

На правах рукописи

СУХОРУКОВА АЛЁНА ВАЛЕРЬЕВНА

ГЕЙДЕЛЬБЕРГСКАЯ КОНТУРНАЯ ПЕРИМЕТРИЯ В ДИАГНОСТИКЕ
НАЧАЛЬНОЙ СТАДИИ ГЛАУКОМЫ

3.1.5. – Офтальмология (медицинские науки)

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва - 2022

Диссертационная работа выполнена в Тамбовском филиале ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России

Научный руководитель:

Фабрикантов Олег Львович

доктор медицинских наук, профессор
директор Тамбовского филиала ФГАУ
«НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза»
им. акад. С.Н.Федорова» Минздрава
России

Официальные оппоненты:

Егоров Евгений Алексеевич –

доктор медицинских наук, профессор,
президент Российского глаукомного
общества, академик РАМТН, РАЕН, РАЭН,
заведующий кафедрой офтальмологии
лечебного факультета им. акад.
А.П. Нестерова ФГАОУ ВО РНИМУ
им. Н.И. Пирогова Минздрава России

Лоскутов Игорь Анатольевич –

доктор медицинских наук, заведующий
офтальмологическим отделением ГБУЗ
МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского

Ведущая организация:

ФГБНУ «Научно-исследовательский
институт глазных болезней»

Защита диссертации состоится «20» июня 2022 г. в __ часов на заседании диссертационного совета 21.1.021.01 при ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н.Федорова» Минздрава России по адресу: 127486, г. Москва, ул. Бескудниковский бульвар, дом 59А.

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

Автореферат разослан « ____ » _____ 2022 г.

Учёный секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских наук

Мушкова Ирина Альфредовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность

Проблема глаукомы является одной из наиболее актуальных и важных в офтальмологии. Учитывая неуклонный рост заболеваемости, широкую распространенность во всем мире, прогрессирующее ухудшение зрительных функций, приводящее к потере работоспособности и инвалидности, значительные финансовые затраты как пациента, так и государства на лечение, глаукому можно отнести к социально-значимым болезням (Либман Е.С., 2009; Hernandez R., 2008).

Тенденция роста заболеваемости глаукомой, которая отмечается в целом ряде стран, характерна и для России: глаукома вышла на первое место в структуре слепоты и первичной инвалидности среди другой глазной патологии (Е.С. Либман и соавт., 2008, 2009; Абышева Л.Д., 2016).

В России на учете в связи с глаукомой состоит более миллиона пациентов, но в реальности эта цифра значительно выше. С одной стороны, это связано с тем, что заболевание на ранних стадиях протекает бессимптомно, зрительные функции, как правило, не снижаются, но уже происходит гибель первых нервных клеток и нервных волокон (Чеченина Н.Г., Шапошникова И.В., 2008; Абышева Л.Д., Александров А.С., 2016). С другой стороны, для офтальмолога наиболее сложно диагностировать именно начальную стадию глаукомы (Авдеев Р.В., Александров А.С., 2017; Волков В.В., 2012; Курышева Н. И., 2006).

Предполагается, что половину случаев слепоты вследствие глаукомы можно предотвратить при ранней диагностике и своевременно начатом лечении (Нестеров А.П., 2008; Еричев В.П. и др., 2015; Coleman A.L., Lin S.R., 2014). Следовательно, необходимость выявления глаукомы на как можно более ранней стадии до развития выраженной глаукоматозной оптиконейропатии (ГОН) и изучение возможностей современных методов диагностики для своевременного выявления самых незначительных глаукомных изменений не теряет своей актуальности.

Несмотря на то, что при первичном обращении в поликлиническое звено в первую очередь обращают внимание на уровень офтальмотонуса у пациента, было выявлено, что около 47 % пациентов имеют нормальное значение ВГД. То есть, диагностическая точность данного исследования составляет около 53% (Балалин С.В., 2013). Поэтому, на современном этапе существенная роль в ранней диагностике и динамическом наблюдении за состоянием зрительных функций у больных глаукомой принадлежит компьютерным методам оценки состояния поля зрения и ДЗН (Шамшинова А.М., 1999; Балашевич Л.И., 2009; Худоногов, А.А., 2012; Еричев В.П., Петров С.Ю., Козлова И.В., 2016; Alencar L.M., 2011; Harwerth R.S., 2006).

Уже долгое время «золотым стандартом» в диагностике глаукомы является стандартная автоматизированная периметрия по Humphrey (HFA) (Шпак А.А., 2009; Сметанкин И.Г., 2009; Касимов Э.М., 2015; Курышева Н.И., 2015; Heijl A., 2012; Ishiyama Y., 2015), однако в последнее время в

научной литературе появляется все больше работ, показывающих выявленные морфометрические изменения ДЗН, при отсутствии изменений по данным НФА (Шпак А.А., 2009; Касимов Э.М., 2015; Симакова И.Л., 2016; Данина А.А., 2007; Alencar L.M., 2011; Goni J., 2016; Heijl A., 2012), что ставит вопрос о поиске современных более чувствительных методов периметрии. Для уточнения диагноза «подозрение на глаукому» или стадии уже подтвержденной глаукомы, а также мониторинга глаукоматозного процесса международные эксперты рекомендуют при возможности использовать различные методы компьютерной периметрии, обязательно сопоставляя результаты исследования центрального поля зрения (ПЗ) с состоянием ДЗН (Волков В.В., 2012; Авдеев Р.В., 2017; Балалин С.В., 2012; Симакова И.Л., 2016; Alencar L.M., 2011; Gardiner S.K., 2005; Harwerth R.S., 2006).

Контурная периметрия (Heidelberg Edge Perimeter, НЕР) относится к относительно новым методам исследования. Помимо стандартной периметрии «белое на белом», периметр НЕР имеет уникальную функцию периметрии со стимулом FDF - «flicker defined form» (форма, создаваемая часто меняющимися изображениями). Общее с гейдельбергской ретиномотографией (HRT) программное обеспечение позволяет воспроизвести карту структурно-функциональных изменений, которая указывает локализацию поражения слоя нервных волокон сетчатки (СНВС) и нейроретинального пояса (НРП), совместно с зоной периметрических изменений (Куроедов А.В., 2008; Мачехин В.А., 2011; Mulak M., Lamparter J., 2011).

