

Закатянский Владимир Сергеевич

**РАЗРАБОТКА И ИССЛЕДОВАНИЕ КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ
БЕСКОНТАКТНОГО МЕТОДА ОЦЕНКИ СИНДРОМА СУХОГО ГЛАЗА**

3.1.5. Офтальмология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2024

Работа выполнена на кафедре офтальмологии Академии постдипломного образования Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства» (АПО ФГБУ ФНКЦ ФМБА России), г. Москва.

Научный руководитель:

Полунина Елизавета Геннадьевна, доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Маркова Елена Юрьевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры глазных болезней, Федеральное Государственное Бюджетное образовательное учреждение Высшего образования «Российский университет медицины» Министерства Здравоохранения Российской Федерации

Майчук Дмитрий Юрьевич, доктор медицинских наук, заведующий отделом терапевтической офтальмологии, Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский центр» Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза им. академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт глазных болезней имени М.М. Краснова», г. Москва.

Защита диссертации состоится «18» декабря 2024 г. в 14-00 на заседании диссертационного совета 68.1.010.01 при Федеральном государственном бюджетном учреждении «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства» (ФГБУ ФНКЦ ФМБА России)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Академии постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, по адресу: 125371, Москва, Волоколамское шоссе, д. 91 и на сайте диссертационного совета <http://medprofedu.ru>

Автореферат разослан «___» _____ 2024 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

Полунина Елизавета Геннадьевна

Актуальность и степень разработанности темы

В настоящее время хирургическое лечение катаракты признается практически безальтернативным. При этом «золотым» стандартом катарактальной хирургии является метод факоэмульсификации (ФЭК), практическое применение которого достаточно широко апробировано и регламентировано в практике как отечественных, так и зарубежных офтальмологов. Необходимо отметить, что современные технологии обеспечивают достижение максимально высоких результатов, полученных при проведении данного хирургического вмешательства, и минимизацию риска развития связанных с ним осложнений. Важно подчеркнуть, что после проведения ФЭК все больше пациентов предъявляют повышенные требования к качеству жизни (Трубилин В.Н., 2013; Куренков В.В., 2014; Коновалов М.Е., 2016; Юсеф Ю.Н. 2021; Qian L., 2022; Labetoulle M., 2023).

Одним из наиболее частых клинико-функциональных осложнений, возникающих после проведения ФЭК, является возникновение синдрома сухого глаза (ССГ), существенно снижающего степень удовлетворенности пациента проведенным оперативным вмешательством (Willcox M., 2017; Naderi K., 2020; Villani E. 2020; Donthineni P.R., 2020). Более того, усугубление тяжести ССГ может стать причиной снижения остроты зрения и контрастной чувствительности в послеоперационном периоде (Szcotka-Flynn L.B., 2019). Наряду с этим, при отсутствии адекватной терапии ССГ в рамках подготовки к ФЭК возможны ошибки при расчете интраокулярной линзы (Rousseau A., 2019; Christopher E., 2019; Donthineni P.R., 2023, Nibandhe A.S., 2023).

В качестве основных факторов риска развития ССГ после ФЭК признается пожилой возраст пациента (вследствие того, что слезопродуцирующие железы являются гормонозависимыми), ношение контактных линз, прием гормональной заместительной терапии, антидепрессантов, гипотензивная терапия (Майчук Д.Ю., 2017; Бржеский В.В., 2018; Янченко С.В., 2021). В последние годы все большую значимость в общем патогенезе ССГ отводят косметологическим вмешательствам (инъекции ботулотоксина с эстетической целью, блефаропластика, наращивание ресниц, татуаж век) в периорбитальной зоне (Gomes J.A.P. 2016, Евстигнеева Ю.В., 2018, Чиненова К.В., 2019), что требует проведения оценки степени выраженности изменений состояния глазной поверхности у данной категории пациентов с точки зрения возможного комплексного влияния вышеуказанных факторов.

Анализ литературы свидетельствует, что к настоящему времени в клинической практике достаточно широко апробированы различные методы исследования ССГ на основе тестов на слезопродукцию и оценки состояния глазной поверхности (тест Ширмера, время разрыва слезной пленки, компрессионная проба, высота слезного мениска, толщина липидного слоя). При этом большинство авторов указывают на три основных недостатка, существенно

снижающие клинико-диагностическую эффективность изложенных методов – инвазивность и субъективность, приводящие к существенному разбросу получаемых данных, а также отсутствие стандартизованных комплексных алгоритмов анализа результатов (Report of the International Dry Eye WorkShop, 2021). Оценка выраженности ССГ достаточно широко выполняется на основании апробированных опросников (в первую очередь, Standard Patient Evaluation of Eye Dryness - SPEED), которые, хотя и признаются стандартом диагностики, далеко не во всех случаях являются эффективными в силу их субъективности (Qian L., 2022, Labetoulle M., 2023).

Современный этап развития офтальмологии характеризуется развитием и совершенствованием офтальмологической техники, что, в частности, реализуется в последние годы внедрением неинвазивного метода оценки показателей слезопродукции (толщина липидного слоя, неинвазивное время разрыва слезной пленки, гиперемия конъюнктивы) на основе биомикроскопического обследования с компьютерной обработкой результатов (Морева Н.В., 2023). Однако, для широкого внедрения данного метода в офтальмологическую практику требуется разработка стандартов, которые позволят оценить не столько каждый показатель в отдельности, сколько степень выраженности нарушения состояния глазной поверхности и процесса слезообразования в целом.

Изложенные положения указывают на актуальность разработки диагностики выраженности ССГ (на основе современных возможностей биомикроскопического обследования состояния глазной поверхности и слезообразования), обеспечивающей требуемый уровень клинико-диагностической эффективности и стандартизацию процесса обследования с позиции определения стадии развития патологического процесса, обеспечивающих как первичную диагностику, так и оценку проведения лечебно-профилактических мероприятий у пациентов после ФЭК.

Цель работы:

Разработка и исследование клинико-диагностической эффективности бесконтактной объективной методики определения степени выраженности ССГ на основе неинвазивных показателей слезообразования и воспаления глазной поверхности у пациентов после ФЭК.

Основные задачи работы:

1. Разработать на основе биомикроскопического исследования (щелевая лампа «MediWorks Dixion S350, Китай) комплексную методику бесконтактной объективной оценки выраженности ССГ по интегральному показателю индекса слезопродукции и воспаления глазной поверхности (ИСВГП).

2. Оценить на основе корреляционного анализа взаимосвязь между показателем ИСВГП разработанной методики и традиционными инвазивными параметрами оценки

слезообразования и воспаления глазной поверхности (тест Ширмера, проба Норна, толщина липидного слоя слезной пленки, компрессионная проба, гиперемия конъюнктивы) у пациентов перед проведением ФЭК.

3. Изучить влияние факторов риска развития ССГ, включая косметологические процедуры в периорбитальной зоне в анамнезе, на степень выраженности нарушения слезообразования и воспаления глазной поверхности у пациентов до и после ФЭК.

