

**МАЦКО**

**Наталья Валентиновна**

**МУЛЬТИМОДАЛЬНАЯ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА  
ВИТЕЛЛИФОРМНЫХ ДИСТРОФИЙ ВЗРОСЛЫХ И ХРОНИЧЕСКОЙ  
ЦЕНТРАЛЬНОЙ СЕРОЗНОЙ ХОРИОРЕТИНОПАТИИ**

3.1.5. Офтальмология

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2022

Работа выполнена на базе кафедры офтальмологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Научный руководитель:** **Гацу Марина Васильевна** – доктор медицинских наук

**Официальные оппоненты:** **Куликов Алексей Николаевич** – доктор медицинских наук, начальник кафедры офтальмологии «Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова», главный офтальмолог Министерства обороны Российской Федерации

**Файзрахманов Ринат Рустамович** – доктор медицинских наук, заведующий Центром офтальмологии, профессор кафедры глазных болезней ИУВ ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт глазных болезней» Минздрава России

Защита диссертации состоится «5» сентября 2022 г. в \_\_\_ часов на заседании диссертационного совета Д.21.1.021.01 при ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России по адресу: 127486, г. Москва, Бескудниковский бульвар, д. 59А.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке при ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России по адресу: 127486, г. Москва, Бескудниковский бульвар, д. 59А.

Автореферат разослан «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 20\_\_ г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета,  
доктор медицинских наук

**Мушкова Ирина Альфредовна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования

Вителлиформные дистрофии (ВД), встречающиеся у взрослых, представляют собой гетерогенную группу заболеваний и являются одной из наиболее распространенных форм макулярных дистрофий (Chowers I. et al., 2015; Dalvin L.A. et al., 2016). Данная патология может иметь генетически детерминированный характер, как, например, вителлиформная дистрофия Беста и аутосомно-рецессивная бестрофинопатия или выявляться, преимущественно, спорадически (вителлиформная дистрофия взрослых, паттерн-дистрофия в виде «крыльев бабочки») (Chowers I. et al., 2015; Nakanishi A, 2016; Ozkaya A. et al., 2018; Parodi M.B. et al., 2018). Частота различных нозологических форм ВД составляет в среднем 1:5500 жителей, при этом вителлиформная дистрофия взрослых встречается гораздо чаще, чем наследственные формы (Dalvin L. et al., 2016).

Центральную серозную хориоретинопатию (ЦСХ), в свою очередь, относят к наиболее распространенным формам ретинопатий, по частоте встречаемости уступающей возрастной макулярной дегенерации, диабетической ретинопатии и окклюзиям вен сетчатки (Wang M. et al., 2008). В США в округе Олмстед фиксируют ежегодную заболеваемость ЦСХ 1:10 000 среди мужского и 0,17:10 000 среди женского населения (Kitzmann A.S. et al., 2008).

В то время как острая форма ЦСХ и вителлиформная стадия ВД часто не представляют сложности в дифференциальной диагностике, установление точного диагноза у пациентов старшего возраста вызывает затруднения. Это обусловлено особенностями течения данных заболеваний, а именно возможностью развития хронической формы ЦСХ (хЦСХ) почти у половины пациентов на 5-6 декаде жизни (Дога А.В. с соавт., 2017; Goodman R.A. et al., 2013; Vernell S. et al., 2016; Vilela M. et al., 2020), что в части случаев соответствует периоду активных зрительных жалоб у взрослых пациентов с ВД.

Поражение центральных отделов сетчатки при хЦСХ и ВД с резорбцией вителлиформного материала нередко имеют схожую клиническую картину с персистирующей отслойкой нейроэпителия (ОНЭ) и, в некоторых случаях, с развитием хориоидальной неоваскуляризации (ХНВ), что создаёт предпосылки для уточнения диагноза с использованием различных методов инструментальной диагностики.

Внедрение структурной оптической когерентной томографии (ОКТ) высокого разрешения, в том числе в ангиорежиме (ОКТ-А) в рутинную практику офтальмолога, позволило значительно улучшить качество визуализации структуры нейроэпителия (НЭ), ретинального пигментного эпителия (РПЭ), хориоидеи, оценивать изменения и сопоставлять их с данными инвазивных контрастных методов исследований, в том числе с флюоресцентной ангиографией сетчатки (ФАГ) и индоцианин-зеленой ангиографией (ИЗАГ).

Структурная ОКТ является одним из первых инструментальных исследований пациентов с ВД и хЦСХ, позволяющим выявить длительно существующую ОНЭ и субретинальные депозиты, характерные для обоих заболеваний (Lee Y.S. et al., 2012; Lin C. et al., 2014; Alfonso-Muñoz E. et al., 2018; Zatreanu L. et al., 2020). Несмотря на то, что данный метод используется достаточно давно, сравнительный анализ результатов исследования пациентов с ВД и хЦСХ представлен в единичных работах.

Так, Y.S. Lee et al. (2012) предложили расценивать случаи с длительно существующей серозной ОНЭ, ригидные к фотодинамической и антиангиогенной терапии, как варианты течения ВД. L. Zatreanu et al. (2020) рекомендовали в сложных диагностических случаях оценивать вовлеченность парного глаза, наличие вителлиформного материала вдоль линии РПЭ, удлинение наружных сегментов фоторецепторов.

Одним из рутинных методов исследования пациентов с хЦСХ и ВД является аутофлюоресценция (АФ) глазного дна (Lin C. et al., 2014; Alfonso-Muñoz E. et al., 2018; Ozkaya A. et al., 2018; Zatreanu L. et al., 2020). При обоих

заболеваниях метод позволяет выявить различного вида фокальную гиперавтофлюоресценцию (гиперАФ) в области РПЭ, субретинального пространства, определяемую скоплением липофусцина, что, предположительно, является результатом схожих звеньев патогенеза при хЦСХ и ВД (Spaide R.F. et al., 2018). Однако, при некоторой общности диагностических признаков, типичные дифференциальные АФ-паттерны, характерные для каждой группы заболеваний при их сравнении, не определены.