В связи с этим, контурная периметрия по данным ряда ученых обладает большей чувствительностью при выявлении начальных периметрических глаукомных изменений, однако другие авторы отмечают ее низкую специфичность и недостаточную изученность диагностических возможностей метода (Мачехин В.А., 2013; Симакова И.Л., Сердюкова С.А., 2010, 2016; Hasler S., Stürmer J., 2012; Dannheim F., 2013; Gardiner S.K., 2015), что делает актуальным дальнейшее подробное изучение данного метода периметрии, изучение его технических возможностей, оценку уровня чувствительности и специфичности, оценку достоверности полученных результатов, а также совместное использование с ретиномотографом, что и определило цель настоящего исследования.

Цель работы - разработать технологию диагностики начальной стадии глаукомы с использованием гейдельбергской контурной периметрии.

Задачи исследования:

1. На основании комплексной оценки результатов стандартной автоматизированной периметрии (НФА) и гейдельбергской контурной периметрии (НЕР) с последующим корреляционным анализом данных

изучить диагностические возможности контурной периметрии и определить информативность данного метода в диагностике начальной стадии глаукомы.

2. На основании ROC-анализа оценить наиболее информативный диагностический критерий контурной периметрии и вычислить его оптимальное пороговое значение.

3. На основании математического моделирования разработать методику взаимного пересчета данных стандартной автоматизированной периметрии (HFA) и контурной периметрии (HEP).

4. На основании данных ретинальной томографии и контурной периметрии провести анализ взаимосвязей морфологических изменений параметров диска зрительного нерва и параметров контурной периметрии у пациентов с начальной стадией глаукомы.

5. На основании анализа клинико-функциональных результатов применения контурной периметрии и ретинальной томографии разработать рекомендации их совместного использования в диагностике начальной стадии глаукомы.

Научная новизна результатов исследования:

1. Выявлено, что результаты контурной периметрии HEP сопоставимы с результатами традиционного периметрического исследования HFA при диагностике глаукомы на начальной стадии.

2. Впервые определена величина порогового значения MD для метода HEP ($\leq -2,37$ dB), ниже которой можно судить о наличии начальных признаков открытоугольной глаукомы у пациента, что существенно повышает точность диагностики данного заболевания.

3. Впервые предложена схема выявления совокупных патологических параметров характерных для начальной стадии глаукомы при совместном использовании контурной периметрии и ретинотомографии.

Практическая значимость результатов исследования:

1. Созданная в ходе исследования компьютерная программа позволяет осуществлять несколько функций: производить расчет основных показателей диагностической информативности параметров периметрии на разных «точках отсечения», производить взаимный пересчет параметров стандартной автоматизированной периметрии (HFA) и гейдельбергской периметрии (HEP), позволит врачам-офтальмологам оценить результаты исследований, преобразовать имеющиеся данные стандартной периметрии в результаты гейдельбергской периметрии или обратно, что повышает точность диагноза и его динамики в ходе лечения.

2. Предложена и введена в практику диагностически высокоинформативная схема выявления начальной открытоугольной

глаукомы с помощью гейдельбергской контурной периметрии и ретинального томографа и разработана методика комплексной оценки основных диагностических параметров НРТ, в результате чего сократится время диагностики, с большей диагностической точностью можно будет выявлять начальную стадию глаукомы.

Основные положения, выносимые на защиту

Разработанная технология диагностики начальной стадии глаукомы с использованием гейдельбергской контурной периметрии, заключающаяся в поэтапном обследовании пациента с первоочередным анализом результатов исследования данным методом периметрии и определением отклонения от новой пороговой величины критерия MD/NEP с дальнейшей комплексной оценкой патологических изменений по данным гейдельбергской ретинотомографии и окончательным заключением по наличию или отсутствию признаков глаукомы, позволяет повысить эффективность выявления глаукомы на ранней стадии, установить порядок проведения исследований пациентам, сократить время обследования, отменить необходимость в некоторых случаях прохождения дополнительных методов диагностики.

Апробация результатов исследования

Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на Всероссийской научно-практической конференции «XIV Всероссийская школа офтальмолога» (Москва, 2015 г.), XI Всероссийской научно-практической конференции «Державинские чтения» (Тамбов, 2015 г.), Всемирном конгрессе по глаукоме (Пекин, 2015 г.), Всероссийской научно-практической конференции «Современные достижения региональной офтальмологии» (Тамбов, 2015 г.), XII Международном конгрессе офтальмологов юго-восточной Европы, I конгрессе офтальмологов Черногории (Черногория, г.Бечичи, 2015 г.), на VIII Международной научно-практической конференции "Актуальные проблемы практического здравоохранения" (Тамбов, 2019 г.), IX Съезде офтальмологов Республики Беларусь с международным участием (Минск, 2019 г.), еженедельных научно-практических конференциях ФГАУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Фёдорова» Минздрава России (Москва, 2015 г., 2020 г.), Всероссийской научно-практической конференции «Современные достижения региональной офтальмологии» (Тамбов, 2020 г.), 2 Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Лечение глаукомы: инновационный вектор» (Москва, 2021 г.).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 6 научных работ. Из них 4 – в журналах, входящих в перечень рецензируемых журналов и изданий, рекомендованных ВАК. В зарубежной печати – 1.

Зарегистрирована программа для ЭВМ № 2017618759 от 08.08.2017 г. «Периметрический калькулятор» Сухорукова А.В., Фабрикантов О.Л., Арясов А.С., Шутова С.В.

Заявка на патент № 2021100358 от 12.01.2021 г. «Способ диагностики начальной стадии первичной открытоугольной глаукомы» Сухорукова А.В., Фабрикантов О.Л., Шутова С.В.

Заявка на патент № 2021138960 от 27.12.2021 г. «Способ диагностики начальной стадии первичной открытоугольной глаукомы» Сухорукова А.В., Фабрикантов О.Л., Шутова С.В.

Зарегистрирована программа для ЭВМ № 2022611316 от 24.01.2022 г. «Диагностика начальной стадии открытоугольной глаукомы» Сухорукова А.В., Фабрикантов О.Л., Шутова С.В., Ерохин О.И.

Внедрение в практику

Разработанные методики диагностики начальной стадии открытоугольной глаукомы внедрены в практическую деятельность Тамбовского, Чебоксарского, Иркутского филиалов ФГАУ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова» Минздрава России, в программу обучения ординаторов на кафедре офтальмологии Медицинского института ТГУ им. Г.Р. Державина, Воронежского государственного Медицинского университета им. Н.Н. Бурденко.