4. Определить на основе корреляционного анализа и регрессионной модели искусственного интеллекта RandomForestRegressor по показателям ИСВГП и SPEED ведущие факторы риска развития тяжелой формы ССГ после проведения ФЭК у пациентов, перенесших косметологическое воздействие в анамнезе.

5. Оценить эффективность лечения нарушения слезопродукции и воспаления глазной поверхности (гигиена век+массаж в периорбитальной зоне), проводимой в дооперационном периоде ФЭК на базе данных разработанного диагностического алгоритма.

Основные положения, выносимые на защиту диссертационной работы

1. Разработана на основе биомикроскопического обследования (щелевая лампа MediWorks Dixion S350, Китай) комплексная (по показателям нарушения слезообразования и воспаления глазной поверхности) методика бесконтактной объективной оценки выраженности синдрома сухого глаза до и после факоэмульсификации катаракты на основе определения количественного интегрального индекса слезопродукции и воспаления глазной поверхности в соответствии с предложенными классификационными признаками степени выраженности патологического процесса (норма; слабая; средняя; тяжелая).

2. Разработанная методика объективной оценки степени синдрома сухого глаза обеспечивает требуемый уровень клинко-диагностической эффективности, что подтверждается сравнительным (корреляционным, регрессионным на основе искусственного интеллекта) анализом разработанного интегрального индекса слезопродукции и воспаления глазной поверхности и традиционных (тест Ширмера, проба Норна, толщина липидного слоя слезной пленки, компрессионная проба) параметров как перед факоэмульсификацией катаракты, так и после хирургического вмешательства в рамках диагностики и лечения пациентов, перенесших косметологическое воздействие в анамнезе.

Научная новизна работы

Впервые в офтальмологической практике разработана и апробирована методика бесконтактной объективной оценки выраженности ССГ до и после ФЭК на основе количественного интегрального показателя ИСВГП и разработанных классификационных признаков степени выраженности (норма; слабая; средняя; тяжелая) патологического

процесса (заявка на выдачу патента на изобретение RU 2024122825 с приоритетом от 09.08.2024).

Установлен высокий уровень клинико-диагностической эффективности разработанной методики для оценки выраженности ССГ у пациентов до и после ФЭК, что подтверждается высокой ($r=0,67 - 0,84$) корреляционной связью между ИСВГП и традиционными апробированными показателями слезообразования и воспаления глазной поверхности (тест Ширмера, проба Норна, толщина липидного слоя, компрессионная проба, гиперемия конъюнктивы).

Определено выраженное влияние косметологических воздействий в анамнезе на нарушение слезопродукции и воспаления глазной поверхности у пациентов после ФЭК, что подтверждается по сравнению с контрольной группой, не применявшей процедуры, существенным, статистически значимым ($p < 0,001$) ухудшением ИСВГП и качества жизни по шкале SPEED на 38,1 и 46,9 %, соответственно.

Выявлено на основе применения разработанного диагностического алгоритма и в соответствии с результатами регрессионного анализа, а также данными искусственного интеллекта, что наиболее важным фактором при прогнозировании тяжелой степени ССГ через 2 недели после ФЭК является общее количество косметологических процедур, далее в убывающем порядке блефаропластика, татуаж, инъекции ботокса и наращивание ресниц, при следующих значениях тестовой выборки - 0,529; 0,209; 0,109; 0,098; 0,055, соответственно.

Доказано на основе диагностического алгоритма, что проведение комплексной терапии (гигиена век+массаж в периорбитальной зоне) снижает вероятность развития тяжелой формы нарушения слезообразования и воспаления глазной поверхности на 19,89 % на сроке наблюдения 2 недели по сравнению с группой пациентов, в которой данная терапия не проводилась.

Теоретическая значимость работы заключается в обосновании клинико-диагностической эффективности разработанной методики оценки степени выраженности нарушения слезопродукции и воспаления глазной поверхности на базе неинвазивных инструментальных методов обследования.

Практическая значимость работы заключается в разработке рекомендаций по практическому применению разработанной методики диагностики степени выраженности нарушения слезопродукции и воспаления глазной поверхности в рамках предоперационного (перед ФЭК) обследования и проведения лечебно-профилактических мероприятий.

Методология и методы исследования

В работе использован комплексный подход к оценке результатов, основанный на применении клинических, инструментальных показателей зрительной системы, а также исследовании «качества жизни» пациента.

Степень достоверности результатов

Степень достоверности результатов исследования базируется на достаточном объеме клинического материала – 117 пациентов (117 глаз), а также применении современных методов статистической обработки, включая программы искусственного интеллекта.

Внедрение работы

Разработанная в ходе диссертационного исследования методика включена в учебный план цикла профессиональной переподготовки кафедры офтальмологии Академии постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, применяется в ООО «Клиника доктора Куренкова».

Апробация и публикация материалов исследования

Основные материалы диссертационной работы были доложены и обсуждены на Всероссийской научно-практической конференции «XIII съезд офтальмологов» (Москва, 2024), «Ерошевские чтения» (Самара, 2024), «Невские горизонты» (Санкт-Петербург, 2024).

Диссертация апробирована на кафедре офтальмологии Академии постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России (28.08.2024).

Материалы диссертации представлены в 7-и научных работах, в том числе в 4-х статьях, опубликованных в определенных ВАК РФ ведущих рецензируемых научных журналах. Подана заявка на выдачу патента на изобретение («Способ определения степени нарушения слезопродукции и воспаления глазной поверхности», RU 2024122825 с приоритетом от 09.08.2024).

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 122 страницах машинописного текста, состоит из введения, основной части (главы «Обзор литературы», «Материалы и методы исследования», «Результаты исследования и их обсуждение»), заключения, выводов, списка сокращений, списка литературы и приложения. Диссертация иллюстрирована 25 таблицами и 30 рисунками. Список литературы содержит 136 источника, из которых 19 – отечественных авторов и 117 иностранных.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

В исследование включены 117 пациентов, которым планировалось проведение ФЭЖ. Все 117 пациентов были женского пола для унификации исследования. **Первая группа** – 85 человек с факторами риска развития ССГ (инъекции ботокса в периорбитальной зоне – в течение последних 6 месяцев, татуаж в анамнезе, наращивание ресниц – на момент первичного осмотра, блефаропластика – в течение последних 2-х лет) в предоперационном периоде. При опросе пациентов с инъекциями ботулотоксина уточняли, в какие точки периорбитальной зоны его вводили. В исследование включали следующие зоны: латеральная и медиальная часть круговой мышцы глаза, область глабеллы – межбровье, область мышцы, опускающей бровь. Средняя дозировка зависела от типа вводимого токсина и составляла от 2 до 10 ЕД. **Вторая группа** контрольная – 32 пациента без факторов риска развития в виде косметологического воздействия в периорбитальной зоне в предоперационном периоде.

