

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
«МЕЖОТРАСЛЕВОЙ НАУЧНО-ТЕХНИЧЕСКИЙ КОМПЛЕКС
«МИКРОХИРУРГИЯ ГЛАЗА» ИМЕНИ С.Н. ФЕДОРОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ЛЬВОВ ВЛАДИМИР АНДРЕЕВИЧ

**ПОВЫШЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ
ГЛАУКОМЫ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫХ
МОРФОМЕТРИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ**

3.1.5 – Офтальмология (медицинские науки)

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор
Фабрикантов Олег Львович

Тамбов - 2022

Оглавление.

ВВЕДЕНИЕ.....	5
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	12
1.1. Методы ранней диагностики глаукомы.....	12
1.2. Гейдельбергская лазерная ретиномография (HRT).....	17
1.3. Величина диска зрительного нерва.....	21
1.4. Оптическая когерентная томография (ОКТ).....	26
1.5. Препериметрическая глаукома.....	35
Глава 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	48
2.1. Общая характеристика клинического материала.....	48
2.2. Технология методов HRT и ОКТ.....	55
2.3. Статистический анализ.....	55
Глава 3. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ГРАНИЦ ДИСКА ЗРИТЕЛЬНОГО НЕРВА С ПОМОЩЬЮ МАНУАЛЬНОЙ (HRT) И АВТОМАТИЧЕСКОЙ (ОКТ) ТЕХНИКИ В ГРУППАХ С МАЛЫМИ, СРЕДНИМИ И БОЛЬШИМИ РАЗМЕРАМИ.....	57
Глава 4. АНАЛИЗ ПАРАМЕТРОВ ДИСКА ЗРИТЕЛЬНОГО НЕРВА, ПЕРИПАПИЛЛЯРНОЙ СЕТЧАТКИ И КОМПЛЕКСА ГАНГЛИОЗНЫХ КЛЕТОК МАКУЛЯРНОЙ ОБЛАСТИ В ГЛАЗАХ С ПЛОЩАДЬЮ ДИСКА СРЕДНЕЙ ВЕЛИЧИНЫ.....	64
4.1. Морфометрический анализ параметров ДЗН, перипапиллярной сетчатки и комплекса ганглиозных клеток макулярной области в норме и в глазах с 1-й стадией глаукомы.....	64
4.2. Анализ информативности морфометрических параметров диска зрительного нерва и прилежащей сетчатки на основе ROC-анализа и математического метода расчета процентного количества выявленных патологических параметров.....	70

4.3. Анализ корреляций периметрических и морфометрических параметров.....	76
ГЛАВА 5. АНАЛИЗ ПАРАМЕТРОВ ДИСКА ЗРИТЕЛЬНОГО НЕРВА, ПЕРИПАПИЛЛЯРНОЙ СЕТЧАТКИ И КОМПЛЕКСА ГАНГЛИОЗНЫХ КЛЕТОК МАКУЛЯРНОЙ ОБЛАСТИ В ГЛАЗАХ С БОЛЬШОЙ ПЛОЩАДЬЮ ДИСКА.....	79
5.1. Морфометрический анализ параметров ДЗН, перипапиллярной сетчатки и комплекса ганглиозных клеток макулярной области в норме и в глазах с 1-й стадией глаукомы.....	79
5.2. Анализ информативности морфометрических параметров диска зрительного нерва и прилежащей сетчатки на основе ROC-анализа и математического метода расчета процентного количества выявленных патологических параметров.....	84
5.3. Анализ корреляции периметрических и морфометрических параметров диска зрительного нерва и прилежащей сетчатки.....	88
ГЛАВА 6. АНАЛИЗ ПАРАМЕТРОВ ДИСКА ЗРИТЕЛЬНОГО НЕРВА, ПЕРИПАПИЛЛЯРНОЙ СЕТЧАТКИ И КОМПЛЕКСА ГАНГЛИОЗНЫХ КЛЕТОК МАКУЛЯРНОЙ ОБЛАСТИ В ГЛАЗАХ С МАЛОЙ ПЛОЩАДЬЮ ДИСКА.....	91
6.1. Морфометрический анализ параметров ДЗН, перипапиллярной сетчатки и комплекса ганглиозных клеток макулярной области в норме и в глазах с 1-й стадией глаукомы.....	91
6.2. Анализ информативности морфометрических параметров диска зрительного нерва и прилежащей сетчатки на основе ROC-анализа и математического метода расчета процентного количества выявленных патологических параметров.....	96
6.3. Анализ корреляций периметрических и морфометрических параметров.....	101

ГЛАВА 7. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ СТРУКТУРНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ПАРАМЕТРОВ ДЗН И ПРИЛЕЖАЩЕЙ СЕТЧАТКИ В ГРУППАХ ГЛАЗ С РАЗЛИЧНОЙ ПЛОЩАДЬЮ ДИСКА.....	104
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	116
ВЫВОДЫ.....	125
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	126
ПРИНЯТЫЕ СОКРАЩЕНИЯ.....	128
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	130

Принятые сокращения

Average variability – показатель достоверности исследования

Average C/D – средняя величина отношения площади экскавации к площади диска

AUC – area under the curve – площадь под характеристической ROC-кривой

ВГД – внутриглазное давление

ГОН – глаукомная оптическая нейропатия

GPS – glaucoma probability score – показатель вероятности глаукомы

GCC – комплекс ганглиозных клеток сетчатки

dB – децибел

ДЗН – диск зрительного нерва

Disc area – площадь диска зрительного нерва

D – диоптрия

HRT – гейдельбергская ретиномография, гейдельбергский ретинальный томограф

IOPg – истинное ВГД по данным аппланационной тонометрии по Гольдману

КП – компьютерная периметрия

MD – среднее отклонение светочувствительности от нормы

MRA – moorfields regression analysis, мурфильдский регрессионный анализ

мкм, μ – микрометр, микрон

НПП – нейроретинальный поясок

Rim area – площадь нейроретинального пояса

ОКТ – оптическая когерентная томография

ОСТ-DISC aut – автоматическое определение границ ДЗН

ОСТ-DISC man – ручное определение границ ДЗН

PSD – стандартное отклонение патерна

Po – истинное ВГД по данным аппланационной тонометрии по Маклакову

ПОУГ – первичная открытоугольная глаукома

ППГ – препериметрическая глаукома

ПГ – подозрение на глаукому

ПЭС – псевдоэкзофиативная глаукома

СОКТ – спектральная оптическая когерентная томография

СГКВП – слой ганглиозных клеток и внутренний плексиформный слой

CHVC – слой нервных волокон сетчатки

RNFL, NFL – толщина перипапиллярной сетчатки

ROC – анализ

ВВЕДЕНИЕ

Глаукома является одним из тяжелых заболеваний глаза, которая при отсутствии раннего выявления и своевременного лечения неминуемо приводит к слепоте. В мире насчитывается от 80 до 105 миллионов больных глаукомой и еще 50–60 миллионов неучтенных больных с глаукомой [48,15]. В России, по данным главного офтальмолога В.В. Нероева [41], зарегистрировано около 1 миллиона больных глаукомой, а среди учтенных 218 тыс. слепых и слабовидящих значительная доля приходится на больных глаукомой. Простой математический подсчет показывает, что 1,0–1.5% пожилого населения земного шара страдает глаукомой, которая в течение многих десятилетий остается первопричиной слепоты и слабовидения.

Это связано с тем, что наиболее распространенной является открытоугольная форма глаукомы [10,11], протекающая в большинстве случаев без каких-либо субъективных проявлений и незаметно для самого человека. И если при катаракте слепота и слабовидение наблюдаются в 5–6 раз чаще, чем при глаукоме, однако она в большинстве случаев является обратимой после хирургического лечения, в то время как при глаукоме – необратимой. Поэтому раннее выявление глаукомы является первостепенной задачей для офтальмологической службы.

Согласно современным представлениям о патогенезе первичной открытоугольной глаукомы диагноз может быть установлен только при наличии глаукомной оптической нейропатии, которая включает патологические изменения поля зрения и диска зрительного нерва [219].

Но если исследование поля зрения достигло значительного прогресса еще в 80-х годах XX века, когда появились первые компьютерные периметры, давшие возможность оцифровать исследования центрального поля зрения, то математически точная оценка параметров ДЗН стала возможной только в конце прошлого века, когда на рынке офтальмологического оборудования появился Гейдельбергский лазерный сканирующий ретинотограф НРТ

[232] и оптический когерентный томограф ОКТ [105]. Следует отметить, что появлению технологии HRT предшествовали многочисленные работы по измерению площади экскавации и нейроретинального пояска (НРП) по стереофотографиям ДЗН [209-2011], Знакомясь с этими работами 70-80 гг. прошлого века и сравнивая их данные с данными современных ретинотомографов, можно только удивляться их точности. Однако это была трудоемкая работа, которая носила чисто исследовательский характер и не была пригодна для широкого практического применения. Правда, попытку математической оценки ДЗН еще в конце 60-х годов XX века сделал М. Armaiy [61], предложивший рассчитывать показатель Э/Д (отношение диаметра экскавации к диаметру ДЗН), который используется практическими офтальмологами и до настоящего времени.

Работ, касающихся морфометрических исследований параметров ДЗН много, и отечественных [2,6,9,22-25], и зарубежных авторов [69,96,107,128,167], указывающих, что величина параметров зависит от величины ДЗН, но на практике это не учитывается. Манаенкова [30] впервые показала статистически достоверное различие параметров ДЗН при различной его площади (до 1,5 мм², 1,5-2,5 мм² и более 2,5 мм²). Эта работа стала основой для дальнейших исследований [35-38].

Коммерчески доступные для широкого круга офтальмологов оптические когерентные томографы появились в 2006 году и сразу завоевали признание офтальмологов в мире, поскольку они позволяли исследовать внутреннюю структуру сетчатки, за что получили название «живая биопсия». На основании ранее проведенных экспериментальных исследований на глазах обезьян [95,100,227,231] была подробно изучена микроскопическая структура макулярной области и эти данные были подтверждены на людях и включены в отчетный протокол ОКТ исследования. Клинические исследования показали, что и макула, и толщина слоя нервных волокон сетчатки имеют высокую статистически выраженную корреляцию с глаукомой, хотя RNFL

показала более сильную связь по сравнению с макулой. Что касается сравнения методов НРТ и ОКТ, то большинство авторов отмечают их одинаковые возможности в ранней диагностике глаукомы [68,142,154,160,164,191,200], хотя имеются и противоположные мнения [50-52, 94,149].

Цель работы

Выявить наиболее информативные параметры диска зрительного нерва, перипапиллярной сетчатки и комплекса ганглиозных клеток макулярной области сетчатки у пациентов с ранними стадиями первичной открытоугольной глаукомы с помощью лазерной сканирующей ретинотомографии (НРТ) и оптической когерентной томографии (ОКТ).

Задачи исследования

1. Сравнить результаты определения границ диска зрительного нерва по данным НРТ и ОКТ и проанализировать влияние величины (площади) диска на результаты морфометрических исследований при глаукоме.
2. Провести сравнительное исследование параметров диска зрительного нерва, перипапиллярной сетчатки и комплекса ганглиозных клеток макулярной области сетчатки в глазах с возрастной нормой, при подозрении с на глаукому (препериметрической глаукомой) и I стадии глаукомы по результатам НРТ и ОКТ в группах глаз с различной площадью диска зрительного нерва
3. Определить место и значимость препериметрической глаукомы в ранней диагностике глаукомы.
4. Определить наиболее информативные параметры, используемые в компьютерных программах НРТ3 и RTVue для выявления ранних стадий глаукомы.
5. Выявить корреляционную зависимость функциональных показателей по данным компьютерной периметрии и морфометрических параметров диска

зрительного нерва и перипапиллярной сетчатки в глазах пациентов с подозрением на глаукому (препериметрической глаукомой) и начальными стадиями открытоугольной глаукомы.

Научная новизна

Впервые был проведен сравнительный анализ результатов исследования параметров диска зрительного нерва, перипапиллярной сетчатки и комплекса ганглиозных клеток макулярной области сетчатки в норме и при глаукоме по данным HRT и ОКТ с учетом величины диска зрительного нерва.

Впервые, на основании математического (цифрового) анализа параметров диска зрительного нерва, перипапиллярной сетчатки и комплекса ганглиозных клеток макулярной области сетчатки по данным HRT и ОКТ, подтверждено состояние, характеризующееся наличием патологических изменений ДЗН и окружающей его сетчатки при нормальном состоянии центрального поля зрения и отсутствия изменений центрального поля зрения, обозначенного как «препериметрическая глаукома».

Впервые, на основании проведенного морфометрического анализа параметров ДЗН с использованием модифицированного метода HRT 3, была определена ведущая роль HRT в раннем выявлении патологических изменений параметров диска (cup area, rim area, cup/disc area и cup vol.), в то время как параметры перипапиллярной и макулярной области сетчатки показали заметное преимущество в ранней диагностике глаукомы с использованием ОКТ.

Впервые выявлена взаимосвязь функциональных показателей (по данным компьютерной периметрии) не только с параметрами перипапиллярной сетчатки и комплексом ганглиозных клеток макулярной области сетчатки, но также и с параметрами диска зрительного нерва.

ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ РАБОТЫ

1. Разработанные практические рекомендации по использованию методов НРТ-3 и ОКТ (RTVue-100) для ранней диагностики и оценки прогрессирования начальной первичной открытоугольной глаукомы предложены к широкому внедрению в практику офтальмологических учреждений, оснащенных соответствующим оборудованием.

2. Выделение диагноза «препериметрическая глаукома» из существующего последние десятилетия понятия «подозрение на глаукому» дает возможность более раннего выявления и накопления структурных изменений диска зрительного при отсутствии функциональных изменений глаза, что будет способствовать повышению качества диагностики и выработки адекватной тактики ведения и лечения глаукомы.

3. Разделение понятий «структурные изменения внутри диска» и структурные изменения перипапиллярной сетчатки дает возможность понять преимущество последних при исследовании методом ОКТ, и преимущество структурных изменения параметров внутри диска по методу НРТ.

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ, ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ

1. Метод ОКТ показал высокую диагностическую ценность для выявления патологических изменений параметров перипапиллярной сетчатки и комплекса ганглиозных клеток сетчатки при выявлении морфометрических изменений, характерных для глаукомы не только в начальной, но и в препериметрической стадии заболевания.

2. Модифицированный метод НРТ позволяет значительно больше, по сравнению с ОКТ, выявлять патологические изменения параметров диска как в группах глаз с препериметрической, так и начальной стадиях глаукомы.

3. Величина (площадь диска) оказывает влияние не только на параметры самого диска, но (в меньшей степени) и на параметры перипапиллярной сетчатки и параметры слоя ганглиозных клеток сетчатки.

ВНЕДРЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Разработанные методы ранней диагностики глаукомы с учетом величины диска зрительного нерва были внедрены в научно-клиническую и практическую деятельность Тамбовского филиала ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза им. акад. С.Н.Федорова» Минздрава РФ, Новосибирского филиала ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава РФ, Калужского филиала ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава РФ, Чебоксарского филиала ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза им. акад. С.Н.Федорова» Минздрава РФ и в педагогическую деятельность кафедры офтальмологии медицинского института ФГБОУ ВО «Тамбовский государственный университет имени Г.Р. Державина».

АПРОБАЦИЯ РАБОТЫ

Материалы диссертации доложены на Федоровских чтениях (Москва, 2017, 2018), 15 и 16 конгрессе Российского глаукомного общества (Москва, 2018, 2019), 9-м съезде офтальмологов Белоруссии (Минск, 2019).

Апробация диссертации состоялась на научно-практической конференции ФГБУ МНТК МГ и кафедры глазных болезней ФПДО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава РФ (Москва, 2021).

ПУБЛИКАЦИИ

По теме диссертации опубликовано 15 научных работ, из них 8 – в журналах, рекомендованных ВАК РФ и 1 свидетельство о государственной регистрации программы ЭВМ № 2018617274 дата поступления 27.04.2018 г.

СТРУКТУРА И ОБЪЕМ РАБОТЫ

Диссертация изложена на 149 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, 7-и глав собственных исследований,

заклучения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа иллюстрирована 34 таблицами и 29 графиками, и рисунками. Список литературы включает 235 публикаций, из них 52 отечественных и 183 иностранных источника.

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Методы ранней диагностики глаукомы

Глаукома – одно из тяжелейших и необратимых (при отсутствии раннего выявления и своевременного лечения) заболеваний, которое является основной причиной слепоты и слабовидения в России и других странах мира.

Прошло более 150 лет с тех пор, как немецкий офтальмолог Альбрехт фон Грефе и голландский офтальмолог Франк Корнелиус Дондерс, используя свой опыт и опыт других ученых того времени, впервые описали главные клинические симптомы глаукомы, которые используются офтальмологами и до настоящего времени.

Практически до конца 20 века главным симптомом, на основании которого ставился диагноз глаукомы, было повышение внутриглазного давления и исследование поля зрения на периметре Ферстера – методом, предложенным автором в 1857 году. Эти методы позволяли проводить количественную оценку патологических изменений в глазу. Что касается диска зрительного нерва – третьего главного симптома глаукомы, то его патологические изменения в виде экскавации и атрофии ДЗН оценивались только описательно. Однако следует отметить, что постоянное совершенствование методов офтальмоскопии позволяло врачам достаточно качественно оценивать состояние диска. Работ, по клинической оценке, глаукомной атрофии и экскавации ДЗН немало [10,13,14 42], но среди них следует выделить исследования Нестерова А.П. и Листопадовой Н.А., проведенные на большом клиническом материале (394 глаза у 264 человек) в норме и при глаукоме с использованием офтальмобиомикроскопии и стереоскопического метода исследования [43]. Эта работа подытожила все предыдущие исследования, касающиеся нормальной картины ДЗН, а проведенная компьютерная обработка материала по классам «Здоров», «Гипертензия» и «Глаукома» позволила им определить наиболее типичные признаки для этих классов.

В зарубежной и в отечественной офтальмологии появилось стремление к математической оценке диска зрительного нерва, чему способствовало появление необходимой фотографической техники и возможности определения границ диска и экскавации с помощью планиметрии. Первая иллюстрация такого метода появилась в 1966 году [115].

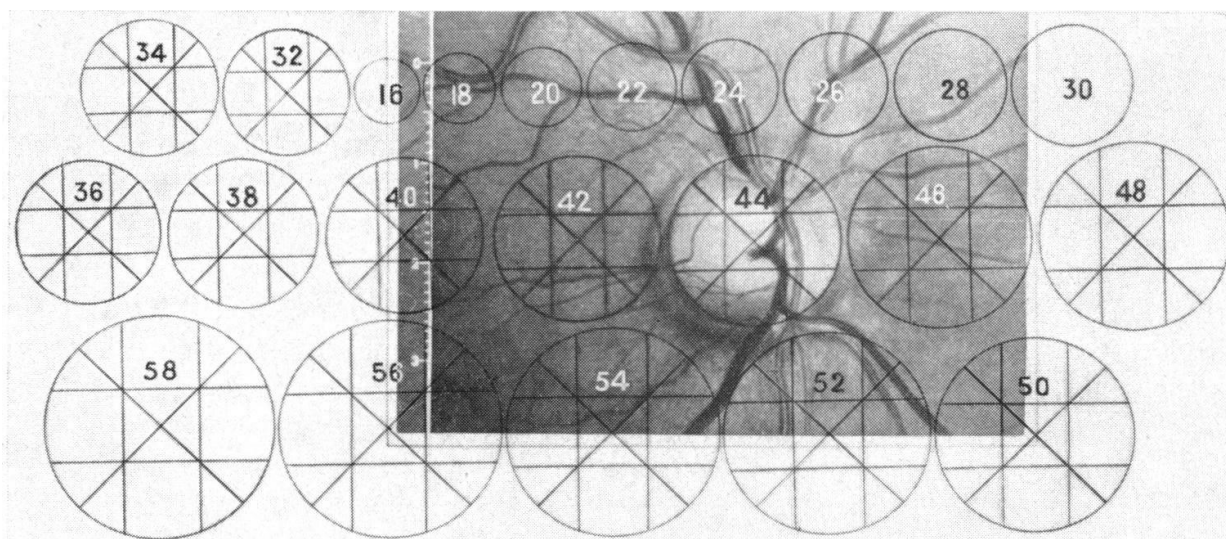


Рис.1. Масштабная сетка для измерения границ диска и экскавации (по F.C. Hollowst, P.A. Graham, 1966).

Одновременно появилась возможность рассчитать первый количественный показатель – отношение диаметра экскавации к диаметру диска зрительного нерва в горизонтальном и вертикальном меридианах (C/D), который стал широко использоваться в практической офтальмологии [61]. Этот параметр получил достойную оценку наших отечественных офтальмологов [10,17,42], которые указывали на большую чувствительность тканей ДЗН к повышению офтальмотонуса по сравнению с другими внутриглазными тканями, и что характеристика диска должна стать важной составной частью оценки глаукоматозного процесса.

В это же время появился новый метод анализа ДЗН – сравнение парных стереофотографий глазного дна, которая позволяла не только видеть

четкие границы диска и экскавации, но и объемную картину диска, дающей возможность с помощью специальной стереоскопической приставки и микрометра рассчитать и глубину экскавации (рис.2 и 3). Считалось, что эти исследования могут проводиться специально обученным не медицинским персоналом [99,112,175].