В диагностике и оценке течения ВД и хЦСХ также применяется контрастная ангиография (ФАГ, ИЗАГ), однако, инвазивность исследования и его малая доступность определяют целесообразность поиска новых диагностических методов. Перспективным направлением является изучение диагностических возможностей АФ и ОКТ, в том числе в ангиорежиме, в клинически схожих случаях хЦСХ и ВД.

Комплексная оценка возможностей и ограничений различных диагностических методов обосновывают применение мультимодального подхода в дифференциальной диагностике ВД взрослых пациентов и хЦСХ.

Изложенное выше послужило основанием для углубленного изучения данной проблемы, для чего были определены цель и задачи данного исследования.

### **Цель исследования**

Разработка технологии дифференциальной диагностики вителлиформных дистрофий взрослых и хронической центральной серозной хориоретинопатии на основе применения мультимодальных методов диагностического исследования.

### **Задачи исследования**

1. На основании клинико-функциональных результатов исследования (биомикроофтальмоскопии, ОКТ структурной и в ангиорежиме, КВ-АФ) изучить клинические особенности и стадийность распространенных форм вителлиформных дистрофий у взрослых пациентов.
2. На основании сравнительного анализа данных анамнеза, стандартных (визометрия, биомикроофтальмоскопия) и мультимодальных методов

исследования взрослых пациентов (ОКТ структурная, ОКТ-А, КВ-АФ, ФАГ, ИЗАГ) с вителлиформными дистрофиями и хронической центральной серозной хориоретинопатией выявить дифференциально-диагностические критерии, значимые для вителлиформных дистрофий.

3. На основании комплекса методов диагностического исследования (анамнестических данных, структурной ОКТ, ОКТ-А, КВ-АФ, ФАГ, ИЗАГ) методом ROC-анализа установить прогностическую ценность отдельных диагностических критериев в выявлении вителлиформных дистрофий и хронической центральной серозной хориоретинопатии.
4. Разработать оптимальную математическую модель и алгоритм мультимодальной дифференциальной диагностики хронической центральной серозной хориоретинопатии и вителлиформных дистрофий взрослых пациентов на основании комбинации различных методов исследования.
5. На основании оценки клинико-функциональных результатов исследования определить эффективность разработанной оптимальной математической модели дифференциальной диагностики методом верификации полученной формулы.

#### **Научная новизна результатов исследования**

1. Впервые разработана технология дифференциальной диагностики вителлиформных дистрофий взрослых и хронической центральной серозной хориоретинопатии на основе мультимодального подхода с использованием диагностических методов исследования.
2. Впервые определена оптимальная высокоинформативная модель дифференциальной диагностики вителлиформных дистрофий взрослых и центральной серозной хориоретинопатии с применением комбинации неинвазивных методов исследования: структурной ОКТ, КВ-АФ.
3. Впервые определены прогностически ценные неинвазивные и инвазивные диагностические критерии вителлиформных дистрофий взрослых

и центральной серозной хориоретинопатии, которые легли в основу разработанного алгоритма дифференциальной диагностики.

### **Теоретическая и практическая значимость результатов исследования**

1. Определены наиболее информативные неинвазивные и инвазивные клинко-диагностические критерии вителлиформных дистрофий взрослых.  
**Неинвазивные** клинко-диагностические критерии: положительный семейный анамнез, субретинальные депозиты массивные и в виде «сталактитов» по данным структурной ОКТ, АФ в виде трехслойного градиента, гиперАФ в виде «полумесяца», гиперАФ в виде «бус», высокие значения яркости гиперАФ. **Инвазивные** клинко-диагностические критерии: блок флюоресценции на ранних фазах исследования вителлиформным веществом, накопление красителя в поздние фазы в зоне субретинального материала, блок проникновения красителя по данным ИЗАГ.
2. Определена высокая значимость КВ-АФ в дифференциальной диагностике вителлиформных дистрофий взрослых и центральной серозной хориоретинопатии с учетом прогностически ценных диагностических критериев: яркость гиперавтофлюоресценции для вителлиформных дистрофий, дополнительные гипо- или гиперавтофлюоресцирующие точки или участки вне основного очага для хронической центральной серозной хориоретинопатии.
3. Разработан способ оценки яркости гиперавтофлюоресценции субретинального материала с использованием шкалы Grayscale, что позволило получить новый дифференциально-диагностический критерий верификации вителлиформных дистрофий взрослых.
4. На основе признаков информативных моделей разработан алгоритм неинвазивной дифференциальной диагностики вителлиформных дистрофий взрослых и хронической центральной серозной хориоретинопатии, который может быть использован врачами-офтальмологами в клинической практике с учетом оснащенности клиник.

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

1. Разработанная технология мультимодальной дифференциальной диагностики вителлиформных дистрофий взрослых пациентов и центральной серозной хориоретинопатии, заключающаяся в использовании диагностического алгоритма с включением установленных критериев неинвазивных методов исследования (структурной ОКТ, КВ-АФ), позволяет верифицировать заболевание с высокой точностью распознавания.
2. Вителлиформные дистрофии у взрослых пациентов и хроническая центральная серозная хориоретинопатия характеризуются схожей клинической симптоматикой, при этом имеют различные дифференциально-диагностические признаки с установленной прогностической ценностью в основе алгоритма дифференциальной диагностики.

### **Внедрение результатов в клиническую практику**

Теоретические и практические положения, разработанные в диссертационном исследовании, внедрены в научную и учебную деятельность кафедры офтальмологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западного государственного медицинского университета имени И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, а также в клиническую деятельность Санкт-Петербургского и Хабаровского филиалов ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова».