Первая группа была разделена на 3 подгруппы в зависимости от вида подготовки пациента к оперативному вмешательству: 1А (основная группа) – 30 пациентов: слезозаместительная терапия без комплексной терапии (гигиена век по разработанной методике+массаж в периорбитальной зоне), 1Б – 29 пациентов: слезозаместительная терапия + комплексная терапия по разработанной методике; 1В – 26 пациентов: слезозаместительная терапия + комплексная терапия по стандартной методике. Средний возраст пациентов, вошедших в исследование, составил $61,13 \pm 1,56$ лет. Работа выполнена в дизайне когортного исследования.

Критерии включения: пациенты в возрасте от 50 до 75 лет с диагнозом старческая катаракта по классификации МКБ 10. *Критерии не включения:* острые воспалительные заболевания глазной поверхности, нарушение целостности эпителия роговицы, ранний послеоперационный период после офтальмохирургического вмешательства, глаукома, наличие интраокулярных патологических изменений (гемофтальм, отслойка оболочек глаза, новообразования), воспалительные заболевания сосудистой оболочки глаза – иридоциклит, увеит. *Критерии исключения:* невыполнение протокола исследования, отказ пациента от исследования, наличие нежелательных явлений в ходе исследования.

В ходе исследования применяли стандартизованную схему обследования, включающую бальную оценку степени выраженности воспалительного процесса как субъективных (жалобы пациентов), так и объективных (биомикроскопия) показателей – гиперемия, отек конъюнктивы и век, фолликулярная реакция, наличие отделяемого. Оценку проводили по 5 бальной шкале в целях дифференцировки степени выраженности

воспалительного процесса. Оценивали соматический статус пациентов, определяли наличие или отсутствие факторов риска развития ССГ в соответствии с регламентом международной рабочей группы DEWS по изучению заболеваний глазной поверхности: наличие или отсутствие косметологического воздействия в периорбитальной зоне, какие препараты на постоянной основе принимает пациент (бета-блокаторы, антидепрессанты, заместительная гормональная терапия), сколько часов в день пациент проводит у монитора компьютера, сколько часов в день носит контактные линзы. Все данные заносили в анкету, разработанную в рамках исследования. В качестве тестов на слезопroduкцию применяли тест Ширмера и определяли время разрыва слезной пленки (ВРСП), компрессионную пробу по традиционным методикам.

У всех пациентов с диагнозом катаракта, вошедших в исследование, выполняли инструментальное исследование на щелевой лампе MediWorks Dixon S 350 (Китай), оснащенной программой, которая позволяет оценить бульбарную гиперемия каждого глаза в процентах, определить показатели неинвазивного времени разрыва слезной пленки, толщину липидного слоя по разработанной в ходе исследования методике. Определяли неинвазивное время разрыва слезной пленки в сек. (НИВРСП) и при НИВРСП менее <10 сек. оценивали как 0 баллов, при 6-10 сек. – 1 балл, при 1-5 сек. – 2 балла, толщину липидного слоя слезной пленки в мкм (ТЛС) и при ТЛС >80 НМ оценивали как 0 баллов, при 60-80 НМ – 1 балл, при 30-60 НМ – 2 балла, при < 30 НМ – 3 балла, индекс гиперемии конъюнктивы (ИГК) и при величине ИГК 0-15 оценивали как 0 баллов, 16-22 – 1 балл, 23-32 – 2 балла, 33-39 – 3 балла, 40-100 – 4 балла, затем определяли индекс слезопroduкции и воспаления глазной поверхности (ИСВГП) как сумму баллов НИВРСП, ТЛС, ИГК и определяли слабую степень нарушения слезопroduкции и воспаления глазной поверхности при ИСВГП равном 1-4 баллов, среднюю степень – при равном 5-6 баллам, тяжелую степень – при равном 7-9 баллам (Заявка на выдачу патента на изобретение RU 2024122825 с приоритетом от 09.08.2024).

Субъективную оценку качества жизни пациента осуществляли при анкетировании по опроснику Standard Patient Evaluation of Eye Dryness (SPEED), основанному на бальной системе. Баллы от 0 до 4 указывают на легкую степень ССГ, от 5 до 7 - умеренную, 8 баллов и выше - тяжелую степень.

Факоэмульсификация катаракты проводилась по стандартной методике.

Период наблюдения - первый осмотр до операции, второй – через 2 недели после операции, третий – через 1 месяц и четвертый – через 3 месяца после операции. В соответствии с рекомендациями общества катарактальных хирургов в послеоперационном периоде всем пациентам проводили стандартный курс лечения: Левофлоксацин 4 раза в день

7 дней; Дексаметазон 4 раза в день 14 дней; нестероидная противовоспалительная терапия 2 раза в день 14 дней. При выявлении в дооперационном периоде симптомокомплекса ССГ всем пациентам назначали слезозаместительную терапию на основе гиалуроновой кислоты (безконсервантная форма) 2 раза в день.

Гигиену век проводили в течение 2-х недель перед оперативным вмешательством 2 раза в день утро/вечер по оригинальной и традиционной методикам. При выявлении тяжелой формы нарушения слезопродукции и воспаления глазной поверхности проводили лечение в соответствии с клиническими рекомендациями («Клинические рекомендации. Конъюнктивит», 2021). Оригинальная методика отличалась тем, что первый этап – теплые компрессы (традиционная методика) был заменен на орошение поверхности век теплой водой. При проведении второго этапа гигиены век (самомассаж век в периорбитальной зоне) применяли гель для гигиены век Векингель II (Россия) на основе гиалуроновой кислоты, в состав которого входит декспантель и ионы серебра.

Дизайн исследования. Исследование включало 4 последовательных этапа:

1 этап – разработка и оценка эффективности комплексной методики нарушения процесса слезообразования и воспаления глазной поверхности на базе инструментальных методов исследования. 2 этап – оценка влияния факторов риска – косметологических процедур в анамнезе при применении разработанного диагностического алгоритма на течение послеоперационного периода после ФЭК. 3 этап – на базе регрессионного анализа с применением программ искусственного интеллекта определяли наиболее значимые факторы риска развития тяжелой формы развития ССГ в раннем послеоперационном периоде перед проведением ФЭК при применении разработанного алгоритма. 4 этап – разработка комплексного алгоритма подготовки пациентов с косметологическими процедурами в анамнезе, включая гигиену век по оригинальной методике и массаж в периорбитальной зоне, а также оценка ее эффективности на базе разработанного алгоритма.

При проведении статистической обработки применяли пакет прикладных программ Statistica 10.0 (StatSoft, Inc., США), для нормально распределенных выборок рассчитывали выборочное среднее и стандартное отклонение ($M \pm \sigma$), для характеристик качественных и порядковых данных использовали описание в виде таблицы частот. Разработку регрессионных моделей машинного обучения (искусственного интеллекта) проводили с использованием библиотек scikit-learn и LightGBM. Подбор гиперпараметров проводили с использованием метода GridSearchCV. Оценку важности признаков моделей и интерпретацию результатов проводили с использованием метода feature_importances_ библиотеки scikit-learn и библиотеки SHAP.

