

Статья поступила в редакцию 14.09.2018 г.

Попова А.С., Онищенко А.Л., Филимонов С.Н., Зорина Р.М., Власенко А.Е.

НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России,

Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний,
г. Новокузнецк, Россия

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ РЕАКЦИИ ПОСЛЕ ФАКОЭМУЛЬСИФИКАЦИИ КАТАРАКТЫ

В настоящее время факоэмульсификация является «золотым» стандартом хирургии катаракты. В ряде случаев могут развиваться послеоперационные осложнения в виде воспалительной реакции различной степени выраженности.

Цель работы – разработка способа прогнозирования воспалительной реакции после факоэмульсификации катаракты (ФЭК) путем анализа клинико-иммунологического статуса больных.

Материал и методы исследования. В исследование включены 318 больных (318 глаз) с возрастной катарактой, которым была выполнена ФЭК. У части пациентов (49 больных, 49 глаз) с возрастной катарактой за 3 дня до операции и после операции выполняли забор слезной жидкости. В слезе определяли содержание альфа2-макроглобулина (альфа2-МГ), иммуноглобулина G (IgG), альбумина и лактоферрина.

Результаты. Все операции ФЭК прошли по плану. У большинства оперированных пациентов послеоперационный период протекал гладко, без воспалительной реакции. Только у 19 больных (5,9 %) в раннем послеоперационном периоде выявлена экссудативная реакция в полости глаза. В 1-е сутки после операции в слезной жидкости больных резко, почти в 2 раза, возрастает концентрация альбумина и увеличивается содержание альфа2-макроглобулина.

Заключение. Разработан способ прогнозирования развития послеоперационного внутриглазного воспаления:

- 1) Определяем концентрацию альфа2-МГ в слезной жидкости глаз больных катарактой до операции. Если она ниже 1,03 мг/л, то вероятность воспаления низкая (т.к. сумма остальных факторов риска – пол, возраст больных, степень зрелости катаракты и др. – не превышает 20 баллов), соответственно, выполняем операцию ФЭК в плановом порядке.
- 2) Если сумма баллов выше 20, то вероятность воспаления высокая. При высокой степени риска развития воспаления до операции проводим интенсивную местную и системную противовоспалительную терапию.

Ключевые слова: факоэмульсификация катаракты; прогнозирование послеоперационного воспаления.

Popova A.S., Onishchenko A.L., Filimonov S.N., Zorina R.M., Vlasenko A.E.

Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians,

Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, Russia

PREDICTING INFLAMMATORY REACTION AFTER CATARACT PHACOEMULSIFICATION

Currently, phacoemulsification is the «gold» standard of cataract surgery. In a number of cases, post-surgical complications can develop in the form of an inflammatory reaction of varying degrees of severity.

The purpose of the study was to develop a method for predicting the inflammatory reaction after phacoemulsification of cataract (PEC) by analyzing the clinical and immunological status of the patients.

Material and methods of investigation. The study included 318 patients (318 eyes) with age-related cataracts who underwent PEC. In a number of the patients (49 patients, 49 eyes) with age-related cataract 3 days before the surgery day and after the operation we performed a tear fluid intake. In the obtained samples of tears, the content of alpha2-macroglobulin (alpha2-MG), immunoglobulin G (IgG), albumin and lactoferrin was determined.

Results. All PEC operations were conducted according to the plan. In most operated patients, the post-surgical period proceeded smoothly, without an inflammatory response. Only in 19 patients (5.9 %) during the early post-surgical period we diagnosed an exudative reaction in the cavity of the eye. On the 1st day after the operation, the concentration of albumin in the tear fluid of the patients was sharply increased almost 2-fold, as well as the content of alpha2-macroglobulin.

Conclusion. A method for predicting the development of post-surgical intraocular inflammation has been elaborated:

- 1) We determine the concentration of alpha2-MG in the tear fluid of the eyes of the patients with cataract before surgery. If it is below 1.03 mg/l, then the probability of inflammation is low (because the sum of the remaining risk factors namely sex, age of the patients, the degree of cataract maturity, etc. does not exceed 20 scores), we perform the PEC operation in a planned manner.
- 2) If the sum of scores is higher than 20, the probability of inflammation is high. With a high risk of developing inflammation before surgery we perform intensive local and systemic anti-inflammatory therapy.

Key words: cataract phacoemulsification; predicting post-surgical inflammation.

Катаракта является наиболее распространенной причиной слабости зрения и слепоты в мире, особенно в пожилом и старческом возрасте. Это заболевание поражает каждого шестого человека старше 40 лет и подавляющую часть населения в возрасте 80 лет и старше [1]. В настоящее время факоэмульсификация является «золотым» стандартом хирургии катаракты. В ряде случаев могут развиваться послеоперационные осложнения в виде воспалительной реакции различной степени выраженности. Степень воспалительной реакции в послеоперацион-

ном периоде оценивают по шкале Федорова-Егоровой: 1 степень – единичная точечная взвесь клеток во влаге передней камеры, единичные складки десцеметовой оболочки; 2 степень – послеоперационный ирит с отеком роговицы и десцеметитом по ходу операционной раны, точечная взвесь во влаге передней камеры, помутнение стекловидного тела; 3 степень – послеоперационный иридоциклит с тотальным отеком роговицы и десцеметитом, рыхлый экссудат на поверхности интраокулярной линзы (ИОЛ); 4 степень – послеоперационный эндофтальмит [2].