Рис.2 Стереопhotография диска (по Portney G.L., 1976; Gloster J, 1974; Hitchings RA, 1981)

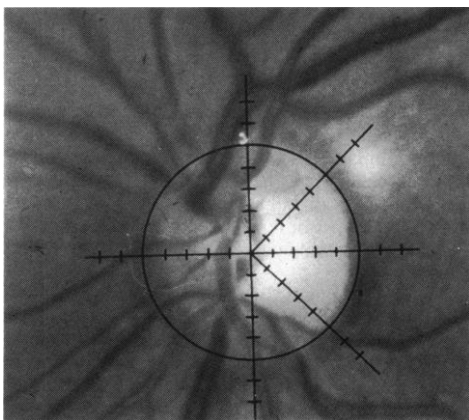


Рис.3 Фотография диска с наложенной измерительной сеткой (по Portney G.L., 1976; Gloster J, 1974; Hitchings RA, 1981).

Большой вклад в изучение диска зрительного нерва, начиная с 70-х годов прошлого века, связан с именами зарубежных офтальмологов.

A. Sommer [209-211], проводя стереоскопическое цветное фотографирование ДЗН у пациентов с глаукомой (17 глаз) и в здоровых глазах, впервые использовал новый параметр, а именно, ширину слоя нервных волокон внутри

диска [209-211]. Однако этот параметр оценивался чисто описательно (нормальный, аномальный, не может быть оценен), а не в цифровых значениях. В последующих исследованиях, основанных на большом клиническом материале, включая и пациентов с офтальмогипертензией (более 1000 глаз) с большими сроками наблюдения (3-5 лет), было выявлено 83 глаза, в которых был установлен диагноз глаукомы на основании данных компьютерной периметрии (Humphrey Field Analyzer) и стереофотографирования диска зрительного нерва. Было отмечено, что в этой группе дефекты слоя нервных волокон сетчатки обнаруживались в 88% задолго до выявления патологии поля зрения. В то же время такие изменения в здоровых глазах имели место в 11%, а при офтальмогипертензии с нормальным полем зрения в 26%.

Серия оригинальных экспериментальных исследований была проведена Н.А., Quigley et al. [176-184]. В одном из них [176] на 12 глазах обезьян, у которых в условиях наркоза после удаления наружной стенки орбиты на одном глазу, под контролем операционного микроскопа с помощью микрохирургического инструмента, наносились различные травмы зрительного нерва в 2,5 мм и 9,0 мм позади глазного яблока. В одних глазах проводили полное пересечение зрительного нерва, в других – надрезы зрительного нерва различной глубины или удары по зрительному нерву, длительную остановку кровообращения в центральной артерии сетчатки. До и после нанесенных травм фотографировали глазное дно. В 9 случаях в различные сроки после нанесенных травм (до трех месяцев) проводились гистологические исследования зрительного нерва и сетчатки в заднем полюсе глаза. Гистологические (заметная атрофия нервных волокон) и клинические исследования (частичное сохранение полосчатости, бороздчатости сетчатки, свидетельствующее о ее сохранности), дало авторам основание сделать вывод о том, что клиническое выявление атрофических изменений нервных волокон возможно при потере 50% нервной ткани в данной области.

В своих клинических исследованиях Quigley Н.А., используя существовавшие в то время методы диагностики (черно-белое фотографирование и цветное стереофотографирование области диска и его перипапиллярной зоны, а также и компьютерную периметрию), провел анализ частоты появления дефектов нервных волокон в диске и в перипапиллярной зоне сетчатки у пациентов с нормальными глазами, с подозрением на глаукому и с явной глаукомой [178-184]. За 5-летний период наблюдения в глазах с появившимися дефектами поля зрения дефекты нервных волокон сетчатки наблюдались в 84% и в большинстве случаев раньше, чем изменения поля зрения, в то время как в здоровых глазах - только в 3%, а в группе с подозрением на глаукому – 13%. Дефекты поля зрения вначале носили локальный характер, но со временем становились диффузными.

Исследования других авторов, использовавших черно-белую и цветную стереофотографию при длительных наблюдениях за больными с подозрением на глаукому, указывали на то, что эти методы дают возможность не только провести более точный анализ параметров внутри диска, но и проследить их изменения в динамике. Они показали также, что в группе лиц с подозрением на глаукому, которым не проводилась медикаментозная терапия, в 10% случаев через 5 лет и более наблюдались патологические изменения поля зрения, которым, как правило, предшествовали локальные и диффузные дефекты в сетчатке [117,158].

В последующие годы, наряду с общепринятыми методами анализа диска зрительного нерва (моно- и стереофотографирование, планиметрия) [54,60,69,220], появились сообщения о разработках более совершенной компьютерной технологии, которые позволили рассчитать не только плоскостные параметры ДЗН (disc area, cup area, rim area, cup/disc area), но и объем экскавации. Первое такое сообщение появилось в 1984 году [155], при этом аппарат еще не получил своего краткого названия, поэтому его называли так: «видео-офтальмограф для исследования топографии оптического диска с

одновременным созданием стереоскопического изображения и проведением анализа с помощью микрокомпьютера». По-видимому, он и стал прототипом следующего прибора: Rodenstock Optic Disc Analyzer (Munich, W.Germany), а также Laser scanning tomography тоже производства Германии [78,87,141,191,192].

1.2. Гейдельбергская лазерная ретинотомография (HRT)

Технические возможности 80-90-х годов прошлого века уже позволяли осуществлять более точную математическую оценку площади ДЗН, площади экскавации и нейроретинального пояса с использованием компьютерной обработки и видеофотографической техники. Однако это были сложные, трудоемкие методы, не позволявшие их использовать в практической офтальмологии, но именно эти исследования послужили основой для создания конфокальной сканирующей лазерной офтальмоскопии. И практически одновременно – в Германии (1993) и США (1995) – были разработаны лазерные и оптические когерентные ретинальные томографы: HRT, ОКТ, лазерный поляриметр GDx VSS, анализатор ретинальной толщины (RTA), которые давали возможность проводить точную математическую оценку различных параметров ДЗН и толщину слоя нервных волокон на микронном уровне. Это сразу поставило исследование ДЗН по точности на один уровень с современной компьютерной периметрией и стало методом для многочисленных и многосторонних исследований ДЗН и сетчатки, показавших высокую точность, повторяемость и объективность полученных результатов.

Следует отметить, что в Московском институте МНТК «Микрохирургия глаза» в 1994 г. группой сотрудников (проф. Линник Л.Ф., аспиранткой Иойлевой Е.Э.) был разработан оригинальный метод колориметрического анализа диска зрительного нерва, который применялся не только при различных заболеваниях диска, но и для определении различных стадий глаукомы [18-20].

1994-95 годы можно считать началом широкого использования Гейдельбергского лазерного ретинотомографа (HRT), получившего признание в мировой офтальмологии.

Не вникая в технические подробности работы аппарата, описанные в различных руководствах, следует отметить, что сканирование и получение изображений происходило неинвазивным способом в режиме реального времени, без необходимости медикаментозного мидриаза.

HRT использовала быстрое сканирование диодным лазером с длиной волны 670 нм по трем осям: X, Y и Z. Количество оптических срезов варьировало от 16 до 64 на общую глубину сканирования до 4 мм, чем достигался уровень разрешения около 10 мкм на пиксель. Конечный результат представлял собой топографическую карту поверхности ДЗН и сетчатки, состоящую из 384x384 пикселей (всего 147456), каждый из которых показывал измерение высоты сетчатки в соответствующей точке, исходя из распределения количества света, отраженного вдоль оси Z.

Томограмма содержала информацию множества фокальных плоскостей. Первый оптический срез изображения располагается над отражением первого сосуда сетчатки, последний – за дном экскавации. После математического анализа и моделирования из серии двухмерных оптических срезов создавалась трехмерная топографическая карта поверхности ДЗН. Программа автоматически присваивала полученному профилю высоты соответствующий цветовой код. Именно это цветное изображение становилось доступным пользователю на экране компьютера и после соответствующей программной обработки выводилось в печать.

Количественный анализ изменений, наблюдаемых при патологических процессах, рассчитывался с помощью специально разработанных и интегрированных математических программ.

Большинство морфометрических параметров ДЗН рассчитывалось относительно стандартной базовой плоскости («reference plane»), после нанесения оператором вручную специальной контурной линии вокруг ДЗН. Местонахождение базисной плоскости определялось очерчивающим границы ДЗН сегментом шириной в 6° (между 350° и 356°) на 50 мкм вглубь от поверхности сетчатки, расположенным в соответствии с особенностями локализации папилломакулярного пучка, нервные волокна которого, как принято считать, дольше всего остаются неповрежденными при глаукоме.

Компьютерная программа анализирует 22 параметра, предоставляющие возможность выбора наиболее значимых и достоверных параметров диска и перипапиллярной сетчатки (RNFL) для практического использования в клинике.

Первые работы, появившиеся в печати, были посвящены сравнению всеми признанного параметра cup/disc area ratio, рассчитанного по данным HRT и по данным стереофотографического метода, которые показали достаточно близкие результаты, но и необходимость поиска новых количественных критериев для выявления глаукомы [123,192].

Другие авторы, проведя анализ не только уже общеизвестных параметров ДЗН, но и объемные параметры, такие как cup vol., mean cup depth и maximal cup depth, которые позволяла получить компьютерная программа с помощью трехмерных изображений диска. Совершенствование программ приводило к заметному повышению эффективности исследования и одновременно к значительному сокращению времени для проведения морфометрического анализа [103].

Были проведены сравнительные исследования данных HRT с ONHA (Optic nerve head analyser), которые показали, что HRT дает более точные и достоверные результаты анализа параметра cup vol. [123]. С помощью HRT версии 1.09 проводились многочисленные исследования параметров диска в здоровых и глаукомных глазах, показавших высокую степень достоверности

их различия и необходимость длительных наблюдений за пациентами с подозрением на глаукому в целях раннего ее выявления [98].

Kamal et al. [130], использовав HRT версии 1.11 и проведя анализ параметров cup area, rim area, cup vol., rim vol., cup/disc area ratio в четырех секторах диска показал, что такой подход позволяет выявить глаукомные изменения в группе пациентов с офтальмогипертензией раньше, чем появляются изменения поля зрения. Расширение количества исследуемых параметров ДЗН привело к выявлению наиболее чувствительных из них, к которым относили cup shape measure, rim area, cup/disc area ratio, rim vol [74,120,156].

В начале XX века появились монографии (атласы), помогающие офтальмологам разбираться в многообразии индивидуальных особенностей диска зрительного нерва и его патологических изменений [93,197].

В России первые работы по использованию Гейдельбергского лазерного сканирующего ретинотомографа HRT 2 в диагностике глаукомы появились в 2002 году и сразу получили широкое признание офтальмологов [2,6,9].

1.3. Вариабельность размеров диска зрительного нерва

В предыдущих исследованиях было установлено, что количество нервных волокон, а также диаметр диска и диаметр экскавации диска при отсутствии патологии являются величиной постоянной и генетически обусловленной [69,167], что ежегодное возрастное уменьшение количества нервных волокон составляет от 0,28% до 0,39% [97,98], что с возрастом количество аксонов убывает, а их средний диаметр возрастает, но статистической достоверности между размером диска и количеством нервных волокон не обнаружено [156-157].

Jonas J.V. et al. [128] провели гистологическое исследование нервных волокон ДЗН на 72 донорских глазах у пациентов от 19 до 88 лет с помощью полутонких поперечных интрабульбарных и ретробульбарных срезов зрительного нерва с использованием компьютерной методики анализа. Было установлено, что количество оптических нервных волокон заметно

увеличивается с увеличением площади ДЗН, в том числе и в ретробульбарной части зрительного нерва, что их количество уменьшается с возрастом с ежегодной средней потерей 4000 нервных волокон, что плотность нервных волокон уменьшается с увеличением площади диска, что минимальный средний диаметр нервных волокон больше у пожилых людей. Эти данные могут указывать на то, что глаза с большими дисками и большим количеством нервных волокон имеют больший анатомический потенциал для противостояния ГОН, чем глаза с небольшими зрительными нервами.

Обсуждалось влияние возраста на размеры диска и мнения авторов оказались достаточно противоречивыми. Так, Hermann M. et al. [107], обследовав 1764 глаза 882 здоровых пациентов, выявили размеры диска от 0,63 до 3,63 мм² и отметили уменьшение площади диска и всех параметров диска с увеличением возраста, в то время как различий между мужчинами и женщинами не было выявлено. К такому же выводу пришел и Куроедов А.В. с соавт. [22], проведя исследование здоровых глаз на таком же по численности материале (1648 глаз у 842 пациентов) и отметив уменьшение площади диска с увеличением возраста, однако в отличие от предыдущей работы им было показано увеличение площади НРП и отсутствие изменений толщины слоя нервных волокон сетчатки по краю диска [18].

Однако в других работах указывается на отсутствие достоверно значимых изменений параметров диска в зависимости от возраста и пола [31,88] или даже увеличение ДЗН с возрастом, что авторы связывают с увеличением эластичности склерального кольца [53].

Пожалуй, единственное, в чем единодушны все авторы – это зависимость площади ДЗН от этнической принадлежности [202].

Авторами было исследовано 576 глаз 319 пациентов, разделенных на 5 этнических групп (европейско-американскую, азиатскую, африканскую, испанскую и филипино-американскую), в которую были включены как здоровые глаза, так и глаза с различными видами глаукомы. Кроме площади

диска и площади нейроретинального пояска (НРТ II) всем пациентам проводилось измерение центральной толщины роговицы, а также исследование рефракции. Было выявлено статистически достоверное различие площади диска европейско-американской группы ($2,15 \text{ мм}^2$) по сравнению с остальными (от $2,38$ до $2,57 \text{ мм}^2$). Что касается пола, возраста, толщины роговицы, длины оси глаза, глаукомных и здоровых глаз, то явной связи с площадью диска не было выявлено [104,126,132,147,170,171,208, 224]. Однако во многих работах указывается на то, что пациенты с большими дисками имеют большую предрасположенность к глаукоме [72;127,225; 235].

В ряде работ были проведены исследования здоровых и глаукомных глаз в зависимости от величины ДЗН, разделенной на 3 группы: менее $2,0 \text{ мм}^2$, $2,0 - 3,0 \text{ мм}^2$ и более $3,0 \text{ мм}^2$. Авторы указали, что чувствительность и специфичность метода исследования заметно улучшается с увеличением размера диска и что малые диски часто вызывают трудности в диагностике [30,120,152]. Другие выявили лучшие различия между глаукомой и здоровыми глазами в средней группе ($2,1 - 2,49 \text{ мм}^2$), а худшие различия – для больших дисков (более $3,0 \text{ мм}^2$) [116, 222], отметив, что средний размер диска был больше в глаукомной группе и большинство стереометрических параметров значительно отличалось от нормы. Что касается малых дисков, то в них во многих параметрах ДЗН это различие исчезает за исключением НРП в височном и верхне-височном секторе.

Оценка размера ДЗН является важным компонентом для выявления и развития глаукомы, хотя часто игнорируется исследователями [113]. Методы его измерения различаются в зависимости от используемого прибора. Кроме того, истинный размер ДЗН варьирует в зависимости от расовой принадлежности и возможно других демографических характеристик. Размер ДЗН и слой нервных волокон также связаны с вариабельностью их анатомических структур, что оказывает влияние на определение чувствительности и вероятности диагностики глаукомы.

Kesen et al. [134], проведя ретроспективный анализ 200 левых глаз у 200 пациентов, сравнили поставленный диагноз по данным HRT-2 и по результатам традиционного клинического обследования с применением стереофотографирования. Используя категориальную классификацию: «явная глаукома», «возможно есть глаукома», «возможно нет глаукомы» и «нет глаукомы» и специально разработанную ими формулу, включающую форму экскавации, высоту контурной линии, объем экскавации, возраст и другие данные, отметили умеренную чувствительность и низкую специфичность HRT-2 по сравнению с клиническим диагнозом. На основании этих исследований делается заключение, что клиницисты не должны полагаться на данные HRT, используя их только как вспомогательный метод.

Существуют и совершенно противоположные мнения [228, 229,153], которые свидетельствуют об HRT как методе, позволяющим получить четкую картину различия между контрольной группой и пациентами с ранней стадией глаукомы. Однако нужно помнить, что большие диски часто квалифицируются как глаукомные, даже при нормальном поле зрения, а малые диски считают нормальными, даже при наличии патологических изменений в поле зрения.

A.Ferreras et al. исследовали диагностические возможности независимого от контурной линии параметра «показатель вероятности глаукомы» (GPS) и дискриминантной функции FSM у пациентов с подозрением на глаукому и с здоровыми глазами (HRT 3), отметив их хорошие возможности для выявления ранних стадий глаукомы [92]. На это указывают и другие авторы, проводившие сравнение чувствительности методов GPS и MRA с использованием ROC-анализа у пациентов с глаукомой и здоровыми глазами [54,78,209,233]. Было отмечено, что диагностическая характеристика независимого от контура анализа GPS-параметра аналогична диагностике MRA. Тем не менее, указывают авторы, чувствительность и специфичность не обязательно предоставляют информацию в форме, которая является полезной

для врача или пациента в клинической практике. РОК-анализ важен для сравнения точности двух разных диагностических тестов, но имеет небольшое клиническое значение для принятия решения в отношении конкретного пациента.

Проведенный анализ литературы показал, что ДЗН был и остается в центре внимания офтальмологов как главная мишень, в которой первично развиваются патологические процессы, связанные с воздействием различных факторов (повышение ВГД, общая артериальная гипотония, приводящая к снижению перфузионного давления в сосудах, питающих диск зрительного нерва, пожилой возраст пациентов, сопровождающийся атеросклерозом, различными нарушениями обменных процессов в тканях глаза, явлениями возрастного апоптоза и другими факторами риска.

Никто не отрицает влияния величины ДЗН на его внутреннюю морфометрическую структуру и в ряде работ был проведен такой анализ при различной площади диска, однако эти работы ограничивались только констатацией факта различия параметров диска без каких-либо определенных выводов. К сожалению, во многих работах, проводивших сравнительную оценку преимущества того или иного параметра в ранней диагностике глаукомы с помощью ROC-анализа, отсутствует реальный цифровой материал, который всегда представлен в главном отчетном протоколе прибора HRT (а не площадь под ROC- кривой). Редко можно встретить работы, анализирующие параметры ДЗН по секторам, и не случайно такие параметры, как вероятность развития глаукомы (GPS) и дискриминантная функция (FSM), независимые от площади диска, рассматривались как наиболее чувствительными для раннего выявления глаукомы.

Однако следует упомянуть оригинальный метод выявления патологических изменений параметров внутри диска, разработанного Мачехиным В.А., заключающегося в выделении 7-и групп с различной площадью диска, проведением регрессионного анализа 11 главных параметров диска в целом и в 6 секторах с цветной кодировкой патологически

измененных параметров [35]. Этот метод, по мнению автора, позволяет расширить возможности офтальмологов в ранней диагностике глаукомы.

В 2016 г. в Москве было защищено 2 докторских и 3 кандидатских диссертаций, которые освещали различные аспекты офтальмологии: глазной кровотока и внутриглазное давление при различной офтальмопатологии [12], механическая устойчивость корнеосклеральной оболочки в диагностике и лечении ПОУГ [5], клинико-иммунологические факторы риска начальной первичной открытоугольной глаукомы [4], дифференциально-диагностические критерии и мониторинг глаукомного процесса при осевой миопии [8], морфофункциональные критерии в оценке эффективности нейропротекторной терапии при глаукомной оптической нейропатии [49]. Во всех этих работах, для подтверждения базовых результатов исследований, использовался анализ морфометрических структур ДЗН и перипапиллярной сетчатки с помощью методов НРТ и ОКТ.

1.4. Оптическая когерентная томография

В начале 90-х годов прошлого века появился совершенно новый метод неинвазивной диагностики патологических изменений в тканях глаза, получивший название оптическая когерентная томографии (ОКТ).

Метод, названный как оптическая когерентная томография, был разработан для неинвазивной обработки поперечного сечения в биологических системах. Он использует низкокогерентную интерферометрию для получения двумерного изображения оптического рассеяния от внутренних микроструктур тканей таким образом, который аналогичен ультразвуковой импульсно-эхо-визуализации и позволяет получить снимки более высокого разрешения по сравнению с результатами ультразвуковых процедур.

Концепция, на основе которой выполняется современная оптическая когерентная томография, была разработана исследователями Массачусетского технологического университета в далеких 1980-х годах. В 1995-96 г. компания Carl Zeiss Meditec разработала соответствующий прибор, который получил название Stratus OCT.

Первые публикации по использованию прототипов ОСТ на небольшом клиническом материале [105,119,198,199], проводившие сравнительное исследование результатов оптической когерентной томографии у пациентов с нормальной анатомией сетчатки показали, что ОСТ позволяет увидеть поперечную морфологическую структуру фовеа и оптического диска, прилежащую структуру сетчатки, нормальные анатомические вариации в толщине сетчатки и нервных волокон сетчатки с глубиной разрешения 10 мкм. Исследовав 11 здоровых и 10 глаукомных глаз у 21 пациента, авторы отметили высокую воспроизводимость полученных измерений толщины нервных волокон (NFL) и толщины сетчатки при оптимальном диаметре перипапиллярной области равной 3,4 мм. Эти данные были заметно лучше применяемых в то время приборов, производимых различными фирмами: Glaucoma-Scope (Ophthalmic Imaging Systems, Sacramento, CA), Confocal scanning laser ophthalmoscopes (Laser Diagnostic Technologies, San Diego) и др. Отличие оптической когерентной томографии от выше указанных технологий заключалось в получении поперечных изображений сетчатки, которое позволяло измерить непосредственно толщину нервных волокон сетчатки (NFL), а компьютерная программа проводила измерение NFL по квадрантам и 12 часовым поясам.