Получен патент на изобретение № 2758679 от 21.05.2021 г. «Способ дифференциальной диагностики хронической центральной серозной хориоретинопатии и вителлиформных дистрофий у взрослых пациентов». Авторы: Э.В. Бойко, М.В. Гацу, Н.В. Мацко, Л.А. Белякова.

Получен патент на изобретение № 2765014 от 21.05.2021 г. «Способ мультимодальной дифференциальной диагностики хронической центральной серозной хориоретинопатии и вителлиформных дистрофий». Авторы: Э.В. Бойко, М.В. Гацу, Н.В. Мацко, Л.А. Белякова.



Получен патент на изобретение № 2765015 от 21.05.2021 г. «Способ мультимодальной дифференциальной диагностики хронической центральной серозной хориоретинопатии и вителлиформных дистрофий у взрослых пациентов». Авторы: Э.В. Бойко, М.В. Гацу, Н.В. Мацко, Л.А. Белякова.

Получен патент на изобретение № 2765016 от 21.05.2021 г. «Способ дифференциальной диагностики хронической центральной серозной хориоретинопатии и вителлиформных дистрофий». Авторы: Э.В. Бойко, М.В. Гацу, Н.В. Мацко, Л.А. Белякова.

### **Апробация работы**

Степень обоснованности и достоверности результатов проведённого исследования подтверждается его новизной и практической значимостью, а также репрезентативностью клинического материала, достоверностью полученных данных, современной статистической обработкой, корректностью методик исследования и проведённых расчётов, наличием первичных документов, оформленных в установленном порядке.

Материалы диссертации доложены на Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Лазерная интраокулярная и рефракционная хирургия» (Санкт-Петербург, 2019); на международном конгрессе OCT Retina Forum, virtual congress (2021); в рамках внутриклинической конференции Санкт-Петербургского филиала ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» (Санкт-Петербург, 2021); на 27 Международном Офтальмологическом Конгрессе «Белые ночи» (Санкт-Петербург, 2021); на 18-й Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Современные технологии лечения витреоретинальной патологии» (Ростов-на-Дону, 2021); на Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Лазерная интраокулярная и рефракционная хирургия» (Санкт-Петербург, 2021), на 28 Международном Офтальмологическом Конгрессе «Белые ночи» (Санкт-Петербург, 2022).

### **Личный вклад автора**

Автором сформулирована цель и определены задачи исследования, изучены сведения отечественной и зарубежной литературы по изучаемой теме, составлена программа работы, разработаны учетные статистические документы, выполнен сбор и обработка материала, обобщены и проанализированы результаты исследования, написан текст диссертации и автореферата.

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 5 научных статьи, 4 из которых входят в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, определенных ВАК, получено четыре патента на изобретение.

### **Объем и структура диссертационной работы**

Диссертация изложена на 167 страницах компьютерного текста. Состоит из введения, обзора литературы, характеристики материалов и методов исследования, результатов, выводов и практических рекомендаций. Работа содержит 24 таблицы, 35 рисунков. Библиографический указатель включает 241 источник, из них – 24 отечественных, 217 – зарубежных.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материал и методы исследования**

В исследование включено 90 пациентов (90 глаз) с клинической картиной, требующей проведения дифференциальной диагностики между ВД взрослых и хЦСХ. Основную группу исследования составил 61 пациент (61 глаз), из них 32 женщины (52,5%) и 29 (47,5%) мужчин. После проведения контрастных методов исследования пациенты были поделены на 2 группы: с ВД взрослых 30 человек (30 глаз) и с хЦСХ 31 человек (31 глаз). Кроме основной группы с целью верификации формул дифференциальной диагностики в последующем были обследованы 29 пациентов (29 глаз), из них 14 (48,3%) женщин и 15 (51,7%) мужчин, которые после обследования

по основному диагностическому алгоритму были также разделены на 2 группы: с ВД взрослых 15 человек (15 глаз), с хЦСХ у 14 человек (14 глаз).

Критериями включения в исследование было наличие жалоб на снижение остроты зрения и/или пятна перед глазом и/или метаморфозий, наличие желтоватого очага в макулярной зоне по результатам биомикроофтальмоскопии, наличие ОНЭ более полугода, депозитов или субретинального гиперрефлективного материала по данным ОКТ. Критериями исключения – наличие куполообразной отслойки РПЭ (нетипичной для ВД, и часто встречающейся при ЦСХ), вителлиформная стадия вителлиформной дистрофии Беста (простая в диагностике), отсутствие прозрачности оптических сред, другая патология макулярной зоны.

Офтальмологическое обследование включало сбор анамнеза (заболевания и жизни), проведение стандартных (визометрия с определением максимальной корригированной остроты зрения – МКОЗ, биомикроофтальмоскопия) и мультимодальных методов исследования (ОКТ структурная, ОКТ-А, КВ-АФ, ФАГ, ИЗАГ).

Наряду с длительно существующей ОНЭ и отложением субретинального гиперрефлективного материала были определены критерии постановки диагноза из группы мультимодальных исследований. Патогномоничными критериями для постановки диагноза ВД взрослых считали наличие блока свечения по данным ИЗАГ и в ранней фазе ФАГ в зоне субретинального материала с постепенным накоплением красителя в этой же зоне по данным ФАГ в поздние фазы исследования. Критериями постановки диагноза хЦСХ считали наличие активных точек просачивания или зон просачивание из неопределяемого источника по данным ФАГ в сочетании с изменением РПЭ, расширением и гиперпроницаемостью хориоидальных сосудов по данным ИЗАГ.