Рассматривают две главные составляющие в развитии послеоперационного воспаления. Во-первых, нарушение гематофтальмического барьера, которое происходит вследствие хирургической травмы и реакции тканей на ИОЛ. Во-вторых, реакция иммунной системы на антигены глаза на фоне различных иммунодефицитных состояний [3]. Таким образом, актуальным является поиск критериев, позволяющих прогнозировать воспалительную реакцию глаза после фактоэмульсификации катаракты для повышения эффективности профилактических мероприятий, выполнения операции в «спокойный» период для снижения риска воспалительных осложнений в послеоперационном периоде.

В литературе обсуждается способ прогнозирования фибринозного иридоциклита в раннем послеоперационном периоде при артифакции путем исследования моноцитов в периферической крови. Для этого до операции оценивают уровень моноцитов в периферической крови. О высоком риске развития активной фибринозной реакции после операции свидетельствует повышение абсолютного количества моноцитов более 400 [4]. Недостатком метода является неспецифическое повышение абсолютного количества моноцитов в периферической крови.

Кроме того, известен способ прогнозирования эксудативной реакции на основании изменения уровня диеновых конъюгатов ненасыщенных жирных кислот во влаге передней камеры, взятой у пациентов интраоперационно [5]. Недостатком данного метода является травматичность и неспецифическое повышение диеновых конъюгатов ненасыщенных жирных кислот, которое наблюдается при любом повреждении.

Цель работы — разработка способа прогнозирования воспалительной реакции после фактоэмульсификации катаракты (ФЭК) путем анализа клинико-иммунологического статуса больных и анализа белкового состава слезной жидкости в предоперационном и послеоперационном периодах.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включены 318 больных (318 глаз) с возрастной катарактой, которым была выполнена ФЭК. Среди них — 121 мужчина и 197 женщин в возрасте от 47 до 94 лет. Средний возраст больных составил $71,0 \pm 0,58$ лет. Операция впервые выполнялась у 237 пациентов, на парном глазу у 81 пациента. В стадии зрелой катаракты прооперированы 43 человека, в стадии незрелой катаракты оперированы 275 больных. Коровая катаракта выявлена в 181 случае, преимущественно ядерная катаракта была у 137 больных. У части пациентов имелась сопутствующая офтальмопатология: глаукома (49 пациен-

тов), возрастная макулярная дистрофия (13 человек), миопия (31 больной), другая патология (10 больных). Из сопутствующей соматической патологии гипертонической болезнью страдали 215 пациентов, сахарным диабетом — 40 человек, ИБС — 40 пациентов, ревматоидным артритом — 2 больных, анемией — 2 пациента, ХОБЛ — 2 пациента, бронхиальной астмой — 4 больных, онкопатология — у одного пациента.

Перед операцией проводилось офтальмологическое обследование: визометрия, авторефрактометрия, периметрия, тонометрия, биомикроскопия с определением плотности ядра хрусталика по Буратто, офтальмоскопия, ультразвуковая биометрия и В-сканирование, расчет ИОЛ с помощью «ИОЛ-Мастер».

Операция ФЭК проводилась на аппарате Infinity (Alcon) по стандартным методикам. Применялась технология Ozil с использованием торсионной ультразвуковой рукоятки Ozil, фактоилг Mini-Flared. После ФЭК всем пациентам имплантирована гибкая ИОЛ (Acryfold, IQ) в капсульный мешок. Основной разрез, сформированный одноразовым ножом 2,4 мм, располагался на 12 часах, имел самогерметизирующийся трехступенчатый профиль. Ножом 1,2 мм на 3 и 9 часах выполняли два парацентеза. Все операции выполнялись одним хирургом высшей категории с 30-летним опытом офтальмохирургии. Операции выполнялись под местной анестезией после премедикации 50 % раствором анальгина 2,0 мл и 1 % раствором димедрола 1,0 мл. Операции проводились под наблюдением анестезиолога и мониторингом АД и ЧСС.

У части пациентов (49 больных, 49 глаз) с возрастной катарактой после первичного клинико-лабораторного, офтальмологического обследования проводят дополнительное обследование за 3 дня до операции, включающее получение образцов слезной жидкости из нижнего конъюнктивального свода с помощью стандартной полоски фильтровальной бумаги фирмы «Фармация». Кроме того, забор слезной жидкости осуществляли в 1-е и 7-е сутки после операции. В полученном образце слезы методом твердофазного иммуноферментного анализа определяют содержание альфа2-макроглобулина ($\alpha 2$ -МГ), IgG, альбумина и лактоферрина. Слезную жидкость изучали у пациентов с катарактой, не страдающих сахарным диабетом, хроническими воспалительными и аутоиммунными заболеваниями, постоянно не применяющих глазные капли.