Wollstein G. et al. [230] с помощью прототипа ОСТ и коммерческого оборудования ОСТ 2000 (ОКТ 2) провели ретроспективный анализ перипапиллярной сетчатки и толщины RNFL на 64 глазах (37 пациентов) с глаукомой и подозрением на глаукому под контролем компьютерной периметрии в течение 4,7 лет (медиана) с периодичностью каждые 6 месяцев и выявили более высокую скорость прогрессии по данным ОСТ, чем по данным поля зрения.

Guedes et al. [102] первыми использовали оптическую когерентную томографию для измерения макулярных и нервных волокон сетчатки и проанализировали их корреляцию, исследовав 534 глаза у 367 человек, включая глаза здоровые, с подозрением на глаукому, с ранними и

продвинутыми стадиями глаукомы. При этом были проведены сравнительные измерения толщины макулярной и перипапиллярной области сетчатки на одних и тех же глазах в те же дни, используя прототип OCT и первый коммерчески доступный прибор (ОКТ1, Zeiss-Humphrey, Dublin, CA). Было отмечено, что толщина и макулы, и перипапиллярной сетчатки в обоих приборах показала достоверное различие между нормой, ранней и развитой стадиями глаукомы, однако результаты ROC-анализа показали более высокое значение для перипапиллярной сетчатки (1,0) по сравнению с толщиной макулы (0,8 - 0,88).

Raunescu et al. [172] провели исследование воспроизводимости измерения толщины слоя нервных волокон, макулы и параметров головки зрительного нерва в здоровых глазах с помощью третьего поколения коммерческой оптической когерентной томографии ОКТ-3(Stratus OCT, программное обеспечение A2, Carl Zeiss Meditec Inc., Dublin, CA), показав, что воспроизводимость всех указанных параметров была заметно выше при увеличении скорости сканирования [168].

Ricardo Y. et al. [189] отметили, что начальная версия технологии OCT была названа time-domain OCT (TD-OCT) (Stratus OCT, Carl Zeiss Meditec Inc, Dublin, CA). Этот прибор позволял получить 400 сканов в секунду с разрешающей продольной способностью 8-10 мкм и поперечной около 20 мкм. В отличие от него последующие приборы типа spectral domain OCT (SD-OCT): Cirrus SD-OCT, RTVue SD-OCT, Fourier domen OCT, Swept-source OCT обладают скоростью сканирования в 50 -100 раз больше. Недостатком TD-OCT было то, что измерение RNFL через какое-то время часто производилось не в тех положениях, что при начальном исследовании. Повышение скорости и разрешающей способности SD-OCT значительно улучшило возможности регистрации изображения при повторных исследованиях, т. е. анатомические знаки позволили более точно определить то же самое изображение что и при предыдущих измерениях. Хотя метод расчета различных параметров подобен расчетам на всех приборах ОКТ, каждый прибор имеет свою уникальную

нормативную базу и имеется большое различие в клинической характеристике глаз, включенных в базу данных.

Sakamoto et al. [195] провели сравнение результатов 3D изображения макулярной области сетчатки на аппаратах TD-OCT (Stratus OCT; Carl Zeiss Meditec) и Spectralis OCT -1000; Topcon, Japan) в один и тот же день после расширения зрачка и показали, что воспроизводимость результатов исследования макулярной области сетчатки при глаукоме была значительно лучше по данным Spectralis OCT.

Mwanza et al. [163-164] проанализировали способность SD-OCT измерять толщину слоя ганглиозных клеток макулярной области сетчатки и оценили ее воспроизводимость на 51 глазу пациентов с глаукомой с использованием Cirrus HD-OCT (Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA). Поскольку глаукома преимущественно влияет на ганглиозные клетки сетчатки, компьютерная программа прибора позволяла выделить ганглиозный клеточный комплекс (GCC), который является суммой трех самых внутренних слоев сетчатки: аксонов ганглиозных клеток, слоя ганглиозных клеток (GCL), состоящий из клеточных тел, и внутренний плексиформный слой (IPL), который содержит дендриты ганглиозных клеток. Установлено, что алгоритм Cirrus HD-OCT может успешно сегментировать слои сетчатки в макулярной области и показывать высокую воспроизводимость результатов исследования, что позволяет использовать его для оценки прогрессирования глаукомы.

Medeiros et al. [154] на 183 здоровых и глаукомных глазах пациентов провели сравнение трех коммерчески доступных для офтальмологов аппаратов: сканирующего лазерного поляриметра (GDx VCC), конфокального сканирующего лазерного офтальмоскопа (HRT II, Heidelberg Retina Tomograph) и оптического когерентного томографа Stratus OCT (Carl Zeiss Meditec, Inc, Dublin, Calif). Все три метода выявили статистически достоверное различие параметров между здоровыми и глаукомными глазами, а также отсутствие различий по данным ROC-анализа между лучшими параметрами,

который для индикатора нервных волокон GDx VCC составил 0,91; RNFL в нижнем секторе по данным Stratus OCT – 0,92 и линейная дискриминантная функция по данным HRT II – 0,86.

Arthur et al. [62] провели сравнение горизонтального и вертикального диаметра диска зрительного нерва у пациентов с здоровыми и глаукомными глазами, полученного с помощью субъективного (стереофотографирование) и объективных методов исследования (HRT II и Stratus OCT). Как и следовало ожидать, были получены различные результаты, связанные с особенностями методов определения этих параметров [58]. Так, наибольшая величина горизонтального и вертикального диаметра диска в здоровых глазах была получена на приборе Stratus OCT – 0,50 мм и 0,43 мм соответственно; по данным HRT II они были меньше – 0,43 мм и 0,26 мм и по данным стереофотографирования – 0,32 мм и 0,33 мм.

Во многих работах уделялось большое внимание не только толщине слоя нервных волокон сетчатки (RNFL), но и новому параметру, получившему название комплекс ганглиозных клеток сетчатки (GCC). Практически во всех работах утверждается, что эти параметры были лучшими для выявления глаукомы по сравнению с параметрами ДЗН [185,201,204, 215,217].

Исследования также показали, что SD-OCT позволяет анализировать такие параметры, как GCC макулы в целом, а также в верхней и нижней половине макулы, процент локальных и глобальных потерь GCC и считают, что SD-OCT обладает лучшими возможностями в диагностике глаукомы по сравнению с TD-OCT, имея высокую скорость сканирования, более высокую разрешающую способность и уменьшения артефактов получаемых изображений, связанных с саккадическим движением глаз.

В других работах, проводивших сравнение диагностической точности измерения толщины RNFL с помощью Spectralis-OCT, Cirrus OCT, RTVue-OCT и TD-OCT было отмечено, что несмотря на различие в разрешающей способности технологий и скорости сканирования диагностические возможности всех приборов были идентичны для выявления глаукомы.

Однако следует отметить, что это заключение делалось только на основании ROC-анализа и не было представлено в сравнении абсолютных цифровых показателей, которые по данным Рикардо, разнятся для каждого прибора [101,139,146,148,186,223].

Takayama K. et al. [216] проведен тест на распознавание глаукомы с помощью нового метода обнаружения локальной потери комплекса ганглиозных клеток в 6 секторах макулярной области с использованием спектральной оптической когерентной томографии Cirrus HD-ОСТ. Исследование включало 58 глаукомных и 48 здоровых глаз японских пациентов. Выявлено статистически достоверное различие в толщине (истончение) комплекса ганглиозных клеток в среднем и во всех секторах при ранней и выраженной стадии глаукомы, причем, более заметное в нижних секторах макулы. Сделано заключение, что секторальное поражение комплекса ганглиозных клеток обладает лучшей способностью различать здоровые и ранние глаукоматозные поражения глаза, чем средняя толщина GCC.

К подобному заключению пришли и другие японские авторы [56,169,216], которые для выявления ранней стадии глаукомы с помощью Cirrus HD OCT провели анализ параметра комплекс ганглиозных клеток (GCC), сравнив его с толщиной RNFL в перипапиллярной области. Исследования показали, что эффективность обоих параметров мало различаются между собой, может быть с небольшим преимуществом GCC. Авторы считают, что комбинация обоих параметров может помочь для более раннего выявления глаукомы в препериметрической стадии.

Le P. et al. [143]. было проведено многоцентровое исследование 788 пациентов (1329 глаз), разделенных на 3 группы: норма, подозрение на глаукому и глаукома с использованием четырех различных аппаратов. Установлено, что параметр RNFL был лучшим для FD-ОСТ, TD-ОСТ и сканирующего лазерного поляриметра (GDx VCC), а для HRT более точным

было измерение параметра *rim area*, повторяемость которого была сравнима с показателями повторяемости RNFL на других приборах. Авторы делают вывод о том, что все указанные методы исследования могут быть использованы и имеют большое практическое значение для выявления глаукомы среди населения.

Leung Ch.K. et al. [149] проведено исследование 79 глаукомных и 76 здоровых глаз с помощью Spectralis OCT и HRT3 [149]. Применив ROC-анализ на основе категориальной классификации (норма, пограничное состояние и вне границ нормы) в целом и в 6 секторах диска, авторы отметили слабую корреляцию результатов HRT3 ($k=0.30$) по сравнению с OCT ($k=0.53$) в большинстве секторов. Это же относилось и к результатам ROC-анализа, который для RNFL в целом по данным ОКТ составил 0.978, а для НРП в целом по данным HRT3 - 0,905.

В другой работе [94] было представлено сравнительное исследование параметров ДЗН, полученное на приборах HRT-3 и HD-OCT у 913 китайских пациентов (913 здоровых глаз) в возрасте 40 лет и старше. При этом было выявлено полное совпадение площади диска по данным обоих методов (1,98 мм²), но значительное расхождение в определении *rim area* (1,29 мм² по данным OCT и 1,46 мм² по данным HRT). Все остальные параметры, связанные с экскавацией, были значительно больше у HD-OCT чем у HRT-3. Авторы ссылаются на другие работы, в которых было проведено сравнение границ диска по данным HRT и Stratus OCT [113,121], и показавшие связь полученных результатов, зависящих от особенностей используемых методов определения границ диска зрительного нерва (мануальный при HRT и автоматический при ОКТ). Но главное, на наш взгляд, возникает другой вопрос, почему при наличии совершенно одинаковой площади диска внутренние параметры диска при разных методах имеют значительное отличие.

Примером может служить и следующая работа, в которой было проведено исследование на 182 здоровых глазах и 156 глазах с глаукомой с

использованием HRT3 и Cirrus OCT [76]. Обращает на себя внимание тот факт, что при практически одинаковой площади диска и площади нейроретинального пояска в здоровых глазах наблюдается значительное различие параметра C/D. Авторы делают вывод, что эквивалентные параметры ДЗН по данным Cirrus OCT и HRT3 различны и не могут использоваться взаимозаменяемо. Параметры ДЗН, измеренные с помощью ОКТ, показали, по мнению авторов, немного лучшую диагностическую эффективность. Площадь под ROC – кривой для rim area по данным ОКТ составила 0,966, а для HRT – 0,905; соответственно для параметра cup/disc area 0,980 и 0,942.

Имеются и другие публикации, которые отражают противоречия между данными ОКТ и HRT, касающиеся величины (площади) диска, анализа структур внутри диска.

Так, в серии работ А.Шпак и соавт. [46,50-52] проводилось сравнение результатов исследования RNFL в перипапиллярной области (Cirrus SD-OCT) и параметров ДЗН по данным HRT у больных с начальной глаукомой. Не приводя конкретных реальных цифровых значений параметров, авторы показали, что интраиндивидуальные коэффициенты вариации показали наилучшие значения для толщины слоя нервных волокон (в среднем 1,86), в то время как для лучших параметров HRT – площади нейроретинального пояска и средней глубины экскавации они составили соответственно 5,35 и 6,25. ROC – анализ показал, что по данным ОКТ информативность оказалась лучшей для средней толщины слоя нервных волокон сетчатки (0,892), а по данным HRT лучшими оказались параметры cup/disc area (0,749) и площадь экскавации (0,737). Делается вывод о том, что Cirrus HD-OCT обладает существенно более высокой информативностью по сравнению с HRT в диагностике начальной глаукомы.

Как бы в противовес этому заключению, другие авторы отметили одинаковые возможности для раннего выявления глаукомы у больных ПЭС с повышенным ВГД по результатам анализа rim area и cup\disc area (HRT 3), и

толщину слоя нервных волокон по данным ОКТ [68,190]. А слабая корреляция результатов измерения RNFL методом HRT по сравнению с ОКТ и поляриметрией объясняется тем, что RNFL по технологии HRT представляет всю толщину сетчатки, в то время как технология ОКТ измеряет только три внутренних слоя сетчатки [90].

Страхов В. В. с соавт. [47], используя Stratus OCT 3000 (Германия) и отметив зависимость всех параметров экскавации от размера ДЗН, предложили свой, «независимый» от размеров ДЗН параметр, который был назван интегральная площадь нейроретинального пояса (Horiz. Intergrated Rim Width (Area)), информативность которого, по мнению авторов, может превосходить информативность показателей слоя нервных волокон перипапиллярной зоны в ранней диагностике глаукомы. Этот параметр представляет собой площадь сагиттального сечения ДЗН в виде «ленты», ширина которого ограничена перпендикуляром, восстановленным от места окончания пигментного эпителия в перипапиллярной зоне до внутренней пограничной мембраны сетчатки. С учетом того, что в этом месте сетчатка состоит только из одного слоя нервных волокон, этот показатель отражает весь массив нервных волокон, вошедших в зрительный нерв в зоне кольца Эльшнига, непосредственно у края ДЗН [47].

Lai et al. [142] провели анализ точности результатов автоматической оценки границ ДЗН с помощью Stratus OCT (software version A1.0; Carl Zeiss Meditech) у 31 пациента с перипапиллярной атрофией. Результаты автоматической оценки границ диска сравнивались с мануальной на аппарате HRT 2. Было выявлено значительное различие в размерах диска: ОКТ - 2,45 мм² и HRT -1,99 мм²; rim area соответственно – 1,35 и 1,11 мм² и rim vol. - 0,17 и 0,17 мм³. В то же время авторы указали на хорошее согласие между двумя методами: интраиндивидуальная корреляция, равная 0,71-0,94 и площадь под ROC-кривой были идентичны для всех параметров при обоих методах. Авторы делают вывод, что автоматическая оценка границ ДЗН с помощью ОКТ может проводиться при наличии перипапиллярной атрофии, однако в каждом

индивидуальном случае желательно сравнивать с результатами мануальной техники.

Подобный вывод делается и в другой аналогичной работе, которая показала, что ОКТ позволяет четко различать здоровые глаза от глаукомных, но во многих случаях требуется использование мануальной техники. Цифровые же значения параметров диска зрительного нерва значительно отличаются между данными HRT and ОКТ [200].

Иев М.Е. et al. [121] провели сравнение диагностических возможностей Stratus Optical Coherence Tomograph (ОСТ) Disc mode и Heidelberg Retina Tomograph (HRT 2) на 49 глазах здоровых пациентов с офтальмогипертензией, подозрением на глаукому и глаукомой.

Главной целью было определить точность границ диска зрительного нерва по данным обоих методов. В 53% глаз автоматически определяемые границы диска зрительного нерва по данным ОКТ не совпадали с данными HRT 2 и при повторной мануальной оценке границ диска на ОКТ.

Как указывают авторы статьи, чаще всего это наблюдается в миопических глазах, а также при наличии перипапиллярной атрофии. Авторы делают вывод, что Stratus ОСТ хорошо дифференцирует здоровый и глаукомный диск, но сравнивать цифровые значения величины диска и его параметров с данными HRT нельзя. Этот вывод полностью согласуется и с последними публикациями анализа ДЗН по технологии современных SD-ОСТ и Гейдельбергской ретинотомографии HRT 3 [160,164,188].

1.5. Препериметрическая глаукома

Термин препериметрическая глаукома впервые появился в зарубежной литературе в конце 20 века [152]. Спорадически встречался в статьях последующего десятилетия [66,92,110], но наибольшее количество работ на эту тему стало публиковаться как за рубежом, так и в России в последние 5-10 лет. Предыдущий опыт анализа диска зрительного нерва основывался преимущественно на офтальмоскопии, фотографировании и стереофотографировании, планиметрии и других трудоемких методах

исследовании диска зрительного нерва при глаукоме. Появление современных более точных методов диагностики позволило авторам [152] разделить качественные (субъективные) и количественные (объективные) критерии оценки диска зрительного нерва и прилежащей сетчатки.

К качественным критериям были отнесены такие, как изменение формы и величины диска, локальное или диффузное углубление и расширение экскавации, щелевидные кровоизлияния по краю диска, хориоретинальная атрофия в перипапиллярной области, фокальное и диффузное уменьшение диаметра артериол сетчатки и локализованные и диффузные потери слоя нервных волокон сетчатки и др. [75,84,157,198]. В этих исследованиях качественные критерии в основном использовались для демонстрации «похожих на глаукомные» изменения диска зрительного нерва и перипапиллярной сетчатки.

К количественным показателям они отнесли такие параметры, как площадь и объем нейроретинального пояса (НРП), площадь и объем экскавации ДЗН, а также толщину слоя нервных волокон сетчатки по краю диска (RNFL).

Целью их исследования было оценить, являются ли количественные морфологические исследования параметров диска, измеренные с помощью конфокальной сканирующей лазерной томографии, полезными для раннего выявления глаукоматозных изменений ДЗН в глазах с повышенным внутриглазным давлением, аномальным внешним видом диска и нормальными полями зрения.

Был проведен анализ 50 здоровых глаз, 61 глаз с глаукомой и 102 глаз с препериметрической глаукомой с использованием Heidelberg retina tomograph (HRT-2.01) и компьютерного периметра Octopus G1. Почти все исследованные параметры ДЗН значительно различались ($p < 0,05$) между здоровыми глазами и глазами с препериметрической глаукомой с выраженным перекрытием параметров между двумя группами. В соответствии с перекрывающимися

значениями параметров их чувствительность и специфичность были относительно низкими в тех случаях, когда оценивалось различие в группе нормы и препериметрической глаукомы. Делается вывод, что из-за ярко выраженного перекрытия величины параметров между группами, конфокальная сканирующая лазерная томография ДЗН имеет относительно низкую диагностическую способность для дифференциации здоровых глаз и глаз с препериметрической глаукомой. Одной из причин, по мнению авторов, может быть биологическая индивидуальность параметров ДЗН.

G. Hollo et al. [109] исследовали возможности лазерной поляриметрии, стандартной периметрии центрального поля зрения (SAP) и frequency-doubling technology (FDT) для раннего выявления прогрессирования препериметрической первичной открытоугольной глаукомы. На небольшом клиническом материале (22 глаза 11 пациентов возрасте 41-60 лет) было проведено наблюдение в течение 1 года. Группа с препериметрической глаукомой была составлена в основном по качественным признакам: стереоскопическая картина диска зрительного нерва с небольшими его изменениями, которые включали локальные дефекты сетчатки и обнажение поперечных сосудов по краю нейроретинальной границы, перипапиллярную атрофию сетчатки. Все пациенты имели нормальное состояние поля зрения по данным обоих методов и небольшое повышение ВГД (>22 мм рт.ст.), которое у большинства было компенсировано медикаментозно.

Через 12 месяцев не было выявлено статистически достоверных изменений параметров поля зрения и ВГД, в то время как толщина RNFL в верхнем и нижнем секторах сетчатки уменьшилась на 2.77 μm and 2.48 μm соответственно.

Varaibar et. al. [66] также используя лазерную поляриметрию и стереофотографию диска, компьютерную периметрию по программе Humphry Field Analyser 24-2, среди 699 глаз с подозрением на глаукому выявили 63 глаза с препериметрической глаукомой, в которых было обнаружено значительное уменьшение толщины перипапиллярной сетчатки. Не приводя

цифровые значения параметров, используя только ROC-анализ, авторы сделали вывод о том, что индекс нервных волокон был значительно меньше в глазах с препериметрической глаукомой на 6 и 12 часах по сравнению с здоровыми глазами, и что лазерная поляриметрия обладает лучшими диагностическими возможностями для выявления различий между нормой и препериметрической глаукомой.

К подобному выводу пришли Kim H. et al., используя лазерную поляриметрию, оптическую когерентную томографию (Stratus OCT) и стандартную автоматизированную периметрию (SAP) при сравнении 60 здоровых и 60 глаз с препериметрической глаукомой [135]. Они представили конкретные цифры средней толщины перипапиллярной сетчатки (RNFL), которые были заметно меньше в глазах с препериметрической глаукомой по сравнению с здоровыми глазами при лазерной поляриметрии (49,0 μm и 59,4 μm , $P < 0,01$) и (86,4 μm и 106,6 μm , $P < 0,01$) и по данным ОКТ. Кроме того, было отмечено различие толщины RNFL по секторам в обеих группах, а также более высокая значимость для этого параметра при поляриметрии на 12 часах (0,905), и по данным ОКТ на 7 часах (0,903). Оба метода показали похожую корреляцию в каждом секторе и оба были полезны при диагностике препериметрической глаукомы.

Ferreras A. et al. сравнили возможности периметрии с удвоенной частотой (frequency-doubling technology - FDT) и коротковолновой автоматической периметрией (SWAP) для выявления глаукомы в 109 глазах с препериметрической глаукомой, которая характеризовалась нормальным SAP и наличием дефектов слоя нервных волокон и структуры диска по данным GDx VCC, Stratus OCT и HRT II [91]. Они установили, что почти в 20% случаев в глазах с препериметрической глаукомой FDT и SWAP, в отличие от SAP, обнаружили патологические изменения центрального поля зрения.