Результаты исследования и их обсуждение

На первом этапе исследования был разработан диагностический алгоритм, позволяющий дифференцировать степень тяжести ССГ и воспалительного процесса, протекающего на глазной поверхности, при использовании программного обеспечения щелевой лампы MediWorks Dixon S 350. Специализированная компьютерная программа позволяет провести комплексную диагностику состояния глазной поверхности, включая определение следующих неинвазивных показателей: ВРСП, толщины липидного слоя слезной пленки, а также гиперемии конъюнктивы в процентах (таблица 1).

Таблица 1 – Показатели индекса слезопродукции и воспаления глазной поверхности

Степень слезопродукции и воспаления глазной поверхности	Неинвазивное время разрыва слезной пленки сек.	Толщина липидного слоя нм	Гиперемия конъюнктивы %
Норма 0 баллов	0 более <10 сек	0 баллов - 4 степень (>80)	0 баллов – индекс гиперемии 0-15
Слабая 1- 4 балла	1 балл – 6-10 сек	1балл – 3 степень (80-60)	1– индекс гиперемии 16-22
Средняя 5-6 баллов	2 балла – 1-5 сек	2 балла – 2 степень (59-30)	2 – индекс гиперемии 23-32
Тяжелая 7-9 баллов		3 балла – 3 степень (<30)	3 – индекс гиперемии 33-39
			4 – индекс гиперемии 40-100

Бальная оценка основана на следующих показателях: неинвазивное время разрыва слезной пленки соответствовало критериям пробы Нурна (слабая >5 сек, средняя 5-10 сек, тяжелая <10 сек); толщина липидного слоя – дифференцированные показатели, стандартизированные программным обеспечением щелевой лампы MediWorks Dixon S 350 (1-4 степени); степень выраженности гиперемии – соответствовала классификации, предложенной Моревой Н.В. с соавт. (2023), указывающими на степень выраженности гиперемии (здоров 0-15 %, слабая – 16-22 %, средняя – 23-32 %, выраженная – 33-39 %, тяжелая – 40-100 %). Каждому параметру присваивался соответствующий балл. После этого проводили обследование пациентов на щелевой лампе MediWorks Dixon S 350, суммировали полученные баллы и вычисляли индекс слезопродукции и воспаления глазной поверхности (рисунок 1).

Разработанный индекс ИСВГП обеспечивает возможность объективной комплексной неинвазивной оценки степени выраженности (норма, слабая, средняя, тяжелая) нарушения слезопродукции и воспаления глазной поверхности, что расширяет спектр применения данной методики в офтальмологической практике. В частности, позволяет выявить степень нарушения процесса слезообразования и воспаления глазной поверхности для последующей оценки эффективности лечения и определения динамики вышеуказанных процессов. Возможность определения подобных показателей неинвазивно особенно важна при осмотре пациентов в послеоперационном периоде, так как риск развития воспалительного процесса на фоне выполнения инвазивного обследования увеличивается. Кроме того, любое оперативное вмешательство приводит к нарушению процесса слезообразования, в связи с этим важно определить не только наличие вышеуказанных изменений, но и оценить их степень выраженности на базе предложенной методики. Разработанная методика апробирована при определении влияния ФЭК, одном из самых распространенных оперативных офтальмологических вмешательств, на течение послеоперационного периода для определения факторов риска развития тяжелой формы синдрома сухого глаза. Анализ результатов исследования, базирующихся на применении разработанного диагностического теста, показал, что в раннем послеоперационном периоде у 100 % пациентов обеих групп выявлено нарушение процесса слезообразования.

На втором этапе исследования при применении разработанного диагностического алгоритма проведена оценка влияния факторов риска развития ССГ, присутствующих в анамнезе, на состояние глазной поверхности и слезопродуцирующую систему. Анализ данных обследования пациентов в предоперационном периоде перед ФЭК, направленный на оценку соматического статуса и наличие у пациентов факторов риска развития ССГ показал, что достоверной разницы ($p < 0,05$) в основной и контрольной группах по исследуемым параметрам (возраст, количество часов работы на компьютере, длительность ношения контактных линз (час.) в течение суток, лекарственная терапия, принимаемая на постоянной основе per os, соматический статус) выявлено не было. Однако отмечены достоверные различия по применению косметологических воздействий в периорбитальной зоне – инъекции ботулотоксина с эстетической целью, наращивание ресниц, татуаж век, блефаропластика, которые применяли пациенты в основной группе (таблица 2).

Таблица 2 - Оценка соматического статуса и наличия факторов риска в предоперационном периоде перед фактоэмульсификацией катаракты

Параметры	До операции – группы основная /контрольная
Возраст/годы	62,16±1,71/61,03±1,47
Компьютер/часы	5,93±0,55/6,03±0,58
Ботокс/как часто	0/0,56±0,15*
Татуаж (да -1, 0-нет)	0/0,5±0,09*
Блефаропластика (да -1, 0-нет)	0/1*
Ресницы (да-1, нет 0)	0/0,2±0,07*
Линзы/часы в день	2,06±0,66/2,13±0,76
Лекарственная терапия per os	0,59±0,12/0,53±0,13
соматический статус – баллы (здоров -0; гб-1; аллергия - 2; мигрень -3; варикоз-4; аллергия+ГБ – 5)	0,96±0,13/1,43±0,22

Примечание: *p <0,05

Проведен анализ данных обследования основной и контрольной группы, направленный на оценку состояния слезопродуцирующей системы и воспалительного процесса на глазной поверхности. Оценивали интенсивность жалоб, характеризующих состояние слезопродуцирующей системы на сухость и дискомфорт в глазах, состояние глазной поверхности – гиперемии и отек век и конъюнктивы, наличие отделяемого из глаз, фолликулярной реакции, компрессионная проба, ВРСП, тест Ширмера и данные обследования при применении щелевой лампы MediWorks. При сравнении вышеуказанных показателей у пациентов основной и контрольной группы выявлены следующие различия. У пациентов с косметологическим воздействием в периорбитальной зоне диагностировано достоверное снижение показателей тета Ширмера, ВРСП, компрессионной пробы, параметров обследования на щелевой лампе MediWorks – гиперемии, толщины липидного слоя, неинвазивного ВРСП (p <0,05).

Отмечено достоверное повышение жалоб на сухость и дискомфорт в глазах в основной группе по сравнению с контрольной. Кроме того, средний показатель качества жизни по шкале SPEED в группе с применением косметологического воздействия в периорбитальной зоне составил 7,86±0,33 балла, что соответствует тяжелой степени синдрома сухого глаза, в то время как в контрольной группе, в которой косметологическое воздействие не применяли, данный показатель составил 5,12±0,46, что соответствует средней степени выраженности ССГ (таблица 3). Полученные данные свидетельствуют о том, что в группе пациентов с косметологическим воздействием в периорбитальной зоне проявления ССГ превышают аналогичные показатели в группе пациентов, в которой косметологическое воздействие отсутствует.

