

Достижения и перспективы в диагностике дегенеративных оптиконеуропатий

Качан Т. В.

*Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет»,
г. Минск, Республика Беларусь*

Реферат. Статья посвящена ранней диагностике глаукомной и демиелинизирующей оптиконеуропатии. Проблема решалась в двух направлениях. Во-первых, с помощью статистических методов осуществлялся поиск наиболее информативных структурных и функциональных монопараметров поражения ганглионарных клеток сетчатки. Во-вторых, с помощью нейросетевого анализа, на основе создания собственной конфигурации классического перцептрона, разрабатывались диагностические классификаторы: 1) классификатор, который использует все изучаемые параметры — структурные, функциональные, социально-гендерные; 2) классификаторы, основанные на 2–3 наиболее информативных параметрах.

Ключевые слова: глаукомная оптиконеуропатия, демиелинизирующая оптиконеуропатия, нейросетевой анализ, ганглионарные клетки сетчатки.

Введение. Для дегенеративных оптиконеуропатий (ОНП) характерно отсутствие острого начала и медленное неуклонное прогрессирующее течение с неизбежной потерей зрительных функций. В этой связи становится приоритетной их диагностика в начальных стадиях, когда едва различим переход нормы в патологию, а также крайне сложно клинически определить минимальную гибель ганглионарных клеток сетчатки (ГКС), приводящую к прогрессированию заболевания. В решении данной проблемы можно выделить два основных направления: 1) совершенствование диагностических систем; 2) использование нейросетевых технологий. За последние десятилетия оптическая когерентная томография (ОКТ) заняла главенствующее положение в диагностике гибели ГКС, про-



демонстрировав явные преимущества в сравнении с гейдельбергской ретиномографией (HRT) и сканирующей лазерной поляриметрией (СЛП, GDx), в особенности поколение спектральных томографов и систем для ОКТ-ангиографии. Однако системы, обеспечивающие структурную диагностику дегенеративных оптиконеуропатий, имеют определенные ограничения. Во-первых, они лишь сравнивают полученные конкретные структурные показатели с нормативной базой, заложенной в их аппаратном обеспечении, во-вторых, они ограничены в ресурсах и способны анализировать соответственно ограниченное количество параметров, в-третьих, они работают только с однородными параметрами [1].

При начальных проявлениях гибели ГКС требуется анализ множества факторов, в том числе неоднородных. Например, состояния светочувствительности сетчатки (MD, PSD), морфометрических характеристик диска зрительного нерва (ДЗН) и слоя нервных волокон сетчатки (СНВС), социально-гендерных факторов (возраст, пол), особенностей конкретного заболевания: уровень внутриглазного давления при глаукоме, форма заболевания при рассеянном склерозе (РС) и многие др. Необходимо проанализировать большое количество разнородного фактического материала, кроме того, результаты должны быть представлены в таком виде, чтобы офтальмолог их понимал и мог с ними работать.

С подобными трудноформализуемыми задачами способен справиться нейросетевой анализ (НСА), представляющий собой мощный и одновременно гибкий метод имитации различных процессов [1]. Исторически нейросетевые алгоритмы создавались исходя из общих представлений о том, как функционирует человеческий головной мозг. В основе нейронной сети лежит многослойная структура, каждый слой которой состоит из нескольких индивидуальных вычислительных единиц, называемых нейронами. В полносвязном персептроне на вход каждому нейрону (в качестве аргумента функции активации) поступает взвешенная сумма активаций нейронов предыдущих слоев, т. е. сумма значений, сформированных на выходах нейронов, каждое из которых дополнительно умножается на некоторый весовой коэффициент. Первым слоем многослойного персептрона считается слой, состоящий из совокупности тех признаков, которые в рамках решаемой задачи являются входными. Все промежуточные слои называются скрытыми. Процесс поиска весов нейронной сети, т. е. подбора универсальной аппроксимирующей функции под те статистические зависимости, которые присутствуют в некотором наборе исследуемых данных, называется обучением сети. Активации, сформированные на последнем слое, считаются выходным значением нейронной сети. Таким образом, исходный анализируемый объем данных должен состоять из некоторого количества экземпляров, для которых известны входные значения и получаемое при их помощи выходное значение. Подбор весов осуществляется, как правило, при помощи численных итерационных методов до тех пор, пока не будет достигнута требуемая точность.