Дизайн исследования утвержден на заседании локального этического комитета ГБОУ ДПО Новокузнецкий ГИУВ МЗ РФ (протокол № 76 от 16.11.2016), который руководствуется Хельсинской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека с поправками 2008 г. Все больные, участвовавшие в исследовании, дали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Статистические методы исследования. Сформирована база данных в лицензионном пакете IBM SPSS Statistics 22. Использовали статистические критерии χ^2 , Мана-Уитни, Вилкоксона, Крускал-Уоллиса. Раз-

Корреспонденцию адресовать:

ОНИЩЕНКО Александр Леонидович,
654005, г. Новокузнецк, пр. Строителей, д. 5,
НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.
Тел.: 8 (3843) 45-48-71.
E-mail: onishchenkoal@mail.ru

личия статистически значимы при уровне значимости различия $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Все операции ФЭК прошли по плану. Получили повышение остроты зрения с исходных $0,1 \pm 0,007$ до $0,57 \pm 0,02$ после операции ($p < 0,005$). У большинства оперированных пациентов послеоперационный период протекал гладко, без воспалительной реакции. Только у 19 больных (5,9 %) в раннем послеоперационном периоде выявлена легкая экссудативная реакция в виде нитей фибрина в передней камере, на поверхности ИОЛ, легкого отека радужки.

В таблице 1 представлена динамика концентраций белков слезной жидкости у пациентов, оперированных по поводу катаракты. Как следует из данных таблицы 1, в 1-е сутки после операции в слезной жидкости больных резко, почти в 2 раза, возростала концентрация альбумина и увеличивалось содержание альфа2-макроглобулина. Альбумин является низкомолекулярным белком, «свидетелем» высокой проницаемости гематоофтальмического барьера. Повышение концентрации альфа2-макроглобулина в раннем послеоперационном периоде, вероятно, связано с его ролью регулятора ряда компонентов иммунитета в ответ на операционную травму [6, 7]. Известно, что $\alpha 2$ -МГ является высокомолекулярным полифункциональным гликопротеином, синтезируемым преимущественно печенью [8]. Иммуноглобулины — белки, содержащиеся в сыворотке крови и тканевых жидкостях — играют роль не только связывания с патогеном, но и осуществляют эффекторные функции. Однако при воспалительной реакции наблюдаются явления экссудации и происходит «подтекание» не только низкомолекулярных, но и высокомолекуляр-

ных белков из кровотока. В частности, альфа2-МГ рекомендуется для оценки селективности проницаемости тканей или как маркер экссудации при заболеваниях ЛОР-органов [9].

В работе проводилась разработка алгоритма прогноза послеоперационной внутриглазной воспалительной реакции с учетом исходного клинико-иммунологического статуса больных с возрастной катарактой. Прогнозируемая величина — наличие воспаления, кодируется — 1, отсутствие воспаления — 0.

Построение математической модели риска развития послеоперационного воспаления

Выборка включает в себя 49 больных с возрастной катарактой (49 глаз). Из них в 18 случаях (18 глаз, 37 %) в раннем послеоперационном периоде была выявлена воспалительная реакция. У 31 больного (31 глаз, 63 %) послеоперационный период протекал без осложнений.

Входные переменные представлены как качественными, так и количественными признаками. Для количественных признаков была проведена процедура оптимальной категоризации в 2 этапа. На первом этапе рассчитали статистически значимые различия величины анализируемого признака в зависимости от исхода программы (с помощью критерия Манна-Уитни — U), таблица 2. На втором этапе для тех переменных, у которых выявленные различия статистически значимы, рассчитали веса категорий (WOE). Расчет весов категорий — это процедура поиска критических точек, которая заключается в итерационном разбиении всего диапазона изменения количественной величины на отдельные интервалы, между которыми различия частоты встречаемости зависимого признака максимальные [10].

Сведения об авторах:

ПОПОВА Анна Сергеевна, аспирант, кафедра офтальмологии, НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Новокузнецк, Россия.

ОНИЩЕНКО Александр Леонидович, доктор мед. наук, профессор, зам. директора по научной работе, НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Новокузнецк, Россия. E-mail: onishchenkoal@mail.ru

ФИЛИМОНОВ Сергей Николаевич, доктор мед. наук, профессор, директор, ФГБНУ НИИ КППЗ, г. Новокузнецк, Россия. E-mail: fsn42@mail.ru

ЗОРИНА Раиса Михайловна, доктор биол. наук, ведущий науч. сотрудник, НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Новокузнецк, Россия.

ВЛАСЕНКО Анна Егоровна, канд. техн. наук, ст. преподаватель, кафедра медицинской кибернетики и информатики, НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Новокузнецк, Россия.