Таблица 3 - Сравнительная оценка показателей слезопродукции и воспалительного процесса глазной поверхности в до и послеоперационном периоде на сроке наблюдения 2 недели, 1 месяц и 3 месяца у пациентов основной и контрольной групп

Параметры	До операции – группы контрольная /основная	После операции – группы контрольная/основная		
		2 недели	1 месяц	3 месяца
Жалобы на глаза: дискомфорт, сухость глаз (баллы 0 -4)	0,81±0,19/ 1,76±0,17*	2,8±0,08/ 1,9±0,1*	1,41±0,11/ 1,9±0,1*	0,91±0,13/ 1,46±0,12*
Гиперемия конъюнктивы (0-4 балла)	0,68±0,14/ 1,1±0,18	2,1±0,15/ 1,16±0,09*	0,56±0,11/ 1,16±0,09*	0,37±0,08/ 0,63±0,13
Отек конъюнктивы (0-4 балла)	0,31±0,08/ 0,33±0,11	1,2±0,1/ 0,5±0,09*	0,75±0,10/ 0,5±0,09	0,21±0,07/ 0,23±0,09
Фолликулярная реакция (0-4 балла)	0,5±0,14/ 0,33±0,09	1,06±0,17/ 0,5±0,12	0,43±0,08/ 0,5±0,12	0,43±0,08/ 0,3±0,09
Отделяемое (1 - да, 2 - нет)	0,03±0,03/ 0,13±0,06	0,16±0,06/ 0,06±0,04	0,12±0,05/ 0,06±0,04	0,12±0,05/ 0,03±0,03
Веки – гиперемия, отек (0-4 балла)	0,68±0,12/ 0,96±0,12	1,43±0,12/ 0,93±0,1	0,56±0,11/ 0,93±0,1*	0,37±0,08/ 0,73±0,13*
Качество жизни по шкале SPEED	5,12±0,46/ 7,86±0,33*	12,42±0,49/ 9,86±0,33	6,53±0,25/ 9,86±0,33*	4,28±0,28/ 8,4±0,3*
Компрессионная проба (0-3 балла)	2,28±0,13/ 1,6±0,15*	1,32±0,13/ 1,4±0,141	1,87±0,16/ 1,4±0,141*	1,87±0,16/ 1,63±0,15
MediWorks Гиперемия (%)	15,87±1,31/ 20,23±1,29*	29,46±1,24/ 20,33±0,78	14,84±0,47/ 20,33±0,78*	12,31±0,47/ 17,4±0,59*
MediWorks Липидный слой (мк)	3,53±0,14/ 2,33±0,15*	1,4±0,11/ 1,6±0,13	3,37±0,14/ 1,6±0,13*	3,53±0,14/ 2,13±0,17*
MediWorks Время разрыва слезной пленки (сек)	8,68±0,58/ 4,83±0,47*	2,76±0,28/ 3,9±0,33	6,53±0,38/ 3,9±0,33*	8,41±0,46/ 5,03±0,33*
Тест Ширмера (мм)	12,5±0,87/ 7,66±0,8*	14,53±0,95/ 12,7±1,42	12,03±0,91/ 8,76±1,01*	11,43±0,91/ 9,73±1,18
ВРСП (сек)	5,9±0,37/ 3,7±0,31*	2,75±0,23/ 2,26±0,25	4,18±0,24/ 2,9±0,28*	4,96±0,28/ 3,63±0,29*

Примечание: *p < 0,05

С учетом этих результатов проведена оценка влияния данных факторов на объективные и субъективные показатели слезопродукции в дооперационном периоде перед ФЭК на течение послеоперационного периода. В ходе исследования выявлены достоверные различия, свидетельствующие о снижении объективных и субъективных показателей, характеризующих состояние слезопродуцирующей системы и усиление воспалительного процесса глазной поверхности на всех этапах наблюдения в группе пациентов с косметологическим воздействием по сравнению с группой контроля (таблица 3). В наибольшей степени определено достоверное отклонение от нормы показателей на сроке наблюдения 2 недели и 1 месяц. Кроме того показано, что оперативное вмешательство привело к отклонению от нормы показателей, характеризующих процесс слезообразования

не только в основной группе пациентов с косметологическим воздействием в анамнезе, но и в группе, в которой его не выполняли.

При сравнении двух групп, вошедших в исследование – основной (с косметологическим воздействием в анамнезе) и контрольной (без косметологического воздействия в анамнезе) определены следующие различия: в основной группе отмечено проявление тяжелой (60 % пациентов) степени выраженности ССГ и воспаления глазной поверхности по индексу слезопродукции и воспаления поверхности глаза (ИСВГП), что на 38,13 % выше ($p < 0,01$), чем у пациентов, которые вошли в контрольную группу. Кроме того, по данным субъективных показателей (шкала SPEED) тяжелая форма ССГ выявлена у 53,13 % пациентов из контрольной группы, в которой косметологическое воздействие не применяли, что на 46,87 % ниже, чем в группе пациентов из основной группы с косметологическим воздействием в периорбитальной зоне в анамнезе (рисунок 3).

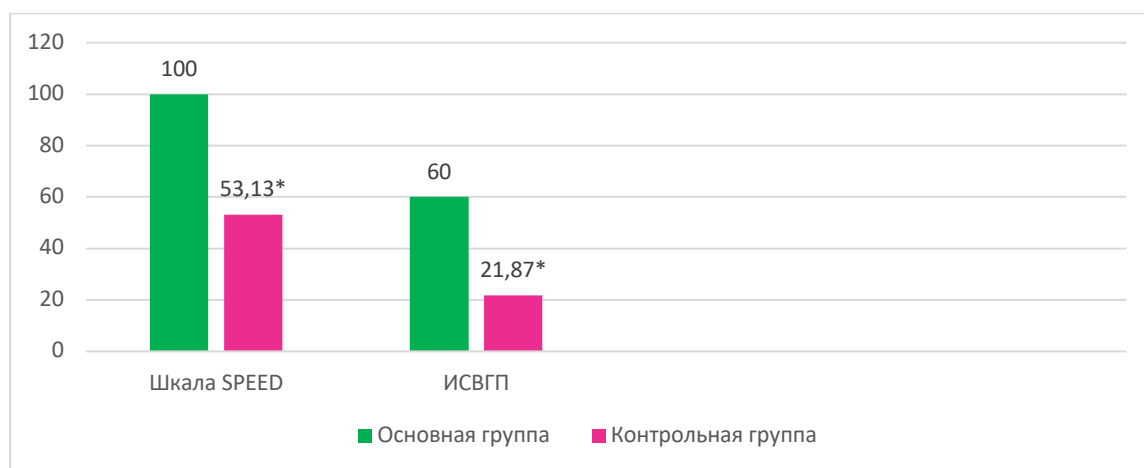


Рисунок 3 – Сравнительная оценка встречаемости тяжелой формы ССГ и воспаления глазной поверхности по субъективным (шкала SPEED) и объективным (ИСВГП) показателям слезопродукции в основной и контрольной группе (* $p < 0,05$)

Следовательно, разработанная методика позволила определить, что наличие косметологического воздействия в анамнезе в дооперационном периоде увеличивает риск развития тяжелой формы нарушения процесса слезопродукции и воспаления глазной поверхности после проведения факоэмульсификации катаракты.