Horn F. et al. провели исследование 330 пациентов, разделив их на пять групп: норма (97), офтальмогипертензия (54), препериметрическая глаукома (77), ранняя (52) и умеренная (50) глаукома [110]. Целью работы было оценить

возможности FDT-периметрии и спектральной оптической томографии (SDOCT) в ранней диагностике глаукомы. Группа пациентов с препериметрической глаукомой, в отличие от истинной глаукомы, имела офтальмоскопическую картину ДЗН, похожую на глаукомные изменения, а также диффузную или локальную потерю нейроретинальной ткани, подтвержденную данными ретинотомографии, и совершенно нормальное поле зрения по данным FDT-периметрии. Исследование толщины слоя нервных волокон показало, что результаты в группе с препериметрической глаукомой значительно отличались от группы со здоровыми глазами (81,1 μm и 96,6 μm соответственно) и в меньшей степени от начальной глаукомы (81,1 μm и 70,0 μm соответственно).

Ряд работ были посвящены сравнительному анализу различных методов компьютерной периметрии при выявлении начальной глаукомы.

Hirashima T. et al. [108]. попытались в 26 глазах с препериметрической глаукомой и в 26 здоровых глазах выявить взаимоотношения между различными структурными изменениями по данным HRT3 и RTVue-100 и периметрическими методами (FDT-MD, FDT-PSD, SAP-MD, SAP-PSD). Однако вынуждены были признать, что структурные и функциональные параметры слабо коррелируют, но могут быть дополнительным методом для выявления дефектов в глазах с препериметрической глаукомой.

Choi JA, et al. (2009) используя программу HFA 24-2, провели сравнение параметров MD и PSD в 122 здоровых глазах и 99 глазах с препериметрической глаукомой и выявили большую значимость параметра PSD (AUC=0,767) по сравнению с MD (AUC=0,619) [80]. К такому же мнению пришли и другие авторы, используя программу HFA 30-2 [64].

Sriram et al. (2015) у 93 пациентов с препериметрической глаукомой и 34 со здоровыми глазами провели исследования поля зрения (HFA, SWAP, FDT), зрительно-вызванных потенциалов (ЗВП) и морфометрических изменений

ДЗН и перипапиллярной сетчатки (SDOCT и HRT 3) [212]. Было установлено, что HRT и ЗВП демонстрируют лучшую чувствительность при идентификации препериметрической глаукомы (50,6% и 51,8% соответственно) и значительно выше по сравнению с другими тестами.

Jung Y. et al., проведя сравнительные исследования 62 пациентов с помощью стандартной автоматизированной периметрии (SAP-24), периметрии с удвоенной частотой (FDT 10-2 и FDT 24-2), показали, что самая высокая корреляция была найдена для FDT 10-2 ($r = 0,544$, $P < 0,001$), затем FDT 24-2 ($r = 0,433$, $P = 0,002$) и SAP ($r = 0,346$, $P = 0,007$) [129]. Они считали, что причиной является большее количество контрольных точек в макулярной области сетчатки (32) по сравнению с SAP-24.

Однако в большинстве опубликованных работ основное внимание было направлено на исследование структурных изменений перипапиллярной и макулярной области сетчатки. Tan O. et al. [217], используя Fourier-domain optical coherence tomography (FD-OCT) и TD-OCT провели анализ нового параметра макулярной области, получившего название комплекс ганглиозных клеток (GCC), который определялся как комбинация нервных волокон, ганглиозных клеток и внутреннего плексиформного слоя сетчатки. На 178 глазах пациентов с диагнозом норма, глаукома и препериметрическая глаукома было проведено сравнение полученных результатов исследования на обоих приборах. Исследования показали значительно большие возможности FD-OCT, который в отличие от TD-OCT, дающего только среднюю толщину сетчатки в макулярной области, позволял анализировать такие параметры, как слой комплекса ганглиозных клеток (GCC) макулы в целом, в верхней и нижней половине макулы, а также процент локальных и глобальных потерь GCC. При этом измерения макулярной области по данным FD-OCT показали большую диагностическую значимость по сравнению с TD-OCT (AUROC соответственно составил 0,90 и 0,85), хотя такое различие в клинической практике, по мнению авторов, не дает каких-либо преимуществ.

Rolle et al. провели анализ способности оптической когерентной томографии (FD OCT) для обнаружения структурных повреждений комплекса ганглиозных клеток (GCC) у 116 пациентов с препериметрической глаукомой и 52 здоровых субъектов [193]. Кроме традиционных методов статистического анализа комплекса ганглиозных клеток (GCC) и RNFL, был проведен ROC-анализ и рассчитаны прогностические значения для всех параметров. Результаты ROC-анализа существенно не различались в обеих группах, как для GCC, так и перипапиллярной сетчатки, а самое высокое значение AUC (0,81) было выявлено у показателя глобального объема потерь GCC. Делается вывод, что FD-OCT, по-видимому, не имеет решающего значения для раннего выявления структурных повреждений у пациентов без функциональных нарушений и требует дальнейшего усовершенствования программного обеспечения для диагностики ранней глаукомы.

Акопян В.С. с соав. провели исследование 128 глаз пациентов, разделив их на 4 группы: 29 здоровых глаз; 32 глаза потенциально высокого риска развития глаукомы (повышенное ВГД более 21 мм рт. ст. или увеличение физиологической экскавации без других признаков глаукомы); 36 глаз с препериметрической глаукомой (увеличение экскавации, истончение НРП на разной протяженности и отсутствие изменений полей зрения); 31 глаз с периметрической глаукомой (характерные для глаукомы изменения ДЗН и полей зрения различной степени) [1]. Статическая периметрия проводилась с помощью периметра Humphrey Field Analyzer по программе 30-2, Оптическая когерентная томография проводилась на приборе RTVue-100 OCT. Проведя ROC-анализ перипапиллярной сетчатки и комплекса ганглиозных клеток между первой и второй группами (AUC=0,611), первой и третьей группами (AUC=0,600), первой и четвертой группами (AUC=0,910) была выявлена высокая прогностическая значимость только для последней группы, что позволило сделать вывод о том, что исследование параметров перипапиллярных волокон сетчатки может помочь только в диагностике периметрической глаукомы и для ранней диагностики она недостаточно

информативна. И только один из индексов комплекса ганглиозных клеток (объем фокальных потерь), в отличие от всех остальных, достоверно демонстрирует аномальные значения на более ранней периметрической стадии заболевания.

Lisboa et al. провели анализ диагностической точности оптической когерентной томографии (SDOCT) для выявления периметрической глаукомы и сравнили ее с показателями HRT3 [150]. Исследовано 134 глаза 88 пациентов с подозрением на глаукому. Все пациенты имели нормальные поля зрения в течение всего срока наблюдения (14 лет), и классифицировались по историям документированных стереофотографических данных о прогрессирующих глаукоматозных изменениях в диске зрительного нерва, которые были выявлены в 48 глазах и были включены в группу периметрической глаукомы. Остальные 86 глаз без каких-либо признаков прогрессирующего изменения диска составили группу нормы. Сравнение показало, что по данным обоих методов в группе глаз с периметрической глаукомой наблюдалось заметное изменение как параметров диска, так и перипапиллярной сетчатки ($P < 0,001-0,005$) и только ROC-анализ показал небольшое преимущество ОКТ ($AUC=0,70-0,88$) по сравнению с параметрами диска ($AUC=0,65-0,72$).

Na et al. [165] сравнили результаты исследования комплекса ганглиозных клеток, перипапиллярной сетчатки и параметров ДЗН для выявления локальных дефектов у пациентов с периметрической глаукомой (105 глаз) и контрольной группой (68 глаз) с использованием прибора RTVue-100 OCT. Как показал ROC-анализ, наилучшие результаты наблюдались в верхнем секторе ганглиозных клеток ($AUC=0,84$), средней толщины перипапиллярной сетчатки ($AUC=0,89$) и параметра cup/disc area для ДЗН ($AUC=0,85$). Толщина комплекса ганглиозных клеток значительно уменьшалась в глазах с периметрической глаукомой

Jeoung J.W. et al. (2010) сравнили диагностические возможности Cirrus OCT и Stratus OCT для выявления дефектов в сетчатке в 55 глазах с перепериметрической глаукомой и в 55 нормальных глазах [124]. Не было выявлено значительных различий между AUROC в нижнем секторе для Cirrus (0,728) и на 7 часах для Stratus (0,760). Это свидетельствует, что оба метода имеют одинаковый диагностический потенциал при перепериметрической глаукоме.

Ангелов Б. и Петрова К. обследовали 353 глаза, разделенные на 6 групп: офтальмогипертензия (32 глаза), перепериметрическая глаукома (46)), начальная глаукома (104), развитая глаукома (54), далекозашедшая глаукома (60) и клинически здоровые глаза (57), используя SAP и RTVue-100 OCT. Исследования показали, что средняя толщина перипапиллярной сетчатки в группе глаз с перепериметрической глаукомой (ППГ) заметно отличалась от здоровых глаз (91,5 μm и 108,3 μm), но была ближе к начальной глаукоме (91,5 μm и 88,4 μm). То же наблюдалось и для средней толщины комплекса ганглиозных клеток (86,6 μm в ППГ и 102,5 μm в норме, 86,6 μm в ППГ и 84,3 μm в начальной глаукоме. Процент глобальных потерь комплекса ганглиозных клеток составил 10,94% в ППГ и 1,66% в норме, а в начальной глаукоме соответственно 10,94% и 13,64%.

Точно такое же исследование было проведено Auydogan T. et al. [65] за исключением того, что кроме исследования сетчатки, они провели анализ параметров ДЗН, которые подтвердили тенденцию, наблюдавшуюся предыдущими авторами. Так, например, параметр rim area в группах нормы, перепериметрической глаукомы и начальной глаукомы показал следующие данные: 1,66 mm^2 – 1,26 mm^2 – 1,14 mm^2 соответственно; rim vol 0,24 mm^3 – 0,12 mm^3 – 0,10 mm^3 ; cup/disc area 0,51 – 0,69 – 0,72 соответственно.

Vegum V. et al. с помощью Cirrus HD-OCT анализировали диагностические возможности комплекса ганглиозных клеток в здоровых глазах (53), в глазах с периметрической (62) и перепериметрической глаукомой

(21) и сравнивали их с параметрами ДЗН и перипапиллярного слоя сетчатки (RNFL) с помощью AUROC [67, 68]. Параметры ДЗН (rim area, cup/disc, cup vol) и RNFL во всех секторах в группах с препериметрической и периметрической глаукомой с высокой степенью достоверности отличались от здоровых глаз ($P < 0,001$). В то же время, все параметры ганглиозных клеток, отличаясь от нормы в группе с истинной глаукомой ($P < 0,001$), в группе с препериметрической глаукомой не показали различий от нормы ($P =$ от 0,06 до 0,36).

Делается вывод, что диагностическая способность параметров GCC была аналогична диагностике ДЗН и перипапиллярных параметров RNFL в периметрической глаукоме. Однако в препериметрической глаукоме, диагностическая способность параметров GCC была значительно ниже, чем у ДЗН и RNFL.

Seol B. et al. (2015) с помощью SD-OCT проанализировали комплекс ганглиозных клеток макулярной области сетчатки у пациентов с миопией без глаукомы (108 глаз) и с миопией в глазах с препериметрической глаукомой (104 глаза) и сравнили результаты с перипапиллярным слоем нервных волокон сетчатки (RNFL) и параметрами ДЗН [204]. По данным авторов, лучшим параметром при дифференциации этих групп являлся нижневисочный сектор комплекса ганглиозных клеток.

Shin H.Y. et al. (2013) провели исследование взаимосвязи между полем зрения (VF), оцениваемой по стандартной автоматизированной периметрии (SAP), ганглиозными клетками внутреннего плексиформного слоя (GCC) и перипапиллярного слоя нервных волокон сетчатки (RNFL) с помощью оптической когерентной томографии на аппарате Cirrus HD-OCT в 213 глазах 213 пациентов с глаукомой [207]. Статистически значимая корреляция между полем зрения и толщиной GCC была обнаружена во всех ее секторах, причем наиболее сильная связь наблюдалась между верхне-носовым сектором центрального поля зрения и нижневисочным сектором GCC. Сравнение

средней чувствительности сетчатки и средней толщины GCC было более выраженным, чем для средней толщины перипапиллярной сетчатки ($P < 0.001$). Такое же взаимоотношение наблюдалось для нижней половины поля зрения и верхней половины RNFL. Делается вывод, что средняя и секторальная толщина GCIPL могут предоставлять более ценную информацию для понимания структурно-функциональных отношений макулярной области, чем толщина перипапиллярной сетчатки.

Курышева Н. И. с соавт. провели комплексное исследование глаз с периметрической и препериметрической глаукомой, а также здоровых глаз, используя RTVue-100-ОСТ для анализа перипапиллярной сетчатки и комплекса ганглиозных клеток, ОСТ – ангиографию для исследования регионального кровотока и толщины хориоидеи [26,28,29]. Была выявлена равная диагностическая ценность таких параметров, как средняя толщина слоя нервных волокон перипапиллярной сетчатки (RNFL), средняя толщина комплекса ганглиозных клеток (GCC) и потеря объема локальных и глобальных потерь GCC.

Kim S. et al., используя оптическую когерентную томографию и ОКТ-А ангиографию провели исследование плотности перипапиллярных сосудов в парных глазах с односторонней нормотензивной глаукомой, препериметрической глаукомой и здоровыми глазами [137]. Они пришли к заключению, что глаза с препериметрической глаукомой и здоровые глаза имеют одинаковую плотность микроциркуляторного русла в перипапиллярной области с дефектом слоя нервных волокон, в то время как в глазах с периметрической глаукомой наблюдалось значительное уменьшение плотности сосудов в зоне истончения сетчатки. Это свидетельствует о том, что микрососудистые изменения могут быть вторичными по отношению к дегенерации нервных волокон.

Kim H. et al. [138] провели длительное наблюдение (более 6 лет) за пациентами с препериметрической глаукомой без кровоизлияний в диске и с

наличием кровоизлияний и установили, что в глазах с геморрагиями диска интервал появления дефектов в поле зрения был значительно короче (45,4 месяца), чем при их отсутствии (73,3 месяца) ($P=0,042$) [133].

Inuzuka H. et al. [122] через 3 года наблюдения за 77 пациентами (77 глаз) с препериметрической глаукомой, используя SAP и SDOCT, выявили в 10 глазах (13%) значительное уменьшение толщины перипапиллярной сетчатки и комплекса ганглиозных клеток в нижних секторах, и только в этой группе средняя величина ВГД составила $15,3 \pm 2,0$ мм рт. ст. в отличие от остальных ($13,5 \pm 2,6$), $P=0,042$. Указывается на необходимость тщательного мониторинга пациентов с препериметрической глаукомой.

Sawada et al. [196] наблюдали 130 пациентов (130 глаз) с диагнозом препериметрическая нормотензивная глаукома и в 54,6% из них через 5 лет обнаружили геморрагии по краю диска, повышение ВГД и ухудшение поля зрения [196]. Авторы считают, что не флюктуация, а стойкое повышение среднего ВГД является главной причиной ухудшения поля зрения.

В последние годы появилось много работ, освещающих препериметрическую глаукому с разных сторон и с помощью различных методов исследования: лазерная спекл-флуорография для исследования средней скорости кровотока и индекса капиллярного кровотока [205,206]; исследование толщины хориоидеи и ее корреляцию с RNFL и комплексом ганглиозных клеток (GCC) при глаукоме, препериметрической глаукоме и в здоровых глазах с помощью swept-source OCT.[57]; исследования макулярной и мультифокальной электроретинографии [140]; исследование плотности микрососудов хориоидеи с помощью оптической когерентной ангиотомографии (ОКТ-А) [214]; исследование саккадических горизонтальных движений глаз с помощью инфракрасной окулографии. [166]; EDI-SDOCT – метод, позволяющий провести глубинную визуализацию решетчатой пластинки склеры [118] и др. Хотя эти работы не имеют прямого отношения к

нашей теме, но они указывают на многосторонность исследования нового для офтальмологов понятия «препериметрическая глаукома».

Подводя итоги по данной теме, можно сослаться на мнение Daga F. et al., которые считают, что препериметрическая глаукома, в отличие от периметрической, не влияет на качество жизни пациента, но является сигналом, предупреждающим о ее развитии [83].

Таким образом, современные научно-технические достижения в медицине значительно расширили возможности офтальмологов в раннем выявлении глаукомы благодаря появлению высокоточной, коммерчески доступной и совершенной для исследователей аппаратуры, такой как Гейдельбергская когерентная лазерная ретинотомография и оптическая когерентный ретинотомография. Судя по литературным данным, продолжаются дискуссии о преимуществах того или другого метода и, как правило, с позиций сторонников метода ОКТ. Поэтому целью нашей работы явилось сравнительное и беспристрастное клиническое исследование здоровых лиц и больных с глаукомой на одних и тех глазах, в одно и тоже время, используя последовательно и метод НРТ, и метод ОКТ.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика клинического материала

Всего обследовано 237 глаз у 237 пациентов с различными стадиями глаукомы, с подозрением на глаукому и глазами, не имеющими никаких симптомов глаукомы ни по анамнезу, ни по клиническим данным (в дальнейшем – «нормальные глаза»), обратившихся в Тамбовский филиал МНТК «Микрохирургия глаза» с 2008 по 2019 гг. Среди них было 135 женщин и 102 мужчин, средний возраст пациентов составил $61,7 \pm 9,4$ лет.

Из исследования были исключены пациенты со зрением ниже 0,5 с коррекцией, с перенесенными воспалительными заболеваниями сосудистой оболочки, отслойкой сетчатки, с витреоретинальными вмешательствами и вторичной глаукомой различной этиологии.

В соответствие с поставленными задачами, все пациенты были разделены на 3 группы в зависимости от площади ДЗН и его границ, установленными программой HRT-3: 1-я группа глаз со средней величиной диска (с площадью $1,63 \text{ мм}^2$ - $2,43 \text{ мм}^2$) составила 86 глаз; 2-я группа с большими дисками (площадь $2,44 \text{ мм}^2$ - $3,50 \text{ мм}^2$) включила 72 глаза; и 3-я группа с малыми дисками (с площадью от $0,89 \text{ мм}^2$ до $1,62 \text{ мм}^2$) составила 79 глаз. Каждая из групп включала 3 подгруппы: нормальные глаза, глаза с подозрением на глаукому (препериметрической глаукомой) и глаза с 1-й стадией глаукомы.

Все пациенты проходили детальное обследование по общепринятой схеме, которая включала такие традиционные методы обследования как кераторефрактометрия, визометрия, тонометрия, пахиметрия, биометрия, компьютерная периметрия, биомикроскопия, офтальмоскопия.

Компьютерная периметрия центрального поля зрения проводилась на периметре Humphrey Field Analyzer II (Carl Zeiss Meditec Inc. USA) по программе «30-2 SITA standard», которая включает исследование 76 точек центрального поля зрения, расположенных в пределах 30° от точки фиксации

с шагом в 4°. В соответствии с рекомендациями Европейского глаукомного общества офтальмологов [2019] стадии развития глаукомы оценивались по снижению общей светочувствительности сетчатки (MD), стандартному отклонению паттерна (PSD), тесту полуполей и наличию относительных и абсолютных скотом. Критерием для 1-й стадии глаукомы считали отклонение от нормы общей светочувствительности сетчатки (MD) на -2,0 – -6,0 dB, стандартное отклонению паттерна более 2,5 dB и наличие хотя бы одного из следующих характерных для этой стадии изменений: тест полуполей вне нормы, наличие группы из трех и более точек (но не более 17 точек) со снижением светочувствительности значимым на уровне 5% (относительные скотомы), и хотя бы одна из которых (но не более 10 точек) со снижением светочувствительности, значимым на уровне 1% или менее (абсолютные скотомы). Указанные критерии обязательно подтверждались при повторных исследованиях.

Всем пациентам проводилось измерение истинного ВГД методом традиционной аппланационной тонометрии по Маклакову грузиком 10 грамм с использованием переводных измерительных линеек Нестерова-Егорова (P₀) и пневмотонометрию с помощью аппарата Reichert 7cr, также позволяющего исследовать истинное ВГД, стандартизированного с результатами аппланационной тонометрии по Гольдману (IOPg). Также всем пациентам проводился расчет толерантного истинного ВГД с помощью компьютерной программы, разработанной по методу С.В.Балалина [7], учитывающей индивидуальные показатели возраста, толщины центральной зоны роговицы, длины оси глаза и уровня диастолического артериального давления.

2.2. Технология методов HRT и OCT.

Наряду с вышеперечисленными методами, у всех пациентов проводился анализ параметров диска зрительного нерва и перипапиллярной сетчатки с использованием Гейдельбергской лазерной сканирующей ретинотомографии (HRT 3) и оптической когерентной томографии (RTVu-100 OCT). Последний

аппарат, кроме диска и перипапиллярной сетчатки, позволял анализировать состояние слоя ганглиозных клеток макулярной области сетчатки. Поскольку компьютерные программы, заложенные в оба прибора, несколько отличались по количеству исследуемых показателей, были отобраны только те, которые позволяли сравнивать аналогичные для обоих методов морфометрические параметры диска и сетчатки. Обследование пациентов обоими методами в большинстве случаев проводилось в тот же день, в некоторых – с разницей до 1 месяца.