Information about authors:

POPOVA Anna Sergeevna, post-graduate student, the chair of ophthalmology, Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians, Novokuznetsk, Russia.

ONISHCHENKO Alexander Leonidovich, doctor of medical sciences, professor, deputy director for scientific work, Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians, Novokuznetsk, Russia. E-mail: onishchenkoal@mail.ru

FILIMONOV Sergey Nikolaevich, doctor of medical sciences, professor, director, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, Russia. E-mail: fsn42@mail.ru

ZORINA Raisa Mikhailovna, doctor of biological sciences, leading researcher, Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians, Novokuznetsk, Russia.

VLASENKO Anna Egorovna, candidate of technical sciences, senior lecturer, the chair of medical cybernetics and informatics, Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians, Novokuznetsk, Russia.

Таблица 1
Динамика концентраций белков слезной жидкости у пациентов, оперированных по поводу катаракты
Table 1

Dynamics of concentrations of proteins of tear fluid in the patients operated on for cataract

Период наблюдения	Концентрация белков в слезе больных			
	Альбумин, мг/л	Альфа2-МГ, мг/л	IgG, мг/л	Лактоферрин, мг/л
До операции	13,4 ± 2,64	1,18 ± 0,12	4,24 ± 0,46	57,84 ± 5,89
1-е сутки после операции	27,83 ± 3,97 W = 3,391 p1 = 0,001	2,02 ± 0,18 W = 3,675 p1 < 0,001	7,39 ± 0,76 W = 3,586 p1 < 0,001	69,45 ± 6,62 W = 1,707 p1 = 0,088
7-е сутки после операции	10,38 ± 1,87 W = 0,957 p3 = 0,339	1,31 ± 0,15 W = 0,549 p3 = 0,583	3,87 ± 0,39 W = 0,568 p3 = 0,570	60,16 ± 7,35 W = 0,196 p3 = 0,845
Больные с воспалительной реакцией в послеоперационном периоде				
До операции	11,0 ± 2,59 U = 0,324 p2 = 0,746	1,91 ± 0,197 U = 3,308 p2 = 0,001	4,56 ± 0,64 U = 0,290 p2 = 0,772	56,06 ± 9,5 U = 0,3634 p2 = 0,717
1-е сутки	18,0 ± 3,6 W = 1,047 p1 = 0,295	2,07 ± 0,28 W = 0,893 p1 = 0,372	6,98 ± 1,0 W = 2,156 p1 = 0,031	70,4 ± 9,14 W = 1,285 p1 = 0,199
	U = 1,515 p2 = 0,13	U = 0,187 p2 = 0,852	U = 0,373 p2 = 0,709	U = 0,073 p2 = 0,942
7-е сутки	10,74 ± 2,59 W = 0,129 p3 = 0,897	1,60 ± 0,22 W = 1,241 p3 = 0,214	5,95 ± 0,96 W = 0,893 p3 = 0,372	75,4 ± 11,4 W = 1,113 p3 = 0,266
	χ ² = 2,4 p4 = 0,301 U = 0,613 p3 = 0,540	χ ² = 3,444 p4 = 0,179 U = 1,846 p2 = 0,065	χ ² = 7,444 p4 = 0,024 U = 0,247 p2 = 0,014	χ ² = 0,535 p4 = 0,765 U = 0,944 p2 = 0,345

Примечания: p1 - различие исходного показателя по сравнению с 1-ми сутками после операции; p2 - различия содержания белков слезы у больных с воспалительной послеоперационной реакцией по сравнению с основной группой (без осложнений); p3 - сравнение значений белков в слезе больных на 7-е сутки после операции с исходными данными; p4 - различия белков в динамике.

Notes: p1 is the difference in the initial index in comparison with the first day after the operation; p2 is the differences in the content of tear proteins in the patients with inflammatory post-surgical reaction in comparison with the main group (without complications); p3 is the comparison of protein values in the tear of the patients on the 7th day after the operation with the initial data; p4 is protein differences in dynamics.

Все качественные переменные были преобразованы в бинарные *dummy*-переменные, где для каждой категории исходного показателя создается своя переменная, в которой «1» указывает на наличие у пациента данного признака, «0» — на его отсутствие. Всего в итоге было получено 12 входных переменных (факторов риска), из которых выбраны 4.

Для построения прогнозирующей модели всю выборку разделили на обучающую и тестовую в целях исключения переобучения модели. На обучающей выборке определяли параметры и коэффициенты модели, а на тестовой осуществляли проверку качества. Как правило, соотношение обучающей и тестовой выборок составляет 8 : 2, разделение на выборки проводится методом рандомизации. Таким образом, в обучающую выборку попали 40 наблюдений, а в тестовую — 9.

Следующая задача — это отбор переменных для включения в модель. Число переменных зависит от объема выборки и соотношения «плохих» (есть воспаление) и «хороших» (нет воспаления) случаев, и определяется по формуле 1 [11]:

$$k = n \times p / 10 + 1, (1)$$

где *k* — максимальное число входных переменных, включенных в модель; *N* — объем выборки; *p* — минимальное из значений, характеризующих долю «плохих» и «хороших» случаев.