На 3 этапе исследования выполнен регрессионный анализ, направленный на определение наиболее значимых факторов риска развития тяжелой формы ССГ в раннем послеоперационном периоде перед проведением факоэмульсификации катаракты при применении разработанного диагностического алгоритма.

В ходе изучения влияния косметологических процедур на индекс ИСВГП через 2 недели после операции проведен корреляционный анализ зависимости индекса ИСВГП от потенциальных факторов риска (рисунок 4).

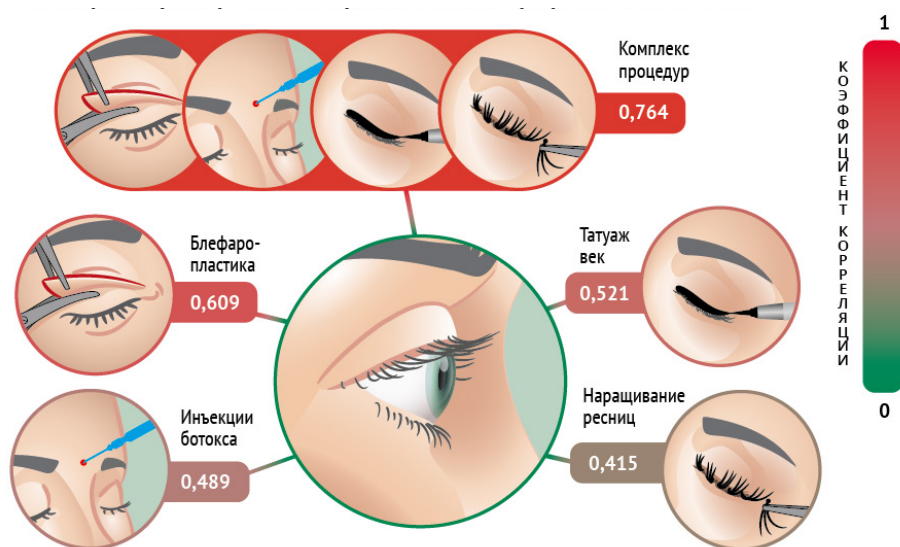


Рисунок 4 – Корреляционная зависимость индекса ИСВГП через 2 недели после операции от косметологических процедур до операции

Все предполагаемые факторы, а именно, количество процедур, блефаропластика, татуаж, интъекции ботокса, нарощенные ресницы, имели прямую статистически значимую корреляционную связь различной выраженности с данными ИСВГП через 2 недели после операции. На рисунке 4 эти факторы представлены в порядке уменьшения силы корреляционной связи.

С учетом вышеизложенных результатов разработаны две модели машинного обучения (искусственный интеллект) предсказания индекса ИСВГП через 2 недели после операции на основании данных о косметологических процедурах до операции. Модель случайного леса (RandomForestRegressor) показала лучшее качество как на обучающей выборке, так и на тестовой выборке по сравнению с моделью LGBMRegressor. В связи с этим для дальнейшего анализа вклада дооперационных факторов в результаты прогноза модели была выбрана модель случайного леса (таблица 4).

Таблица 4 – Результаты разработки моделей машинного обучения модели при прогнозировании индекса ИСВГП через 2 недели после операции

Модель машинного обучения	Метрики качества			
	Обучающая выборка (n=41)		Тестовая выборка (n=21)	
	R ²	MAE	R ²	MAE
RandomForestRegressor	0,57	0,74	0,63	1,04
LGBMRegressor	0,48	0,86	0,51	1,25

Примечание: R² – коэффициент детерминации, MAE - Mean Absolute Error (средняя абсолютная ошибка прогноза)

Далее оценили важность влияния признаков косметологических процедур на прогнозирование индекса ИСВГП через 2 недели после операции с применением метода `feature_importances_` библиотеки `scikit-learn`. Установлено, что наиболее важным фактором является общее количество процедур, далее в убывающем порядке блефаропластика, татуаж, инъекции ботекса и нарощенные ресницы (0,529; 0,209; 0,109; 0,98; 0,055), рисунок 5.

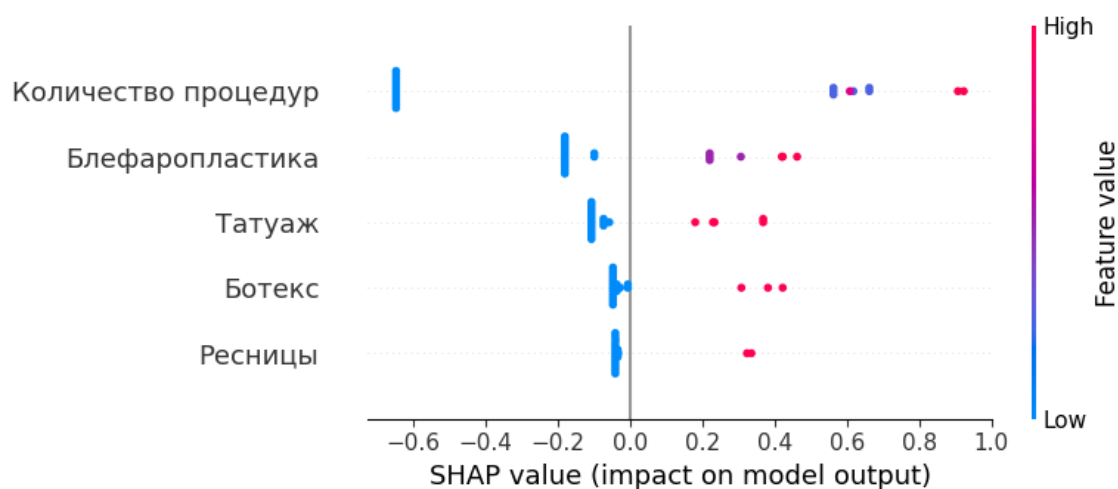


Рисунок 5 – Важность признаков с применением библиотеки SHAP в модели случайного леса при прогнозировании индекса СВГП через 2 недели после операции

Учитывая, что необходимо выявить также и направление влияния факторов на результат, на следующем этапе исследования с помощью библиотеки SHAP был проведен анализ влияния дооперационных факторов в виде косметологических процедур на вклад в результаты прогноза индекса СВГП через 2 недели после операции. На рисунке 5 важность факторов на результат прогноза представлена в порядке убывания значимости. Видно, что

наибольшее значение имеет общее количество процедур, а именно, с увеличением количества процедур увеличивается значение индекса ИСВГП. По всем другим показателям (блефаропластика, татуаж, инъекции ботокса, наращивание ресниц) также с увеличением значения показателя увеличивается и индекс ИСВГП.