Из всех дегенеративных оптиконеуропатий, в диагностике которых непосредственное участие принимает офтальмолог, наиболее распространенными являются глаукомная ОНП и демиелинизирующая ОНП. Как правило, офтальмологи ориентируются на монопараметры как функциональные, так и структурные, которые принято считать более информативными. Из функциональных показателей — это периметрические индексы MD и PSD, из структурных — показатели ОКТ (толщина СНВС), показатели ДЗН (величина экскавации и нейроретинального ободка, отношение величины экскавации к ДЗН) и ряд других, зависящих от индивидуальных предпочтений врача. Причем для глаукомной ОНП наиболее информативными клиническими параметрами считаются периметрические данные. Именно на основании периметрических критериев до сих пор определяется стадия заболевания и его стабилизация. С внедрением в офтальмологическую практику ОКТ стали широко использоваться структурные биометрические показатели перипапиллярного СНВС, ДЗН и макулы. Считается характерным для дегенеративных ОНП истончение СНВС, макулы и нейроретинального ободка ДЗН, для глаукомной ОНП — еще и увеличение экскавации ДЗН (cup).

Цель работы — определение, какие из монопараметров, используемые в диагностике и мониторинге глаукомной и демиелинизирующей ОНП, наиболее информативны и их применение в офтальмологической практике обосновано. Установление возможностей НСА в повышении эффективности диагностики и мониторинга дегенеративных ОНП.

Материалы и методы. Проанализированы структурные и функциональные показатели 174 глаза 88 пациентов с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ), которые составили первую основную группу. Среди них — 43,1 % мужчин (75 глаз) и 56,9 % женщин (99 глаз) в возрасте 68,0 (60,0–74,0) лет (Me (25–75 %)). С I стадией ПОУГ было 11,5 % (20 глаз), со II стадией заболевания



соответственно 55,7 % (97 глаз) и с III стадией — 32,8 % (57 глаз). Факторами исключения из исследования для пациентов с глаукомой было некомпенсированное внутриглазное давление, наличие миопической или гиперметропической рефракции средней и высокой степени, наличие сопутствующей оптикоретинальной патологии либо отсутствие прозрачности сред. В первую контрольную группу включено 82 глаза 41 здорового человека, в возрасте 65,0 (58,0–70,0) лет. Из них 34,1 % мужчин (28 глаз) и 65,9 % женщин (54 глаза), соответствовавшие первой основной группе по возрасту, полу и факторам исключения. Во вторую основную группу вошли 408 глаз 204 пациентов с рецидивно-ремиттирующей клинической формой РС в возрасте $32,6 \pm 8,87$ ($M \pm m$), из них 63,7 % женщин (130 пациентов) и 36,3 % мужчин (74 пациента). Факторами исключения из исследования было наличие миопической или гиперметропической рефракции средней и высокой степени, а также выявленная сопутствующая оптикоретинальная патология либо отсутствие прозрачности сред. Вторую контрольную группу составили 126 глаз 63 здоровых лиц в возрасте $30,1 \pm 9,05$, из которых 23,9 % мужчин (34 пациента) и 76,1 % женщин (92 пациента), которые соответствовали второй основной группе по возрасту, полу и факторам исключения. Из структурных показателей в исследование включены как параметры СЛП, а именно средняя толщина СНВС в верхнем (СЛП верхн.) и нижнем секторах (СЛП нижн.), общее среднее значение толщины СНВС вдоль всей исследуемой окружности (СЛП средн.); индикатор нервных волокон (NFI) — глобальный индекс, так и ОКТ — средние значения толщины СНВС в каждом квадранте: верхнем, нижнем, темпоральном, назальном (ОКТ верхн., ОКТ нижн., ОКТ темп., ОКТ наз.) и по всей окружности сканирования (ОКТ средн.), площадь нейроретинального ободка (Rim Area), площадь экскавации (Cup Area), объем нейроретинального ободка (Rim Volume), объем экскавации (Cup Volume), соотношение площадей экскавации и диска (Cup/Disk Area), в том числе в вертикальной (Cup/Disk Vert) и горизонтальной (Cup/Disk Horiz) плоскости, минимальная толщина сетчатки (фовеола), среднее значение толщины сетчатки в Fovea (фовеа), а также полный макулярный объем (ПМО). Из функциональных параметров анализировались результаты визометрии, а также периметрические индексы MD (mean deviation (dB)), и PSD (pattern standard deviation, (dB)). СЛП выполнялась на приборе фирмы Carlzeiss Meditec с версией GDx VCC (Variable Corneal Compensation), система Stratus OCT 3000 (Carl Zeiss Meditec). Для проведения ОКТ использовалась система Stratus OCT 3000 (Carl Zeiss Meditec). Автоматизированная компьютерная периметрия проводилась на анализаторе полей зрения Humphrey Field Analyzer, Model 745 (Carlzeiss Meditec). Однофакторная логистическая регрессия (ОЛР) проводилась с помощью ROC-анализа: определялась чувствительность, специфичность и пороговое значение каждого параметра в выявлении дегенеративной ОНП.

