

Комплексная оценка эффективности факоемульсификации катаракты у пациентов с неоваскулярной возрастной макулярной дегенерацией на фоне антиангиогенной терапии

А.Ж. Фурсова^{1, 2}, Е.И. Дмитриева², Т.Ю. Ким²

¹ Государственная Новосибирская областная клиническая больница
630087, г. Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, 130

² Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России
630091, г. Новосибирск, Красный пр., 52

Резюме

Цель исследования – комплексная оценка (включая мнение пациента) влияния факоемульсификации катаракты (ФЭК) на состояние зрительных функций, морфологических биомаркеров активности заболевания у пациентов с неоваскулярной возрастной макулярной дегенерацией (нВМД) на фоне антиангиогенной терапии. **Материал и методы.** В исследование включены лица с нВМД и катарактой, в основную группу вошли 117 пациентов (117 глаз) (возраст $76,2 \pm 5,7$ года, среднее арифметическое $\pm$ среднееквадратическое отклонение), в группу контроля – 96 человек (96 глаз) (возраст $77,01 \pm 6,02$ года). Все пациенты получали терапию ингибитором ангиогенеза (афлиберцепт 2 мг) в режиме Treat&Extend, лица группы контроля – после выполнения ФЭК. ФЭК в основной группе выполнялась при условии контроля за активностью заболевания. Для опроса пациентов был разработан опросник, включающий 10 вопросов, 9 из которых оценивались до ФЭК, через 1 и 6 мес. после нее, 10-й вопрос (по удовлетворенности пациентов результатами операции) – через 1 и 6 мес. после ФЭК. **Результаты.** Количество инъекций до ФЭК составило $6,85 \pm 1,78$, в первый год после ФЭК – $7,85 \pm 0,83$ с последующим уменьшением до $7,04 \pm 1,50$ и $3,85 \pm 1,22$ во второй и третий год, соответственно удлинялся интервал между инъекциями (до $13,35 \pm 1,84$ недели к третьему году). В 100 % глаз наблюдалось значимое улучшение максимальной корригированной остроты зрения (МКОЗ) с абсолютным повышением от исходного уровня до ФЭК к окончанию наблюдения на $0,28$ (с $0,22 \pm 0,17$ до $0,50 \pm 0,18$). Отмечена положительная динамика снижения центральной толщины сетчатки (на $138,5$ мкм, $36,5$ %) по сравнению с показателем в начале терапии, а также отслойки нейро- и пигментного эпителия на всем протяжении наблюдения. Выявлены статистически значимые корреляции МКОЗ, количества инъекций, межинъекционного интервала с морфологическими биомаркерами активности нВМД на протяжении наблюдения. Наблюдалось значимое улучшение оценки пациентами качества жизни, связанного со зрением. Наиболее скомпрометированным аспектом до ФЭК являлась способность читать текст в газетах, книгах, журналах. После ФЭК отмечалась существенная динамика показателей, характеризующих адаптацию пациента к навигации и активности вне дома. 99 пациентов (84,0 %) сообщили об удовлетворенности результатами операции. **Заключение.** ФЭК и продолжение антиангиогенной терапии нВМД в соответствии с активностью макулярной неоваскуляризации сопровождаются сокращением числа интравитреальных инъекций и способствуют положительной динамике функциональных и анатомических показателей в кратко- и долгосрочной перспективе, что имеет клиническую ценность для врача и оказывает важное влияние на повседневное функционирование пациента.

Ключевые слова: неоваскулярная возрастная макулярная дегенерация, факоемульсификация катаракты, опросник, удовлетворенность.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки. Фурсова А.Ж., anzhellafursova@yandex.ru

Для цитирования. Фурсова А.Ж., Дмитриева Е.И., Ким Т.Ю. Комплексная оценка эффективности факоемульсификации катаракты у пациентов с неоваскулярной возрастной макулярной дегенерацией на фоне антиангиогенной терапии. *Сиб. науч. мед. ж.* 2025;45(3):161–171. doi: 10.18699/SSMJ20250319

Comprehensive evaluation of cataract phacoemulsification surgery efficacy in patients with neovascular age-related macular degeneration treated by of antiangiogenic drugs

A.Zh. Fursova^{1, 2}, E.I. Dmitrieva², T.Yu. Kim²

¹ Novosibirsk State Regional Hospital

630087, Novosibirsk, Nemirovicha-Danchenko st., 130

² Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia

630091, Novosibirsk, Krasny ave., 52

Abstract

The aim of the study is a comprehensive assessment (including the patient's opinion) of the impact of cataract phacoemulsification on the state of visual functions, morphological biomarkers of disease activity in patients with neovascular age-related macular degeneration (nAMD) against the background of antiangiogenic therapy. **Material and methods.** The study included individuals with nAMD and cataract; the main group included 117 patients (117 eyes) (age 76.2 ± 5.7 years, arithmetic mean $\pm$ standard deviation), and the control group included 96 people (96 eyes) (age 77.01 ± 6.02 years). All patients received angiogenesis inhibitor therapy (aflibercept 2 mg), in Treat&Extend regimen, patients in control group – after phacoemulsification. In the main group, phacoemulsification was performed under the condition of monitoring disease activity. A questionnaire including 10 questions was developed to interview patients, 9 of which were assessed before, 1 and 6 months after phacoemulsification, and a 10th question on patient satisfaction with the results of surgery – 1 and 6 months after cataract surgery. **Results.** The number of injections was 6.85 ± 1.78 before surgery, 7.85 ± 0.83 in the first year with a subsequent decrease to 7.04 ± 1.50 and 3.85 ± 1.22 in the second and third years, respectively; the interval between injection was prolonged accordingly (to 13.35 ± 1.84 weeks by the third year). In 100 % of eyes, there was a significant improvement in best-corrected visual acuity with an absolute increase from pre-surgery baseline to the end of follow-up by 0.28 (from 0.22 ± 0.17 to 0.50 ± 0.18). Positive dynamics of the central retinal thickness reduction (by 138.5 μ m, 36.5 %) was noted in comparison with value at the beginning of therapy, as well as neuro- and pigment epithelium detachment throughout the entire observation period. Statistically significant correlations of best-corrected visual acuity, number of injections, and interval between injections with morphologic biomarkers of nAMD activity were found throughout the follow-up. There was a significant improvement in patients' assessment of vision-related quality of life. The most compromised aspect before surgery was the ability to read text in newspapers, books, and magazines. After surgery there was a significant improvement of the indicators characterizing the patient's adaptation to navigation and outside activities. 99 patients (84.0 %) reported satisfaction with the results of the surgery. **Conclusions.** Cataract surgery and continuation of antiangiogenic therapy of nAMD based on MNV activity are accompanied by a reduction in the number of intravitreal injections and contribute to the positive dynamics of functional and anatomical parameters in the short and long term, which is of clinical value to the physician and has an important impact on the daily functioning of the patient.