В основную статистическую обработку был включен 61 пациент (61 глаз): 30 с ВД взрослых и 31 с хЦСХ. Для определения билатеральности оценивались данные парных глаз. В группу верификации было включено

29 пациентов (29 глаз): 15 с ВД и 14 с хЦСХ. Статистический анализ проводился с применением программы SAS v9.4. Результаты считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Для описания разных значений категориальных данных вычислялись абсолютные частоты и проценты от общего количества наблюдений, обработка категориальных данных проводилась с использованием таблиц частот, таблиц сопряженности, критерия Хи-квадрат или точного критерия Фишера (в случае малого числа наблюдений). Для определения влияния категориальных переменных на нормально распределенные данные использовался критерий t-test, для данных, распределение которых отличались от нормального, применялся критерий Манна-Уитни. Для количественных данных выполнялась проверка нормальности данных с помощью критерия Шапиро-Уилкса. Количественные переменные, распределение которых не отличалось от нормального, были описаны через среднее значение и стандартную ошибку среднего. Количественные данные, распределение которых отличалось от нормального, описаны при помощи медианы, 25 и 75 квартилей. Для исследования взаимосвязи количественных параметров вычислялся коэффициент корреляции Спирмена, оценивающий меру линейной связи между признаками.

Для оценки вероятности выявления заболевания на основании предикторов, полученных при выполнении предварительных исследований, использовали метод бинарной логистической регрессии. С этой целью был проведен пошаговый регрессионный анализ. Прогностическую оценку модели логистической регрессии проводили при помощи ROC-анализа, определяли оптимальную точку отсечения, вычисляли чувствительность и специфичность для полученной модели. Качество распознавания модели оценивалось по площади под характеристической кривой, при оценке качества модели использовали классификацию Н.В. Трухачевой (2012).

## РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

### **Клинико-функциональная характеристика различных форм вителлиформных дистрофий, встречающихся у взрослых пациентов**

В статистическую обработку было включено 30 пациентов (30 глаз), в возрасте  $52,40 \pm 20,62$  лет, из них 13 (43,3%) женщин и 17 (56,7%) мужчин. Для определения формы, стадийности, билатеральности процесса оценивались данные парных глаз.

Изучение ВД среди взрослого населения выявило наиболее распространенные формы, к числу которых относится вителлиформная дистрофия Беста (43,3%), аутосомно-рецессивная бестрофинопатия (13,3%), паттерн-дистрофии: вителлиформная дистрофия взрослых (30,0%), паттерн-дистрофия в виде «крыльев бабочки» (13,3%).

В преобладающем большинстве случаев заболевание носило двухсторонний характер с проявлением на 6 декаде жизни. 56,6% случаев клинически соответствовали вителлиформной дистрофии Беста и аутосомно-рецессивной бестрофинопатии, являющихся генетически детерминированными.

Офтальмоскопически определялся макулярный очаг желтоватого цвета с отслойкой нейросенсорной ретины, различной степенью атрофии РПЭ и наружной сетчатки. Выраженность атрофических изменений усиливалась по мере прогрессирования процесса. Локальное расширение сосудов Галлера, уплотненные стенки хориоидальных сосудов, гиперрефлективные точки в хориоидеи чаще встречались на поздних стадиях заболевания. Риски развития осложненных форм развитием ХНВ также увеличивались по мере прогрессирования процесса. КВ-АФ позволяла выявить гиперАФ, соответствующую залеганию вителлиформного материала, гипер-АФ в виде «бус» значимо чаще определялась на поздней стадии заболевания.

Выявленные формы ВД с резорбцией вителлиформного материала в клинической практике требуют дифференциальной диагностики с хЦСХ, имеющей схожие диагностические признаки.

**Информативные дифференциально-диагностические критерии  
вителлиформных дистрофий в сравнении  
с хронической центральной серозной хориоретинопатией**

На следующем этапе были изучены клинико-функциональные признаки ВД и хЦСХ. Результаты исследования показали, что у большинства пациентов с хЦСХ диагностика впервые была осуществлена на 6 декаде жизни ( $p=0,25$ ), при этом острота зрения на момент обследования существенно не отличалась: МКОЗ в группе ВД составила  $0,44\pm 0,32$ , в группе хЦСХ –  $0,57\pm 0,26$  ( $p=0,07$ ). Пациенты с ВД имели большую длительность заболевания (период от появления первых зрительных жалоб) по сравнению с пациентами, страдающими хЦСР ( $p<0,0001$ ). Семейный анамнез оказался положительным только при ВД в 30% случаев.

ВД и хЦСХ при схожей клинической симптоматике имели ряд различных дифференциально-диагностических признаков, установленных с использованием мультимодального диагностического подхода.

При анализе структурной ОКТ толщина хориоидеи оказалась достоверно меньше при ВД (в среднем  $318,97\pm 113,35$  мкм,  $p=0,009$ ), что, тем не менее, значимо выше по сравнению со здоровыми испытуемыми по данным литературных источников.

При анализе структурной ОКТ отмечена значимо большая частота массивных депозитов в группе с ВД по сравнению с хЦСХ ( $p=0,021$ ) в местах залегания остаточного вителлиформного материала.

Данные ОКТ-А свидетельствовали о значимо более редком развитии ХНВ при ВД (20,0% случаев), по сравнению с хЦСХ (48,4% случаев,  $p=0,03$ ).

Результаты проведенной КВ-АФ глазного дна позволили выявить более значимые признаки для ВД, такие как трехслойный градиент ( $p=0,05$ ), гиперАФ в виде «бус» ( $p=0,031$ ), высокие значения яркости гиперАФ ( $p<0,0001$ ), а также обнаруженную только в группе с ВД гиперАФ в виде «полумесяца» ( $p<0,0001$ ). АФ в виде трехслойного градиента определялась в виде постепенного перехода от центральной фоновой гипоАФ к средней зоне фоновой диффузной

гипоАФ/гиперАФ, а затем к наружной фокальной конфлюэнтной гиперАФ. ГиперАФ в виде «полумесяца» определялась в виде мениска гиперАФ по краю ОНЭ, гиперАФ в виде «бус» – в виде отдельных сливных участков гиперАФ по краю ОНЭ, напоминающих бусы. При оценке яркости полученных КВ-АФ изображений глазного дна использовали разработанную нами шкалу от 1 до 4, при этом за основу была взята таблица оттенков серого цвета Grayscale для оценки 8-битных изображений.