Для разработки нейросетевых классификаторов разработана собственная конфигурация классического перцептрона, представляющая собой сеть прямого распространения с четырьмя скрытыми слоями размерности 30, 30, 10 и 10 нейронов соответственно. В качестве метода обучения использовался адаптивный градиентный спуск с моментами. Исходный набор данных соответствовал исследуемым структурным и функциональным показателям, которые служили входными параметрами: 174 положительных экземпляров и 82 отрицательных, соответствующих первой основной и контрольной группам; 408 положительных экземпляров и 126 отрицательных, соответствующих 2 основной и контрольной группам. Данный набор данных разбивался на обучающую и кросс-валидационную выборку случайным образом с соотношением 7:3 соответственно; обучение проводилось отдельно для 15 различных случайных разбиений. Для анализа корректности работы каждого из классификаторов использовались показатели чувствительности и специфичности, а также F1-мера — гармоническое среднее чувствительности R и точности P [3, 4]. Из полученных классификаторов выбирался тот, для которого значение F1-меры было наибольшим.

Результаты и их обсуждение. Для оценки гибели ГКС в офтальмологической практике используются все исследуемые показатели (см. выше): СЛП средн., СЛП верхн., СЛП нижн., NFI, ОКТ средн., ОКТ верхн., ОКТ нижн., ОКТ темп., ОКТ наз., ПМО, фовеа, фовеола, Disk_Area, Rim Area, Rim Volume, Cup Area, Cup Volume, Cup/Disk Horiz, Cup/Disk Vert, Cup/Disk Area, Visus, MD, PSD. Однако проведенная ОЛР с использованием ROC-анализа показала, что применение всего 5 показателей из 23 у пациентов с глаукомной ОНП оправдано, так как они имеют чувствительность выше 70 % и могут быть информативны как монофакторы в оценке гибели ГКС у пациентов с ПОУГ [5], а именно: ОКТ нижн. (75,9 %) и ОКТ темп. (71,2 %), ОКТ средн. (70,0 %), пороговые значения соответственно 109, 59 и 78,55 мкм, а также, Cup/DiskVert (74,9 %) и Cup/DiskArea (72,5 %), поро-



говые значения — 0,627 и 0,442. Для всех показателей — $p < 0,001$. Что касается демиелинизирующей ОНП, то всего два показателя по результатам данного анализа имеют чувствительность более 70 % и могут использоваться как монофакторы в оценке гибели ГКС у пациентов с РС [5], а именно: структурный параметр Cup Area (78,5 %), пороговое значение 0,368 ($p < 0,01$) и функциональный показатель MD (79,2 %), пороговое значение –1,57 ($p < 0,001$). Сравнительная характеристика чувствительности исследуемых показателей в выявлении дегенеративной ОНП у пациентов с ПОУГ и РС представлена в таблице 1.