Key words: neovascular age-related macular degeneration, cataract phacoemulsification, questionnaire, patient's satisfaction.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Correspondence author. Fursova A.Zh., e-mail: anzhellafursova@yandex.ru

Citation. Fursova A.Zh., Dmitrieva E.I., Kim T.Yu. Comprehensive evaluation of cataract phacoemulsification surgery efficacy in patients with neovascular age-related macular degeneration treated by of antiangiogenic drugs. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2025;45(3):161–171. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250319

Введение

Катаракта и возрастная макулярная дегенерация являются основными причинами снижения зрения, сопровождающими рост продолжительности жизни и глобальное старение населения в мире [1]. По данным ВОЗ, в настоящее время в мире насчитывается около 2,2 млрд человек, име-

ющих различные нарушения зрительных функций, и из них 65 млн – вследствие катаракты [2]. Наиболее безопасный и эффективный способ хирургического лечения – факэмульсификация катаракты (ФЭК), позволяющая добиться максимального и эффективного восстановления зрения. Результаты долгосрочных наблюдательных исследований показали, что неоваскулярная фор-

ма возрастной макулярной дегенерации (нВМД) является самой распространенной причиной низкого зрения после ФЭК [3, 4]. Общеизвестна целесообразность оперативного лечения катаракты у пациентов с нВМД, при этом сроки оперативного лечения широко дискутируются [5]. Риск прогрессирования нВМД и потеря контроля за течением заболевания, снижение ответа на антиангиогенную терапию являются важными факторами и определяют низкое качество жизни у коморбидных пациентов [6].

Учитывая хронический характер заболевания и необходимость длительного мониторинга и контроля за его активностью, пациенты получают значительное количество инъекций на протяжении длительного периода терапии. Показана взаимосвязь прогрессирования катаракты и нарушения целостности задней капсулы хрусталика с количеством интравитреальных инъекций [7]. Рядом исследований оценивалось влияние ФЭК на прогрессирование ВМД [8, 9], но при этом их результаты противоречивы, отсутствует консенсус протоколов лечения пациентов, нуждающихся в оперативном лечении катаракты, и большинство хирургов во всем мире полагаются на личный опыт в принятии решений [11].

Цель исследования – комплексная оценка (включая мнение пациента) влияния ФЭК на состояние зрительных функций, морфологических биомаркеров активности заболевания у пациентов с нВМД на фоне антиангиогенной терапии.

Материал и методы

Исследование выполнено на базе офтальмологического отделения ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница» с января 2021 г. по декабрь 2023 г. в соответствии с Хельсинкской декларацией на основании подписанного пациентом информированного добровольного согласия, одобрено этическим комитетом организации (протокол № 2 от 21.10.2024).

Критерии включения: возраст более 50 лет; макулярная неоваскуляризация (МНВ) 1 или 2 типа; отсутствие предшествующего лечения, в том числе хирургического, лазерного и анти-VEGF препаратами, и наличие признаков активности заболевания по данным оптической когерентной томографии (ОКТ) и ОКТ-ангиографии (ОКТ-А); планируемая операция ФЭК. Критерии исключения: сферозэквивалент более $\pm 6,0$ дптр; наличие патологии сетчатки другой этиологии, включая хориоидальную неоваскуляризацию иной этиологии, центральной серозной хориоретинопатии, диабетической ретинопатии, патоло-

гии витреомакулярного интерфейса с тракционным компонентом; другие заболевания глазного яблока, в том числе ишемическая нейропатия, глаукома, увеит.

Основную группу составили 117 пациентов (возраст $76,2 \pm 5,7$ года (среднее арифметическое $\pm$ среднеквадратическое отклонение), 53 женщины (45,3 %), 64 мужчины (54,7 %), контрольную – 96 человек (96 глаз) (возраст $77,01 \pm 6,02$ года, 58 женщин (60,4 %), 38 мужчин (39,6 %)). Дизайн исследования – ретроспективно-проспективный, общая длительность наблюдения – 48 месяцев (12 месяцев до ФЭК и 36 месяцев после ФЭК). Оценка функциональных (максимальная корригированная острота зрения – МКОЗ) и анатомических показателей (центральная толщина сетчатки (ЦТС), отслойка нейро- (ОНЭС) и пигментного эпителия сетчатки (ОПЭС)) проводилась при каждом мониторинговом визите: исходно, перед ФЭК, через 1, 3, 6, 12, 24 и 36 месяцев после операции

Всем пациентам проводилось стандартное офтальмологическое обследование с определением МКОЗ по стандартной таблице проверки ОЗ, биомикроскопия, тонометрия по Маклакову, фоторегистрация глазного дна (TRC-NW300, Topcon, Япония), ОКТ (Cirrus HD-OCT 5000/500, Carl Zeiss, Германия), ОКТ-А. Макулярную область сканировали в вертикальном и горизонтальном меридианах с помощью 5-линейного растра, центрированного через фовеа в бесцветном цвете. Фовеолярная толщина сетчатки определялась автоматически как ее средняя толщина в пределах окружности диаметром 500 мкм, центрированной в фовеа с помощью ОКТ (Cirrus HD-OCT). Высоту отслойки пигментного эпителия сетчатки (ОПЭС) измеряли как вертикальную дистанцию от мембраны Бруха до ПЭС на уровне наибольшего выстояния. Наибольший горизонтальный диаметр ОПЭС измеряли как максимальное расстояние от края до края выстояния. Интравитреальная жидкость (ИРЖ) определялась в виде диффузного утолщения сетчатки или, что более часто, в виде гипорефлективных кистовидных пространств.

Для оценки помутнений хрусталика использовалась классификация LOCS III, включающая анализ шести изображений изменений цвета и помутнений ядра хрусталика (соответственно NC и NO, 0,1–6,9), полученных при проведении биомикроскопии. Градация проводилась следующим образом: степень помутнения ядра хрусталика 1 – NO3–NC3, 2 – NO4–NC4, 3 – NO5–NC5 [11, 12].