Структура и объем диссертационной работы

Диссертация изложена на 147 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, состоящих из 4 глав, обсуждения результатов, заключения, выводов и списка литературы. Работа иллюстрирована 14 рисунками и 16 таблицами. Библиографический указатель содержит 169 источников (73 отечественных и 96 зарубежных).

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Общая характеристика клинического материала

В данной работе представлен обобщенный анализ клинических результатов 592 пациентов (592 глаз) с предварительным диагнозом подозрение на глаукому (H40.0 по МКБ-10), в возрасте от 54 до 72 лет. В исследование не включались пациенты с низкой остротой зрения, с выраженными помутнениями оптических сред, после хирургических вмешательств на органе зрения, а также с другими глазными и системными заболеваниями, влияющими на состояние поля зрения.

Для достижения поставленной цели работа была разделена на два последовательных этапа.

В I этап были включены 248 пациента (248 глаз), из них женщин – 163, мужчин – 85, средний возраст – $63,7 \pm 3,3$ лет, которым помимо стандартного офтальмологического обследования проводили гейдельбергскую ретиномографию и периметрическое обследование с использованием приборов НФА и НЕР для предварительной оценки диагностической ценности контурной периметрии НЕР. На основании результатов всех обследований и динамического наблюдения через 1-3-6 месяцев консилиумом опытных врачей-экспертов эти пациенты были разделены на 2 группы:

в I-а группу «здоровых» вошли 102 пациента (102 глаза) без признаков глаукомы;

в I-б группу «больных» - 146 пациента (146 глаз) с начальной стадией первичной открытоугольной глаукомы.

Уровень офтальмотонуса у пациентов I-а группы при первичном обращении находился на уровне $P_0 20,6 \pm 3,8$ мм рт.ст. Пациенты этой группы в дальнейшем наблюдались без гипотензивного лечения.

Уровень офтальмотонуса у пациентов I-б группы при первичном обращении находился на уровне $P_0 22,1 \pm 4,6$ мм рт.ст. Пациентам этой группы назначено соответствующее гипотензивное лечение. Был достигнут уровень целевого ВГД для пациентов с начальной стадией глаукомы.

Далее проводили сравнительный анализ результатов исследований стандартной автоматизированной периметрии и контурной периметрии для предварительной оценки диагностической ценности контурной периметрии НЕР.

На II этапе обследовано 344 пациента (344 глаза). Из них женщин – 213, мужчин – 131, средний возраст составил $63,4 \pm 9,3$ лет. Всем пациентам проводили стандартное офтальмологическое обследование, гейдельбергскую контурную периметрию (НЕР) и гейдельбергскую ретиномографию (НРТ) для разработки клинических рекомендаций их совместного использования. На основании результатов проведенного обследования и динамического наблюдения в течение 6-12 месяцев эти пациенты были разделены на 2 группы:

II-а - 80 пациентов (80 глаз), у которых диагноз глаукомы не подтвердился;

II-б - 264 пациента (264 глаза) с подтвержденным диагнозом начальной глаукомы.

ВГД у пациентов этого этапа было нормальным или умеренно повышенным, согласно Национальному руководству по глаукоме (2015). Уровень офтальмотонуса у II-а и II-б пациентов при первичном обращении достоверно не различался и составлял в группе II-а $P_0 21,9 \pm 4,1$ мм рт.ст. и в группе II-б - $P_0 22,6 \pm 3,7$ мм рт.ст. Всем пациентам при первичном обращении проводился расчет целевого ВГД по методике Балалина С.В. (2013 г.) и назначалось соответствующее гипотензивное лечение или проводилась коррекция ранее назначенного лечения. На фоне гипотензивной терапии уровень целевого ВГД был достигнут у всех пациентов, вошедших в данное

исследование. То есть, пациенты, у которых уровень целевого ВГД на фоне гипотензивной терапии достигнут не был в дальнейшем направлялись на лазерное и/или хирургическое лечение и из данного исследования были исключены.

При изучении уровня ВГД при первичном обращении у пациентов II-б группы около 21% имели нормальное значение, а 79% пациентов при первичном обращении имели повышенное значение ВГД.

Далее в II-б группе проводили математический анализ данных HRT и НЕР для поиска наиболее информативных показателей, позволяющих с высокой прогностической точностью определять наличие начальной стадии открытоугольной глаукомы.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета Statistica 10.00 (Dell Inc., США). Поскольку распределение признаков было близко к нормальному (проверяли по критерию Шапиро-Уилка), данные представлены в виде средней и среднеквадратического отклонения ($M \pm \sigma$). Результаты проанализированы стандартными методами параметрической статистики с определением значимости различий по t-критерию Стьюдента и выраженности корреляционных взаимосвязей по Пирсону для количественных переменных и по Спирману для бинарных с критическим уровнем значимости 0,05. Диагностические критерии, коэффициенты вариации по выборке в целом каждого из методов периметрии рассчитаны согласно классическим методам доказательной медицины (Флетчер Р. и др., 1998). Определение информативности анализируемых критериев (MD/НЕР, MD/НФА, PSD/НЕР и PSD/НФА), а также критериев HRT проводилось путем построения кривой операционных характеристик (ROC-кривой) с последующим сопоставлением площади под кривой (AUC), а также расчетом оптимальной точки отсечения диагностического показателя в рамках программы MedCalc версии 13.3.3. Взаимный пересчет параметров НФА и НЕР осуществляли методом простой линейной регрессии, построение формул которой выполнялось с использованием пакета Statistica 10.0. Для разработки схемы диагностики начальной стадии глаукомы применялось математическое моделирование методом бинарной логистической регрессии.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

На первом этапе исследования сравнительный анализ периметрических показателей в группах «больных» и «здоровых», разделенных согласно результатам экспертного заключения по признаку наличия глаукомы, показал наличие статистически значимых различий по основным диагностическим характеристикам MD/НЕР, PSD/НЕР и MD/НФА, PSD/НФА. Критерий Стьюдента показателя MD метода НФА был равен -4,39 dB, метода НЕР был равен -6,57 dB, показателя PSD – 3,15 и 6,89 методов НФА и НЕР соответственно (таблица 1).