Таблица 1 — Сравнительная характеристика чувствительности структурных и функциональных параметров в выявлении дегенеративных ОНП

Параметр	Чувствительность, %	
	ПОУГ	РС
СЛП средн.	43,8	42,7
СЛП верхн.	64,2	59,6
СЛП нижн.	49,4	50,0
NFI	62,3	45,8
ОКТсредн.	70,0	50,5
ОКТверхн.	68,2	64,0
ОКТнижн.	75,9	63,0
ОКТ темп.	71,2	58,1
ОКТ наз.	65,3	38,0
ПМО	55,3	64,7
Фовеа	26,3	58,8
Фовеола	23,7	31,6
Disk_Area	60,5	53,5
Rim Area	65,9	47,9
Rim Volume	62,9	67,8
Cup Area	67,7	78,5
Cup Volume	62,9	68,6
Cup/DiskHoriz	67,7	29,2
Cup/DiskVert	74,9	39,4
Cup/DiskArea	72,5	54,2
Visus	46,1	36,3
MD	53,8	79,2
PSD	43,7	53,2

Из полученных данных следует, что глаукомная и демиелинизирующая ОНП имеют существенные структурно-функциональные различия. У пациентов с ПОУГ только 5 параметров из исследуемых 23 могут быть информативны в диагностике глаукомной оптиконейропатии. Чувствительность периметрических индексов MD (53,8 %) и PSD (43,7 %) оказались столь низкой, что косвенно свидетельствует о значительной потере ГКС в допериметроической стадии глаукомы. Следовательно, возникает неизбежный вопрос о пересмотре либо дополнении критериев стадий глаукомы и ее прогрессирования, которые до сих пор основаны на периметрических данных.

У пациентов с РС всего два показателя из 23 имеют чувствительность выше 70 % и их использование в оценке гибели ГКС у данных пациентов обосновано. Самую высокую чувствительность имеет периметрический индекс MD, что мы скорее ожидали у пациентов с глаукомой. Наиболее логичным объяснением данного факта является вторичный характер поражения зрительного нерва и сетчатки в результате ретроградной транссинаптической (нисходящей) дегенерации, что приводит к периметрическим потерям при еще не наступивших дегенеративных изменениях сетчатки и зрительного нерва. Вторым по информативности

показателем наличия дегенеративной ОНП у пациентов с РС оказался структурный биометрический показатель площади экскавации головки зрительного нерва, что также было более ожидаемо у пациентов с глаукомой. Данный факт свидетельствует о том, что, во-первых, увеличение экскавации (cup) характерно не только для глаукомной, но и для демиелинизирующей ОНП. Во-вторых, формирование экскавации, по-видимому, связано не только с повышением внутриглазного давления, но и с дегенеративными процессами в зрительном нерве. Кроме того, это может быть косвенным подтверждением ретроградного трансинаптического характера поражения органа зрения у пациентов с РС, так как ретинальные показатели имеют более низкую чувствительность, чем биометрический показатель ДЗН.

При проведении НСА в исходной сети для классификации учитывалось 26 признаков: 23 показателя, указанные в таблице, а также возраст (количество полных лет), пол (мужской или женский) и глаз (OS или OD). Разработанный классификатор для диагностики глаукомной ОНП имел следующие характеристики: чувствительность 89,5 %, специфичность 85,7 %, F1-мера 87,6 %, площадь под ROC-кривой (AUC) 0,82. Характеристики полученного классификатора для диагностики демиелинизирующей ОНП: чувствительность 84,0 %, специфичность 59,5 %, F1-мера 0,75, AUC 0,81. Таким образом, разработанный нейросетевой классификатор предоставляет более корректные результаты с точки зрения ROC-анализа по сравнению с ОЛР по любому из параметров, представленных в таблице 1, как для выявления глаукомной, так и демиелинизирующей оптиконеуропатии.

Значительную сложность при использовании нейросетевой классификации представляет задача определения статистической значимости и вклада, вносимого отдельными признаками. Полученный классификатор основывается на некоторой неизвестной совокупности входных признаков, отследить, какие именно из них наибольшим образом повлияли на результат, в общем случае невозможно. Для решения этой проблемы дополнительно были отдельно обучены аналогичные нейросетевые модели, в которых из исходных 26 признаков используются только два или три признака, во всех возможных комбинациях, что в общей сложности составляет 2925 классификаторов. В таблице 2 представлены чувствительность и специфичность 9 наиболее информативных комбинаций исследуемых показателей в диагностике глаукомной и демиелинизирующей ОНП по данным НСА.