Пациенты получали интравитреальную терапию ингибитором ангиогенеза (афлиберцепт 2 мг, Эйлеа®) в соответствии с инструкцией по

медицинскому применению препарата с тремя «загрузочными» инъекциями, а далее – в режиме «лечение и продление» (Т&Е) с удлинением интервалов на основании результатов изменения ОЗ и анатомических показателей. В основной группе выполнение ФЭК определялось контролем активности МНВ. Терапия нВМД у пациентов контрольной группы начиналась после выполнения ФЭК, когда МНВ диагностировалась при повышении прозрачности оптических сред в результате проведенной операции. Инъекции проводились в сроки не ранее 28 дней до или после ФЭК в условиях операционной, после местной эпibuльбарной анестезии 0,5%-м раствором проксиметакaina (алкаина) (Alcon, США) при помощи иглы 31 G в 3–4 мм от лимба.

Оперативное вмешательство (ФЭК) выполняли по стандартной методике с помощью приборов Infiniti (Alcon Laboratories, США) и Centurion (Alcon Laboratories) под местной эпibuльбарной анестезией 0,5%-м раствором проксиметакaina. Во всех случаях использовали роговичный разрез 2,2 мм. Всем пациентам произведена имплантация интраокулярной асферической, монофокальной заднекамерной интраокулярной лин-

зы с фильтрами УФ- и синего света AcrySof IQ SN60WF (Alcon Laboratories).

Интраоперационных осложнений не развивалось, нежелательных явлений антиангиогенной терапии также не зарегистрировано. Мнение и удовлетворенность пациентов результатами операции оценивалась независимыми (не осуществляющими мониторинг результатов офтальмологических обследований) исследователями с помощью предложенного группой японских исследователей модифицированного [13] индивидуального опросника (табл. 1) до операции (9 вопросов) и через 1 и 6 месяцев после операции (10 вопросов). Использовалось несколько градаций ответов в баллах, где более высокий балл соответствовал более низкой оценке пациентами: 1 – очень хорошо / нет, 2 – хорошо / не значимо, 3 – удовлетворительно / умеренно, 4 – плохо / беспокоит, 5 – очень плохо / очень беспокоит. При оценке удовлетворенности результатами операции большее балльное значение соответствовало большей удовлетворенности результатами.

Для обработки полученных данных использованы пакеты программ Office Std. 2007 (Excel 2007) и Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США). Непрерывные переменные представлены в виде сред-

Таблица 1. Опросник оценки пациентами зрительных функций и удовлетворенности результатами операции

Table 1. Patients' evaluation of visual function and satisfaction with the results of the operation

Вопрос	1	2	3	4	5
Q1 Насколько Вы можете читать уличные знаки или названия магазинов?	Очень хорошо	Хорошо	Удовлетворительно	Плохо	Очень плохо
Q2 Насколько Вы можете смотреть телевизор?	Очень хорошо	Хорошо	Удовлетворительно	Плохо	Очень плохо
Q3 Насколько Вы можете пользоваться персональным компьютером или готовить?	Очень хорошо	Хорошо	Удовлетворительно	Плохо	Очень плохо
Q4 Насколько Вы можете читать обычный текст в газетах/книгах/журналах?	Очень хорошо	Хорошо	Удовлетворительно	Плохо	Очень плохо
Q5 Насколько вас беспокоят искажения, искривления?	Нет	Не значимо	Умеренно	Беспокоят	Очень беспокоит
Q6 Насколько вас беспокоят «пятно» перед глазом, выпадения центрального зрения?	Нет	Не значимо	Умеренно	Беспокоят	Очень беспокоит
Q7 Беспокоит ли вас двоение в глазах?	Нет	Не значимо	Умеренно	Беспокоят	Очень беспокоит
Q8 Беспокоят ли вас ореолы и блики?	Нет	Не значимо	Умеренно	Беспокоят	Очень беспокоит
Q9 Насколько Вы можете четко видеть ночью?	Очень хорошо	Хорошо	Удовлетворительно	Плохо	Очень плохо
Q10 Удовлетворены ли вы проведенной операцией по удалению катаракты?	Очень удовлетворены	Удовлетворены	Нейтрально	Не удовлетворены	Крайне неудовлетворены

него арифметического и среднеквадратического отклонения ($M \pm SD$), номинальные данные – в виде абсолютных величин и относительных частот объектов исследования (n , %). Оценка значимости различий между группами проводилась с использованием U-критерия Манна – Уитни и точного критерия Фишера соответственно. Изучение статистических взаимосвязей проводили путем расчета коэффициентов корреляции Спирмена (r). Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (p) принимали равным 0,05.

Результаты

Несмотря на активную терапию, показатели исходной МКОЗ не отличались от показателей перед оперативным вмешательством по поводу катаракты (табл. 2), что может быть объяснено нарушением прозрачности оптических сред. При этом отмечена положительная динамика снижения ЦТС, а также ОНЭС и ОПЭС на всем протяжении наблюдения. Среднее снижение ЦТС к окончанию наблюдения составило 138,5 мкм (36,5 %) по сравнению с показателем в начале терапии и 89 мкм (26,9 %) по сравнению со значением перед ФЭК. ФЭК в 100 % глаз сопровождалась значимым повышением ОЗ (в среднем на 0,28 по сравнению с показателем перед ФЭК, $p < 0,05$), максимальным – через 1 месяц после оперативного лечения. Далее, несмотря на положительный терапевтический ответ и постепенную резорбцию всех типов жидкостей, нормализацию всех анатомических параметров, динамика была менее выраженной. Абсолютное повышение МКОЗ от исходного уровня до ФЭК к окончанию наблюдения составило 0,28, среднее увеличение в интервале от исходного уровня до 24 мес. – 0,062 с небольшим снижением на 0,04 к 36 мес.

Кроме того, на протяжении периода наблюдения наблюдалось стойкое уменьшение числа пациентов с интраретинальной жидкостью (ИРЖ): до ФЭК ИРЖ регистрировалась в 65 (55,6 %) случаях, через 1 год наблюдалось полное разрешение ИРЖ у всех пациентов (110 человек, 94 %, данные по 7 больным отсутствовали), и только у 5 (7,7 %) пациентов возник рецидив ИРЖ к окончанию (36 мес.) наблюдения.

У пациентов контрольной группы (табл. 3) исходно зарегистрирована более низкая величина МКОЗ при сравнении с основной группой (соответственно 0,04 и 0,24, $p < 0,05$) и отмечена менее отчетливая положительная динамика: через 1 мес. после операции зрение в основной группе улучшилось на 2 строки, тогда как в контрольной группе улучшение составило 0,06 единиц. Максимальный прирост ОЗ в контрольной группе наблюдался в интервале 1–3 месяца после ФЭК и составил 0,21 (увеличение в 5 раз по сравнению с исходным, до операции, показателем), при дальнейшем наблюдении МКОЗ повысилась до 0,4 через 2 года после ФЭК и оставалась стабильной к третьему году.