Сравнительный анализ периметрических показателей НФА и НЕР в группах «больных» и «здоровых»

Группы	НФА		НЕР		Возраст, годы
	MD, dB	PSD, dB	MD, dB	PSD, dB	
Больные (n=146)	-2,36 ±1,87	3,33 ±2,31	-5,18 ±2,64	3,81 ±1,41	65,09 ±7,04
Здоровые (n=102)	-0,90 ±0,99	2,13 ±0,72	-2,24 ±1,05	1,93 ±1,05	64,8 ±5,78
t-критерий Стьюдента	-4,39	3,15	-6,57	6,89	0,241
p	0,000	0,002	0,000	0,000	0,810

Наличие статистически значимых различий между «здоровыми» и «больными» по этим диагностическим характеристикам подтверждало адекватность экспертной оценки при разделении исследуемых пациентов, а отсутствие возрастных различий – их однородность. Было выявлено, что по данным контурной периметрии критерий MD/НЕР в группе «здоровых» составил минус 2,24 dB, в то время как, согласно Национальному руководству по глаукоме, наличие начальной стадии глаукомы считается периметрически доказанным при значениях отклонений MD менее -2,0 dB для НФА. Чем выше этот показатель при сниженном индексе MD, тем более специфичны изменения центрального поля зрения для глаукомы. Что соответствует у показателей автоматизированной периметрии, где в группе «здоровых» средний показатель MD -0,90 dB, а в группе «больных» средний показатель MD -2,36 dB. Таким образом, было установлено, что пороговые показатели MD при начальной глаукоме для НЕР и НФА не равны, поэтому в дальнейшем был произведен поиск наиболее информативных параметров контурной периметрии.

При сравнении информативности основных диагностических критериев периметрии НФА и НЕР при комплексном обследовании в группах I-а и I-б выявлено, что наибольшие показатели чувствительности и предсказательной ценности отрицательного результата наблюдались при НЕР исследовании. Чувствительность НЕР периметрии оказалась на 22% выше НФА, предсказательная ценность отрицательного результата - выше на 19%. Напротив, метод НФА показал большую специфичность на 30% и выше, предсказательную ценность положительного результата на 17% по сравнению с НЕР. Диагностическая точность при двух видах периметрии оказалась примерно на одном уровне: 83% при НФА, 81% при НЕР. В целом, результаты периметрии НЕР были сопоставимы с результатами периметрии НФА.

Для определения информативности основных показателей периметрии были построены ROC-кривые для четырех исследуемых диагностических критериев. Был проведен сравнительный анализ ROC-кривых, а также анализ

значений площади под кривой (AUC) и достоверность их различий (таблица 2).

Таблица 2

Параметры ROC-кривых для исследуемых диагностических критериев

Крите рий	AUC	Довери тельный интервал 95%	Уровень значимости различий с AUC=0,5	Достоверность различий (p)			
				MD/ HEP	MD/ HFA	PSD/ HEP	PSD/ HFA
MD/ HEP	0,869	от 0,813 до 0,914	0,000	-	-	-	-
MD/ HFA	0,728	от 0,659 до 0,789	0,000	0,001	-	-	-
PSD/ HEP	0,867	от 0,811 до 0,912	0,000	0,904	0,000	-	-
PSD/ HFA	0,742	от 0,674 до 0,802	0,000	0,001	0,662	0,001	-

Анализ полученных данных показал, что наиболее информативным критерием в диагностике начальной стадии глаукомы является MD/HEP. Именно его кривая наиболее близка к левому верхнему углу, и она имеет наибольшую AUC (0,898), которая достоверно отличается от AUC=0,5, а также от обеих характеристик HFA. Также высокую информативность показала площадь под ROC-кривой критерия PSD/HEP - 0,867. AUC критерия MD/HFA показала достаточно высокую информативность и составила 0,728. AUC критерия PSD/HFA также имела достаточную информативность и составила 0,742. Таким образом, наиболее информативными критериями в диагностике начальной стадии глаукомы были MD/HEP и PSD/HEP.

В результате математического анализа периметрических индексов, полученных в результате обследования методами HFA и HEP, на одних же глазах в обеих группах было обнаружено, что за исключением лишь одного критерия (чувствительности при оценке методом HFA) характеристики MD более информативны, чем значения PSD у данной категории пациентов. Следовательно, при диагностике начальной стадии глаукомы необходимо в первую очередь опираться на значения средних отклонений – MD, а величины, скорректированные в соответствии с возрастом – PSD – менее информативны.

Поэтому следующим этапом исследования было выявление диагностических возможностей контурной периметрии. При этом оценивались результаты анализа информативности методов НФА и НЕР по критерию MD у пациентов I-а и I-б групп, опираясь на рекомендации Национального руководства по глаукоме, клинические рекомендации по глаукоме, доработанной Mills et all. классификации Hodapp-Parrish-Anderson, где начальная стадия глаукомы по данным компьютерной периметрии ставится по критерию MD, и на результаты нашего исследования.

В соответствии с полученными данными, максимально возможные показатели чувствительности и предсказательной ценности отрицательного результата (98,1%) получены при НЕР исследовании. Это означает, что данный метод обладает наиболее высокой способностью диагностировать заболевание, и он идеально подходит для исключения глаукомы, однако метод НЕР не обладал высокой специфичностью, которая составила всего 55%, что может давать много ложноположительных результатов. Метод НФА показал относительно низкую чувствительность – 60%, однако его специфичность гораздо выше – 92,5%. Диагностическая точность методов НФА и НЕР, то есть доля правильных результатов теста среди всех обследованных пациентов, оказалась в пределах 71,8% и 78,8%, соответственно. При этом их предсказательные ценности отличаются прогнозируемо: в методе НФА выше ценность положительного результата (90%), в методе НЕР – отрицательного (98,1%).

Таким образом, при диагностике начальной стадии глаукомы для данной категории пациентов наиболее информативным был критерий MD/НЕР, однако, как видно из данных предыдущих исследований, он имел существенный недостаток – недостаточную специфичность, причиной чего, возможно, являлось некорректное применение порогового предела (-2,0 dB), изначально рекомендованных для НФА.

С целью повышения информативности НЕР-диагностики далее был осуществлен поиск оптимального соотношения чувствительности-специфичности при разных пороговых значениях MD.

В результате анализа оптимального соотношения чувствительности-специфичности НЕР периметрии при разных пороговых значениях MD было установлено, что максимальная чувствительность (98%) характерна не только для порога -2,0 dB, но и для более низких критических значений MD вплоть до -2,37dB. При этом наблюдалась максимальная величина суммы значений чувствительности и специфичности (167,7%), что является одним из основных критериев определения критической точки отсечения.

Далее проведен ROC-анализ с учетом новой пороговой величины MD равной -2,37 dB, при которой чувствительность метода составила 98%, а специфичность достигает 70%, и выполнен пересчет показателей информативности диагностического теста для новой критической величины, который подтверждал значимость смещения пороговых значений диагностического критерия MD/НЕР.