Таблица 2 — Чувствительность и специфичность девяти наиболее информативных комбинаций исследуемых показателей в диагностике дегенеративных ОНП, полученных в результате НСА

Параметр	Глаукомная ОНП		Демиелинизирующая ОНП	
	Чувствительность, %	Специфичность, %	Параметр	Чувствительность, %
NFI ОКТ средн. ОКТ верхн.	92,0	87,0	MD Visus Rimvolume	96,0
ПМО Cup/Disk Area	92,0	85,0	MD NFI	87,0
ОКТ средн. Disk Area Rim Area	89,0	94,0	MD СЛП средн. Rim volume	86,0
ПМО Cup Volume	89,0	96,0	MD NFI DiskArea	86,0
ОКТ средн. ОКТ наз. Disk Area	89,0	91,0	PSD СЛП средн.	85,0
Rim Area Cup Area	88,0	91,0	MD СЛП верхн Rim volume	85,0
СЛП верхн. ОКТ средн. Disk Area	87,0	87,0	MD СЛП верхн.	81,0

Окончание табл. 2

Глаукомная ОНП			Демиелинизирующая ОНП	
Параметр	Чувствительность, %	Специфичность, %	Параметр	Чувствительность, %
ОКТ средн. Rim Area Cup Area	87,0	85,0	MD СЛП средн. Rim Area	76,0
ПМО Cup Area Cup/Disk Area	86,0	91,0	MD СЛП средн. Disk Area	73,0

Из полученных данных следует, что при диагностике глаукомной ОНП показатель ОКТ средн. чаще всего встречался в составе наиболее информативных комбинаций, а именно в 5 из 10 классификаторов. В 4 из 10 классификаторов присутствовали параметры экскавации ДЗН: Cup Volume или Cup Area. Показатели Disk Area, Rim Area, ПМО вошли в состав 3 из 10 классификаторов. Самая высокая чувствительность (92 %) определена у двух классификаторов. Один из них включал два показателя ОКТ: ОКТ средн. и ОКТ верхн., а также параметр СЛП — NFI; второй — показатели ОКТ: ПМО и Cup/DiskArea.

Для пациентов с РС выявлено, что 8 из 9 приведенных в таблице 2 классификаторов опираются на показатель MD. При этом анализ комбинаций показывает, что также информативными являются показатели NFI (СЛП) и размеров как самого ДЗН (Disk Area), так и Rim Volume. Определен классификатор с наиболее чувствительной (96 %) комбинацией параметров: 2 функциональных показателя — индекс MD, Visus, а также Rim Volume. Высокую чувствительность диагностике демиелинизирующей ОНП (86 %) имели два классификатора: 1) с комбинацией индекса MD, показателя СЛП средн. и объема нейроретинального ободка Rim Volume; 2) с комбинацией индекса MD, ИНВ (показатель СЛП) и площадью ДЗН (Disk Area).

Таким образом, сравнение результатов однофакторной логистической регрессии и нейросетевого анализа в выявлении ДОНП у пациентов с ПОУГ и РС позволяет определить ряд особенностей. Во-первых, использование искусственных нейронных сетей дает возможность значительно повысить чувствительность диагностики ранней гибели ГКС у пациентов с ПОУГ и РС и довести этот показатель до 89,5 и 84,0 % соответственно. Во-вторых, оба метода выявили небольшую диагностическую значимость периметрических индексов MD и PSD в диагностике глаукомной ОНП: они не вошли ни в одну из наиболее чувствительных комбинаций, в то время как в выявлении демиелинизирующей ОНП у пациентов с РС значимость периметрического индекса MD была наибольшей и превысила информативность всех остальных структурных и функциональных показателей. Как мы уже упоминали, наиболее вероятным объяснением этого может служить то, что зрительный нерв и сетчатка поражаются вторично, в результате ретроградной транссинаптической дегенерации; следовательно, в ряде случаев поражение более «высоких» отделов зрительного тракта происходит при еще не наступивших изменениях сетчатки и зрительного нерва. В-третьих, у пациентов с глаукомной ОНП оба метода выявили большую чувствительность в диагностике гибели ГКС у показателей перипапиллярной толщины СНВС и морфометрических показателей головки зрительного нерва: отношение площади экскавации к площади ДЗН. У пациентов с РС и ОЛР, и НСА выявили большую чувствительность в диагностике оптиконейропатии у морфометрических показателей головки зрительного нерва, чем у ретинальных параметров. При этом ОЛР определила большую чувствительность у показателей экскавации ДЗН, а нейросетевой анализ — у показателей размеров нейроретинального ободка. Это является еще одним свидетельством более раннего поражения ДЗН, чем сетчатки у пациентов с РС и косвенно свидетельствует о транссинаптическом, ретроградном поражении ретинальных ганглионарных клеток у данных пациентов.