При сопоставлении морфологических показателей во временной точке 1 мес. после операции и к окончанию наблюдения (36 мес.) ЦТС и высота ОПЭС в контрольной и основной группах статистически значимо не различались (соответственно $400,2 \pm 67,5$ и $308,8 \pm 70,6$ мкм ($p > 0,05$), $198,7 \pm 80,9$ и $157,5 \pm 84,5$ мкм ($p > 0,05$), а высота ОНЭС через 1 мес. после ФЭК в контрольной группе была больше ($128,8 \pm 41,8$ и $61,3 \pm 46,8$ мкм, $p < 0,05$).

Количество инъекций до выполнения ФЭК в основной группе составило $6,85 \pm 1,78$. В течение первого года наблюдения после оперативного лечения катаракты оно было максимальным и составило $7,85 \pm 0,83$ с последующим уменьше-

Таблица 2. Динамика функциональных и морфологических характеристик на протяжении периода наблюдения в основной группе

Table 2. Dynamics of functional and morphological characteristics during the observation period in the main group

Показатель	Исходно	До ФЭК ($n = 92$)	Через 1 мес. ($n = 89$)	Через 3 мес. ($n = 75$)	Через 6 мес. ($n = 55$)	Через 12 мес. ($n = 26$)	Через 24 мес. ($n = 5$)	Через 36 мес. ($n = 13$)
МКОЗ, ед.	$0,24 \pm 0,17$	$0,22 \pm 0,17$	$0,45 \pm 0,18$	$0,49 \pm 0,17$	$0,53 \pm 0,15$	$0,54 \pm 0,15$	$0,54 \pm 0,14$	$0,50 \pm 0,18$
ЦТС, мкм	$379,8 \pm 127,4$	$330,3 \pm 83,5$	$308,8 \pm 70,6$	Нет данных	Нет данных	$276,7 \pm 58,6$	$255,8 \pm 50,3$	$241,3 \pm 44,0$
ОНЭС, мкм	$104,4 \pm 51,3$	$77,01 \pm 45,5$	$61,3 \pm 46,8$	$50,05 \pm 31,7$	Нет данных	$29,1 \pm 21,8$	$28,1 \pm 19,2$	Нет данных
ОПЭС, мкм	$197,0 \pm 80,6$	$174,0 \pm 95,03$	$157,5 \pm 84,5$	$135,1 \pm 79,2$	$123,7 \pm 80,0$	$101,0 \pm 81,1$	$41,9 \pm 31,6$	$32,9 \pm 27,6$

Таблица 3. Динамика функциональных и морфологических характеристик на протяжении периода наблюдения в группе контроля**Table 3.** Dynamics of functional and morphological characteristics during the observation period in the control group

Показатель	Исходно	До ФЭК (n = 96)	1 мес. (n = 96)	3 мес. (n = 96)	6 мес. (n = 85)	12 мес. (n = 67)	24 мес. (n = 25)	36 мес. (n = 10)
МКОЗ, ед.	0,04 ± 0,04	0,21 ± 0,10	0,10 ± 0,03	0,31 ± 0,13	0,31 ± 0,13	0,33 ± 0,13	0,40 ± 0,11	0,42 ± 0,13
ЦТС, мкм	Нет данных	353,2 ± 62,7	400,2 ± 67,5	Нет данных	Нет данных	274,9 ± 58,2	255,3 ± 50,4	240,4 ± 44,0
ОНЭС, мкм	Нет данных	82,3 ± 34,8	128,8 ± 41,8	62,6 ± 30,5	Нет данных	37,2 ± 20,2	19,5 ± 12,7	47,4 ± 71,5
ОПЭС, мкм	Нет данных	174,8 ± 100,5	198,7 ± 80,9	135,9 ± 84,5	124,5 ± 85,9	101,0 ± 81,1	40,1 ± 31,1	32,5 ± 27,7

нием до $7,04 \pm 1,50$ и $3,85 \pm 1,22$ на второй и третий год соответственно ($p < 0,05$ для количества инъекций третьего года по сравнению с первым и вторым годами). Интервал между инъекциями на этапе инициации лечения перед ФЭК составил $6,91 \pm 1,75$ недели, после оперативного лечения в течение первого года – $9,62 \pm 1,66$ недели, и при соблюдении четкого мониторинга активности заболевания в 88 случаев (75,2 %) не отмечено необходимости сокращения интервала, а в 29 (24,8 %) выполнено его удлинение на две недели с последующей возможностью увеличения, при этом максимальный интервал 12 недель достигнут в 26 глазах (22,2 %). В течение второго и третьего года происходило постепенное удлинение интервала до $13,35 \pm 1,84$ недели к третьему году терапии (с максимальным интервалом 16 недель также в 26 глазах).

Число инъекций в контрольной группе после проведения ФЭК и инициации антиангиогенной терапии в течение первого года наблюдения составило $7,59 \pm 1,21$, в течение третьего – $4,34 \pm 1,25$ ($p < 0,05$) с межинъекционным интервалом $9,54 \pm 1,65$ и $12,89 \pm 1,89$ недели соответственно, что демонстрирует закономерность, аналогичную таковой в основной группе с уменьшением числа инъекций и удлинением интервала между ними на фоне анти-VEGF-терапии.

Выявлены статистически значимые корреляции количества интравитреальных инъекций с функциональными результатами терапии. Количество инъекций до операции было значимо связано с МКОЗ через 6 и 12 мес. после ФЭК с наиболее высокими значениями коэффициента Спирмена ($r = 0,6$ и $r = 0,41$ соответственно, $p < 0,05$). Аналогично, положительные корреляции с МКОЗ через 1, 2 и 3 года после ФЭК со значениями r в пределах 0,20–0,25 ($p < 0,05$) установлены для количества инъекций в течение первого

года. Интересно, что в течение второго года оно характеризовалось статистически значимыми, но обратными взаимосвязями с МКОЗ после операции – очевидно, потребность в большем числе инъекций отражает сохраняющуюся активность заболевания, что сопровождалось более низкими достигнутыми функциональными результатами.

Оценка пациентами результатов операции

Результаты опроса в основной группе по вопросам 1–9 до проведения операции соответствовали градациям ответов удовлетворительно / умеренно и плохо / беспокоит с последующим улучшением усредненного показателя после ФЭК (табл. 4). При этом, как показано на рисунке, а, значимое улучшение по всем изученным аспектам качества зрения, достигнутое к 1 мес. после операции, сохранялось, по оценке пациентов, и через 6 мес.