Таким образом, при сохранении максимальных значений чувствительности и предсказательной ценности отрицательного результата оптимизация критерия MD/НЕР до -2,37dB способствовала увеличению специфичности на 14%, диагностической точности на 6% и предсказательной ценности положительного результата на 6%, при сохранении максимально высоких значений чувствительности и прогностической ценности отрицательного результата – на уровне 98%.

Исходя из того, что данные периметрических исследований НФА и НЕР в целом сопоставимы между собой, возникает необходимость создания методики, с помощью которой можно было бы производить взаимный перерасчет получаемых показателей данных периметрий. Для этого на основании данных компьютерной периметрии НФА и НЕР у пациентов I-а и I-б групп производились математический анализ и разработка способа взаимного пересчета получаемых данных двух видов периметрии. Во всех случаях математические модели прогноза были статистически значимыми по критерию Фишера, значимым было также большинство коэффициентов регрессии, включаемых в уравнение. Следовательно, полученные модели позволяют осуществлять взаимный пересчет параметров НФА и НЕР.

Согласно полученным математическим моделям, пересчет параметров НФА в параметры НЕР производился по следующим формулам:

$$MD/ НЕР = -2,8927 + 0,6645 \times MD/НФА$$

$$PSD/ НЕР = 1,7839 + 0,4171 \times PSD/НФА$$

Пересчет параметров НЕР в параметры НФА производился по следующим формулам:

$$MD/НФА = 0,0226 + 0,4122 \times MD/НЕР$$

$$PSD/НФА = 0,9376 + 0,6237 \times PSD/НЕР$$

Результаты прогноза построенных математических моделей отличались от реальных значений на сотые, а в некоторых случаях – на десятитысячные доли единицы, что дополнительно подтверждало точность предлагаемых формул взаимного пересчета. Однако в прогнозе наличия глаукомы имелись некоторые ошибки, они составили 32 случая (17,6%). Выяснилось, что группы сопоставимы по возрасту и остроте зрения, но существенно различались по показателям периметрии. Проведенный анализ показал, что причиной ошибочных прогнозов являлась более выраженная стадия глаукома. Значит, предлагаемые модели взаимного пересчета периметрических показателей имели наибольшую ценность при начальной стадии глаукомы.

Для удобства применения в клинической практике полученных формул для взаимного пересчета параметров НФА и НЕР, была разработана программа для ЭВМ «Периметрический калькулятор» (зарегистрирована в

Федеральной службе по интеллектуальной собственности, свидетельство №207618759 от 08.08.2017). Эта компьютерная программа позволяет выполнять сразу несколько функций:

- производить расчет основных показателей диагностической информативности параметров периметрии на разных «точках отсечения», что предоставит врачу возможность самостоятельно выбрать пороговую величину для диагностического заключения в зависимости от конкретной ситуации;

- производить взаимный пересчет параметров стандартной автоматизированной периметрии (HFA) и гейдельбергской периметрии (HEP), что существенно снижает время и стоимость диагностики, так как отменит необходимость проведения исследований одновременно на двух приборах;

- позволит врачам-офтальмологам, не имеющим доступа к двум периметрам одновременно, оценить результаты исследования, преобразовать имеющиеся данные стандартной периметрии в результаты, соответствующие гейдельбергской периметрии или обратно, что повысит точность диагноза и позволит оценить динамику заболевания.

На втором этапе работы проведен математический анализ для оценки характера и выраженности корреляционных взаимосвязей между данными морфометрических и функциональных показателей состояния ДЗН по данным НРТ во II-б группе. В результате исследования взаимосвязи с бинарной характеристикой болен/здоров обнаружено значительное число статистически значимых взаимосвязей, при этом в пределах одного признака, независимо от сектора ДЗН, величины коэффициентов корреляции варьировали незначительно и всегда имели один и тот же знак, что указывало на истинное существование отмеченных взаимосвязей.

Прямые корреляционные взаимосвязи параметров ретинотомографии с бинарной характеристикой болен/здоров наблюдались для следующих показателей:

- площадь экскавации/площадь диска зрительного нерва (Cup/disk area ratio) верхневисочного сектора, наиболее значимый 0,22;

- объем экскавации (Cup volume) верхневисочного сектора, наиболее значимый 0,27;

- средняя глубина экскавации (Mean cup depth) нижненосового сектора, наиболее значимый 0,24;

- максимальная глубина экскавации (Maximum cup depth) нижненосового сектора, наиболее значимый 0,24.

Обратные корреляционные взаимосвязи параметров ретинотомографии с бинарной характеристикой болен/здоров наблюдались для следующих показателей:

- площадь нейроретинального пояска/площадь диска зрительного нерва (Rim/disc area ratio) верхневисочного сектора, наиболее значимый -0,21;
- объем нейроретинального пояска (Rim volume), наиболее значимый -0,2;
- разность высот наиболее выступающей и наиболее углубленной точек на контурной линии (Height variation contour) по всем секторам, наиболее значимый -0,2;
- средняя толщина СНВС вдоль контурной линии (Mean RNFL thickness) височного сектора, наиболее значимый -0,16.

Наиболее значимые взаимосвязи с наличием патологии для параметров HRT отмечались в основном в верхневисочном и нижненосовом секторах.