Гейдельбергскую ретинотомографию проводили на приборе HRT3 производства компании Heidelberg Engineering, (Германия, программное обеспечение 1.5.1.0) с использованием дополнительной компьютерной программы, разработанной сотрудниками Тамбовского филиала МНТК МГ (В.А. Мачехин и др. [33,40]). Ее отличие от основной программы заключалось в том, что проводился анализ параметров ДЗН в 7 группах вместо трех. Группа глаз с малыми дисками (с площадью 0,89-1,62 мм²) была разделена на две: 0,89-1,40 мм² и 1,41-1,62 мм²; группа глаз с площадью диска средней величины (1,63-2,43 мм²) была разделена на 3 группы: (1,63-1,90 мм²; 1,91- 2,10 мм²; 2,11-2,43 мм²). Группа глаз с большими дисками (2,44-3,5 мм²) была разделена на 2 группы: 2,44-2,99 мм² и 3,00-3,50 мм²). Для каждой из семи групп были определены границы нормы и проведен регрессионный анализ параметров диска подобно регрессионному анализу Мурфильда (MRA), имеющемуся в компьютерной программе HRT3. На основе цифрового материала, выданного основной программой, была произведена цветная кодировка патологически измененных параметров, включивших 13 наиболее значимых параметров ДЗН и перипапиллярной сетчатки (8) имеющих полную аналогию с параметрами компьютерной программы ОКТ - это - площадь диска (disc area), площадь экскавации (cup area), площадь нейроретинального пояса (rim area), соотношение площади экскавации и площади диска (cup/disc area ratio), объем экскавации (cup vol.), толщина перипапиллярной сетчатки (RNFL thickness) в среднем, а также в верхнем и нижнем секторах.

Исследование проводилось в течение не более 15–20 минут, включая компьютерную обработку полученных результатов и распечатку главного отчетного протокола. Расширения зрачка не требовалось. Прибор позволял корректировать сферическую рефракцию в пределах ± 10 D и астигматизм ± 5 D. Одним из главных моментов при исследовании являлась правильность проведения контурной линии для последующего расчета площади диска и его параметров. Для этих целей использовались отображенные фотографии диска и 3D-изображения диска, позволявшие четко выявлять границы экскавации в зоне склерального кольца Эльшнига.

Большинство морфометрических параметров ДЗН рассчитывалось относительно стандартной базовой плоскости («reference plane»), после нанесения опытным оператором вручную специальной контурной линии вокруг ДЗН. Местонахождение базисной плоскости определялось очерчивающим границы ДЗН сегментом шириной в 6° (между 350° и 356°) на 50 мкм вглубь от поверхности сетчатки, расположенным в соответствии с особенностями локализации папилломакулярного пучка, нервные волокна которого, как принято считать, дольше всего остаются неповрежденными при глаукоме.

Достоверность исследования определялась величиной показателя «average variability», согласно которому относительное значение 10 и менее считается отличным результатом, от 10 до 20 – очень хорошим, 20–30 – хорошим, 30–40 приемлемым, 40–50 – плохим и далее очень плохим, и неприемлемым для анализа. Далее, в качестве иллюстрации представляем отчетный протокол HRT 3.

Parameters	global	normal range	p-value	temporal	tmp/sup	tmp/inf	nasal	ns/sup	ns/inf
disc area [mm ²]	1.69	1.63 - 2.43	-	0.45	0.20	0.20	0.44	0.21	0.19
cup area [mm ²]	0.71	0.11 - 0.68	0.04	0.30	0.09	0.19	0.06	0.03	0.05
rim area [mm ²]	0.98	1.31 - 1.96	0.004	0.15	0.11	0.01	0.38	0.18	0.14
cup/disc area ratio []	0.42	0.07 - 0.30	0.008	0.67	0.44	0.93	0.13	0.15	0.26
rim/disc area ratio []	0.58	0.70 - 0.93	> 0.5	0.33	0.56	0.07	0.87	0.85	0.74
cup volume [mm ³]	0.07	-0.01 - 0.18	> 0.5	0.04	0.01	0.02	0.00	0.00	0.00
rim volume [mm ³]	0.10	0.30 - 0.61	< 0.001	0.01	0.02	0.00	0.03	0.02	0.01
mean cup depth [mm]	0.11	0.10 - 0.27	> 0.5	0.15	0.19	0.11	0.06	0.08	0.06
maximum cup depth [mm]	0.28	0.32 - 0.76	> 0.5	0.28	0.32	0.23	0.15	0.16	0.16
height variation contour [mm]	0.25	0.31 - 0.49	0.07	0.18	0.05	0.05	0.18	0.02	0.03
cup shape measure []	-0.11	-0.28 - -0.15	0.04	-0.00	0.10	-0.07	-0.13	-0.05	-0.13
mean RNFL thickness [mm]	0.06	0.20 - 0.32	< 0.001	0.05	0.15	-0.05	0.09	0.17	-0.03
RNFL cross sectional area [mm ²]	0.29	0.99 - 1.66	< 0.001	0.06	0.09	-0.03	0.10	0.10	-0.02
linear cup/disc ratio []	0.65	0.27 - 0.55	0.05	-	-	-	-	-	-
maximum contour elevation [mm]	-0.21	-0.21 - -0.04	> 0.5	-	-	-	-	-	-
maximum contour depression [mm]	0.04	0.17 - 0.39	> 0.5	-	-	-	-	-	-
CLM temporal-superior [mm]	0.10	0.14 - 0.27	0.12	-	-	-	-	-	-
CLM temporal-inferior [mm]	-0.10	0.13 - 0.29	< 0.001	-	-	-	-	-	-
average variability (SD) [μm]	14	-	-	-	-	-	-	-	-
reference height [μm]	-30	-	-	-	-	-	-	-	-
FSM discriminant function value []	-2.44	-	-	-	-	-	-	-	-
RB discriminant function value []	-1.52	-	-	-	-	-	-	-	-
modified ISNT rule fulfilled	no	-	-	-	-	-	-	-	-

Рис.1. Отчетный цифровой протокол по программе HRT 3 больного с развитой стадией глаукомы.

На рис.1. представлен стандартный вариант цифрового протокола HRT 3, показывающего наименование всех параметров (1-й столбик), второй столбик показывает глобальное цифровое значение каждого параметра у данного больного, 3-й столбик - минимальные и максимальные границы параметров, а 4-й столбик - различие всех указанных параметров от нормы в цветовом виде (желтым цветом представлены пограничные состояния параметров, зеленым – отсутствие статистического различия от нормы и красным цветом – высокая достоверность различия от нормы. Остальные шесть столбиков показывают только цифровые значения параметров в шести секторах диска, без указания на их состояние (есть патологические изменения или нет).

Parameters	global	normal range	p-value	temporal	tmp/sup	tmp/inf	nasal	nsi/sup	nsi/inf
disc area [mm ²]	1.69	1.63- 2.43	-	0.45	0.20	0.20	0.44	0.21	0.19
cup area [mm ²]	0.71	0.11 - 0.68	0.04	0.30	0.09	0.19	0.06	0.03	0.05
rim area [mm ²]	0.98	1.31 - 1.96	0.004	0.15	0.11	0.01	0.38	0.18	0.14
cup/disc area ratio[]	0.42	0.07- 0.30	0.008	0.67	0.44	0.93	0.13	0.15	0.26
rim/disc area ratio[]	0.58	0.70- 0.93	>0.5	0.33	0.56	0.07	0.87	0.85	0.74
cup volume [mm ³]	0.07	-0.01 - 0.18	>0.5	0.04	0.01	0.02	0.00	0.00	0.00
rim volume [mm ³]	0.10	0.30- 0.61	< 0.001	0.01	0.02	0.00	0.03	0.02	0.01
mean cup depth [mm]	0.11	0.10- 0.27	>0.5	0.15	0.19	0.11	0.06	0.08	0.06
maximum cup depth [mm]	0.28	0.32- 0.76	>0.5	0.28	0.32	0.23	0.15	0.16	0.16
height variation contour [mm]	0.25	0.31 - 0.49	0.07	0.18	0.05	0.05	0.18	0.02	0.03
cup shape measure[]	-0.11	-0.28 - -0.15	0.04	-0.00	0.10	-0.07	-0.13	-0.05	-0.13
mean RNFL thickness [mm]	0.06	0.20- 0.32	< 0.001	0.05	0.15	-0.05	0.09	0.17	-0.03
RNFL cross sectional area [mm ²]	0.29	0.99- 1.66	< 0.001	0.06	0.09	-0.03	0.10	0.10	-0.02
linear cup/disc ratio []	0.65	0.27- 0.55	0.05	-	-	-	-	-	-
maximum contour elevation [mm]	-0.21	-0.21 - -0.04	>0.5	-	-	-	-	-	-
maximum contour depression [mm]	0.04	0.17- 0.39	>0.5	-	-	-	-	-	-
CLM temporal-superior [mm]	0.10	0.14- 0.27	0.12	-	-	-	-	-	-
CLM temporal-inferior [mm]	-0.10	0.13- 0.29	< 0.001	-	-	-	-	-	-
average variability (SO) [mm]	14	-	-	-	-	-	-	-	-
reference height [mm]	-30	-	-	-	-	-	-	-	-
FSM discriminant function value []	-2.44	-	-	-	-	-	-	-	-
RB discriminant function value []	-1.52	-	-	-	-	-	-	-	-
modified ISNT rule fulfilled	no	-	-	-	-	-	-	-	-
cup/rim volume	0.7	-	-	4.0	0.5	20.0	0.0	0.0	0.0

программа работает с 03.03.2010

 подозрение на глаукому
 начальная стадия глаукомы
 II-III стадия глаукомы

15.06.2011 9:32

Рис.2. Отчетный цифровой протокол с помощью модифицированной программы HRT 3 больного с развитой стадией глаукомы.

Рис. 2 представляет глаз того же пациента, но с использованием модифицированной компьютерной программы В.Мачехина [33,40], показывающая выраженные патологические изменения многих параметров не только в целом по диску (столбик 2), но и в 6 секторах диска с различной глубиной поражения. При этом, желтый цвет свидетельствовал о пограничном состоянии параметра ($p < 0,05$), красный цвет – о наличии глаукомных изменений параметра ($p < 0,01$), голубой – о более глубоких изменениях параметра ($p < 0,001$).

Оптическую когерентную ретинотографию выполняли на приборе RTVue 100 SA версия 2.6 (Компания Оптовью Инк. США). RTVue - это система оптической когерентной томографии, предназначенная прежде всего для формирования изображений *in vivo* в реальном масштабе времени, и использования в качестве диагностического инструмента с целью выявления и мониторинга патологических изменений сетчатки глаза. Одновременно, она позволяет провести количественное сравнение результатов измерений

структур глаза пациента с данными нормативной базы, сформированной при обследовании здоровых людей. Эти функции позволяют проводить и анализировать параметры ДЗН, перипапиллярной сетчатки, комплекса ганглиозных клеток макулярной области сетчатки.

В отличие от HRT3, система RTVue, как и все другие модели ОКТ, снабжена функцией автоматического определения границ ДЗН с помощью исчезновения сигналов от мембраны Бруха, т.е. появлению отверстия в мембране Бруха, что является, по мнению специалистов, преимуществом по сравнению с мануальной техникой HRT. Хотя компьютерная программа ОКТ позволяла анализировать значительно большее количество параметров, благодаря более мелкой сегментации параметров сетчатки, имелись и одинаковые (аналогичные) параметры с HRT. Это – площадь диска, площадь экскавации и площадь нейроретинального пояса, отношение площади экскавации к площади диска, объем экскавации, средняя толщина перипапиллярной сетчатки, а также ее толщина в верхнем и нижнем секторах, что и было использовано при сравнительном анализе обоих методов (Рис. 3).

Качество исследования определялось индексом силы сигнала (SSI), основанным на интенсивности отражаемого света: чем больше интенсивность (яркость), тем выше индекс силы сигнала. Нормальный диапазон SSI составляет 31,6 – 83,0 условных единиц.

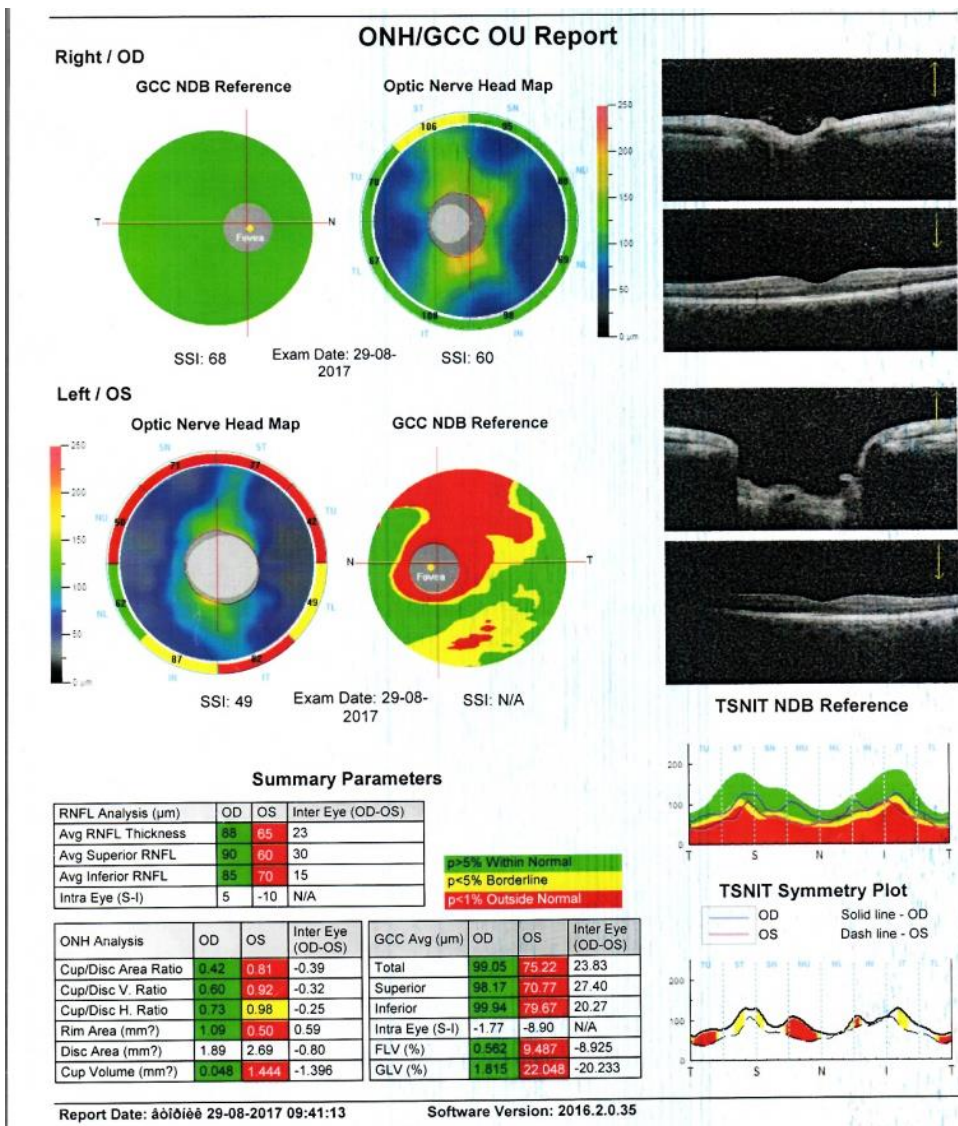


Рис.3. Отчетный протокол RTVue 100 OCT (ONH/GCC OU REPORT).

На графиках и цифровых таблицах больного с далекозашедшей глаукомой четко видно нормальное состояние всех параметров в правом глазу (обозначено зеленым цветом) и выраженные патологические изменения всех параметров (ДЗН, RNFL и GCC), окрашенные красным цветом.

Статистический анализ.

Создание первичной базы данных, их статистическая обработка, построение графиков и диаграмм осуществлялось с помощью пакетов прикладных программ StatSoft© Statistica® 10.0 и редактора электронных таблиц Microsoft® Office Excel 2010 для Microsoft® Windows. Расчет необходимого объема выборки и мощности критериев осуществлялся в пакете Statistica 10.0. Проверка гипотезы о распределении данных по нормальному

распределению проводилась с помощью критерия согласия Манна-Уилка. Исследуемые параметры не подчинялись нормальному распределению и обрабатывались методами непараметрической статистики, используя медиану (Me), квартили (Q_{25} , Q_{75}). Для оценки достоверности различий использовали критерий χ^2 для качественных признаков, критерий Вилкоксона для зависимых и критерия Манна-Уитни для независимых групп. В оценке взаимосвязей использовали коэффициент корреляции Спирмана. Критический уровень статистической значимости при проверке нулевой гипотезы принимали равным $\leq 0,05$.

Сравнительную ценность HRT3 и RTVue-100 OCT в ранней диагностике глаукомы проводили с помощью пакета программ MedCalc. Для оценки ROC-кривой в целом и, соответственно, любых уровней специфичности и чувствительности рассчитывали площадь под ROC-кривой (area under the curve - AUC), которая может изменяться в диапазоне от 0,5 (полное отсутствие информативности диагностического показателя) до 1,0 (максимальная информативность). При этом условно выделяли 5 уровней информативности показателя в зависимости от величины AUC: отличная (0,901-1,0), хорошая (0,801-0,9), удовлетворительная (0,701-0,8), слабая (0,601-0,7), отсутствие информативности (0,5-0,6). Оценку диагностических показателей выполняли путем построения характеристических (receiver operator characteristic – ROC) кривых. Кроме чувствительности, специфичности и AUC, она дает также величину показателя Z-анализ, который основан на базе критерия Фишера и показывает точную величину отличия данного параметра от средней нормы. Одновременно был проведен математический метод подсчета количества (в процентах) всех патологических параметров диска зрительного нерва, перипапиллярной сетчатки и комплекса ганглиозных клеток макулярной области сетчатки в группах с препериметрической глаукомой и с 1-й стадией глаукомы.

Глава 3. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ГРАНИЦ ДИСКА ЗРИТЕЛЬНОГО НЕРВА С ПОМОЩЬЮ НРТ и ОСТ МЕТОДОВ В ГРУППАХ С МАЛЫМИ, СРЕДНИМИ И БОЛЬШИМИ РАЗМЕРАМИ

Величина диска зрительного нерва (вернее его площадь) у сформировавшегося человека является величиной индивидуальной и не изменяется в течение жизни [Durakan, 2004; Мачехин В.А., 2011). Границы диска определяются склеральным кольцом Эльшнига, где обрывается сетчатка и мембрана Бруха, которые являются ориентиром для определения границ диска как для автоматической (ОСТ), так и для мануальной (НРТ) техники анализа.

Традиционно в Тамбовском филиале МНТК МГ с самого начала приобретения аппарата НРТ (2004 г.) исследования на нем проводились сотрудниками с высшим биологическим образованием и опытными операторами, имеющими в настоящее время 12-13-летний опыт работы, но под постоянным контролем врача офтальмолога.

Учитывая, что определение границ ДЗН в данном исследовании проводилось с целью сравнения результатов, полученных на одних и тех же глазах, в одно и то же время, с помощью мануального метода (НРТ) и автоматического метода (ОСТ), в исследуемую группу были включены, в основном, пациенты с нормальными (здоровыми) глазами, пациенты с подозрением на глаукому, с первой и, частично, второй стадиями глаукомы. В целом эта группа включила 237 глаз, разделенных на 3 группы в зависимости от величины ДЗН.

Результаты анализа представлены в табл.3.1 и графиках 3.1 – 3.3. Во всех графиках синий цвет плавной кривой показывает данные НРТ, красный цвет соответствует данным ОСТ.