Наиболее скомпрометированным аспектом качества жизни, связанного со зрением, до ФЭК являлась способность читать текст в газетах, книгах, журналах, которую 57 (48,7 %) человек оценили как «очень плохо» (см. табл. 4). Важно отметить, что чтение текста хотя и характеризовалось отчетливой положительной динамикой, к 6 мес. после ФЭК оставалось одним из параметров, вызывавших наибольшие трудности у пациентов наряду с изменениями центрального зрения. Выпадения центрального зрения и метаморфопсии, по оценке пациентов, изменялись минимально (в среднем на 0,02 и 1,21 балла соответственно) к 6 мес. после ФЭК. В то же время следует отметить существенную динамику показателей, характеризующих адаптацию больного к навигации и активностям вне дома (вопросы 1, 7, 8, 9). Так, способность читать уличные знаки и названия магазинов до ФЭК оценивалась большинством (82 % случаев) как «плохая» до операции с последующим, через 6 мес., улучшением (снижени-

Таблица 4. Оценка пациентами зрительных функций по результатам опроса

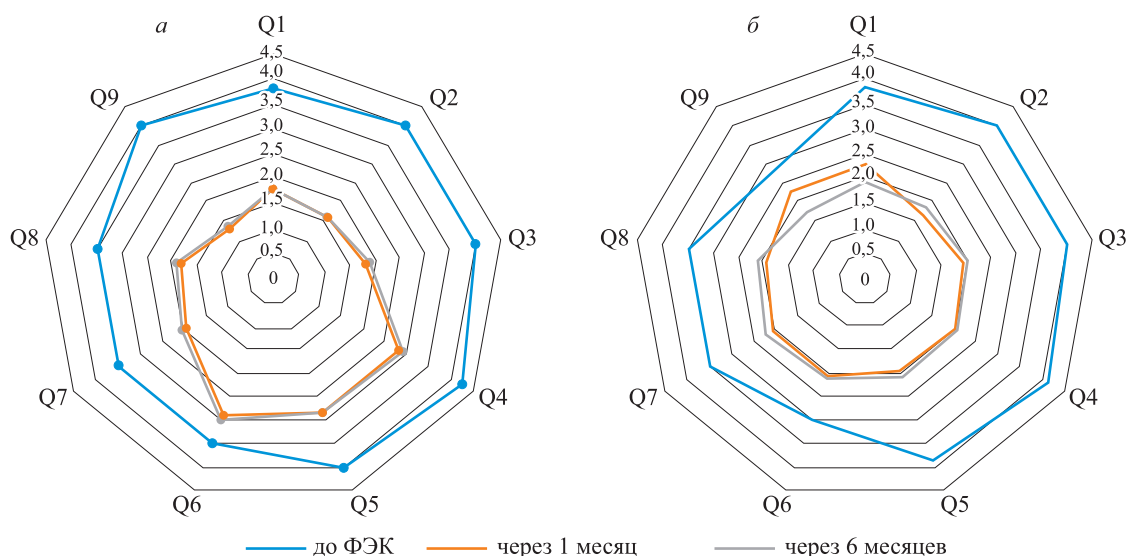
Table 4. Patients' evaluation of visual functions according to the results of the survey

Вопрос	Основная группа			Контрольная группа		
	До ФЭК	1 мес. после ФЭК	6 мес. после ФЭК	До ФЭК	1 мес. после ФЭК	6 мес. после ФЭК
Q1 Насколько Вы можете читать уличные знаки или названия магазинов?	3,82 ± 0,39	1,79 ± 0,41	1,78 ± 0,41	3,79 ± 0,41	2,32 ± 0,57	1,93 ± 0,55
Q2 Насколько Вы можете смотреть телевизор?	4,00 ± 0,00	1,84 ± 0,62	1,64 ± 0,48	4,00 ± 0,00	1,71 ± 0,52	1,88 ± 0,68
Q3 Насколько Вы можете пользоваться персональным компьютером или готовить?	4,00 ± 0,00	1,62 ± 0,49	1,89 ± 0,63	4,00 ± 0,00	1,96 ± 0,60	2,07 ± 0,71
Q4 Насколько Вы можете читать обычный текст в газетах/книгах/журналах?	4,25 ± 0,82	2,84 ± 0,78	2,92 ± 0,80	4,15 ± 0,81	2,09 ± 0,73	2,09 ± 0,82
Q5 Насколько вас беспокоят искажения, искривления?	4,03 ± 0,98	2,84 ± 0,78	2,82 ± 0,80	3,88 ± 0,97	1,97 ± 0,73	2,10 ± 0,83
Q6 Насколько вас беспокоят «пятно» перед глазом, выпадения центрального зрения?	3,00 ± 0,00	2,90 ± 0,75	2,98 ± 0,76	3,00 ± 0,00	2,11 ± 0,68	2,16 ± 0,79
Q7 Беспокоит ли вас двоение в глазах?	3,48 ± 0,50	1,96 ± 0,79	2,05 ± 0,80	3,54 ± 0,50	2,08 ± 0,75	2,24 ± 0,84
Q8 Беспокоят ли вас ореолы и блики?	3,48 ± 0,50	1,83 ± 0,77	1,91 ± 0,80	3,54 ± 0,50	1,95 ± 0,75	2,13 ± 0,85
Q9 Насколько Вы можете четко видеть ночью?	4,00 ± 0,00	1,34 ± 0,54	1,37 ± 0,55	2,80 ± 0,43	2,26 ± 0,19	1,74 ± 0,86
Всего	3,79 ± 0,36	2,11 ± 0,66	2,15 ± 0,67	3,63 ± 0,40	2,05 ± 0,61	2,04 ± 0,77

ем балльной оценки) (см. табл. 4). Сходная динамика касалась способности четко видеть ночью, которую до ФЭК 100 % пациентов оценили как «плохо», а через 6 мес. после операции – лишь 35 %. Наименьшие трудности после ФЭК регистрировались в способности видеть ночью, смо-

треть телевизор, читать уличные знаки и названия магазинов.