ФАГ и ИЗАГ были методами исследования, по результатам которых проводили первичное деление пациентов на группы. Сравнительные данные групп ВД и хЦСХ демонстрировали блок флюоресценции в зоне субретинального материала по данным ФАГ ( $p < 0,0001$ ) и ИЗАГ ( $p = 0,02$ ) с постепенным накоплением красителя в это зоне в поздней фазе ФАГ ( $p < 0,0001$ ), значимо чаще встречающиеся в группе с ВД и определенными в качестве критериев постановки диагноза.

### **Анализ прогностической ценности отдельных диагностических критериев вителлиформных дистрофий и хронической центральной серозной хориоретинопатии**

На следующем этапе исследования был проведен ROC анализ для оценки прогностической ценности отдельных диагностических критериев по величине площади под характеристической кривой.

Наиболее информативными критериями для диагностики ВД взрослых определены следующие: а) неинвазивные: положительный семейный анамнез заболевания, яркость и градиент гиперавтофлюоресценции, характерная гиперавтофлюоресценция в виде «полумесяца» и «бус», наличие массивных субретинальных депозитов и депозитов в виде «сталактитов»; б) инвазивные: блок флюоресценции на ранних фазах исследования вителлиформным веществом, накопление красителя в поздние фазы в зоне субретинального материала, блок проникновения красителя по данным ИЗАГ.

Для диагностики хЦСХ информативными диагностическими критериями определены следующие: а) неинвазивные: дополнительные гипоАФ или

гиперАФ точки или участки вне основного очага, гиперрефлективные точки в нейроэпителии, увеличение толщины хориоидеи, симптом «двойного слоя»; б) инвазивные: диффузное просачивание в поздней фазе с накоплением красителя, просачивания из неопределяемого источника, активные точки просачивания по результатам ФАГ, контурирование сети новообразованных сосудов или накопление с поздним окрашиванием, гиперпроницаемость хориокапилляров с диффузным накоплением красителя по данным ИЗАГ.

Наибольшая прогностическая ценность для обеих групп установлена для КВ-АФ. В качестве диагностического критерия КВ-АФ для группы ВД определена яркость гиперАФ ( $p=0,878$ ), для группы хЦСХ – наличие дополнительных гипоАФ или гиперАФ точек или участков вне основного очага ( $p=0,822$ ).

### **Разработка оптимального алгоритма дифференциальной диагностики вителлиформных дистрофий и хронической центральной серозной хориоретинопатии**

Согласно поставленным задачам на следующем этапе были разработаны математические модели дифференциальной диагностики ВД и хЦСХ, формулы вычисления вероятности выявления ВД, определена оптимальная модель, разработан алгоритм дифференциальной диагностики. Сводные данные полученных моделей представлены в таблице 1.

В модели полной мультимодальной диагностики кроме данных анамнеза и стандартных методов исследования были введены критерии структурной ОКТ, ОКТ-А, КВ-АФ, ФАГ, ИЗАГ, качество модели оказалось самым высоким (чувствительность 96,7%, площадь под кривой 0,989).

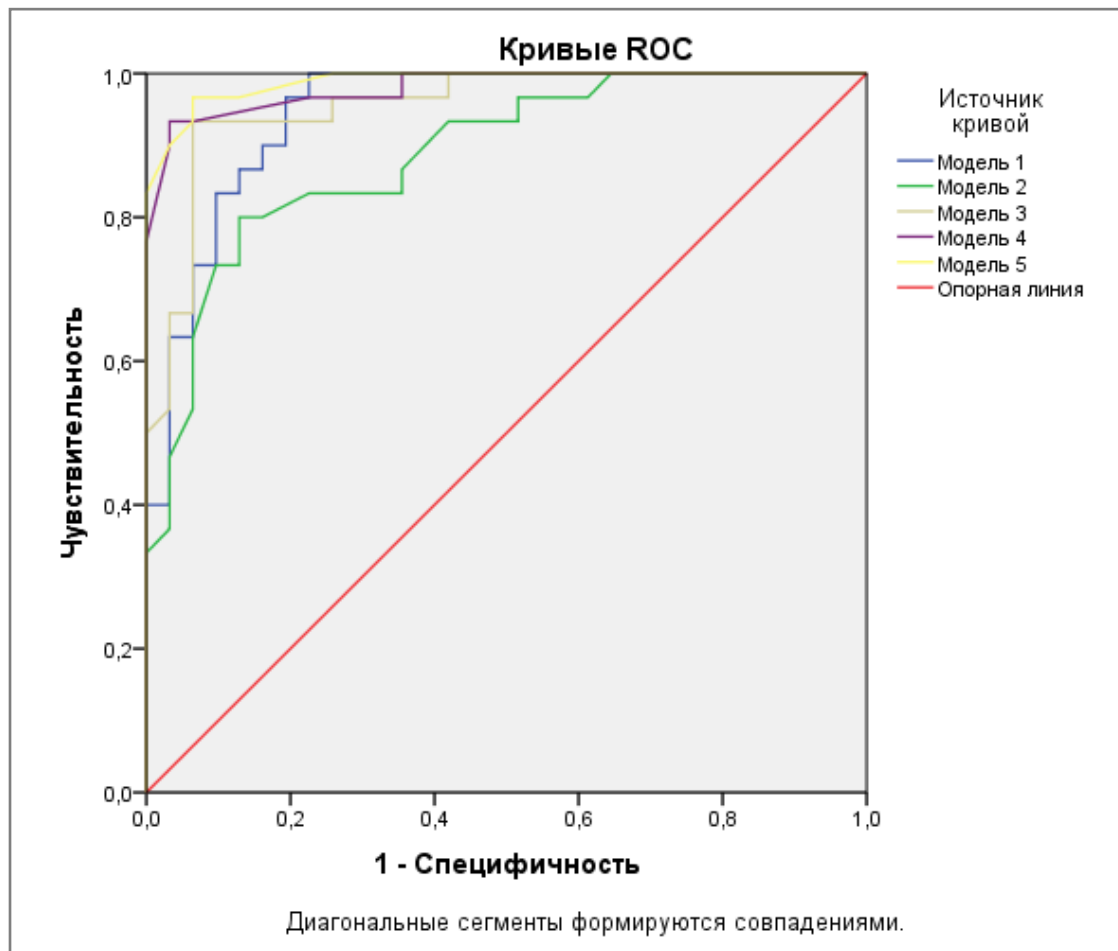
В дальнейшем были разработаны модели дифференциальной диагностики ВД и хЦСХ с включением критериев неинвазивных методов исследования в различных комбинациях. Так для модели 1 в качестве предикторов рассматривались критерии структурной ОКТ, для модели 2 – критерии ОКТ и ОКТ-А, для модели 3 – критерии ОКТ, КВ-АФ, для модели 4 – критерии структурной ОКТ, ОКТ-А, КВ-АФ.



