tnyurieva@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0547-7521>

Курсакова Юлия Владимировна – заведующая клинико-диагностической лабораторией, врач клинической лабораторной диагностики высшей категории, Иркутский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Фёдорова» Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0002-3857-6844>

Иванова Елена Ивановна – ассистент кафедры акушерства и гинекологии с курсом гинекологии детей и подростков, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: e.ivanova@ismu.baikal.ru

Самсонов Дмитрий Юрьевич – кандидат медицинских наук, врач-офтальмолог высшей категории, Иркутский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Фёдорова» Минздрава России, e-mail: dsamsonoff@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7971-4521>

Михалевич Исай Моисеевич – кандидат геолого-минералогических наук, доцент, заведующий кафедрой информатики, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России

Information about the authors

Alina V. Grigorieva – Cand. Sc. (Med.), Ophthalmologist, Irkutsk Branch of S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, e-mail: alinka68@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0286-8412>

Tatiana N. Iureva – Dr. Sc. (Med.), Professor, Deputy Director for Science, Irkutsk Branch of S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution; Professor at the Department of Ophthalmology, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; Professor at the Department of Eye Diseases, Irkutsk State Medical University, e-mail: tnyurieva@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0547-7521>

Julia V. Kursakova – Head of the Laboratory, Irkutsk Branch of S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, <https://orcid.org/0000-0002-3857-6844>

Elena I. Ivanova – Teaching Assistant at the Department of Obstetrics and Gynecology with the Course of Gynecology of Children and Adolescents, Irkutsk State Medical University, e-mail: e.ivanova@ismu.baikal.ru

Dmitry Yu. Samsonov – Cand. Sc. (Med.), Ophthalmologist, Irkutsk Branch of S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, e-mail: dsamsonoff@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7971-4521>

Isai M. Mikhalevich – Cand. Sc. (Geolog.-Mineral.), Associate professor, Head of the Department of Informatics, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education

Статья получена: 11.03.2021. Статья принята: 12.05.2021. Статья опубликована: 15.06.2021.

Received: 11.03.2021. Accepted: 12.05.2021. Published: 15.06.2021.