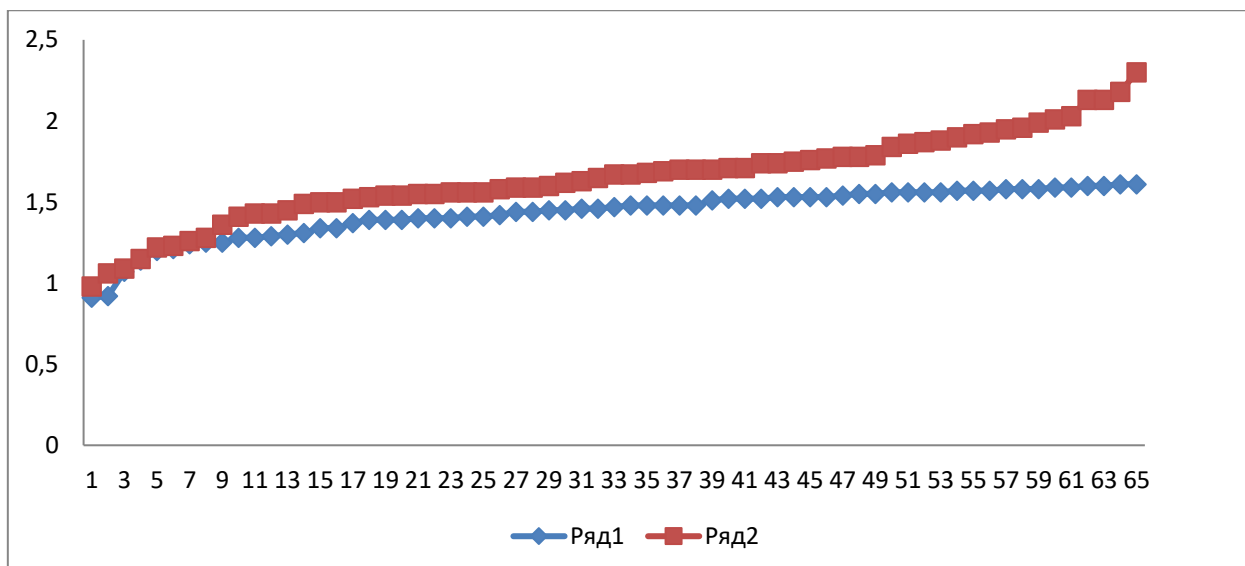


График 3.1. Различия площади диска, измеренной на одних и тех же глазах, по данным НРТ и ОКТ в группе с малыми дисками (в 72,3% менее 0,3мм²)

На графике 3.1 видно, что площадь диска, измеренная ОСТ, немного превышает данные НРТ и с увеличением площади диска это различие возрастает. Сравнительный анализ различия, проведенный на каждом глазу, представлен в табл. 3.1 и показывает, что в 47 глазах (72,2%) оно не превышает 0,3 мм², в 13 глазах (20,1%) находится в диапазоне 0,31 - 0,4 мм² и только в 5 глазах (7,7%) оно составило 0,54-0,84 мм². мм²

Таблица 3.1

Различия площади ДЗН по данным НРТ и ОКТ в группах с малыми, средними и большими дисками (мм²)

Значения/ группы	0,01- 0,1	0,11- 0,2	0,21- 0,3	0,31- 0,4	0,41- 0,5	0,5 и более	итого
Малые диски кол-во процент	7 10,7%	31 47,7%	9 13,8%	9 13,8%	4 6,3 %	5 7,7%	65 100%
Средние диски кол-во процент	50 38,3%	32 24,4%	19 14,5%	16 12,2%	4 3,0%	10 7,6%	131 100%
Большие диски кол-во	19	16	13	11	13	22	94

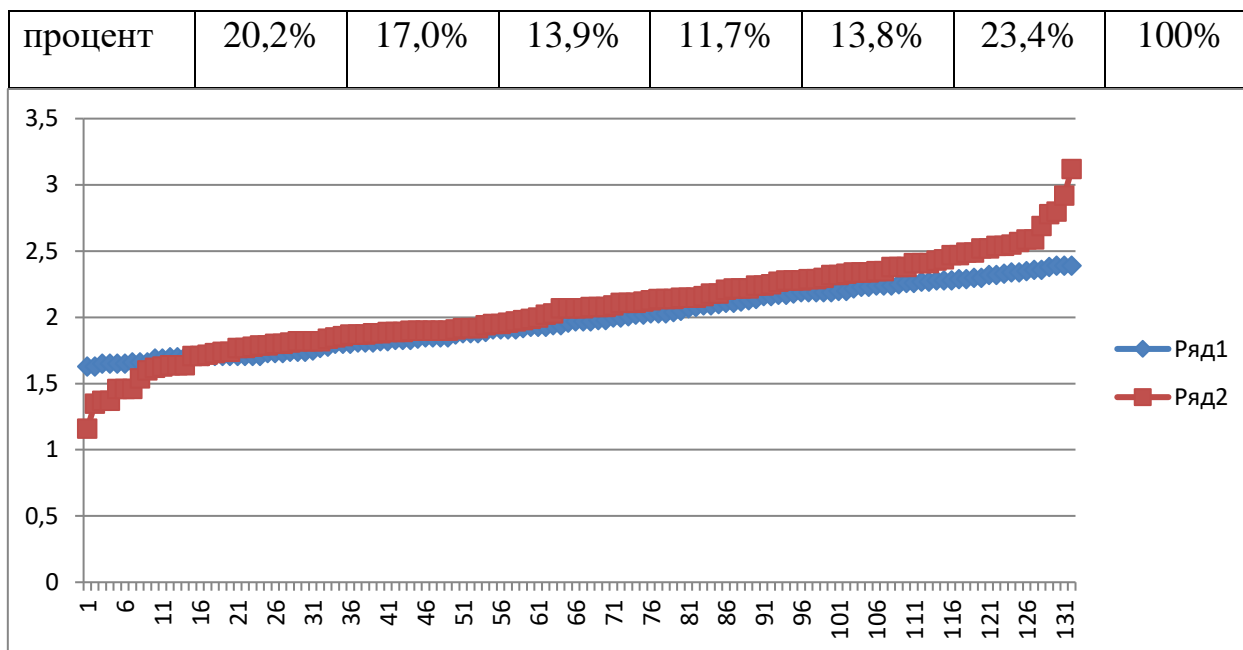


График 3.2. Различия площади диска, измеренной на одних и тех же глазах по данным НРТ и ОКТ в группе со средними дисками (в 77% менее $0,3\text{мм}^2$)

На графике 3.2 представлены площади средних дисков, измеренные ОСТ и НРТ, которые в большинстве случаев не отличались между собой независимо от увеличения площади диска, что подтверждается цифровым материалом (табл.3.1) Сравнительный анализ различия, проведенный на каждом глазу, показал, что в 101 глазу (77%) различие между методами не превышало $0,3\text{ мм}^2$ причем в половине из них (50 глаз) различие составило (0,01-0,1 мм^2). В 20 глазах (15,2%) различие составило 0,31 - 0,5 мм^2 в 10 глазах (7,6%) оно составило 0,53-0,84 мм^2 .

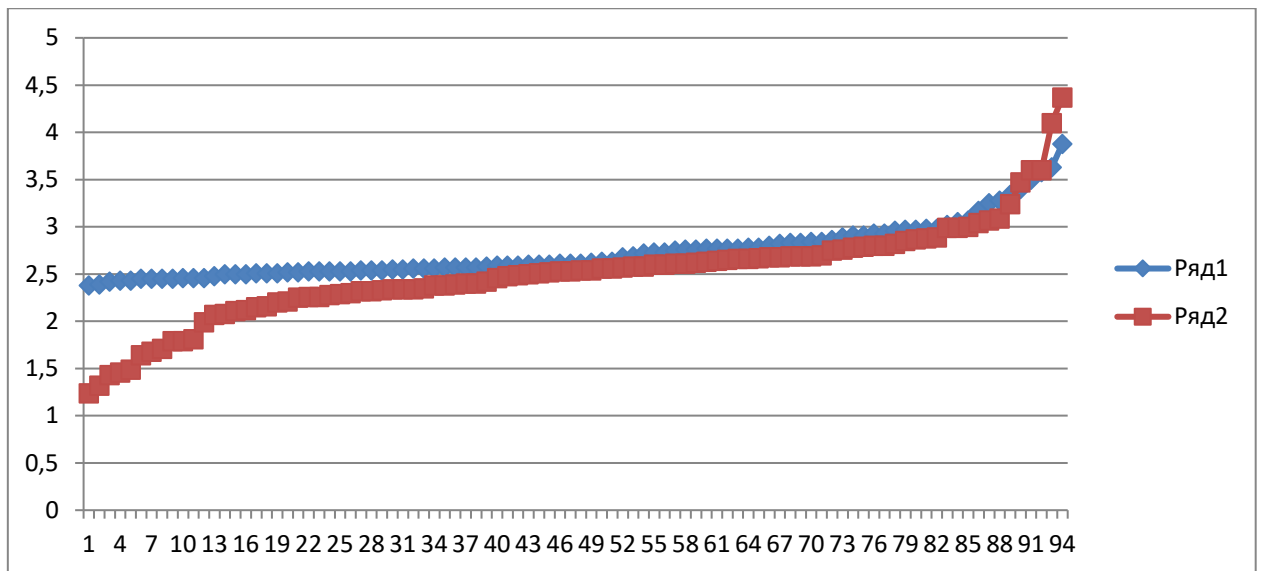


График 3.3. Различия площади диска, измеренной на одних и тех же глазах по данным НРТ и ОКТ в группе с большими дисками (в 51% менее $0,3\text{мм}^2$).

В глазах с большими дисками (график 3.3) картина заметно меняется: уменьшается количество и процент глаз с минимальным различием между данными НРТ и ОКТ (51,1%) по сравнению с результатами предыдущей группы (77%) и в тоже время увеличивается количество и процент глаз с различием более $0,5\text{ мм}^2$ (22 глаза, 23,4%) по сравнению с 7,7 -7,6% в первых двух группах. При этом произошла перемена цвета кривых на графиках, которые показали, что, в отличие от групп с малыми и средними дисками, в группе с большими дисками цифровые значения площади диска по данным НРТ были больше данных ОКТ.

Был проведен более подробный анализ глаз с различием площади диска между НРТ и ОКТ более $0,5\text{ мм}^2$, который представлен в таблицах 3.2-3.4. Правильность первичного определения границ диска по данным НРТ была перепроверена опытным врачом-экспертом с помощью повторного анализа 3D изображения ДЗН. Одновременно проводился анализ перипапиллярной области сетчатки с помощью отображенной фотографии диска зрительного нерва, имеющегося в компьютерной программе НРТ. Условно эти изменения классифицировались так: нет изменений, небольшие и выраженные.

Таблица 3.2

Выраженное различие площади диска по данным НРТ и ОКТ в группе с малыми дисками (мм²)

наименования	НРТ	ОКТ	различие	Перипапиллярная атрофия сетчатки
Пациент 1	1,24	1,87	-0,63	нет
Пациент 2	1,34	2,18	-0,84	небольшие
Пациент 3	1,55	2,13	-0,58	небольшие
Пациент 4	1,56	2,30	-0,74	небольшие
Пациент 5	1,57	2,13	-0,56	небольшие

Правильность очерченных границ диска с помощью НРТ была подтверждена при повторном анализе. При этом во всех глазах площадь диска была больше по данным ОКТ. В 4-х глазах наблюдалась перипапиллярная атрофия сетчатки преимущественно в височной половине.

Таблица 3.3

Выраженное различие площади диска по данным НРТ и ОКТ в группе со средними дисками (мм²)

наименования	НРТ	ОКТ	различие	Перипапиллярная атрофия сетчатки
Пациент 1	1,78	2,41	-0,63	нет
Пациент 2	1,88	2,49	-0,61	нет
Пациент 3	1,93	2,55	-0,62	нет
Пациент 4	2,01	2,69	-0,68	нет
Пациент 5	2,24	2,80	-0,56	небольшие
Пациент 6	2,28	3,12	-0,84	небольшие
Пациент 7	2,39	2,92	-0,53	нет
Пациент 8	1,83	1,16	0,67	небольшие
Пациент 9	2,16	1,35	0,81	нет
Пациент 10	2,19	1,46	0,73	нет

Как и в предыдущей группе, правильность очерчивания границ диска и, следовательно, площади диска была подтверждена при повторном анализе. Следует отметить, что диапазон различий площади диска между данными HRT и ОКТ был такой же, как и в группе с малыми дисками (0,61- 0,84 мм²). Однако в группе глаз с малыми дисками во всех глазах площадь диска по данным HRT была меньше, а в группе средних по величине дисков (табл.3.3) в 3-х глазах (пациенты 8-10) данные HRT показали большую величину диска по сравнению с ОКТ. Что касается состояния перипапиллярной сетчатки, то оно мало отличалось от состояния сетчатки, характерной для малых дисков.

Как уже было указано выше, в группе глаз с большими дисками было выявлено наибольшее различие между данными HRT и ОКТ как по количеству глаз, так и в процентном отношении (табл.3.1). Более детальный анализ этих глаз, проведенный повторно с участием операторов и опытного эксперта представлен в таблице 3.4. В 14 глазах из 22 различие между обоими методами составило от 0,9 до 1,46 мм², в остальных 8 глазах различие соответствовало другим группам. Выраженные изменения перипапиллярной сетчатки, которые характеризовались большими по площади зонами атрофии, ширина которых превышала порой 1,5-2,0 мм в височной и в меньшей степени в носовой половине диска, наблюдались в 8 глазах. Небольшие атрофические изменения сетчатки, которые наблюдались преимущественно в височной половине и имели ширину не более 1,0-1,5 мм, были выявлены в 10 глазах. Однако какой-либо видимой связи между разницей в площади диска и степенью выраженности перипапиллярной атрофии сетчатки не было обнаружено, о чем свидетельствует, например, сравнение глаз пациентов 1 и 2, 8 и 10, 20 и 22 и других. В большинстве глаз (18) площадь диска была значительно больше по данным HRT по сравнению с ОКТ, но в 3-х глазах (20-22) площадь диска, измеренная с помощью HRT, была меньше по сравнению с ОКТ.

Таблица 3.4

Выраженное различие площади диска по данным НРТ и ОКТ в группе с
большими дисками (мм²)

наименования	НРТ	различие	ОКТ	Перипапиллярная атрофия сетчатки
Пациент 1	2,44	0,8	1,64	выраженная
Пациент 2	2,45	1,13	1,32	нет
Пациент 3	2,45	0,64	1,81	небольшая
Пациент 4	2,53	0,85	1,68	выраженная
Пациент 5	2,55	1,12	1,43	небольшая
Пациент 6	2,57	1,46	1,11	выраженная
Пациент 7	2,63	1,14	1,49	нет
Пациент 8	2,69	1,42	1,24	небольшая
Пациент 9	2,73	0,94	1,79	небольшая
Пациент 10	2,75	0,68	2,07	выраженная
Пациент 11	2,76	1,05	1,71	небольшая
Пациент 12	2,77	0,98	1,79	небольшая
Пациент 13	3,07	0,82	2,25	небольшая
Пациент 14	3,28	0,96	2,32	выраженная
Пациент 15	3,34	0,64	2,7	небольшая
Пациент 16	3,5	1,01	2,49	небольшая
Пациент 17	3,58	0,93	2,65	выраженная
Пациент 18	3,63	1,23	2,4	выраженная
Пациент 19	3,88	0,81	3,07	выраженная
Пациент 20	2,52	-0,72	3,24	нет
Пациент 21	2,56	-0,91	3,47	небольшая
Пациент 22	2,91	-1,46	4,37	нет

Завершая данную главу следует отметить, что результаты мануальной (НРТ) и автоматической (ОКТ) техники определения границ диска

зрительного нерва вполне сопоставимы в группах глаз с малыми и средними по величине дисками, а различие между ними в $0,3 \text{ мм}^2$ можно считать несущественным, поскольку диапазон исследуемых глаз по площади с малыми и средними дисками составляет $0,7-0,8 \text{ мм}^2$, а в группе глаз с большими дисками – $1,06 \text{ мм}^2$. Различие между методами в $0,6 \text{ мм}^2$ и более наблюдались значительно чаще в глазах с большими дисками. Трудности при очерчивании границ диска возникали и при проведении повторной коллективной экспертизы, которая подтвердила во всех случаях правильность границ, установленных мануальной техникой НРТ. Проблема эта не нова и представлена в ряде опубликованных работ [121, 143, 200].

ГЛАВА 4. АНАЛИЗ ПАРАМЕТРОВ ДИСКА ЗРИТЕЛЬНОГО НЕРВА, ПЕРИПАПИЛЛЯРНОЙ СЕТЧАТКИ И КОМПЛЕКСА ГАНГЛИОЗНЫХ КЛЕТОК МАКУЛЯРНОЙ ОБЛАСТИ В ГЛАЗАХ С ПЛОЩАДЬЮ ДИСКА СРЕДНЕЙ ВЕЛИЧИНЫ

Поскольку чаще всего в популяции населения РФ встречаются люди со средними размерами площади ДЗН [35], мы начали анализ именно с этой группы.

4.1. Морфометрический анализ параметров ДЗН, перипапиллярной сетчатки и комплекса ганглиозных клеток макулярной области в норме и в глазах с 1-й стадией глаукомы

Всего в группе со средней величиной ДЗН обследовано 86 глаз, разделенные на 3 подгруппы: нормальные глаза (23), глаза с подозрением на глаукому (32) и с 1-й стадией глаукомы (31). В подгруппу с подозрением на глаукому были включены только те глаза, в которых по данным НРТ и ОСТ наблюдались патологические изменения параметров ДЗН на фоне нормального состояния центрального поля зрения и умеренные колебания ВГД, которые в зарубежной литературе получили название «препериметрическая глаукома». Поскольку этот термин будет часто встречаться при дальнейшем изложении материала, мы дали ему название ПГ/ППГ (подозрение на глаукому/препериметрическая глаукома),

означающего наличие структурных изменений ДЗН в составе группы глаз с подозрением на глаукому.

Стадии глаукомы устанавливались по результатам исследования центрального поля зрения соответственно существующей международной классификации глаукомы [219]. Пациенты с нормальными глазами не имели никаких признаков глаукомы, включая результаты НРТ и ОСТ. Всем пациентам с глаукомой ранее проводилась медикаментозная гипотензивная терапия.

Таблица 4.1.1

Клиническая характеристика пациентов со средней величиной диска у пациентов со здоровыми глазами, с ПГ/ППГ и начальной глаукомой.

параметры	норма	p-level между нормой и ПГ/ППГ	ПГ/ППГ	p-level между ПГ/ППГ и 1-й стадией) глауком	1-я стадия глаукомы
Vis _{с корр.}	0,9 (0,8; 1,0)	>0,05	0,9 (0,8; 0,9)	>0,05	0,8 (0,7; 0,9)
рефракция	1,0 (0,0; 1,8)	>0,05	0,0 (-2,0; 1,5)	>0,05	0,00 (-1,00; 1,50)
Истинное ВГД по Маклакову (Po)	16,5 (14,6; 18,4)	>0,05	17,9 (14,6; 19,3)	>0,05	17,9 14,2; 20,2)
Истинное ВГД по Гольдману (IOPg)	22,2 (18,9; 26,3)	>0,05	20,3 (17,5; 24,2)	>0,05	21,8 (18,3; 24,5)
MD	-1,38 (-1,50; -1,20)	>0,05	-1,42 (-1,72; -1,22)	0,000	-3,50 (-4,33; -2,55)
PSD	1,09 (0,66; 1,30)	>0,05	1,14 (0,77; 1,90)	0,000	2,82 (2,31; 3,89)
биометрия	23,3 (22,7; 23,7)	>0,05	23,5 (22,9; 24,4)	>0,05	23,5 (22,5; 23,8)
пахиметрия	543,5 (530,0; 567,5)	>0,05	564,0 (539,0; 585,0)	>0,05	548,0 (533; 572,0)
Толерантное ВГД (Ptl)	16,4 (16,1; 16,8)	>0,05	16,6 (16,3; 16,8)	>0,05	16,5 (15,4; 16,7)
average var.	23,0	>0,05	25,0	>0,05	27,0

(показатель достоверности исследования HRT)	(19,0; 29,0)		(17,0; 32,0)		(21,0; 32,0)
---	--------------	--	--------------	--	--------------

В таблице 4.1.1 представлена клиническая характеристика глаз со средней по величине площадью диска, которая по данным программы HRT составляет 1,63–2,43 мм². Прежде всего, наблюдается явное различие показателей центрального поля зрения (MD и PSD) между всеми группами с глаукомой, начиная с первой стадии, однако различие между группами с нормальными глазами и глазами с ПГ/ППГ отсутствует. Остальные клинические показатели были практически одинаковыми во всех трех сравниваемых группах.

Все последующие таблицы были построены по единому принципу, как бы отражающими последовательную цепь событий, которые наблюдаются по мере развития глаукомы. Анализ параметров ДЗН и перипапиллярной сетчатки был проведен на одних и тех же глазах с помощью методов HRT и ОКТ (табл. 4.1.2. - 4.1.4). Исследовались параметры, аналогичные для обоих методов, а именно: disc area, cup area, rim area, cup/disc area, cup vol., RNFL ср., RNFL superior, RNFL inferior. 5 первых параметров анализировали площадь ДЗН и его внутреннюю структуру, последние три – толщину перипапиллярной области сетчатки. Поскольку цифровые значения параметров по данным HRT и ОКТ не совпадают, их анализ проводился отдельно.

В табл.4.1.2 представлены результаты HRT- исследования. Площадь диска мало отличалась в группах глаз с различной стадией глаукомы (1,93–1,94- 1,85 мм²), в то время как остальные параметры диска и перипапиллярной сетчатки с высокой степенью статистической достоверности показали различие между подгруппами с нормальными глазами и с ПГ/ППГ (за исключением параметра RNFL superior). Статистического различия всех параметров в глазах с ПГ/ППГ и 1-й стадией глаукомы не было выявлено.

Таблица 4.1.2

Морфометрические параметры средних по величине дисков зрительного нерва у пациентов с нормальными глазами, с ПГ/ППГ и 1-й стадией глаукомы по данным НРТ

параметры	норма	p-level между нормой и ПГ/ППГ	ПГ/ППГ	p-level между ПГ/ППГ и 1-й стадией	1-я стадия глаукомы
Disc area (мм ²)	1,98 (1,83; 2,17)	>0,05	1,91 (1,80; 2,24)	>0,05	1,84 (1,74; 2,17)
Cup area (мм ²)	0,44 (0,33; 0,62)	0,001	0,69 (0,49; 0,86)	>0,05	0,70 (0,57; 0,82)
Rim area (мм ²)	1,54 (1,36; 1,75)	0,000	1,22 (1,10; 1,44)	>0,05	1,14 (0,99; 1,30)
Cup/disc area	0,24 (0,13; 0,30)	0,000	0,35 (0,28; 0,43)	>0,05	0,36 (0,29; 0,44)
Cup vol. (мм ³)	0,08 (0,04; 0,11)	0,002	0,14 (0,06; 0,26)	>0,05	0,13 (0,10; 0,21)
RNFL ср (μ)	250 (250; 260)	0,000	230 (200; 250)	>0,05	190 (130 ; 230)
RNFL superior (μ)	270 (250; 300)	>0,05	260 (240 ; 280)	>0,05	200 (140 ; 300)
RNFL Inferior (μ)	280 (260 ; 300,	0,000	240 (140 ; 250)	>0,05	190 (150 ; 250)

Обращает на себя внимание, что цифровое выражение таких параметров как cup area, cup/disc area, cup vol. в подгруппе глаз с ПГ/ППГ имеют медленную тенденцию к увеличению. Такая же тенденция медленного прогрессирования (уменьшение величины параметра) характерна для rim area и толщины параметров RNFL при переходе от ПГ/ППГ в 1-ю стадию глаукомы.