Таблица 1 – Сводные данные полученных моделей. Результат исследования взаимосвязи между наступлением ВД и отобранными критериями в различных моделях

Модели	Чувствительность, %	Специфичность, %	Площадь под кривой, у.е.	Асимптотический 95% доверительный интервал	Оптимальный порог классификации, р
Полная диагностика	96,7	95,5	<b>0,989</b>	(0,971;1,0)	0,5
1	86,7	83,9	<b>0,946</b>	(0,893;0,999)	
2	83,3	74,2	<b>0,888</b>	(0,807;0,969)	
3	93,3	93,5	<b>0,955</b>	(0,907;1,0)	
4	93,3	96,8	<b>0,98</b>	(0,952;1,0)	

На основании данных чувствительности, специфичности, площади под характеристическими кривыми можно сделать вывод о достаточной адекватности полученных моделей и возможности применения их для оценки вероятности выявления заболеваний с высокой точностью. Для четырёх моделей площади под характеристическими кривыми были больше 0,9 (таблица 1), что говорит об их «отличном» качестве. Модель 2, несмотря на расширение диагностических методов ОКТ-А, дала худший результат в отношении прогнозирования. Для модели 4 с использованием в формуле критериев структурной ОКТ, КВ-АФ (критерии ОКТ-А в формулу не вошли как менее значимые) определено значение площади под кривой, сопоставимое с моделью полной мультимодальной диагностики, что обосновывает целесообразность ее применения в отсутствии инвазивных методов исследования. ROC – кривые полученных моделей представлены на рисунке 1.



Модель 1 – критерии структурной ОКТ; Модель 2 – критерии структурной ОКТ, ОКТ-А;  
 Модель 3 – критерии структурной ОКТ, КВ-АФ;  
 Модель 4 – критерии структурной ОКТ, ОКТ-А, КВ-АФ; Модель 5 (полной  
 мультимодальной диагностики) – критерии структурной ОКТ, ОКТ-А, КВ-АФ, ФАГ, ИЗАГ.

Рисунок 1 – ROC – кривые полученных моделей

На следующем этапе работы был предложен алгоритм дифференциальной диагностики, включающий анализ критериев неинвазивных методов исследования (ОКТ, КВ-АФ) на основе формулы модели 4, наиболее приближенной по информативности к модели полной мультимодальной диагностики.

Применяемая формула:  $V_4 = 1 / (1 + 2,72^{-(4,4984 \times \text{МД} + 2,794 \times \text{ВПЖ} - 5,107 \times \text{ДАФ} + 4,062 \times \text{АФБ})})$ .

Обозначения: МД – массивные депозиты 0 – нет, 1 – есть; ВПЖ – время появления первых жалоб по результатам сбора анамнеза от 1/2 года до 2 лет – 0; от 2 лет до 5 – 1; более 5 лет – 2; ДАФ – дополнительные гипоАФ/гиперАФ точки или участки вне основного очага 0 – нет, 1 – есть; АФБ – гиперАФ в виде «бус» 0 –

нет, 1 – есть. Данные подставляются в формулу как значения МД, ВПЖ, ДАФ, АФБ, уравнение решается. При значении выражения 0,5 и более, диагностируется ВД взрослых, при значении менее 0,5 диагностируется ЦСХ.

### **Верификация формулы модели 4 с применением критериев структурной оптической когерентной томографии и коротковолновой аутофлюоресценции**

На последнем этапе работы проводилась оценка эффективности разработанных формул дифференциальной диагностики ВД взрослых пациентов и хЦСХ методом верификации, а также был предложен удобный способ решения уравнения.

С целью верификации формул были обследованы 29 пациентов (29 глаз), из них 14 (48,3%) женщин и 15 (51,7%) мужчин с клинической картиной, требующей проведения дифференциальной диагностики между ВД взрослых и хЦСХ. После обследования пациентов по основному диагностическому алгоритму, была диагностирована ВД взрослых у 15 человек (15 глаз) и хЦСХ у 14 человек (14 глаз). Полученные в исследовании данные были включены в формулу, после решения определялась вероятность наступления заболевания. При значении выражения 0,5 и больше, диагностировалась ВД взрослых, при значении менее 0,5 диагностировалась хЦСХ. Процент точного распознавания ВД взрослых составил 100%, процент распознавания хЦСХ составил 93%.