Средний балл опросника по вопросам 1–9 до проведения операции в группе контроля был сопоставим с соответствующим исходным значением в основной группе (см. табл. 4). Улучшение



Оценка зрительных функций до ФЭК, через 1 и 6 мес. после операции (вопросы 1–9) пациентами основной (а) и контрольной группы (б)

Assessment of visual function before phacoemulsification, 1 and 6 months after surgery (questions 1–9) in the patients of main (a) and control group (b)

по всем изученным аспектам качества зрения, достигнутое к 1 мес. после операции в контрольной группе, сохранялось, по оценке пациентов, и через 6 мес. (см. рисунок). При финальной оценке (через 6 мес. после ФЭК) более высокое качество жизни, связанное со зрением, отмечалось по шести вопросам из девяти – Q1, Q2, Q3, Q7, Q8 и Q9 (численно более низкое значение балльной оценки). При этом максимальное различие с контрольной группой в 0,37 балла касалось вопроса 9, что указывает на большую адаптированность при ориентации ночью в основной группе.

Среднее значение показателя удовлетворенности через 1 мес. после ФЭК в основной группе составило $1,84 \pm 0,58$ балла, через 6 мес. – $1,73 \pm 0,62$ балла, в контрольной – $2,89 \pm 0,52$ и $2,82 \pm 0,6$ соответственно, что в среднем на 1 балл выше, т.е. пациенты группы контроля оценивали эффект операции ниже по сравнению с больными основной группы. В ближайшие сроки после операции ее результатами были удовлетворены 83 % лиц основной группы, через 6 мес. – 84 % (табл. 5). В контрольной группе, в отличие от основной, как через 1 мес., так и через 6 мес. после ФЭК ответ «очень удовлетворены», соответствующий оценке в 1 балл, не регистрировался; в целом об удовлетворенности результатами сообщили в 5,4 ($p < 0,0001$) и 3,8 раза меньше пациентов, чем в основной группе ($p < 0,0001$) (см. табл. 5).

Обсуждение

В настоящее время накапливается все больше данных в пользу того, что оперативное лечение катаракты не повышает риск прогрессирования ВМД [9, 14], однако исследования, включающие больных с уже развившейся нВМД после хирургического лечения катаракты, имеют ограничения по числу пациентов и длительности наблюдения.

В проведенное нами исследование была включена сравнительно большая группа пациентов с общей длительностью наблюдения 48 месяцев и оценкой функциональных и морфологических

параметров, числа инъекций с соответствующими межинъекционными интервалами в восьми временных точках. Максимальный эффект в отношении ОЗ, который характеризовался фактически 2-кратным повышением МКОЗ (с 0,22 до 0,45), наблюдался уже через 1 мес. после проведенной операции. При этом улучшение МКОЗ сохранялось на фоне продолжающейся анти-VEGF терапии вплоть до трех лет после ФЭК с минимальной вариабельностью ОЗ (0,54 через 2 года и 0,50 на заключительном визите 36 мес.). Более того, на фоне терапии не отмечалось колебаний толщины сетчатки, что имеет важное значение в стабильности функциональных результатов, поскольку в настоящее время считается установленной взаимосвязь между более низкой ОЗ и «осцилляциями» (флуктуациями) толщины сетчатки в макулярной области, а также связь колебаний ЦТС с повышением частоты фиброза и атрофических изменений [15–17].

Краткосрочные результаты, представленные P. Karesuvo et al., подтверждают значимое повышение МКОЗ при первом обследовании после операции ($0,39 \pm 0,40$ logMAR) по сравнению с исходным уровнем ($0,70 \pm 0,46$ logMAR), которое сохранилось и через год после ФЭК ($0,33 \pm 0,34$ logMAR) [18]. По данным Н.У. Tang et al., у пациентов с нВМД наблюдалось значимое повышение МКОЗ с 59 ± 12 до 66 ± 15 букв ETDRS в течение 6 мес. наблюдения [19]. В ранних исследованиях по оценке эффективности и безопасности анти-VEGF-терапии показано улучшение ОЗ на $10,4 \pm 3,4$ буквы к третьему месяцу после ФЭК. M. Figurska et al. установили повышение МКОЗ на 8,04 буквы через год после операции по сравнению с потерей 1,96 буквы у пациентов с нВМД и степенью помутнения LOCS II и выше без проведения ФЭК. Другие исследования, включавшие пациентов с нВМД, которым не была проведена операция ФЭК, также подтверждают клиническую ценность операции ФЭК в связи с улучше-

Таблица 5. Удовлетворенность пациентов результатами ФЭК, n (%)

Table 5. Patient satisfaction with the results of the phacoemulsification, n (%)

Q10 Удовлетворены ли вы проведенной операцией по удалению катаракты?	Через 1 мес.		Через 6 мес.	
	Основная группа	Контрольная группа	Основная группа	Контрольная группа
Очень удовлетворены, n (%)	39 (33)	0 (0)	31 (26)	0 (0)
Удовлетворены, n (%)	58 (50)	18 (19)	68 (58)	26 (27)
Нейтрально, n (%)	28 (17)	72 (75)	18 (16)	62 (65)
Не удовлетворены, n (%)	0 (0)	5 (5)	0 (0)	7 (7)
Крайне не удовлетворены, n (%)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)

нием функциональных результатов у пациентов с нВМД после ФЭК [20, 21].

В работе М. Seredyka-Burduk et al. (60 пациентов с контролем активности нВМД до операции ФЭК на фоне терапии афлиберцептом) продемонстрирована кратко- и долгосрочная (54 мес.) положительная динамика МКОЗ [9]; есть сведения, что повышение ОЗ у пациентов с нВМД после оперативного лечения катаракты может сохраняться вплоть до 10 лет [4]. В целом опубликованные данные исследований с разными схемами терапии и длительностью наблюдения подтверждают полученные нами результаты динамики ОЗ.

Существуют противоречивые результаты влияния оперативного лечения катаракты на ЦТС у пациентов с нВМД со снижением ЦТС после проведенной ФЭК [18, 22], ее повышением [23] и отсутствием значимых изменений [20, 24], что может объясняться различиями в характеристиках пациентов, включая активность заболевания, длительность течения нВМД, а также выраженностью исходных морфологических изменений. Так, нами выявлена отрицательная корреляция между ОПЭС и ОНЭС в начале наблюдения с финальной МКОЗ, что подтверждает потенциальное прогностическое значение менее выраженного нарушения архитектоники сетчатки в достижении более высоких функциональных результатов, по сути комбинированной анти-VEGF-терапии и ФЭК.