Путем построения операционных кривых (ROC-анализа) определены количественные характеристики информативности (чувствительность, специфичность, величины точек отсечения) для параметров HRT, показавших наиболее значимые коэффициенты корреляции по секторам ДЗН, патологические изменения в которых говорят о начальных признаках глаукомы. Чувствительность параметра Cup/disc area ratio верхневисочного сектора составила 54,5%, специфичность - 81,0% при величине точки отсечения $>0,3$. Площадь под ROC-кривой (AUC) составила 0,634, что статистически значимо отличалось от диагностически неинформативной биссектрисы ($p < 0,001$). Чувствительность параметра Rim/disc area ratio верхневисочного сектора составила 54,5%, специфичность - 81,0%, точка отсечения $\leq 0,68$. Площадь под ROC-кривой (AUC) составила 0,631 ($p < 0,001$). Чувствительность параметра Cup volume верхневисочного сектора составила 45,5%, специфичность - 85,7% при точке отсечения $>0,01$ мм³. Площадь под ROC-кривой (AUC) составила 0,652 ($p < 0,001$). Чувствительность параметра Rim volume верхневисочного сектора составила 78,8%, специфичность - 47,6%, точка отсечения $\leq 0,05$ мм³. Площадь под ROC-кривой (AUC) составила 0,629 ($p < 0,001$). Чувствительность параметра Mean cup depth нижненосового сектора составила 63,6%, специфичность - 61,9% при точке отсечения $>0,1$ мм. Площадь под ROC-кривой (AUC) составила 0,640 ($p < 0,001$). Чувствительность параметра Maximum cup depth нижненосового сектора составила 50,0%, специфичность - 76,2%, точка отсечения $>0,46$ мм. Площадь под ROC-кривой (AUC) составила 0,642 ($p < 0,001$). Чувствительность параметра Height variation contour во всех секторах составила 68,2%, специфичность - 57,1%, точка отсечения $\leq 0,43$ мм. Площадь под ROC-кривой (AUC) составила 0,624 ($p < 0,001$). Чувствительность показателя Mean RNFL thickness височного сектора оказалась наиболее высокая, по сравнению с другими показателями - 81,8%. Однако, специфичность низкая, всего 38,1%. Площадь под ROC-кривой (AUC) составила 0,548, что показало высокую статистическую значимость данной ROC-модели ($p < 0,001$).

Согласно представленным результатам ROC-анализа, каждый из изученных признаков в отдельности обладал лишь хорошей или

удовлетворительной диагностической информативностью, однако все приведенные модели были статистически значимыми и позволили определить точки отсечения для каждого из анализируемых параметров.

Следовательно, использование какого-то единичного критерия НРТ для выявления начальной глаукомной оптиконеуропатии неинформативно. Поэтому для повышения точности НРТ исследования целесообразно использовать совокупность патологических изменений.

По результатам ROC-анализа 7 основных параметров, получивших наилучшую оценку диагностической информативности, выявлен порог значений, отклонения от которого говорят о наличии заболевания: площадь экскавации/площадь ДЗН (Cup/disk area ratio) верхневисочного сектора ($>0,3$); площадь НРП/площадь ДЗН (Rim/disc area ratio) верхневисочного сектора ($\leq 0,68$); объем экскавации (Cup volume) верхневисочного сектора, мм³ ($>0,01$); объем НРП (Rim volume) верхневисочного сектора, мм³ ($<0,5$); средняя глубина экскавации (Mean cup depth) нижненосового сектора, мм ($>0,1$); максимальная глубина экскавации (Maximum cup depth) нижненосового сектора, мм ($>0,46$); разность высот наиболее выступающей и наиболее углубленной точек на контурной линии (Height variation contour) по всем секторам, мм ($<0,43$). Чем больше отклонений в изучаемых показателях встречается вместе, тем больше вероятность наличия глаукомы.

Значения данных признаков согласно соответствующим величинам точек отсечения сводились к бинарным, где 1 – болен, 0 – здоров. Они и были отнесены к патологическим изменениям, наличие отклонений в которых говорит о вероятности наличия начальной глаукомной оптиконеуропатии. Далее сравнивали число полученных патологических изменений с реальным значением признака болен/здоров.

Выявлено, что если отклонения от предельных значений имелись одновременно в 4 признаках, то специфичность такой оценки составила 85%. Если выходящих за предельные значения признаков 5, то специфичность в данном случае 95%. Если суммарно 6 или 7 признаков отклонялись от нормы, то специфичность достигала 100%. В целом, чем больше патологических изменений одновременно наблюдалось у пациента, тем выше специфичность метода и с большей точностью можно поставить диагноз. По нашему мнению, наиболее применимым в диагностической практике является постановка положительного диагноза при наличии 5 патологических изменений, где специфичность составляет 95%.

На основании проведенного исследования и анализа полученных результатов была составлена схема диагностики пациентов для выявления начальных признаков глаукомы с помощью гейдельбергской контурной периметрии и гейдельбергского ретинального томографа (Заявка на патент № 2021100358 от 12.01.2021 г. «Способ диагностики начальной стадии первичной открытоугольной глаукомы»).

В соответствии с разработанной технологией диагностики начальной стадии глаукомы (рисунок 1) вначале всем пациентам проводится стандартное офтальмологическое обследование и гейдельбергская

контурная периметрия. Если показатель MD/НЕР, будет выше минус 2,37 dB, то диагноз глаукомы не ставят и пациента наблюдают в динамике. Если показатель MD/НЕР, будет ниже минус 2,37 dB, то выполняют гейдельберговскую ретинотомографию с оценкой патологических изменений. Если патологических изменений оказывается менее 5, то вероятность диагноза глаукомы невысока. И такой пациент нуждается в дальнейшем динамическом наблюдении. А если патологических изменений 5 и более, то пациентам ставится диагноз начальной глаукомы, назначается соответствующее лечение.