Для упрощения расчетов в тексте диссертации представлены онлайн калькуляторы формул моделей дифференциальной диагностики.

## **ВЫВОДЫ**

1. Вителлиформные дистрофии, встречающиеся у взрослых, характеризуются полиморфизмом клинических форм, преимущественно билатеральным поражением, превалированием поздних стадий заболевания. Длительно существующая ОНЭ, наличие остаточного вителлиформного материала, изменения структуры хориоидеи, усиливающиеся по мере прогрессирования заболевания, определяют целесообразность

дифференциальной диагностики вителлиформных дистрофий и хронической центральной серозной хориоретинопатии.

2. На основе сравнительного анализа клинико-функциональных данных пациентов с вителлиформными дистрофиями и хронической центральной серозной хориоретинопатией установлены значимые дифференциально-диагностические критерии для диагностики вителлиформных дистрофий, встречающихся у взрослых: бóльшая длительность заболевания, положительный семейный анамнез, билатеральное течение, наличие массивных субретинальных депозитов и депозитов в виде «сталактитов», яркость и градиент гиперавтофлюоресценции, характерная гиперавтофлюоресценция в виде «полумесяца» и «бус», блок проникновения красителя в области субретинального материала по данным ИЗАГ и ФАГ в ранние фазы с постепенным его накоплением в поздние фазы исследования по данным ФАГ.
3. Применение ROC-анализа позволило определить прогностически ценные дифференциально-диагностические критерии: яркость гиперавтофлюоресценции для вителлиформных дистрофиях взрослых (площадь под характеристической кривой 0,878), дополнительные гипоАФ или гиперАФ точки или участки вне основного очага для центральной серозной хориоретинопатии (площадь под характеристической кривой 0,822).
4. Разработана оптимальная математическая модель и алгоритм мультимодальной дифференциальной диагностики вителлиформных дистрофий взрослых пациентов и хронической центральной серозной хориоретинопатии с использованием комбинации критериев структурной ОКТ и КВ-АФ (площадь под кривой – 0,980).
5. Эффективность разработанной оптимальной математической модели дифференциальной диагностики оценена методом верификации полученной формулы. Процент точного распознавания вителлиформных дистрофий взрослых пациентов составил 100%, процент распознавания хронической центральной серозной хориоретинопатии составил 93%.

## ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При проведении дифференциальной диагностики между вителлиформными дистрофиями взрослых и хронической центральной серозной хориоретинопатией при длительно существующей ОНЭ в области макулы следует выполнять КВ-АФ и учитывать результаты в комплексе с данными анамнеза.
2. Различные модели дифференциальной диагностики вителлиформных дистрофий и хронической центральной серозной хориоретинопатии могут быть рекомендованы к использованию врачами-офтальмологами с учетом оснащенности клиник.

***Формула вычисления вероятности выявления заболевания при оснащении оптическим когерентным томографом, фундускамерой для проведения КВ-АФ, ФАГ, ИГАЗ:***

$$B_{\text{П}} = 1 / (1 + 2,72^{-(2,819 \times \text{ВПЖ} - 3,858 \times \text{ДАФ} - 5,276 \times \text{ГХ} + 3,718 \times \text{НК})})$$
, в которую включены данные следующих признаков: ВПЖ – время появления первых жалоб (от 1/2 года до 2 лет – 0; от 2 лет до 5 – 1; более 5 лет – 2); ДАФ – дополнительные гипоАФ или гиперАФ точки или участки вне основного очага (0 – нет, 1 – есть); ГХ – гиперпроницаемость хориокапилляров по данным ИЗАГ (0 – нет, 1 – есть); НК – накопление красителя в поздние фазы ФАГ в зоне субретинального материала (0 – нет, 1 – есть).

***Формула вычисления вероятности выявления заболевания при оснащении оптическим когерентным томографом высокого разрешения:***

$$B_{\text{1}} = 1 / (1 + 2,72^{-(3,725 \times \text{МКОЗ} + 3,229 \times \text{ВПЖ} - 2,106 \times \text{ГХС} - 3,046 \times \text{ЭФ} + 3,042 \times \text{МД})})$$
, в которую включены данные следующих признаков: МКОЗ, ВПЖ – время появления первых жалоб (от 1/2 года до 2 лет – 0; от 2 лет до 5 – 1; более 5 лет – 2), ГХТ – наличие гиперрефлективных стенок хориоидальных сосудов, гиперрефлективных точек в хориоидее (0 – нет, 1 – есть), ЭФ – эрозия фоторецепторов (0 – нет, 1 – есть), МД – массивные субретинальные депозиты (0 – нет, 1 – есть).

**Формула вычисления вероятности выявления заболевания при оснащении оптическим когерентным томографом и фундускамерой для проведения аутофлюоресценции:**

$B_3 = 1 / (1 + 2,72^{-(4,540 \times \text{МКОЗ} - 4,937 \times \text{ДАФ} + 1,431 \times \text{АФЯ})})$ , в которую включены данные следующих признаков: МКОЗ, ДАФ – дополнительные гипоАФ или гиперАФ точки или участки вне основного очага (0 – нет, 1 – есть), АФЯ – яркость гиперАФ (4 – изображение с 0% содержанием черного цвета, 3 – изображение с 5-10% содержанием черного цвета, 2 – изображениям с 15-20% черного цвета, 1 – изображение с 25-30% черного цвета по таблице Grayscale).