Результаты подобного исследования с помощью ОКТ представлены в табл. 4.1.3. Они полностью повторяют ту картину, которую мы видели и описали в предыдущей таблице, то есть высокую статистическую достоверность различия между нормальными глазами и глазами с ПГ/ППГ (за

исключением параметра cup vol.). Однако между группами глаз с ПГ/ППГ и 1-й стадией глаукомы не наблюдалось статистически достоверного различия параметров диска, в то время как параметры RNFL показали выраженную степень различия. Это объясняется тем, что программа ОКТ измеряет только внутреннюю часть сетчатки (слой нервных волокон, слой ганглиозных клеток и внутренний плексиформный слой), в то время как программа HRT измеряет всю толщину сетчатки, которая в 2,5–3 раза толще. Следует отметить, что площадь диска зрительного нерва по данным ОКТ была очень близка данным HRT, составив 2,07 – 2,08 мм².

Таблица 4.1.3.

Морфометрические параметры средних дисков зрительного нерва у пациентов с нормальными глазами, с ПГ/ППГ и 1-й стадией глаукомы по данным ОКТ

параметры	норма	p-level (между нормой и ПГ/ППГ	ПГ/ППГ	p-level между ПГ/ППГ и 1-стад. глауком ы	1-я стадия глаукомы
Disc area (мм ²)	2,11 (1,92; 2,29)	>0,05	2,08 (1,87; 2,32)	>0,05	2,04 (1,87; 2,34)
Cup area (мм ²)	0,74 (0,48; 0,94)	0,008	0,98 (0,75; 1,23)	>0,05	1,05 (0,81; 1,27)
Rim area (мм ²)	1,37 (1,15; 1,56)	0,002	1,10 (0,87; 1,35)	>0,05	0,99 (0,80; 1,19)
Cup/disc area	0,36 (0,24; 0,43)	0,002	0,42 (0,38; 0,58)	>0,05	0,51 (0,44; 0,62)
Cup vol.(мм ³)	0,14 (0,05; 0,21)	>0,05	0,19 (0,09; 0,30)	>0,05	0,21 (0,12; 0,30)
RNFL cp (μ)	98,0 (93,0; 105,0)	0,000	89,0 (77,0; 95,0)	0,006	74,0 (69,0; 84,0)
RNFL superior (μ)	99,0 (95,0; 108,0)	0,000	90,0 (78,0; 98,0)	0,016	75,0 (71,0; 87,0)
RNFL Inferior (μ)	100,0 (91,0; 104,0)	0,000	83,0 (76,0; 92,0)	0,004	75,0 (70,0; 82,0)

На глазах тех же пациентов был проведен анализ комплекса ганглиозных клеток макулярной области сетчатки с помощью оптической когерентной томографии (табл. 3.1.4). Были исследованы следующие параметры: GCC_{total} (толщина комплекса ганглиозных клеток в целом по макуле); $GCC_{superior}$ (толщина комплекса ганглиозных клеток в верхней ее половине); $GCC_{inferior}$ (толщина комплекса ганглиозных клеток в нижней половине); FLV% (объем фокальных потерь комплекса ганглиозных клеток в %); GIV% (объем глобальных потерь комплекса ганглиозных клеток в %).

Таблица 4.1.4

Комплекс ганглиозных клеток макулярной области сетчатки у пациентов с нормальными глазами, с ПГ/ППГ и начальной стадией глаукомы по данным ОКТ в группе дисков средней величины.

параметры	норма	p-level (между нормой и ПГ/ППГ)	ПГ/ППГ	p-level (между ПГ/ППГ и 1-й стадией)	1-я стадия глаукомы
GCC total (μ)	96,0 (92,0; 100,0)	0,003	85,0 (78,6; 96,6)	>0,05	82,1 (75,5; 89,0)
GCC super (μ)	96,0 (92,0; 100,0)	0,007	85,6 (78,7; 97,2)	>0,05	84,5 (76,5; 88,4)
GCC inferior(μ)	94,0 (92,0; 105,0)	0,001	83,0 (78,8; 95,8)	>0,05	81,1 (74,8; 89,5)
GCC FLV %	0,5 (0,3; 1,1)	0,002	2,8 (0,6; 5,9)	>0,05	3,3 (1,1; 6,2)
Glv %	2,3 (0,6; 4,0)	0,000	10,6 (3,4; 17,3)	>0,05	12,5 (6,8; 21,3)

Было выявлено статистически достоверное различие всех параметров между нормальными глазами и глазами с ПГ/ППГ и отсутствие такого различия между глазами с ПГ/ППГ и 1-й стадии глаукомы. Таким образом, тест 2-х независимых переменных параметров ДЗН и RNFL по данным НРТ и ОКТ, включая комплекс ганглиозных клеток, показал в группе глаз с площадью диска средней величины идентичные результаты. Они четко

показали отличие исследованных параметров в нормальных глазах и в глазах с ПГ/ППГ.

4.2. Анализ информативности морфометрических параметров диска зрительного нерва и прилежащей сетчатки на основе ROC-анализа и математического метода расчета процентного количества выявленных патологических параметров

Поскольку компьютерные программы ОКТ и HRT в отчетных протоколах имели возможность дать цветную кодировку патологических параметров ДЗН и сетчатки, стало возможным определить количество и процент патологических параметров, выявляемых на ранних стадиях глаукомы и перепериметрической глаукомы, и определить информативность морфометрических параметров.

Подсчитав общее количество патологически измененных параметров, включая параметры с пограничными изменениями ($p \leq 0,05$) и явными патологическими изменениями ($p \leq 0,01$), выделенные курсивом, было определено количество выявленных патологических параметров в процентах, представленные в таблице 4.2.1. Анализировались отдельно три группы параметров: 1) четыре параметра ДЗН, представляющие внутреннюю морфометрическую структуру диска зрительного нерва (cup area, rim area, cup/disc area ratio, cup vol.); 2) параметры толщины перипапиллярной сетчатки (RNFL cp., RNFLsuperior, RNFL inferior); 3) пять параметров комплекса ганглиозных клеток макулярной области сетчатки. При этом проводилось сравнение результатов анализа одних и тех же глаз по данным HRT и ОКТ на стадии ПГ/ППГ и 1-й стадии глаукомы. В каждом столбце слева показан процент суммарного количества патологически измененных параметров, в правом (в скобках) только с явными патологическими изменениями. Четко видно, что на стадии ПГ/ППГ количество патологических параметров ДЗН, выявленных по данным HRT, заметно превышает данные ОКТ, как по общему количеству патологически измененных параметров, так и с явно

патологическими их изменениями ($p \leq 0,01$). И такое же соотношение данных HRT и ОКТ наблюдается в последующих стадиях глаукомы.

Таблица 4.2.1.

Количество патологически измененных параметров диска зрительного нерва и сетчатки (в процентах) по данным HRT и ОКТ в группах глаз со средней величиной ДЗН с ПГ/ППГ и 1-й стадией глаукомы.

Параметры/ количество	ПГ/ППГ HRT N=32	ПГ/ППГ ОСТ N=32	Глаукома 1-й стадии HRT N=31	Глаукома 1-й стадии ОСТ N=31
Cup area	56 (31)	25 (9)	58 (44)	20 (5)
Rim area	45 (31)	25 (9)	48 (39)	30 (5)
Cup/disc area	53 (28)	24 (7)	55 (45)	40 (13)
Cup vol	37 (22)	17 (7)	39 (26)	15 (8)
RNFLcp.	12 (5)	45 (29)	38 (20)	73 (60)
RNFLsup.	7 (7)	38 (21)	22 (8)	75 (55)
RNFLinf.	26 (17)	43 (29)	30 (28)	68 (60)
GCC total	-	52 (26)	-	55 (38)
GCC sup.	-	50 (21)	-	53 (45)
GCC inf.	-	52 (29)	-	68 (53)
FLV %	-	40 (33)	-	63 (45)
GLV %	-	60 (29)	-	70 (50)

Примечание: в скобках (курсивом) показано количество явных патологически измененных параметров ($p \leq 0,01$).

Иная картина наблюдалась для всех параметров перипапиллярной сетчатки (RNFL). Процент их патологических изменений по данным ОКТ значительно превосходил результаты HRT во всех стадиях глаукомы. Что касается комплекса ганглиозных клеток макулярной области сетчатки (GCC), то эти параметры полностью соответствуют параметрам RNFL. Это относится и к лучшим параметрам ДЗН, RNFL и GCC, суммарное количество патологических изменений которых на стадии ПГ/ППГ составили

соответственно для sup area 56%, RNFL_{ср.} - 45% и для GLV % - 60%; и на 1-й стадии глаукомы показали соответственно 58%, 75% и 70%.

Таблица 4.2.2.

Результаты ROC-анализа диагностической информативности параметров ДЗН и перипапиллярной сетчатки в глазах со средней величиной ДЗН в 1-й стадии глаукомы

Параметры	Чувствительность		Специфичность		AUC		Z-анализ	
	HRT	ОКТ	HRT	ОКТ	HRT	ОКТ	HRT	ОКТ
Cup area	86,1	83,3	75,9	89,9	0,851	0,889	7,19	9,3
Rim area	66,6	75,0	86,6	83,3	0,825	0,825	6,58	7,59
Cup/disc	86,1	63,9	76,8	100	0,863	0,877	8,06	8,91
Cup vol	72,2	61,0	70,0	70,0	0,775	0,842	4,84	3,88
Среднее значение	77,8	70,8	77,3	85,8	0,820	0,858	6,67	7,42
RNFLav	100	78,0	83,1	100	0,960	0,966	28,22	32,49
RNFL sup	100	92,7	81,0	83,3	0,959	0,955	26,26	25,42
RNFL inf	90,6	87,8	87,7	88,2	0,957	0,936	27,0	23,48
Среднее значение	96,8	81,6	83,9	90,5	0,959	0,952	27,16	27,13

Для сравнительной оценки диагностической информативности результатов HRT и OCT был осуществлен анализ операционных кривых (ROC-анализ), результаты которого представлены в таблицах 4.2.2 - 4.2.3.

Анализ результатов различных характеристик диска зрительного нерва и перипапиллярной сетчатки в диагностике начальной глаукомы (таблица 4.2.2.) показал, что большинство из выбранных нами параметров обладают высокой диагностической информативностью. Средняя чувствительность параметров диска зрительного нерва и по данным HRT, и по данным OCT была почти одинаковой и составила 77,8% и 70,8%, а специфичность 77,3% (HRT) и 85,8% (OCT). Почти одинаковыми были значения AUC и Z-анализ по данным HRT и OCT с очень небольшими по величине значениями всех параметров по данным OCT. Более высокие значения показали все параметры перипапиллярной сетчатки (RNFL) и не только OCT, но и HRT. Более высокую чувствительность показали параметры RNFL по данным HRT (96,8%) по

сравнению с ОКТ (81,6%), а специфичность – параметры RNFL по данным ОКТ (90,5%) по сравнению с данными НРТ (83,9%). Единственным исключением оказался параметр cup vol., который показал заметно меньшие значения чувствительности и специфичности (70%) по данным обоих методов и Z-анализа (4,84 по данным НРТ и 3,88 по данным ОКТ), в то время как средняя величина этого показателя составила 6,67 и 7,42 соответственно.

Примечание: Z-анализ показывает степень статистического отличия данного параметра от нормы, который не должен быть менее 2,0 [28].

Таблица 4.2.3.

Результаты ROC-анализа диагностической информативности параметров ДЗН и перипапиллярной сетчатки в глазах со средней площадью ДЗН на стадии ПГ/ППГ

Параметры	Чувствительность		Специфичность		AUC		Z-анализ	
	НРТ	ОКТ	НРТ	ОКТ	НРТ	ОКТ	НРТ	ОКТ
Cup area	81,8	67,4	70,0	86,7	0,802	0,848	5,89	7,86
Rim area	72,2	74,0	87,1	58,1	0,854	0,793	8,39	5,53
Cup/disc	67,4	76,2	96,8	70,0	0,861	0,830	8,50	6,31
Cup vol	65,2	50,0	83,9	86,7	0,802	0,731	5,91	3,89
Среднее значение	71,7	66,9	84,5	75,4	0,830	0,800	7,17	5,89
RNFLav	51,2	69,1	80,0	87,1	0,669	0,814	2,65	6,42
RNFL sup	65,1	65,1	58,6	93,6	0,585	0,802	1,25	6,05
RNFL inf	52,3	81,4	87,1	65,5	0,696	0,802	3,20	6,03
Среднее значение	56,2	71,9	75,2	82,0	0,650	0,806	2,37	6,16

Результаты оценки информативности показателей диска зрительного нерва и перипапиллярной сетчатки на стадии ПГ/ППГ представлены в таблице 4.2.3. В группе глаз с подозрением на глаукому (ПГ/ППГ) наблюдалось незначительное отличие параметров ДЗН от показателей ROC-анализа по сравнению с 1-й стадией глаукомы. Это касалось чувствительности, специфичности, AUC и Z-анализа по данным обоих методов (НРТ и ОКТ),

цифровые значения которых были немного меньше по сравнению с 1-й стадией глаукомы. Однако наблюдалось значительное снижение чувствительности параметров перипапиллярной сетчатки по данным HRT (56,2%), в меньшей степени это коснулось специфичности (71,9%) и параметров RNFL по данным ОКТ. Однако средняя величина Z-анализа по данным HRT показала значительное его уменьшение (2,37), в то время как средняя его величина по данным ОСТ была значительно больше и составила 6,16.

Таблица 4.2.4.

Результаты ROC-анализа диагностической информативности параметров комплекса ганглиозных клеток (GCC) в глазах с ПГ/ППГ и 1-й стадией глаукомы

Параметры	Чувствительность		Специфичность		AUC		Z-анализ	
	ппг\пг	глаукома	ппг\пг	глаукома	ппг\пг	глаукома	ппг\пг	глаукома
GCC total	65,1	100	93,5	73,8	0,769	0,943	4,76	21,0
GCC super	69,7	98,0	83,8	91,1	0,757	0,989	4,43	71,3
GCC infer	61,9	98,3	96,7	91,4	0,765	0,983	4,60	44,1
GCC FLv%	64,3	100	74,2	91,8	0,692	0,993	3,05	105,9
GCC GLv%	67,4	92,0	93,5	88,2	0,814	0,965	6,13	29,8
Среднее значение	65,7	97,7	88,3	87,3	0,759	0,975	4,59	54,4

Результаты анализа диагностической информативности параметров ганглиозных клеток на стадии ППГ/ПГ и 1-й стадии глаукомы представлены в таблице 4.2.4. В целом можно сказать, что характеристики ганглиозных клеток макулярной области сетчатки обладают достаточно высокой диагностической информативностью всех параметров в 1-й стадии глаукомы (средняя чувствительность – 97,7% и специфичность - 88,3%). На стадии

ППГ\ПГ была значительно снижена чувствительность всех параметров, которая составила в среднем 65,7%, а специфичность оставалась достаточно высокой и составляла 88,3% и 87,3%. Заметное уменьшение величины параметров слоя ганглиозных клеток макулярной области на стадии ППГ/ПГ показали AUC и особенно Z-анализ, который выделил большое преимущество параметра GCC FLV% (процент фокальных потерь объема ганглиозных клеток макулы).

4.3. Анализ корреляций периметрических и морфометрических параметров

Для исследования связи между структурными (HRT и ОКТ) и функциональными изменениями глаза (MD) мы использовали корреляционный анализа Спирмена – метод, позволяющий не только выявить наличие корреляции, но и силу этой связи, которая оценивается величиной коэффициента от 0 до 1,0. При его использовании возможны варианты развития событий: наличие корреляции (положительная либо отрицательная); отсутствие корреляции (нулевая), коэффициент корреляции от $\pm 0,7$ до ± 1 – сильная связь; от $\pm 0,3$ до $\pm 0,699$ – средняя; от 0 до $\pm 0,299$ – слабая).

Таблица 4.3.1.

Корреляция аналогичных параметров диска зрительного нерва и перипапиллярной сетчатки по данным HRT, ОКТ и MD в группе глаз со средней площадью диска.

HRT	Valid	Spearman	p-level	ОКТ	Valid	Spearman	p-level
Cup area	108	-0,566	<0,05	Cup area	107	-0,599	<0,05
Rim area		0,492	<0,05	Rim area		0,608	<0,05
Cup/disc		-0,573	<0,05	Cup/disc		-0,637	<0,05
Cup vol		-0,509	<0,05	Cup vol		-0,513	<0,05
RNFLav		0,554	<0,05	RNFLav		0,721	<0,05
RNFLsup		0,459	<0,05	RNFLsup		0,646	<0,05
RNFLinf		0,546	<0,05	RNFLinf		0,732	<0,05

Наши исследования показали (табл.4.3.1), что существуют тесные взаимосвязи результатов компьютерной периметрии центрального поля зрения (MD) с характеристиками структурных изменений диска зрительного нерва и перипапиллярной сетчатки у пациентов с глаукомой, что подтверждает высокую диагностическую ценность морфометрических параметров. Умеренная корреляция с высокой степенью статистической достоверности наблюдалась по данным HRT и ОКТ для параметров ДЗН, но параметры перипапиллярной сетчатки по данным ОКТ показали более сильную связь по сравнению с данными HRT, хотя и для них сохранялась высокая степень статистической достоверности. Что касается параметров комплекса ганглиозных клеток макулярной области сетчатки, то они показали такую же сильную корреляцию с MD, что и параметры перипапиллярной сетчатки (табл.4.2.6).

Таблица 4.3.2.

Корреляция комплекса ганглиозных клеток макулярной области сетчатки и MD в группах нормы и при глаукоме в глазах со средней площадью ДЗН

ОКТ	Valid	Spearman	p-level
GCC tot	108	0,710	<0,05
GCC sup	108	0,724	<0,05
GCC inf	108	0,705	<0,05
GCC FLV%	108	-0,657	<0,05
GCC GLV%	108	-0,774	<0,05

Таким образом, результаты морфометрического анализа параметров ДЗН, перипапиллярной сетчатки и комплекса ганглиозных клеток макулярной области сетчатки в группе глаз со средней площадью диска показали высокое, статистическое достоверное различие всех параметров между нормальными глазами и глазами с подозрением на глаукому (ПГ/ППГ), и практически полное отсутствие различия параметров на стадии ПГ/ППГ и 1-й стадии глаукомы, что дает возможность раньше выявить параметры-маркеры как предвестники глаукомы при появлении функциональных расстройств по результатам компьютерной периметрии центрального поля зрения.

Обнаружено также, что процент патологических параметров ДЗН на стадии ПГ/ППГ был значительно больше по данным НРТ по сравнению с ОКТ, а процент патологических параметров перипапиллярной сетчатки на стадии ПГ/ППГ был заметно больше по данным ОКТ, чем по данным НРТ. Такое соотношение полностью подтверждается результатами ROC-анализа и корреляционного анализа Спирмена.

ГЛАВА 5. АНАЛИЗ ПАРАМЕТРОВ ДИСКА ЗРИТЕЛЬНОГО НЕРВА, ПЕРИПАПИЛЛЯРНОЙ СЕТЧАТКИ И КОМПЛЕКСА ГАНГЛИОЗНЫХ КЛЕТОК МАКУЛЯРНОЙ ОБЛАСТИ В ГЛАЗАХ С БОЛЬШОЙ ПЛОЩАДЬЮ ДИСКА

5.1. Морфометрический анализ параметров ДЗН, перипапиллярной сетчатки и комплекса ганглиозных клеток макулярной области в норме и в глазах с большой площадью диска.

В этой группе обследовано 72 глаза: нормальные глаза – 20, подозрение на глаукому (ПГ/ППГ) – 22, 1-я стадия глаукомы 30 глаз.

Сравнивая клиническую характеристику глаз этой группы (табл.5.1.1) с результатами анализа глаз со средними дисками (табл. 4.1.1), следует отметить небольшое смещение рефракции в сторону миопии, начиная от стадии ПГ/ППГ, статистически достоверное увеличение среднего уровня истинного внутриглазного давления (P_o и IOP_g) при сравнении здоровых глаз и глаз с ПГ/ППГ. Наблюдается также статистически достоверное снижение средней чувствительности сетчатки (MD и PSD), увеличение показателя достоверности исследования (average var.) при сравнении глаз с ПГ/ППГ и 1-й стадии глаукомы. Тот факт, что среднее истинное внутриглазное давление (P_o), измеренное методом аппланационной тонометрии по Маклакову в нормальных глазах, в большинстве случаев было всегда меньше по сравнению с IOP_g вполне объяснимо, и связано с большей чувствительностью метода пневмотонометрии [34]. Статистически достоверное уменьшение показателя average var. является свидетельством того, что в нормальных глазах более четко определяются границы диска зрительного по сравнению с глаукомными

глазами, нередко сопровождаемые выраженной перипапиллярной атрофией сетчатки.

Таблица 5.1.1.