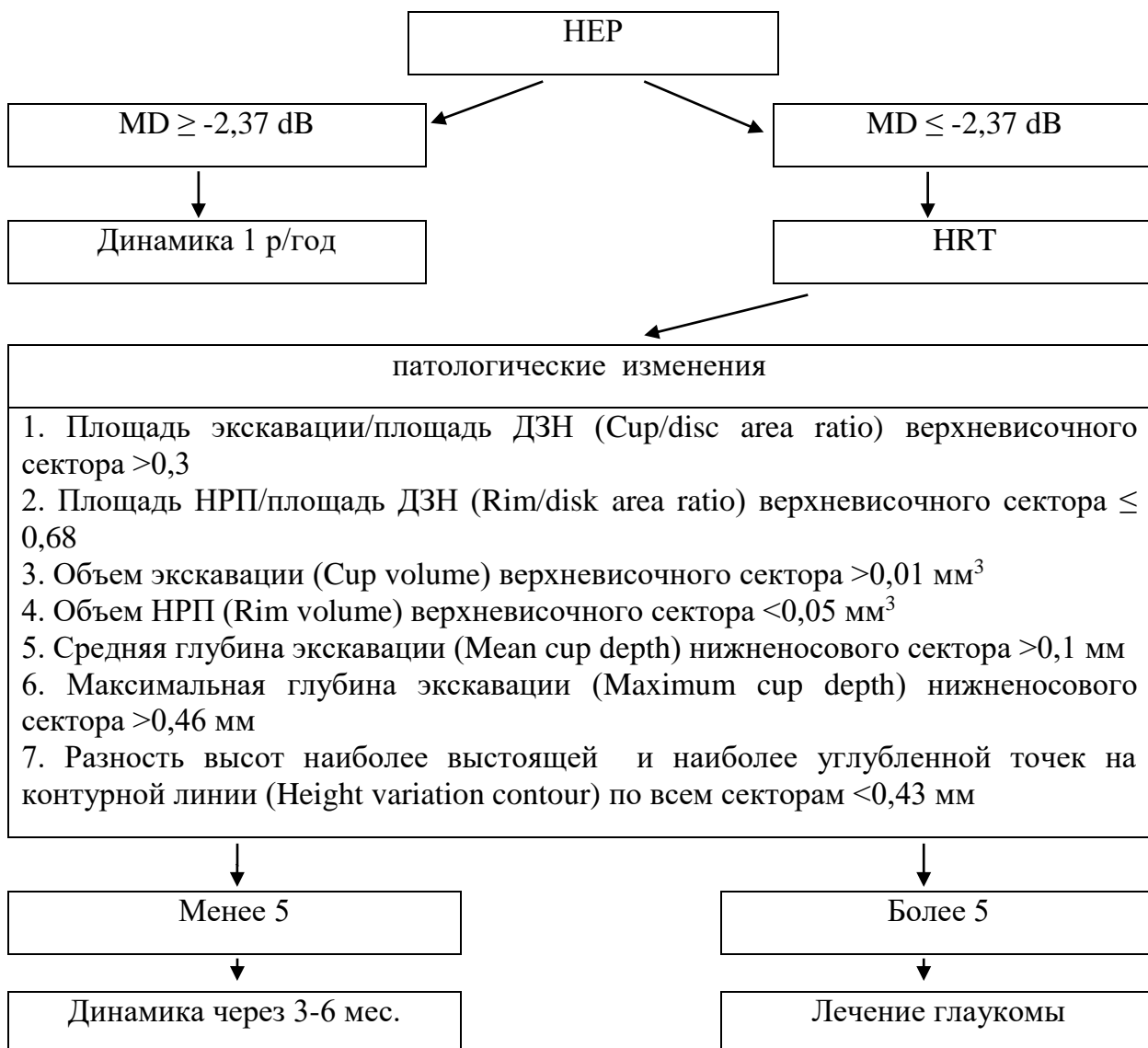


Рисунок 1 - Схема выявления начальной стадии глаукомы с помощью гейдельбергской контурной периметрии и ретинального томографа

Для совместного анализа патологических изменений по данным ретинотомографии полученные патологические изменения со своей критической «точкой отсечения» были отнесены к предикторам математического прогноза начальной стадии глаукомы методом

логистической регрессии. Проведенный анализ позволил получить ряд характеристик математического прогноза и составить математическую модель в виде уравнения для оценки вероятности (р) наличия начальной стадии глаукомы:

$$p=1/1+e^Z, \text{ где } Z=-1,838+2,226 \cdot X_1+1,002 \cdot X_2+1,527 \cdot X_3+1,142 \cdot X_4:$$

-1,838 – свободный член уравнения;

X1 - независимая переменная «Площадь экскавации/площадь ДЗН (Cup/disc area ratio) верхневисочного сектора, у.е. >0,3 (1/0)»;

X2 - независимая переменная «Объем НРП (Rim volume) верхневисочного сектора, мм³ ≤0,05 (1/0)»;

X3 - независимая переменная «Средняя глубина экскавации (Mean cup depth) нижненосового сектора, мм >0,1 (1/0)»;

X4 - независимая переменная «Разность высот наиболее выступающей и наиболее углубленной точек на контурной линии (Height variation contour) по всем секторам, мм ≤0,43 (1/0)».

В результате анализа в математическую модель вошли 4 переменных из 7, все коэффициенты независимых переменных, были статистически значимыми. Наиболее весомым из них, согласно значениям отношения шансов наличия заболевания (Exp (B)), оказался параметр «Площадь экскавации/площадь ДЗН (Cup/disc area ratio) верхневисочного сектора» (Exp (B)=9,264). Наименьший вклад в прогнозирование начальной глаукомы вносит параметр «Объем НРП (Rim volume) верхневисочного сектора» (Exp (B)=2,724). Коэффициенты показателей средняя глубина экскавации (Mean cup depth) нижненосового сектора и разность высот наиболее выступающей и наиболее углубленной точек на контурной линии (Height variation contour) по всем секторам показали средние значения: Exp (B)=4,606 и Exp (B)=3,132 соответственно. Модель описывала 75,6% экспериментальных значений (R-квадрат=0,756) и правильность предсказания по полученной формуле составила 82,6%.

Предсказываемые значения для зависимой переменной больше или равны 0 и меньше или равны 1 при любых значениях независимых переменных. При $p > 0,5$ принималось, что существует высокая вероятность наличия диагностируемого заболевания. (Зарегистрирована программа для ЭВМ «Диагностика начальной стадии открытоугольной глаукомы», свидетельство № 2022611316 от 24.01.2022, подана заявка на патент № 2021138960 от 27.12.2021 г. «Способ диагностики начальной стадии первичной открытоугольной глаукомы»)

Для проверки полученной математической модели был использован метод «скользящего экзамена» («jack-knife») - поочередного временного удаления части наблюдений, а именно 20%, с последующим пересчетом данных (таблица 3).

**Результаты проверки математических моделей прогноза начальной
стадии глаукомы**

Величина выборки	R-квадрат Нэйджелкерка	Правильность предсказания, %
Выборка 1	0,748	81,5
Выборка 2	0,755	83,3
Выборка 3	0,759	82,1
Выборка 4	0,744	81,8
Выборка 5	0,753	80,8

Результаты проверки показали, что, несмотря на поочередное удаление части данных, перечень предикторов модели не менялся. Параметры точности модели характеризовали ее как достаточно стабильную, отличия полученных величин точности прогноза не превышали 2,2% от результатов в целой выборке.

Данная методика комплексной оценки основных диагностических параметров НРТ в виде представленного уравнения, упрощает использование разработанной схемы диагностики начальной стадии глаукомы с помощью гейдельбергской контурной периметрии и ретиномографии, дает более стабильные результаты, диагностическая точность с ее использованием составляет более 80%.

Результаты, полученные в ходе проведения исследования позволили сделать следующие выводы.