Количество инъекций анти-VEGF-препарата и интервал между инъекциями до и после ФЭК могут отражать статус активности нВМД и позволяют оценить ее влияние на «терапевтическую нагрузку» (частоту инъекций, которая является «бременем» для пациента и системы здравоохранения). Мы обнаружили, что количество инъекций в течение первого года после операции было таким же, как до ФЭК. Ряд исследований продемонстрировал отсутствие значимого влияния ФЭК на количество инъекций после операции при длительности наблюдения 6 мес. [19, 22, 23] и 12 мес. [18, 20, 21]. Полученные нами данные свидетельствуют о возможности последующего, после 1 года, уменьшения числа инъекций с сопутствующим удлинением межинъекционного интервала вплоть до 3 лет наблюдения после ФЭК. D. Rapoport et al. показали, что проведение ФЭК у пациентов с наличием биомаркеров активности хориоидальной неоваскуляризации (наличие ИРЖ или СРЖ по данным ОКТ) может сопровождаться увеличением числа инъекций и укорочением времени между ФЭК и первой инъекцией после нее [24].

В настоящем исследовании у пациентов после ФЭК в целом не наблюдалось повышения

активности нВМД, что отражается в динамике ее маркеров, включая ИРЖ, улучшение ОЗ и уменьшение количества инъекций. Не получено данных об увеличении «терапевтической нагрузки» при проведении двух видов терапии – анти-VEGF и ФЭК.

Оценка пациентами результатов операции

Оценка зрительных функций после проведенного оперативного лечения самим пациентом отражает динамику ограничений его повседневного функционирования и качества жизни, связанного со зрением. Поэтому удовлетворенность больных результатами операции является одним из важных факторов, определяющих решение врача о выборе лечения. С одной стороны, для врача выбор основан на медицинских показаниях, связанных с необходимостью улучшения визуализации и повышения прозрачности оптических сред, с другой – вера пациента в значимое повышение зрительных функций не всегда может быть достигнута при наличии грубых анатомических изменений сетчатки. Нами проанализирована эффективность ФЭК у пациентов нВМД с точки зрения как достижения объективно измеримых функциональных результатов, так и субъективных характеристик качества жизни при сравнении с дооперационным состоянием. Все пациенты в предоперационном периоде получали антиангиогенную терапию, и среднее количество инъекций, которое потребовалось для купирования активности МНВ и стабилизации анатомических изменений, составило от 4 до 11. Следует отметить, что ОЗ, несмотря на статистически значимое снижение ЦТС и высоты отслойки пигментного и нейроэпителлия, к моменту проведения ФЭК практически не изменилась. В результате оперативного лечения была ликвидирована, вероятно, наиболее значимая причина низких зрительных функций, чему соответствовали и объективная оценка МКОЗ, и максимальное повышение удовлетворенности пациентов результатами ФЭК. Однако при клинически и статистически значимом повышении МКОЗ жалобы на наличие искажений и искривлений уменьшились в наименьшей степени. Некоторые авторы отмечают даже ухудшение метаморфопсий – ключевого симптома нВМД после ФЭК, и объясняют это более четким зрением и большей способностью дифференцировать искажения после удаления катаракты [25]. В нашем исследовании не отмечалось негативной динамики метаморфопсий и наблюдалось улучшение показателей повседневного функционирования, связанного со зрением, таких как ориентация в пространстве, способность смотреть телевизор и др.

Объективная динамика функциональных и морфологических показателей свидетельствует

об отсутствии влияния ФЭК на активность нВМД в течение периода наблюдения при условии продолжения мониторинга и антиангиогенной терапии. Интересно отметить взаимосвязь исходной МКОЗ с активностями, требующими зрения вблизи и отражающими нарушения, характерные для нВМД (скотомы, метаморфопсии). В целом наибольшая динамика касалась активностей, связанных со зрением на среднем расстоянии и вдаль.

Заключение

Хирургическое лечение катаракты и продолжение антиангиогенной терапии нВМД в соответствии с активностью МНВ сопровождаются сокращением числа интравитреальных инъекций и способствуют положительной динамике функциональных и анатомических показателей в кратко- и долгосрочной перспективе, что имеет клиническую ценность для врача и оказывает важное влияние на повседневную деятельность пациента. Значимое улучшение функциональных показателей отражается в оценке пациентами состояния своих зрительных функций с достижением удовлетворенности результатами оперативного лечения в подавляющем большинстве случаев. Результаты ФЭК вносят существенный положительный вклад в оценку пациентом своей повседневной активности, требующей более четкого зрения, в первую очередь на среднем и дальнем расстоянии. Следует подчеркнуть практически важный аспект – целесообразность осуществления антиангиогенной терапии нВМД при наличии ее активности у пациентов даже с исходно низкими зрительными функциями, которые не получали терапию до ФЭК, что является важной рекомендацией для врачей, так как позволяет повысить качество жизни, связанное со зрением, и имеет важное значение для повседневного функционирования пациентов.

Список литературы / References

1. GBD 2019 Blindness and Vision Impairment Collaborators; Vision Loss Expert Group of the Global Burden of Disease Study. Causes of blindness and vision impairment in 2020 and trends over 30 years, and prevalence of avoidable blindness in relation to VISION 2020: The Right to Sight: An analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet Glob. Health.* 2021;9(2):e144–e160. doi: 10.1016/S2214-109X(20)30489-7
2. World Report on Vision. Geneva: WHO, 2019. Available at: clck.ru/3M3XsR
3. Davis M.D., Gangnon R.E., Lee L.Y., Hubbard L.D., Klein B.E., Klein R., Ferris F.L., Bressler S.B., Milton R.C.; Age-Related Eye Disease Study Group.

The Age-Related Eye Disease Study severity scale for age-related macular degeneration: AREDS Report No. 17. *Arch. Ophthalmol.* 2005;123(11):1484–1498. doi: 10.1001/archophth.123.11.1484

4. Mönestam E. Long-term outcome of cataract surgery: 20-year results from a population-based prospective study. *J. Cataract. Refract. Surg.* 2019;45(12):1732–1737. doi: 10.1016/j.jcrs.2019.07.026

5. Kessel L., Koefoed Theil P., Lykke Sørensen T., Munch I.C. Cataract surgery in patients with neovascular age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol.* 2016;94(8):755–760. doi: 10.1111/aos.13120

6. Heesterbeek T.J., Lorés-Motta L., Hoyng C.B., Lechanteur Y.T.E., den Hollander A.I. Risk factors for progression of age-related macular degeneration. *Ophthalmic. Physiol. Opt.* 2020;40(2):140–170. doi: 10.1111/opo.12675