В нашем случае объем выборки составляет 49 случаев, доля «плохих» случаев — 37 %, доля «хороших» — 63 %. Исходя из формулы, рекомендуемое число входных переменных для включения в модель равно 3.

В качестве метода моделирования выбрана логистическая регрессия со штрафом (*penalized logistic regression*). Выбор метода объясняется необходимостью оценки вклада каждого фактора в прогнозируемый эффект и дихотомической шкалой измерения выходной величины. Результаты моделирования представлены статистической значимостью входных переменных (*p*), оцененной с помощью теста Вальда (*W*), скорректированным относительным риском (*RR*) с указанием его 95 % доверительного интервала и скорректированным абсолютным риском (*ARR*). Скорректированный относительный риск показывает, во сколько раз наличие данного фактора увеличивает риск возникновения болевого синдрома с учетом влияния всех остальных факторов, включенных в модель [12]. Скорректированный абсолютный риск показывает, на сколько процентов наличие указанного фактора увеличивает вероятность возникновения болевого синдрома [13]. Результаты моделирования представлены в таблице 3.

Общая оценка согласия модели и реальных данных оценивалась с использованием теста Хосмера-Лемешова $\chi^2_{HL} = 3,2$ ($p = 0,786$). Результаты теста свидетельствуют о том, что модель и реальные данные статистически значимо не различаются. В качестве критерия, определяющего возможность классификации с помощью построенной модели, использовался критерий Колмогорова-Смирнова для двух выборок. Полученные значения ($D = 0,633$; $p < 0,001$) свидетельствуют о том, что кумулятивные распределения вероятностей для «хороших» и «плохих» случаев различаются статистически значимо, то есть модель обладает статистически значимой классифицирующей способностью. Итоговое уравнение (2) модели прогноза развития воспаления выглядит следующим образом:

$$p = 1 / (1 + \exp(-(-2,32 + 0,39 \times x_1 + 0,68 \times x_2 + 1,27 \times x_3 + 0,82 \times x_4))) \times 10, (2)$$

где *p* — риск развития воспаления;
*x*₁ — пол пациента: мужской (*x*₁ = 1), женский (*x*₁ = 0);

x2 – зрелость катаракты: зрелая (x2 = 1), незрелая катаракта (x2 = 0);
x3 – альфа2-МГ > 1,3 мг/мл (x3 = 1; x3 = 0 в обратном случае);
x4 – возраст > 62 лет (x4 = 1), возраст < 62 лет (x4 = 0).

Приведена лингвистическая оценка качества модели в зависимости от величины AUC: отличное – 0,9-1,0; очень хорошее – 0,8-0,9; хорошее – 0,7-0,8; среднее – 0,6-0,7; неудовлетворительное – 0,5-0,6 [14].

В соответствии с этими параметрами, качество построенной модели оценивается как очень хорошее на обучающем множестве и отличное на тестовом.

Для каждого конкретного пациента определяются наличие приведенных факторов, затем по формуле 1 рассчитывается риск развития воспаления. Если полученное значение выше некоторого порога, то прогноз отрицательный (высокий риск развития воспаления, если ниже, то прогноз положительный). Определение порогового значения осуществлялось с помощью показателя J-Юдена, основанного на специфичности и чувствительности модели. Оптимальной пороговой точкой является то значение, в котором J-статистика Юдена принимает максимальное значение, в нашем случае это точка 40 %, где J = 0,83 (рис.).

Построенная модель апробирована на тестовой выборке. Для каждого пациента, включенного в тестовую выборку, по формуле 2 была рассчитана вероятность развития воспаления. Если полученное значение было выше (либо равно) 40 %, то прогноз считался отрицательным (вос-

Таблица 2
Диапазоны значений альфа2-МГ в слезе, возраст больных, доля пациентов с послеоперационным воспалением и спокойным послеоперационным периодом (χ^2)

Table 2
The ranges of Alpha2-MG values in the tear, age of the patients, the proportion of the patients with post-surgical inflammation and a quiet post-surgical period (χ^2)

Показатель	U (p)	Критические точки	Доля пациентов с послеоперационным воспалением	χ^2 (p)
Альфа2-МГ, мг/л	2,36 (p = 0,018)	$\leq 1,03$ мг/л $> 1,03$ мг/л	5 % (1/20) 59 % (17/29)	12,43 (p < 0,001)
Возраст больных, лет	3,31 (p = 0,001)	≤ 62 лет > 62 лет	8 % (1/13) 47 % (17/36)	4,83 (p = 0,028)

Примечания: U - критерий Манна-Уитни; p - статистическая значимость входных переменных.

Notes: U is Mann-Whitney test; p is the statistical significance of the input variables.