Аналогичная тенденция выявлена при прогнозировании важности признаков качества жизни по шкале SPEED, где также наиболее важным фактором является общее количество различных процедур, далее в убывающем порядке блефаропластика, наращивание ресниц, татуаж и инъекции ботокса.

Полученные данные послужили предпосылкой для проведения **4 этапа исследования**, направленного на разработку алгоритма профилактики развития тяжелой формы ССГ и воспаления глазной поверхности при подготовке пациентов к факоэмульсификации катаракты и оценку его эффективности при применении разработанного индекса слезопродукции и воспаления глазной поверхности. В ходе исследования пациенты, вошедшие в группу с косметологическим воздействием в периорбитальной зоне в анамнезе, были разделены на 3 подгруппы – 1А (основная), в которой гигиену век не применяли; 1Б – гигиену век проводили по оригинальной методике и 1В – гигиену век выполняли по стандартной методике. Как показало исследование, достоверных различий по показателям слезопродукции в предоперационном периоде в исследуемых группах также выявлено не было при $p < 0.05$.

На базе разработанного алгоритма определено достоверное повышение частоты возникновения тяжелой формы ССГ в группе, в которой гигиену век не проводили – 1А – на сроке наблюдения 2 недели, в то время как в группах 1Б и 1В, в которых осуществляли комплексное лечение (гигиена век + массаж в периорбитальной зоне) в предоперационном периоде, также отмечено повышение частоты встречаемости ИСВГП, характеризующего тяжелую степень, однако достоверной разницы выявлено не было ($p < 0,05$).

На рисунке 6 представлены результаты, полученные при оценке эффективности применения комплексной терапии (гигиена век + массаж в орбитальной зоне) у пациентов перед проведением факоэмульсификации катаракты на течение послеоперационного периода и встречаемость ССГ, а также воспалительных реакций в послеоперационном периоде на разных этапах наблюдения – 2 недели, 1 и 3 месяца.

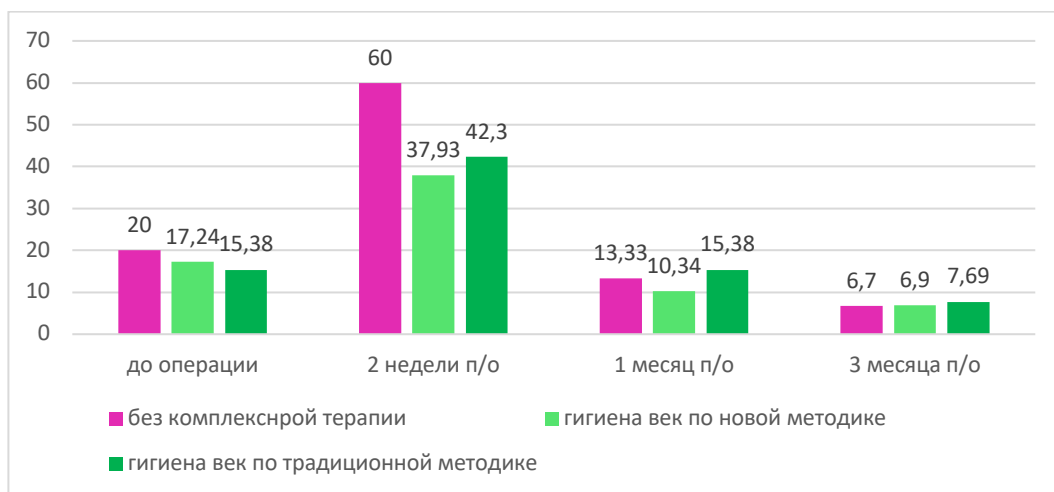


Рисунок 6 - Частота возникновения тяжелой степени ССГ и воспалительного процесса глазной поверхности по данным обследования на целевой лампе MediWorks Dixion S 350 на разных сроках наблюдения в основной группе – без применения комплексной терапии (гигиена век + самомассаж в периорбитальной зоне), в группе 1А и 1Б, в которых применяли комплексную терапию с гигиеной век по оригинальной и стандартной методике

Установлено, что проведение комплексного лечения (гигиена век по оригинальной и стандартной методике + массаж в периорбитальной зоне) в дооперационном периоде перед ФЭК снижает частоту встречаемости тяжелых проявлений, исходя из оригинальной классификации ССГ и воспалительных процессов на глазной поверхности, в раннем послеоперационном периоде на 22,07 и 17,7 %, соответственно, по сравнению с группой, в которой гигиену век не проводили. Следовательно, применение разработанного диагностического алгоритма позволило определить, что проведение комплексного терапевтического воздействия – гигиена век + массаж в периорбитальной зоне – в течение двух недель в предоперационном периоде перед ФЭК позволяет снизить риск развития тяжелой формы нарушения процесса слезообразования и воспаления глазной поверхности в раннем послеоперационном периоде – на 19,89 %.

Таким образом, проведенное исследование позволило разработать диагностический алгоритм, направленный на определение степени тяжести нарушения слезообразования и воспаления глазной поверхности на базе неинвазивных инструментальных показателей, диагностическая точность которого была подтверждена прямой корреляционной зависимостью при высокой тесноте связи между традиционными методами обследования, которые не обеспечивают проведение комплексной оценки вышеуказанных показателей, и разработанной методикой. Возможность применения данной методики неинвазивно позволяет рекомендовать ее к широкому применению в офтальмологической практике,

особенно у пациентов в раннем послеоперационном периоде после офтальмохирургического вмешательства для оценки состояния слезопродукции, воспаления глазной поверхности в динамике, а также определения эффективности проводимой терапии.

Выводы

1. Разработана на основе биомикроскопического обследования (щелевая лампа «MediWorks Dixion S350, Китай) комплексная (по показателям нарушения слезообразования и воспаления глазной поверхности) методика бесконтактной объективной оценки выраженности синдрома сухого глаза (ССГ) по количественному интегральному показателю индекса слезопродукции и воспаления глазной поверхности (ИСВГП) в соответствии с предложенной степенью выраженности (норма; слабая; средняя; тяжелая – 0; 1-4; 5-6; 7-9 баллов, соответственно) развития патологического процесса (заявка на выдачу патента на изобретение RU 2024122825 с приоритетом от 09.08.2024).