Кроме того, у пациентов с демиелинизирующей ОНП оба метода продемонстрировали большую чувствительность в выявлении поражения ганглионарных клеток сетчатки у макулярных показателей, по сравнению с перипапиллярными. При этом ни один перипапиллярный показатель толщины СНВС, по данным ОКТ, не вошел в девятку наиболее информативных показателей, определенных нейросетевым анализом, напротив показатели СЛП представлены практически во всех комбинациях (таблица 2). Можно предположить, что данный факт является свидетельством наличия субклинических форм ретробульбарного неврита, сопровождающегося отеком ДЗН, который



определяется оптическим когерентным томографом как утолщение перипапиллярного слоя нервных волокон сетчатки и таким образом маскирует их истончение. При этом СЛП выявляет их истончение, так как отечная составляющая не меняет двойное лучепреломление аксонов ганглионарных клеток сетчатки и не определяется при данном методе обследования.

Полученные данные имеют практическое значение для ранней диагностики поражения ГКС и последующего мониторингования, а также создают дополнительные возможности в соответствии с техническим оснащением диагностических центров.

Заключение. На основании проведенного исследования можно сделать следующие выводы:

1. В диагностике дегенеративных ОНП оптимальным представляется совместное использование статистических методов и нейросетевых технологий, которые дополняют друг друга.

2. Статистические методы позволили определить наиболее информативные монопараметры в диагностике дегенеративных оптиконеуропатий.

3. Нейросетевые методики позволили разработать классификатор для диагностики глаукомной и демиелинизирующей ОНП, соответственно с чувствительностью 89,5 % и 84,0 %, а также выделить наиболее чувствительные комбинации для глаукомной ОНП с чувствительностью до 92 % и демиелинизирующей ОНП с чувствительностью до 96 %.

Литература

1. Современная диагностика глаукомы: нейросети и искусственный интеллект / А. В. Куроедов [и др.] // Клиническая офтальмология. — 2019. — № 4. — С. 230–237.

2. Ясницкий, Л. Н. Введение в искусственный интеллект / Л. Н. Ясницкий. — М.: Академия, 2005. — 176 с.

3. Hastie, T. The Elements of Statistical Learning: Data Mining, Inference and Prediction. Springer Series in Statistics / R. Tibshirani, J. Friedman // Springer-Verlag. — 2nd ed. — New York, 2009. — 75 p.

4. Evaluation: from Precision, Recall and F-measure to ROC, In for medness, Marked ness & Correlation / D. Powers, // J. of Machine Learning Technologies. Bio Info Publications. — 2011. — Vol. 2, № 1. — P. 37–63.

5. Роль искусственных нейронных сетей в выявлении ранней гибели ганглионарных клеток сетчатки у пациентов с дегенеративными оптиконеуропатиями / Т. В. Качан [и др.] // Офтальмология. Восточная Европа. — 2019. — Т. 9, № 4. — С. 446–457.

Achievements and prospects in diagnostics of degenerative optic neuropathies

Kachan T. V.

Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

In order to identify the most informative monoparameters and develop neural network classifiers in the diagnosis of degenerative optic neuropathies (ONP), the structural and functional indicators of the results of optical coherence tomography, scanning laser polarimetry, static computed polarimetry and visometry in 174 eyes of 88 patients with primary open-angle glaucoma were analyzed (82 groups) and 408 eyes of 204 patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (126 healthy eyes of the control group). Statistical methods made it possible to determine the most informative monoparameters in the diagnosis of degenerative optic neuropathies. Neural network techniques made it possible to develop a classifier for the diagnosis of glaucoma and demyelinating ONP, respectively with a sensitivity of 89.5 % and 84.0 %, as well as to identify the most sensitive combinations for glaucoma ONP with a sensitivity of up to 92.0 % and demyelinating ONP with a sensitivity of up to 96.0 %.

Keywords: glaucomatous optic neuropathy, demyelinating optic neuropathy, neural network analysis, retinal ganglion cells.

Поступила 23.06.2021