Таблица 3
Параметры модели прогноза развития воспаления

Table 3
Parameters of the model of the prognosis for the development of inflammation

Фактор	B	W	p	RR	ARR
Пол: мужской	0,39	3,85	0,050	1,3 [1,01-2,93]	8,4 %
Зрелость: зрелая катаракта	0,64	3,90	0,048	1,5 [1,01-3,92]	15,8 %
Альфа2-МГ > 1,03 мг/л	1,27	13,00	< 0,001	3,1 [1,78-7,06]	11,0 %
Возраст > 62 лет	0,82	5,54	0,019	2,1 [1,15-4,49]	8,0 %
Константа	-2,32	18,91	< 0,001	-	-

Примечания: B - коэффициент регрессионного уравнения;

p - статистическая значимость входных переменных; W - тест Вальда;

RR - относительный риск; ARR - абсолютный риск.

Notes: B is the coefficient of regression equation;

p is the statistical significance of the input variables;

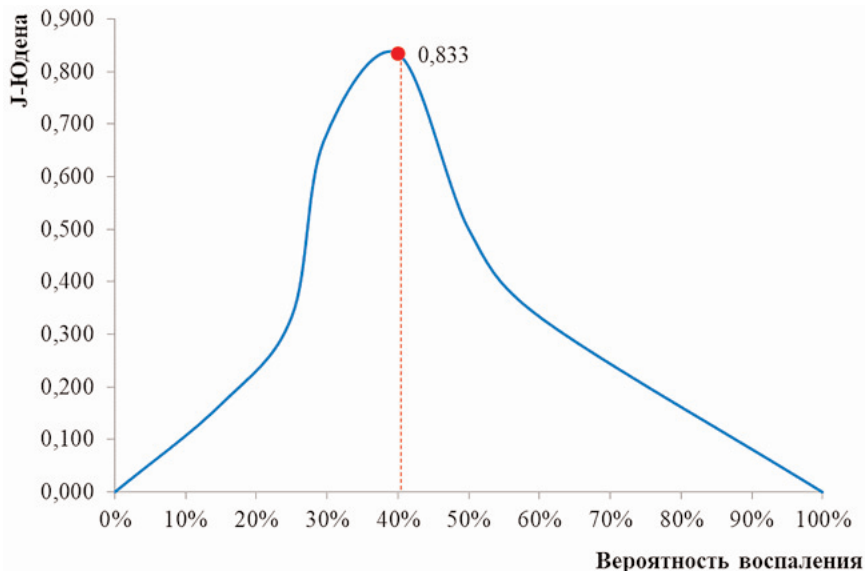
W denotes Wald test; RR is a relative risk; ARR is an absolute risk.

Рисунок

J-статистика Юдена для модели прогноза развития послеоперационного внутриглазного воспаления

Figure

Youden's J statistic for the model of the prognosis of the development of post-surgical intraocular inflammation



паление будет), если ниже, то прогноз был положительным — воспаления не будет. Точность модели (общая доля верно выявленных случаев) составляет 89 % (8/9). Чувствительность модели — способность модели предсказывать воспаление (характеризуется долей пациентов с прогнозируемым воспалением среди всех пациентов, у которых действительно оно есть) составляет 100 % (3/3). Специфичность модели — способность предсказывать отсутствие воспаления (характеризуется долей пациентов с прогнозом отсутствия воспаления среди всех пациентов, у которых воспаления действительно не было) составляет 83 % (5/6). Прогностическая ценность положительного результата — вероятность того, что воспаление действительно будет, если модель предсказала его (доля пациентов, у которых действительно есть воспаление, среди всех пациентов с прогнозируемым воспалением) составляет 75 % (3/4). Прогностическая ценность отрицательного результата — вероятность того, что воспаления не будет, если модель предсказала это (доля пациентов с отсутствием воспаления среди всех пациентов с таким прогнозом) составляет 100 % (5/5).

Адаптация математической модели к практическому использованию: разработка скрининговой шкалы и прогнозирующего алгоритма

На основе построенной модели вероятности развития воспаления была разработана скрининговая шкала, баллы, соответствующие каждому фактору риска, представлены в таблице 4.

Пороговая сумма баллов (сумма баллов, после которой вероятность развития воспаления превышает 40 %) определялась с помощью индекса Юдена.

Оптимальной пороговой точкой является сумма баллов, соответствующая 20 ($J = 0,71$). Таким образом, если сумма баллов по всем факторам риска превышает (либо равна) 20, то у пациента высокая вероятность развития воспаления.

На основе построенной шкалы был разработан следующий прогнозирующий алгоритм развития послеоперационного внутриглазного воспаления:

- 1) Определяем концентрацию альфа2-МГ в слезной жидкости глаз больных катарактой до операции. Если она ниже 1,03 мг/л, то вероятность воспаления низкая (т.к. сумма остальных факторов риска в любом случае не превышает 20 баллов). Соответственно, выполняем факоэмульсификацию катаракты без дополнительного предоперационного медикаментозного лечения.
- 2) Если исходное значение альфа2-МГ в слезе больных больше 1,03 мг/л, то уточняем вероятность послеоперационного воспаления глазного яблока по клиническим факторам риска.
- 3) Находим итоговую сумму баллов (с учетом уровня альфа2-МГ и клинических факторов риска), если она выше (либо равна) 20, то вероятность воспаления высокая. Рекомендуем дополнительное медикаментозное лечение и переносим сроки оперативного лечения. Это снижает частоту осложнений в послеоперационном периоде.