ВЫВОДЫ:

1. Метод гейдельбергской контурной периметрии обладает сравнимыми с методом стандартной автоматизированной периметрии по Humphrey диагностическими возможностями у больных с начальной стадией глаукомы. Определены оптимальные соотношения чувствительности и специфичности контурной периметрии при разных пороговых значениях MD. Метод показал наибольшую чувствительность – 98,1%, при относительно низкой специфичности – 55%, которая может быть нивелирована пересчетом пороговых значений MD.
2. Наиболее информативный диагностический критерий контурной периметрии - MD -2,37 dB, при котором наблюдается максимальная величина суммы значений чувствительности и специфичности (167,7%). При диагностике начальной стадии глаукомы с использованием контурной периметрии в отличие от стандартной автоматизированной периметрии по Humphrey (MD/HFA -2,0 dB) следует пользоваться новой пороговой величиной для MD/HEP -2,37 dB.
3. Создана компьютерная программа «Периметрический калькулятор», которая позволяет производить взаимный пересчет параметров стандартной

автоматизированной периметрии и гейдельбергской контурной периметрии; производить расчет основных показателей диагностической информативности параметров периметрии (чувствительности и специфичности) при различных пороговых значениях.

4. Выявлены как прямые взаимосвязи параметров контурной периметрии и морфологических изменений диска зрительного нерва по данным HRT (Cup/disk area ratio, Cup volume, Mean cup depth, Maximum cup depth), так и обратные (Rim/disc area ratio, Rim volume, Height variation contour, Mean RNFL thickness), при этом наиболее значимые взаимосвязи с наличием патологии отмечаются для параметров HRT в верхневисочном и нижненосовом секторах.

5. При совместном использовании гейдельбергской контурной периметрии (НЕР) и ретинальной томографии (HRT) с комплексной оценкой основных параметров выявлены патологические изменения наличия начальной стадии глаукомы, на основании чего разработаны рекомендации, повышающие эффективность и точность выявления ранней стадии заболевания.

Практические рекомендации

При выполнении данной работы выявлена новая пороговая величина критерия MD контурной периметрии $-2,37$ dB, выше которой можно предполагать наличие начальных признаков глаукомы.

Для взаимного пересчета параметров периметрии HFA и НЕР построена математическая модель и разработана компьютерная программа, позволяющая производить расчет основных показателей диагностической информативности при разных пороговых значениях без дополнительных периметрических исследований.

При диагностике начальной стадии открытоугольной глаукомы следует придерживаться следующей схемы действий:

- всем пациентам проводится стандартное офтальмологическое обследование и гейдельбергская контурная периметрия;
- если показатель MD/НЕР выше минус $2,37$ dB, то диагноз глаукомы не ставится, и пациента наблюдают в течение года;
- если показатель MD/НЕР ниже минус $2,37$ dB, то выполняют гейдельберскую ретинотомографию с оценкой патологических изменений;
- если патологических изменений оказывается менее 5, то в этом случае диагноз глаукомы не подтверждается, пациентам повторяют исследования через 3-6 месяцев;
- если патологических изменений 5 и более, то пациентам ставится диагноз начальной стадии глаукомы, назначается соответствующее лечение и динамическое наблюдение.

Для упрощения пользования данной схемой следует использовать методику комплексной оценки основных диагностических параметров HRT в виде представленного уравнения и разработанной компьютерной программы.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Фабрикантов, О.Л. Сравнительная характеристика методов стандартной компьютерной и контурной периметрии в диагностике начальной глаукомы / Фабрикантов О.Л., Шутова С.В., Сухорукова А.В. // Офтальмохирургия. – 2015. – №4 – С. 24-29.
2. Фабрикантов, О.Л. Heidelberg edge perimetry vs standard Humphrey field analyzer in glaucoma diagnosis / Фабрикантов О.Л., Сухорукова А.В., Шутова С.В. // XII Международный конгресс офтальмологов юго-восточной Европы. I конгресс офтальмологов Черногории 15-18 октября 2015: Knjiga sazetaka book of abstracts. – Подгорица: Изд-во общества офтальмологов Черногории, 2015. – С.154.
3. Сухорукова, А.В. Сравнительная оценка современных методов периметрии в диагностике начальной стадии открытоугольной глаукомы / Сухорукова А.В., Шутова С.В. // Вестник Тамбовского университета. Серия: Естественные и технические науки. – 2015. – Т. 20, № 3. – С. 689-693.
4. Сухорукова, А.В. Методика диагностики начальной открытоугольной глаукомы с помощью гейдельбергской контурной периметрии и ретинальной томографии / Сухорукова А.В. // Медицина и физическая культура: наука и практика. – 2020. – Т. 2, № 3(7) – С. 22-30.
5. Сухорукова, А.В. Гейдельбергская контурная периметрия и ретинальная томография в диагностике начальной стадии открытоугольной глаукомы / Сухорукова А.В., Фабрикантов О.Л., Товмач Л.Н. // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2020. – Т. 16, № 1 – С. 280-287.
6. Фабрикантов, О.Л. Периметрический калькулятор / Фабрикантов О.Л., Сухорукова А.В., Шутова С.В. // Офтальмология. – 2020. – Т. 17, № 3. – С. 459-464.

Патенты РФ на изобретения по теме диссертации

1. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2017618759 от 08.08.2017 г. «Периметрический калькулятор» Сухорукова А.В., Фабрикантов О.Л., Арясов А.С., Шутова С.В.
2. Заявка на патент № 2021100358 от 12.01.2021 г. «Способ диагностики начальной стадии первичной открытоугольной глаукомы» Сухорукова А.В., Фабрикантов О.Л., Шутова С.В.
3. Заявка на патент № 2021138960 от 27.12.2021 г. «Способ диагностики начальной стадии первичной открытоугольной глаукомы» Сухорукова А.В., Фабрикантов О.Л., Шутова С.В.
4. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2022611316 от 24.01.2022 г. «Диагностика начальной стадии открытоугольной глаукомы» Сухорукова А.В., Фабрикантов О.Л., Шутова С.В., Ерохин О.И.

Биографические данные диссертанта

Сухорукова Алёна Валерьевна, 1986 года рождения, закончила в 2009 году ФГБОУ ВО «Саратовский Государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности «Лечебное дело».

В 2010 году окончила интернатуру в Тамбовском филиале ФГУ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени акад. С.Н. Федорова Росмедтехнологии» по специальности офтальмология. С 2010 г. по настоящее время работает врачом-офтальмологом в Тамбовском филиале ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Стаж работы по специальности – 12 лет.

Автор 7 научных работ, 4 из них в журналах, рецензируемых ВАК РФ, 1 в зарубежной печати, 2 свидетельства о регистрации компьютерных программ, 2 заявки на патент РФ на изобретение.