7. Алхарки Л., Юсеф С.Н., Аль-Махдар Я.М., Андреева И.В., Матющенко А.Г., Герасимов А.Н., Будзинская М.В. Применение оптической когерентной томографии в оценке задней капсулы хрусталика на фоне проведения антиангиогенной терапии. *Вестн. офтальмол.* 2024;140(2-2):28–33. doi: 10.17116/oftalma202414002228

- Alkharki L., Yusef S.N., Al-Makhdar Ya.M., Andreeva I.V., Matyuschenko A.G., Gerasimov A.N., Budzinskaya M.V. Application of optical coherence tomography in the assessment of the posterior lens capsule during anti-angiogenic therapy. *Vestnik oftal'mologii = The Russian Annals of Ophthalmology.* 2024;140(2-2):28-33. [In Russian]. doi: 10.17116/oftalma202414002228

8. Casparis H., Lindsley K., Kuo I.C., Sikder S., Bressler N.M. Surgery for cataracts in people with age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012;6(6):CD006757. doi: 10.1002/14651858.CD006757.pub3

9. Seredyka-Burduk M., Liberski S., Malukiewicz G., Kocięcki J., Kaluzny B.J. Cataract surgery in nAMD patients receiving intravitreal aflibercept injections. *J. Clin. Med.* 2024;13(13):3832. doi: 10.3390/jcm13133832

10. Malick H., Din N., Rajput R., Mushtaq B. Cataract surgery in patients with neovascular age related macular degeneration-examination of current practice among UK ophthalmic surgeons. *Eye (Lond).* 2021;35(2):685–686. doi: 10.1038/s41433-020-0863-7

11. Gali H.E., Sella R., Afshari N.A. Cataract grading systems: a review of past and present. *Curr. Opin. Ophthalmol.* 2019;30(1):13–18. doi: 10.1097/ICU.0000000000000542

12. Chylack L.T. Jr., Wolfe J.K., Singer D.M., Leske M.C., Bullimore M.A., Bailey I.L., Friend J., McCarthy D., Wu S.Y. The lens opacities classification system III. The longitudinal study of Cataract Study Group. *Arch. Ophthalmol.* 1993;111(6):831–836. doi: 10.1001/archophth.1993.01090060119035

13. Nishiguchi F., Ishikawa H., Amaki J., Komuku Y., Kimura A., Gomi F. Effects of cataract surgery in Japanese patients with neovascular age-related macular degeneration. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2021;259(5):1145–1151. doi: 10.1007/s00417-020-05015-w
14. Bhandari S., Chew E.Y. Cataract surgery and the risk of progression of macular degeneration. *Curr. Opin. Ophthalmol.* 2023;34(1):27–31. doi: 10.1097/ICU.0000000000000909
15. Kaiser P.K., Wykoff C.C., Singh R.P., Khanani A.M., Do D.V., Patel H., Patel N. Retinal fluid and thickness as measures of disease activity in neovascular age-related macular degeneration. *Retina.* 2021;41(8):1579–1586. doi: 10.1097/IAE.0000000000003194
16. Rossetti L., Bujtar E., Castoldi D., Torrazza C., Orzalesi N. Effectiveness of diclofenac eyedrops in reducing inflammation and the incidence of cystoid macular edema after cataract surgery. *J. Cataract. Refract. Surg.* 1996;22 Suppl 1:794–799. doi: 10.1016/s0886-3350(96)80164-7
17. Cheong K.X., Teo A.W.J., Cheung C.M.G., Too I.H.K., Chakravarthy U., Teo K.Y.C. Association between retinal thickness variation and visual acuity change in neovascular age-related macular degeneration. *Clin. Exp. Ophthalmol.* 2021;49(5):430–438. doi: 10.1111/ceo.13927
18. Karesvuo P., Elbaz U., Achiron A., Hecht I., Kaarniranta K., Tuuminen R. Effect of cataract surgery on wet age-related macular degeneration activity. *Acta Ophthalmol.* 2022;100(1):e262–e269. doi: 10.1111/aos.14864
19. Tang H.Y., Rosén M., Granstam E. Cataract surgery in neovascular AMD: impact on visual acuity and disease activity. *BMC Ophthalmol.* 2023;23(1):276. doi: 10.1186/s12886-023-03028-7
20. Figurska M., Bogdan-Bandurska A., Rękas M. Effect of phacoemulsification on visual acuity and macular morphology in patients with wet age-related macular degeneration. *Med. Sci. Monit.* 2018;24:6517–6524. doi: 10.12659/MSM.909652
21. Sül S., Karalezli A., Karabulut M. First-year outcomes of cataract surgery combined with intravitreal ranibizumab injection in wet age-related macular degeneration. *Turk. J. Ophthalmol.* 2019;49(1):15–19. doi: 10.4274/tjo.galenos.2018.76429
22. Grixti A., Papavasileiou E., Cortis D., Kumar B.V., Prasad S. Phacoemulsification surgery in eyes with neovascular age-related macular degeneration. *ISRN Ophthalmol.* 2014;2014:417603. doi: 10.1155/2014/417603
23. Saraf S.S., Ryu C.L., Ober M.D. The effects of cataract surgery on patients with wet macular degeneration. *Am. J. Ophthalmol.* 2015;160(3):487–492.e1. doi: 10.1016/j.ajo.2015.06.006
24. Rappoport D., Goldberg M., Bukelman A., Katz H., Goldberg L., Pollack A. Phacoemulsification in eyes with neovascular age-related macular degeneration (AMD). *Harefuah.* 2017;156(2):79–83.
25. Mitchell P., Liew G., Gopinath B., Wong T.Y. Age-related macular degeneration. *Lancet.* 2018;392(10153):1147–1159. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31550-2

Сведения об авторах:

Фурсова Анжелла Жановна, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0001-6311-5452, e-mail: anzhellafursova@yandex.ru
Дмитриева Елена Игоревна, ORCID: 0000-0002-0176-8578, e-mail: dr.dmitrieva@yandex.ru
Ким Татьяна Юрьевна, к.м.н., e-mail: iristk@ngs.ru

Information about the authors:

Anzhella Zh. Fursova, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0001-6311-5452, e-mail: anzhellafursova@yandex.ru
Elena I. Dmitrieva, ORCID: 0000-0002-0176-8578, e-mail: dr.dmitrieva@yandex.ru
Tatiana Yu. Kim, candidate of medical sciences, e-mail: iristk@ngs.ru

Поступила в редакцию 15.11.2024
После доработки 20.12.2024
После повторной доработки 09.04.2025
Принята к публикации 09.04.2025

Received 15.11.2024
Revision received 20.12.2024
Second revision received 09.04.2025
Accepted 09.04.2025