Таблица 4
Баллы, соответствующие факторам риска в прогнозной шкале развития воспаления
Table 4

Scores corresponding to risk factors in the prognostic scale of inflammation

Фактор риска	Балл	
Пол	Мужской	+4
	Женский	0
Зрелость катаракты	Зрелая	+6
	Незрелая	0
Альфа2-МГ, мг/л	≤ 1,03 г/л	0
	> 1,03 г/л	+13
Возраст, лет	≤ 62 лет	0
	> 62 лет	+8

Предлагаемый способ не травматичный, малоинвазивный, обладает высокой специфичностью, позволяет оценить готовность к факоэмульсификации катаракты до операции, основываясь не только на оценке клинических проявлений со стороны глазного яблока и организма в целом, но и на объективных данных клинико-лабораторных исследований, а также математическом моделировании прогностически значимых показателей.

Предварительная оценка риска развития послеоперационной воспалительной реакции позволяет сохранить зрительные функции больных, минимизировать сроки зрительной реабилитации, а также материальные затраты на дополнительное лечение (консервативное, хирургическое) в случае развития осложнений путем переноса сроков оперативного вмешательства и назначения дополнительного лечения, что позволяет существенно снизить частоту осложнений в виде послеоперационных экссудативных реакций и эндофтальмитов и улучшить зрительный прогноз.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ

Пример 1. Больная А., 56 лет, с диагнозом: зрелая катаракта левого глаза. Незрелая катаракта правого глаза. Сопутствующий диагноз: гипертоническая болезнь. При поступлении острота зрения ОД (правый глаз) = 0,1, не корректирует; OS (левый глаз) = движение руки не корректирует. Внутриглазное давление (ВГД) OD = 19 мм рт. ст.; ВГД OS = 19 мм рт. ст. А-сканирование левого глаза: переднезадняя ось (ПЗО) = 24,90 мм; глубина передней камеры = 3,03 мм; толщина хрусталика = 4,04 мм. Явлений воспаления не наблюдается. За 3 дня до операции по указанной методике взята проба слезной жидкости из конъюнктивальной полости левого глаза. Значение альфа2-макроглобулина в слезной жидкости составило 0,87 мг/л, а концентрация IgG = 2,77 мг/л. Общее число баллов — 6. Прогнозируем низкий риск развития воспалительной реакции и благоприятное течение послеоперационного периода. Выполнена операция факоэмульсификации катаракты с имплантацией интраокулярной линзы левого глаза. На первые сутки воспалительная реакция отсутствует. Дальней-

ший послеоперационный период без особенностей. Острота зрения левого глаза после операции на 5-е сутки составила 0,9.