**Формула вычисления вероятности выявления заболевания при оснащении оптическим когерентным томографом высокого разрешения и фундускамерой для проведения аутофлюоресценции:**

$B_4 = 1 / (1 + 2,72^{-(4,4984 \times \text{МД} + 2,794 \times \text{ВПЖ} - 5,107 \times \text{ДАФ} + 4,062 \times \text{АФБ})})$ , в которую включены данные следующих признаков: МД – массивные субретинальные депозиты (0 – нет, 1 – есть), ВПЖ – время появления первых жалоб (от 1/2 года до 2 лет – 0; от 2 лет до 5 – 1; более 5 лет – 2), ДАФ – дополнительные гипоАФ или гиперАФ точки/ участки вне основного очага (0 – нет, 1 – есть), АФБ – гиперАФ в виде «бус» (0 – нет, 1 – есть).

3. Для упрощения расчётов рекомендуем применять предложенные нами онлайн калькуляторы на платформе Excel. После ввода параметров, определенных при проведении исследований, в графе «логит» при значениях 0,5 и более диагностируется вителлиформная дистрофия взрослых, при значении менее 0,5 диагностируется хроническая центральная серозная хориоретинопатия.
4. Для дифференциальной диагностики вителлиформных дистрофий взрослых и хронической центральной серозной хориоретинопатии рекомендуется использование алгоритма последовательного анализа анамнестических и клинико-функциональных критериев.

**Список работ, опубликованных по теме диссертации в ведущих рецензируемых изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации**

1. Мацко, Н.В. Вителлиформные изменения макулярной области, встречающиеся у взрослых пациентов / Н.В. Мацко, М.В. Гацу, Н.Н. Григовьева // Офтальмологические ведомости. – 2019. – Т. 12, № 4. – С. 73-86.
2. Мацко, Н.В. Алгоритмы дифференциальной диагностики хронической центральной серозной хориоретинопатии и вителлиформных дистрофий у взрослых пациентов / Н.В. Мацко, М.В. Гацу // Офтальмологические ведомости. – 2020. – Т. 13, № 4. – С. 35-46.
3. Мацко, Н.В. Предикторы дифференциальной диагностики хронической центральной серозной хориоретинопатии и вителлиформных дистрофий у взрослых пациентов / Н.В. Мацко, М.В. Гацу // Офтальмологические ведомости. – 2021. – Т. 14, № 1. – С. 45-57.
4. Мацко, Н.В. Клинико-инструментальная характеристика различных форм вителлиформных дистрофий, встречающихся у взрослых пациентов / Н.В. Мацко, М.В. Гацу // Acta Biomedica Scientifica. – 2022. – Т. 7, № 1. – С. 74-81.

**Прочие публикации**

5. Мацко, Н.В. Семейный случай аутосомно-рецессивной бестрофинопатии / Н.В. Мацко, М.В. Гацу // Современные технологии в офтальмологии. – 2019. – Т. 31, № 6. – С. 89-95.

**Изобретения по теме диссертации**

1. **Патент № 2758679 Российская Федерация.** Способ дифференциальной диагностики хронической центральной серозной хориоретинопатии и вителлиформных дистрофий у взрослых пациентов: № 2021114388: заявл.

21.05.21 : опубл. 01.11.21 / Бойко Э.В., Гацу М.В., Мацко Н.В., Белякова Л.А.; заявитель и патентообладатель ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова МЗ РФ.

2. **Патент № 2765014 Российская Федерация.** Способ мультимодальной дифференциальной диагностики хронической центральной серозной хориоретинопатии и вителлиформных дистрофий: № 2021114382: заявл. 21.05.21 : опубл. 24.01.22 / Бойко Э.В., Гацу М.В., Мацко Н.В., Белякова Л.А.; заявитель и патентообладатель ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова МЗ РФ.
3. **Патент № 2765015 Российская Федерация.** Способ мультимодальной дифференциальной диагностики хронической центральной серозной хориоретинопатии и вителлиформных дистрофий у взрослых пациентов: № 2021114381: заявл. 21.05.21 : опубл. 24.01.22 / Бойко Э.В., Гацу М.В., Мацко Н.В., Белякова Л.А.; заявитель и патентообладатель ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова МЗ РФ.
4. **Патент № 2765016 Российская Федерация.** Способ дифференциальной диагностики хронической центральной серозной хориоретинопатии и вителлиформных дистрофий: № 2021114380: заявл. 21.05.21 : опубл. 24.01.22 / Бойко Э.В., Гацу М.В., Мацко Н.В., Белякова Л.А.; заявитель и патентообладатель ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова МЗ РФ.



**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

ВД	– вителлиформная дистрофия
ВПЖ	– время первых жалоб
гиперАФ	– гиперавтофлюоресценция
гипоАФ	– гипоавтофлюоресценция
ИЗАГ	– индоцианин-зеленая ангиография сетчатки
КВ-АФ	– коротковолновая аутофлюоресценция
МКОЗ	– максимально коррегированная острота зрения
ОКТ	– оптическая когерентная томография
ОКТ-А	– оптическая когерентная ангиография
ОНЭ	– отслойка нейроэпителия
РПЭ	– ретинальный пигментный эпителий
ФАГ	– флюоресцентная ангиография
ХНВ	– хориоидальная неоваскуляризация
хЦСХ	– хроническая центральная серозная хориоретинопатия
ЦСХ	– центральная серозная хориоретинопатия

## АВТОБИОГРАФИЯ

Мацко Наталия Валентиновна, 1981 года рождения, в 2004 г. с отличием окончила государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности «лечебное дело».

В 2005 г. окончила интернатуру по специальности «офтальмология» на кафедре офтальмологии государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

В 2007 г. окончила ординатуру по специальности «офтальмология» на кафедре офтальмологии с курсом детской офтальмологии государственного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию».

В 2021 г. окончила аспирантуру на кафедре офтальмологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

С 2007 по 20019 г. – врач-офтальмолог офтальмологического отделения офтальмологической клиники «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

С 2019 г. по настоящее время – врач-офтальмолог 5-го офтальмохирургического отделения, Санкт-Петербургского филиала ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России.