2. Корреляционный анализ, направленный на оценку диагностической точности разработанного алгоритма, выявил прямую корреляционную зависимость при заметной и высокой тесноте связи ($p < 0,05$) между разработанным показателем ИСВГП и традиционными параметрами - неинвазивным временем разрыва слезной пленки (ВРСП) и ВРСП (проба Норна) $r=0,87$ и $0,79$, толщиной липидного слоя и компрессионной пробой $r=0,67$ и $0,77$, гиперемией конъюнктивы и гиперемией конъюнктивы (биомикроскопия) $r=0,81$ и $0,84$.

3. Установлено, что наличие косметологического воздействия в анамнезе (блефаропластика, татуаж век, наращивание ресниц, инъекции ботулотоксина) до проведения факоэмульсификации катаракты оказывает выраженное негативное влияние на состояние глазной поверхности и слезопродуцирующей системы в раннем (2 недели) послеоперационном периоде, что подтверждается (по сравнению с контрольной группой, не применявшей процедуры) существенным, статистически значимым повышением частоты встречаемости тяжелой формы ССГ и воспаления глазной поверхности по показателям качества жизни по шкале SPEED на 46,87 % и ИСВГП на 38,13 % ($p < 0,05$).

4. Применение разработанного показателя ИСВГП свидетельствует (по результатам регрессионной модели искусственного интеллекта RandomForestRegressor), что ведущими факторами риска тяжелой степени ССГ после ФЭК у пациенток, перенесших косметологические процедуры в анамнезе, являются общее количество различных процедур, далее в убывающем порядке блефаропластика, татуаж, инъекции ботокса и наращивание ресниц, при следующих значениях тестовой выборки - 0,529; 0,209; 0,109; 0,098; 0,055, $R^2=0,63$. Аналогичная тенденция выявлена при прогнозировании важности признаков

развития тяжелой формы ССГ по шкале SPEED (качество жизни), при этом наиболее важным фактором является общее количество различных процедур, далее в убывающем порядке блефаропластика, наращивание ресниц, татуаж и инъекции ботокса (0,459; 0,289; 0,106; 0,074; 0,071), $R^2 = 0,48$.

5. Практическое применение разработанного диагностического алгоритма свидетельствует о том, что подготовка пациентов к факоэмульсификации катаракты - проведение комплексного лечения (гигиена век + массаж в периорбитальной зоне) выражено снижает вероятность возникновения тяжелой формы ССГ в раннем послеоперационном периоде (2 недели), по сравнению с контрольной группой, на 19,89%, при $p < 0,05$.

Практические рекомендации

1. Для оценки степени выраженности нарушения слезопродукции и воспаления глазной поверхности рекомендовано определение индекса слезопродукции и воспаления глазной поверхности (ИСВГП), сформированного на базе данных обследования на щелевой лампе MediWorks Dixion S 350 – неинвазивные показатели времени разрыва слезной пленки, толщины липидного слоя и гиперемии конъюнктивы.

2. При подготовке пациентов к факоэмульсификации катаракты, у которых в анамнезе проведено косметологическое воздействие в периорбитальной зоне – блефаропластика, инъекции ботулотоксина, татуаж век, наращивание ресниц, рекомендовано проведение комплексного лечения (гигиена век + массаж в периорбитальной зоне), особенно в тех случаях, когда данные вмешательства применяли в комплексе.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Трубилин, В.Н. Диагностика синдрома сухого глаза при подготовке пациентов к факоэмульсификации катаракты. Обзор литературы. / В.Н. Трубилин, Е.Г. Полунина, А.В. Трубилин, В.В. Куренков, М.Е. Коновалов, **В.С. Закарянский** // **Офтальмология**. -2024.- Т.21-№2.-С.248-255. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2024-2-248-255>. (К-2, Scopus)

2. Трубилин, В.Н. Основы диагностики и лечения синдрома сухого глаза при проведении рефракционных операций. /В.Н Трубилин, Е.Г. Полунина, А.В. Трубилин, В.В. Куренков, Е.В. Ширяева, **В.С. Закарянский**. // **Офтальмология-2024.-Т.21-№2.-С.231-237**. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2024-2-231-237>. (К-2, Scopus)

3. Полунина, Е.Г. Рациональная фармакотерапия заболеваний глазной поверхности – профилактика синдрома сухого глаза. / Е.Г. Полунина, А.В. Трубилин, Н.В. Морева, **В.С.**

Закатянский, Е.В Ширяева. //Современные технологии в офтальмологии. «XIII съезд общества офтальмологов России» Выпуск No 4 (56); -2024.-Т.2. -С.187-189.

4. Полунина, Е.Г. Физиотерапевтические методы лечения синдрома сухого глаза. / Е.Г. Полунина, А.В. Трубилин, Н.Н. Дергачева, **В.С. Закатянский**, Е.В Ширяева. //Современные технологии в офтальмологии. «XIII съезд общества офтальмологов России» Выпуск No 4 (56); -2024. -Т.2. -С.305-306.

5. Трубилин, А.В. Профилактика синдрома сухого глаза у пациентов с косметологическими процедурами в периорбитальной зоне в анамнезе при проведении факоемульсификации катаракты./ А.В. Трубилин, Е.Г. Полунина, А.В. Трубилин, **В.С. Закатянский** //Офтальмология. 2024.-Т.21-№3.-С.517-526. [doi: 10.18008/1816-5095-2024-3-517-526](https://doi.org/10.18008/1816-5095-2024-3-517-526). (К-2, Scopus)

6. Трубилин, В.Н. От косметолога к офтальмологу: что и как лечить? Клинические примеры. (часть 1 - блефаропластика). /В.Н. Трубилин, Е.Г. Полунина, Д.В. Давыдов, А.В. Трубилин, М.В. Ильясова, Н.И. Индилова, **В.С. Закатянский** //Офтальмология. 2024.-Т.21-№3.-С.565-572. [doi: 10.18008/1816-5095-2024-3-565-572](https://doi.org/10.18008/1816-5095-2024-3-565-572). (К-2, Scopus)

7. Полунина, Е.Г. Особенности подготовки пациента к офтальмохирургическому вмешательству с косметологическим воздействием в периорбитальной зоне в анамнезе/ Е.Г. Полунина, А.В. Трубилин, М.В. Ильясова, **В.С. Закатянский**, Е.В. Ширяева // Российский общенациональный офтальмологический форум, 17-й: Сб. науч. тр.: В 2 т. / Под ред. В.В. Нероева. – М.: Сентябрь, 2024. – Т.2. -С.612-614

Патенты по теме диссертации

Заявка на выдачу патента на изобретение RU 2024122825 (с приоритетом от 09.08.2024) Полунина Е.Г., Трубилин В.Н., Трубилин А.В., Закатянский В.С. «Способ определения степени нарушения слезопродукции и воспаления глазной поверхности».

Список сокращений

ССГ – синдром сухого глаза

ДМЖ – дисфункция мейбомиевых желез

ИСВПП – индекс слезопродукции и воспаления глазной поверхности

НИВРСП – неинвазивное время разрыва слезной пленки

ТЛС – толщина липидного слоя

ИГК – индекс гиперемии конъюнктивы