Пример 2. Пациент Д., 70 лет, с диагнозом: зрелая катаракта правого глаза. При поступлении острота зрения OD = 0,05, не корректирует; OS = 0,6, не корректирует. ВГД OD = 19 мм рт. ст.; ВГД OS = 18 мм рт. ст. А-сканирование правого глаза ПЗО = 24,05 мм; глубина передней камеры = 3,02 мм; хрусталик = 4,00 мм. Проявления воспалительных реакций не наблюдается. За трое суток до операции по указанной методике взята проба слезной жидкости из конъюнктивальной полости правого глаза. Концентрация альфа2-макроглобулина в слезной жидкости составила 6,02 мг/л, а концентрация IgG – 5,48 мг/л. Общая сумма баллов составила 31, прогнозируем высокий риск развития воспалительной реакции, рекомендуем дополнительное лечение и перенос сроков операции. При проведении обследования в общем анализе мочи выявлена бактериурия. Назначено дополнительное лечение: супракс солутаб 400 мг 1 раз в день в течение 5 дней, неванак 0,1 % по 1 капле 3 раза в день в оба глаза в течение 7 дней, сигницеф 0,5 % по 1 капле 4 раза в день в оба глаза в течение 7 дней. После проведенного лечения была выполнена операция факоэмульсификации катаракты с имплантацией интраокулярной линзы правого глаза. В первые сутки воспалительная реакция отсутствует. Дальнейший послеоперационный период без осложнений. Острота зрения правого глаза после операции на 5-е сутки составила 0,9.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Прогнозирование риска развития послеоперационного воспаления после факоэмульсификации катаракты на основании анализа белкового состава слезной жидкости и клинически значимых критериев (возраст больных, зрелость катаракты и др.) позволяет выявить наличие вялотекущих и малозаметных при клиническом осмотре (биомикроскопия, офтальмоскопия и др.) проявлений воспалительной реакции в тканях, способных негативно повлиять на течение послеоперационного периода и привести к развитию осложнений вплоть до эндофтальмита. Разработанный способ на основе математического моделирования позволяет сохранить зрительные функции больных, минимизировать сроки зрительной реабилитации, а также материальные затраты на дополнительное лечение (консервативное, хирургическое) в случае развития осложнений путем переноса сроков оперативного вмешательства и назначения дополнительного лечения, что позволяет существенно снизить частоту осложнений в виде послеоперационных экссудативных реакций и эндофтальмитов и улучшить зрительный прогноз.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Brian G, Taylor H Cataract blindness – challenges for the 21 century. *Bulletin of the World Health Organization*. 2001; 79: 249-256.
2. Fedorov SN, Egorova EV. Errors and complications in the implantation of the artificial lens. Moscow: MNTK, Eye Microsurgery Publ., 1992. 244 p. Russian (Федоров С.Н., Егорова Э.В. Ошибки и осложнения при имплантации искусственного хрусталика. М.: МНТК, Микрохирургия глаза, 1992. 244 с.)
3. Grinev AG. Postoperative inflammation in cataract surgery with intraocular correction. *Herald of Ophthalmology*. 2003; (2): 47-49. Russian (Гринев А.Г. Послеоперационное воспаление в хирургии катаракты с интраокулярной коррекцией //Вестник офтальмологии. 2003. № 2. С. 47-49.)
4. Bocharov VE, Ivanov MN, Gantsovsky PI, Fedorov AA. Express method for predicting fibrotic iridocyclitis in the early postoperative period with pseudofakic. *Herald of Ophthalmology*. 2002; (2): 6-8 Russian (Бочаров В.Е., Иванов М.Н., Ганцовский П.И., Федоров А.А. Экспресс-метод прогнозирования фиброзного иридоциклита в раннем послеоперационном периоде при артефакции //Вестник офтальмологии. 2002. № 2. С. 6-8.)
5. Pavlyuchenko VK, Mareeva TE. Possibilities of prediction and prevention of postoperative inflammatory complications with intraocular correction. *Herald of Ophthalmology*. 1989; (5): 27-30. Russian (Павлюченко В.К., Мареева Т.Е. Возможности прогнозирования и профилактики послеоперационных воспалительных осложнений при интраокулярной коррекции //Вестник офтальмологии. 1989. № 5. С. 27-30.)
6. Zorina VN, Zorin NA. Protein components of innate immunity in protection from pathogenic invasion. *Journal of Microbiology, Epidemiology, Immunology*. 2013; (3): 111-117. Russian (Зорина В.Н., Зорин Н.А. Белковые компоненты врожденного иммунитета в защите от патогенной инвазии //Журнал микробиологии, эпидемиологии, иммунологии. 2013. № 3. С. 111-117.)
7. Zorin NA, Zorina VN. Evolution of macroglobulin family proteins: from bacteria to primates. *Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology*. 2017; 53 (6): 389-397. Russian (Зорин Н.А., Зорина В.Н. Эволюция белков семейства макроглобулинов – от бактерий до приматов //Журнал эволюционной биохимии и физиологии. 2017. Т. 53, № 6. С. 389-397.)
8. Petersen CM. Alpha 2-macroglobulin and pregnancy zone protein. Serum relation to immunology. *Dan. Med. Bull.* 1993; 40: 409-446.
9. Greiff L, Andersson M, Erefalt JS, Svensson C, Persson CG. Loss of size-selectivity at histamine-induced exudation of plasma proteins in atopic nasal airways. *Clin. Physiol. Funct. Imaging*. 2002; 22(1): 28-31.
10. Siddiqi N. Scoring maps for credit risk assessment. Development and implementation of intellectual methods of credit scoring. Moscow: Mann, Ivanov and Ferber Publ., 2013. 288 p. Russian (Сиддики Н. Скоринговые карты для оценки кредитных рисков. Разработка и внедрение интеллектуальных методов кредитного скоринга. М.: Манн, Иванов и Фербер, 2013. 288 с.)
11. Peduzzi P, Concato J, Kemper E, Holford TR, Feinstein AR. A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. *Journal of Clinical Epidemiology*. 1996; 49: 1373-1379.

12. Zhang J, Yu KF. What's the relative risk? A method of correcting the odds ratio in cohort studies of common outcomes. *JAMA*. 1998; 280: 1690-1691.
13. Ranganathan P, Pramesh CS, Aggarwal R. Common pitfalls in statistical analysis: Absolute risk reduction, relative risk reduction, and number needed to treat. *Perspectives in Clinical Research*. 2016; 7(1): 51-53. Doi:10.4103/2229-3485.173773
14. Zhu W, Zeng N, Wang N. Sensitivity, specificity, accuracy, associated confidence interval and ROC analysis with practical SAS® implementations. In: NESUG Proceedings: Health Care and Life Sciences, 14-17 November 2010. Baltimore, Maryland, 2010. P. 1-9.