Клиническая характеристика пациентов с большой величиной диска

параметры	норма	p-level между нормой и ПГ/ППГ	ПГ/ППГ	p-level (между ПГ/ППГ и 1-й стадии глаукомы)	1-я стадия глаукомы
Vis с корр.	0,90 (0,90; 1,00)	>0,05	0,90 (0,90; 1,00)	0,014	0,90 (0,60; 0,90)
рефракция	0,50 (0,00; 1,00)	0,046	0 (-1,50; 0,00)	>0,05	0 (-1,00; 1,50)
Истинное ВГД по Маклакову (Po)	14,6 (12,8; 17,4)	0,013	18,4 (14,6; 19,5)	>0,05	17,4 (13,7; 21,4)
Истинное ВГД по Гольдману (IOPg)	20,3 (15,9; 23,0)	0,019	22,8 (20,7; 26,1)	>0,05	23,9 (16,9; 28,9)
MD	-1,36 (-1,48; -1,15)	>0,05	-1,41 (-1,52; -1,22)	0,000	-3,25 (-4,28; -2,75)
PSD	1,18 (0,70; 1,61)	>0,05	1,23 (0,95; 1,74)	0,000	3,39 (2,49; 4,01)
биометрия	23,4 (22,7; 23,8)	>0,05	23,8 (23,2; 25,5)	>0,05	23,3 (22,9; 24,1)
пахиметрия	543,0 (533; 572)	>0,05	544,0 (499,0; 573,0)	>0,05	545,0 (514,0; 576,0)
Толерантное ВГД (Ptl)	16,5 (16,3; 16,9)	>0,05	16,5 (16,4; 17,0)	>0,05	16,4 (15,4; 17,1)
average var. (показатель достоверности исследования HRT)	18,0 (16,0; 28,0)	>0,05	21,0 (18,0; 26,0)	<0,05	31,0 (17,0; 34,0)

Анализ внутренней морфометрической структуры глаз с большими дисками по данным HRT (табл.5.1.2) показал умеренную статистическую достоверность различия всех 4-х параметров диска и высокую степень

достоверности различия параметров RNFL между группами с нормальными глазами и с подозрением на глаукому. Однако более выраженная статистическая достоверность различия всех параметров наблюдалась между глазами с ПГ/ППГ и с 1-й стадией глаукомы.

Что касается ОКТ (табл.5.1.3), то было выявлено статистически достоверное различие только параметров RNFL и параметра cup/disc area между нормальными глазами и глазами с ПГ/ППГ и параметров cup area и cup/disc area между глазами с ПГ/ППГ и с 1-й стадией глаукомы.

Таблица 5.1.2.

Морфометрические параметры больших дисков зрительного нерва у пациентов с нормальными глазами, с ПГ/ППГ и 1-й стадией глаукомы по данным НРТ

параметры	норма	p-level между нормой и ПГ/ППГ	ПГ/ППГ	p-level между ПГ/ППГ и 1-й стадией глаукомы	1-я стадия глаукомы
Disc area	2,61 (2,51; 2,73)	>0,05	2,70 (2,54; 2,97)	>0,05	2,77 (2,51; 2,89)
Cup area	0,89 (0,60; 1,03)	0,026	1,11 (0,91; 1,40)	0,006	1,51 (1,16; 1,89)
Rim area	1,72 (1,59; 1,98)	=0,05	1,59 (1,47; 1,75)	0,003	1,26 (0,91; 1,58)
Cup/disc area	0,35 (0,23; 0,39)	0,016	0,40 (0,36; 0,49)	0,002	0,55 (0,43; 0,67)
Cup vol.	0,17 (0,06; 0,26)	0,047	0,22 (0,18; 0,51)	0,031	0,43 (0,23; 0,59)
RNFL cp	260,0 (240,0; 280,0)	0,000	200,0 (150,0; 230,0)	0,038	160,0 (90,0; 200,0)
RNFL superior	330,0 (300,0; 350,0)	0,000	250,0 (240,0; 280,0)	0,004	170,0 (90,0; 240,0)
RNFL inferior	300,0 (300,0; 340,0)	0,000	240,0 (200,0; 250,0)	>0,05	170,0 (100,0; 280,0)

Таблица 5.1.3.

Морфометрические параметры больших дисков зрительного нерва у пациентов с нормальными глазами, с ППГ\ПГ и 1-й стадией глаукомы по данным ОКТ

параметры	норма	p-level между нормой и ПГ/ППГ	ПГ/ППГ	p-level между ПГ/ППГ и 1-й стадией	1-я стадия глаукомы
Disc area	2,50 (2,11; 2,64)	>0,05	2,51 (2,32; 2,65)	>0,05	2,50 (2,20; 2,82)
Cup area	1,24 (0,84; 1,26)	>0,05	1,35 (0,90; 1,62)	0,031	1,57 (1,34; 1,99)
Rim area	1,26 (1,13; 1,43)	>0,05	1,16 (0,94; 1,46)	>0,05	0,93 (0,57; 1,19)
Cup/disc area	0,46 (0,35; 0,54)	0,031	0,57 (0,41; 0,66)	0,006	0,69 (0,53; 0,77)
Cup vol.	0,23 (0,12; 0,32)	>0,05	0,39 (0,10; 0,61)	>0,05	0,48 (0,16; 0,68)
RNFL ср	100,0 (94,0; 107,0)	0,001	89,0 (83,0; 97,0)	>0,05	86,0 (77,0; 95,0)
RNFL superior	104,0 (96,0; 111,0)	0,000	92,0 (84,0; 97,0)	>0,05	84,0 (76,0; 97,0)
RNFL inferior	97,0 (91,0; 104,0)	0,013	90,0 (82,0; 98,0)	>0,05	85,0 (75,0; 93,0)

Все параметры комплекса ганглиозных клеток макулярной области сетчатки, также, как и параметры перипапиллярной сетчатки, показали высокую степень статистического различия практически между всеми группами исследуемых глаз: между нормой и подозрением на глаукому (за исключением параметра GCC FLV %) и между подозрением на глаукому и 1-й стадией глаукомы (за исключением параметра GCC superior).

Таблица 5.1.4.

Комплекс ганглиозных клеток макулярной области сетчатки в норме, ПГ/ППГ и 1-й стадии глаукомы в группе глаз с большими дисками.

параметры	норма	p-level между нормой и ПГ/ППГ	ПГ/ППГ	p-level между ПГ/ППГ и 1-й стадией глаукомы	1-я стадия глаукомы
-----------	-------	-------------------------------	--------	---	---------------------

GCC total	98,4 (93,1; 104,3)	0,004	91,0 (86,0; 98,0)	0,040	86,1 (74,4; 92,6)
GCC superior	98,8 (94,0; 103,5)	0,005	92,0 (87,0; 96,0)	>0,05	87,1 (75,0; 92,2)
GCC inferior	99,3 (95,0; 110,2)	0,003	92,0 (85,0; 97,0)	0,009	82,0 (75,0; 91,0)
GCC FLV %	0,6 (0,1; 1,2)	>0,05	1,0 (0,3; 3,4)	0,026	3,4 (1,7; 6,8)
GCC Glv %	1,3 (0,7; 2,7)	0,002	4,7 (1,2; 10,0)	0,016	11,7 (4,4; 20,0)

Таким образом, сравнительный анализ параметров ДЗН и перипапиллярной сетчатки (RNFL) в группе глаз с большой площадью диска по данным HRT показал очень слабое различие параметров диска в глазах с нормой и ПГ/ППГ и только между глазами с ПГ/ППГ и 1-й стадией глаукомы было выявлено высокое статистически значимое различие всех параметров диска. Однако параметры перипапиллярной сетчатки по данным HRT показали высокую достоверность их различия на стадии нормы и ПГ/ППГ. Приблизительно такая же картина наблюдалась и по данным ОКТ - слабое различие между параметрами диска в нормальных глазах и с ПГ/ППГ, а также между ПГ/ППГ и 1-й стадии глаукомы. Следует отметить высокую достоверность различия параметров перипапиллярной сетчатки и комплекса ганглиозных клеток макулярной области сетчатки между группой нормы и ПГ/ППГ.

5.2. Анализ информативности морфометрических параметров глаз с большими дисками зрительного нерва и прилежащей сетчатки на основе ROC-анализа и математического метода расчета процентного количества выявленных патологических параметров

Принцип построения и объяснения сути таблицы для анализа группы глаз с большими дисками был подробно представлен в предыдущем разделе и

показывал взаимосвязь различных параметров диска, методов исследования при различных стадиях глаукомы.

Таблица 5.2.1.

Процент патологически измененных параметров диска зрительного нерва и сетчатки по данным НРТ и ОКТ в группах глаз с большой величиной диска с ПГ/ППГ и 1-й стадией глаукомы.

Параметры/ количество	ПГ/ППГ НРТ N=22		ПГ/ППГ ОКТ N=22		Глаукома 1-й стадии НРТ N=30		Глаукома 1-й стадии ОКТ N=30	
	Cup area	27	(4)	23	(12)	57	(45)	26
Rim area	23	(0)	27	(12)	49	(34)	37	(20)
Cup/disc area	23	(0)	23	(15)	54	(40)	26	(23)
Cup vol	19	(15)	15	(4)	43	(37)	14	(9)
RNFL	27	(12)	38	(19)	43	(29)	49	(34)
RNFL	23	(4)	31	(23)	40	(31)	48	(37)
RNFL	15	(12)	38	(19)	40	(26)	48	(40)
GCC total			38	(12)			43	(40)
GCC			19	(8)			46	(37)
GCC			38	(8)			46	(37)
FLV %			38	(12)			54	(43)
GLV %			42	(12)			60	(40)

Примечание: в скобках (курсивом) показано количество явных патологически измененных параметров ($p < 0,01$).

Общий процент патологически измененных параметров диска зрительного нерва в группе глаз с большими дисками на стадии ПГ/ППГ по данным НРТ значительно уменьшается по сравнению с группой глаз со средними дисками и практически сравнивается с данными ОКТ, даже с небольшим преимуществом ОКТ по количеству параметров с явными патологическими изменениями (табл.5.2.1). Однако в глазах с 1-й стадией

глаукомы общее количество патологически измененных параметров ДЗН и процент их явных изменений по данным НРТ остается заметно большим по сравнению с данными ОКТ. Что касается параметров перипапиллярной сетчатки, то здесь процент выявляемых патологических изменений по данным ОКТ на стадии ПГ/ППГ незначительно больше, чем по данным НРТ, и почти сравнивается в 1-й стадии глаукомы. Количество патологически измененных параметров комплекса ганглиозных клеток макулярной области сетчатки (GCC) ничем не отличаются от параметров перипапиллярной сетчатки, как на стадии ПГ/ППГ, так и 1-й стадии глаукомы.

Таблица 5.2.2.

Результаты ROC-анализа диагностической информативности параметров ДЗН и перипапиллярной сетчатки в группе глаз с большой величиной диска в 1-й стадии глаукомы по данным НРТ и ОКТ

Параметры	Чувствительность		Специфичность		AUC		Z-анализ	
	НРТ	ОКТ	НРТ	ОКТ	НРТ	ОКТ	НРТ	ОКТ
Cup area	51,3	70,3	100	78,7	0,786	0,746	5,33	4,14
Rim area	53,8	51,4	96,9	87,5	0,793	0,668	5,47	2,51
Cup/disc	56,4	45,9	100	100	0,802	0,785	5,78	5,15
Cup vol	48,7	59,5	90,6	81,2	0,756	0,703	4,54	3,23
Среднее значение	52,5	56,8	96,9	86,9	0,784	0,726	5,28	3,75
RNFLav	66,7	51,4	83,1	96,9	0,802	0,774	5,43	4,97
RNFL sup	66,7	61,9	93,8	96,0	0,853	0,808	7,86	4,69
RNFL inf	51,3	48,6	96,9	96,9	0,716	0,752	3,46	4,34
Среднее значение	61,6	54,0	91,3	96,6	0,790	0,778	5,58	4,67

Для сравнительной оценки диагностической информативности результатов НРТ и ОКТ был осуществлен анализ операционных кривых (ROC-анализ), результаты которого представлены в таблицах 5.2.2. и 5.2.3. Анализ результатов различных параметров диска зрительного нерва в 1-й стадии глаукомы (табл. 5.2.2.) показал, в отличие от группы глаз с дисками

средней величины, более низкую чувствительность всех параметров ДЗН по данным обоих методов, которая составила в среднем по данным НРТ 52,5%, а по данным ОКТ – 56,8%, в то время как в группе глаз со средними дисками чувствительность параметров была, соответственно, 77,8% и 72,9%. Специфичность параметров диска оставалась достаточно высокой и практически одинаковой (91,3% и 96,6% соответственно). Заметно меньшими, по сравнению с группой средних дисков, были и показатели AUC (0,784 и 0,726) и Z-анализ (5,28 и 3,75) с очень незначительным перевесом по данным НРТ. Это относится также и к параметрам перипапиллярной сетчатки, показавшими низкую чувствительность (61,6% по данным НРТ и 54,0% по данным ОКТ).

ROC-анализ, проведенный в глазах с большими дисками в группе с ПГ/ППГ (табл. 5.2.3), показал полное совпадение показателя чувствительности параметров диска зрительного нерва по данным НРТ и ОКТ (51,2% и 51,3% соответственно), достаточно высокий уровень специфичности (82,0% и 86,3%), а также очень низкий уровень AUC (0,660 и 0,625) и параметра Z-анализ, показавшего малую достоверность и недостоверность результатов анализа (2,15 по данным НРТ и 1,41 по данным ОКТ). Исключением явились результаты Z-анализа, который в группе глаз с ПГ/ППГ показал очень низкую величину параметров, свидетельствующих

Таблица 5.2.3

Результаты ROC-анализа диагностической информативности параметров ДЗН и перипапиллярной сетчатки в группе глаз с большими дисками в стадии ПГ/ППГ по данным НРТ и ОКТ

Параметры	Чувствительность		Специфичность		AUC		Z-анализ	
	НРТ	ОКТ	НРТ	ОКТ	НРТ	ОКТ	НРТ	ОКТ
Cup area	42,9	45,0	96,9	84,9	0,685	0,590	2,28	1,02
Rim area	61,9	55,0	71,9	84,4	0,654	0,652	1,86	1,68

Cup/disc	71,4	50,0	62,5	93,7	0,697	0,652	2,49	1,74
Cup vol	28,6	55,0	100	81,2	0,656	0,606	1,95	1,18
Среднее значение	51,2	51,3	82,0	86,3	0,660	0,625	2,15	1,41
RNFLav	81,0	57,1	96,9	90,6	0,901	0,784	7,32	4,12
RNFL sup	61,9	57,1	84,4	90,6	0,755	0,798	3,60	4,62
RNFL inf	85,7	61,9	68,8	78,1	0,812	0,750	5,01	3,44
Среднее значение	76,2	58,7	83,4	86,4	0,822	0,777	5,31	4,06

об отсутствии различия с нормой по результатам обоих методов (2,15 по данным НРТ и 1,41 по данным ОКТ). При этом следует отметить, что показатели перипапиллярной сетчатки, в целом, мало отличались от аналогичных показателей в группе глаз с 1-й стадией глаукомы.

Комплекс ганглиозных клеток макулярной области сетчатки (табл. 5.2.4) показал очень низкую чувствительность всех параметров на стадии ПГ/ППГ (50,8%), такую же, как и параметры диска зрительного нерва в этой стадии, но заметно большую в 1-й стадии глаукомы (74,4%). Одинаковую высокую специфичность показали все параметры на стадиях ПГ/ППГ и 1-й стадии глаукомы (93,5% и 90,9%). Почти одинаковая величина AUC (0,818), сравнимая с параметрами перипапиллярной сетчатки, наблюдалась на стадии ПГ/ППГ (0,777) и 1-й стадии глаукомы (0,778). Z-анализ показал значительное уменьшение величины этого показателя для всех параметров на стадии ПГ/ППГ (2,86) по сравнению с 1-й стадией глаукомы (6,3).

Таблица 5.2.4.

Результаты ROC-анализа диагностической информативности параметров комплекса ганглиозных клеток макулярной области сетчатки в глазах с большими диска на стадии ПГ/ППГ и 1-й стадии глаукомы.

Параметры	Чувствительность		Специфичность		AUC		Z-анализ	
	пг\ппг	1-я стадия глаук.	пг\ппг	1-я стадия глаук.	пг\ппг	1-я стадия глаук.	ппг\пг	1-я стадия глаук.

GCC total	52,2	67,6	87,4	94,6	0,740	0,772	3,25	4,61
GCC super	54,2	64,9	92,9	93,5	0,731	0,761	3,10	4,35
GCC infer	50,0	73,0	87,1	96,0	0,723	0,791	3,04	5,05
GCC FLv%	45,5	81,8	100	82,6	0,595	0,850	1,00	6,52
GCC GLv%	52,2	84,8	100	88,0	0,780	0,914	3,95	11,0
Среднее значение	50,8	74,4	93,5	90,9	0,716	0,818	2,86	6,3

5.3. Анализ корреляции периметрических и морфометрических параметров

Таблица 5.3.1. Корреляция аналогичных параметров диска зрительного нерва и перипапиллярной сетчатки по данным HRT, ОКТ и MD при глаукоме в глазах с большой величиной ДЗН

HRT	Valid	Spearman	p-level	ОКТ	Valid	Spearman	p-level
Cup area	112	-0,597	<0,05	Cup area	106	-0,584	<0,05
Rim area		0,580	<0,05	Rim area		0,544	<0,05
Cup/disc area		-0,604	<0,05	Cup/disc area		-0,632	<0,05
Cup vol		-0,487	<0,05	Cup vol		-0,469	<0,05
RNFL cp		0,561	<0,05	RNFL cp		0,758	<0,05
RNFL sup		0,564	<0,05	RNFL sup		0,747	<0,05
RNFL inf		0,554	<0,05	RNFL inf		0,690	<0,05

Умеренная корреляция с высокой степенью статистической достоверности (табл. 5.3.2.) наблюдалась по данным HRT и ОКТ для параметров ДЗН, но параметры перипапиллярной сетчатки по данным ОКТ (0,690–0,758), показали более сильную связь по сравнению с данными HRT, хотя и для них сохранялась высокая степень статистической достоверности. Что касается параметров комплекса ганглиозных клеток макулярной области сетчатки, то они показали такую же сильную корреляцию с MD, что и параметры перипапиллярной сетчатки.

Таблица 5.3.2.

Корреляция комплекса ганглиозных клеток макулярной области сетчатки и MD в глазах с большой величиной диска

ОКТ	Valid	Spearman	p-level
GCC tot	78	0,578	<0,05
GCC sup		0,520	<0,05
GCC inf		0,602	<0,05
GCC FLV%		-0,487	<0,05
GCC GLV%		-0,564	<0,05

При сравнении корреляции комплекса ганглиозных клеток макулы в группе глаз с большими и средними по площади дисками наблюдается заметное уменьшение силы связи между чувствительностью сетчатки и параметрами слоя ганглиозных клеток, которая составила в среднем 0,550 в глазах с большими дисками и 0,714 в глазах со средней площадью диска, в то время как сила корреляции с параметрами диска и параметрами перипапиллярной сетчатки в этих группах мало изменилась.

Таким образом, морфометрические исследования параметров ДЗН, перипапиллярной сетчатки и комплекса ганглиозных клеток макулярной области сетчатки в группе глаз с большой площадью ДЗН (2,43–3,50 мм²) показали значительные отличия от группы глаз со средней площадью диска. Во-первых, параметры ДЗН по данным НРТ и ОКТ показали очень низкую степень или полное отсутствие статистического различия между группами нормы и ПГ/ППГ. Высокая статистическая достоверность их различия наблюдалась только между глазами с ПГ/ППГ и 1-й стадией глаукомы. Исключение составили параметры RNFL, которые показали их различие между нормальными глазами и с ПГ/ППГ по данным НРТ и ОКТ.

Во-вторых, и по данным НРТ, и по данным ОКТ наблюдалось заметное уменьшение количества выявляемых патологических параметров на стадии ПГ/ППГ, а ROC-анализ показал низкую чувствительность всех параметров и диска, и перипапиллярной сетчатки, как на стадии ПГ/ППГ, так и в 1-й стадии

глаукомы, как бы подтверждая их низкую информативность для выявления глаукомы. И даже коэффициент корреляции Спирмана показал в глазах с большими дисками заметное уменьшение силы связи. Все это может привести к затруднениям в ранней диагностике глаукомы.

ГЛАВА 6. АНАЛИЗ ПАРАМЕТРОВ ДИСКА ЗРИТЕЛЬНОГО НЕРВА, ПЕРИПАПИЛЛЯРНОЙ СЕТЧАТКИ И КОМПЛЕКСА ГАНГЛИОЗНЫХ КЛЕТОК МАКУЛЯРНОЙ ОБЛАСТИ В ГЛАЗАХ С МАЛОЙ ПЛОЩАДЬЮ ДИСКА

6.1. Морфометрический анализ параметров ДЗН, перипапиллярной сетчатки и комплекса ганглиозных клеток макулярной области в глазах с малыми дисками

В данной группе обследовано 79 глаз: нормальные глаза (22), подозрение на глаукому/препериметрическая глаукома (34), начальная глаукома (23). Обращает на себя внимание, что самую большую группу представляют пациенты с ПГ/ППГ, в то время как количество глаз с глаукомой в других группах было меньше. Это не случайно, поскольку популяция людей с маленькими дисками зрительного нерва встречается гораздо реже, чем со средними и даже большими дисками и, кроме того, по мнению исследователей, нередко вызывают затруднения при постановке диагноза глаукомы.

Клиническая характеристика глаз с малыми дисками (табл. 6.1.1) мало отличалась от средних и больших дисков, показывая медленную тенденцию понижения скорректированной остроты зрения по мере развития глаукомы и статистически достоверное различие параметров MD и PSD в глазах подозрением на глаукому (ПГ/ППГ) и с 1-й стадией глаукомы.

Таблица 6.1.1.

Клиническая характеристика пациентов с малой величиной диска

параметры	норма	p-level между нормой и	ПГ/ППГ	p-level между ПГ/ППГ и 1-	1-я стадия глаукомы

		ПГ/ППГ)		стад. глаук.	
Vis с корр.	0,90 (0,80; 1,00)	>0,05	0,80 (0,70; 0,90)	>0,05	0,80 (0,60; 0,90)
рефракция	1,00 (0,00; 2,25)	>0,05	0,88 (0,00; 2,25)	>0,05	1,00 (-2,00; 2,00)
Истинное ВГД по Маклакову (Po)	15,9 (14,6; 18,4)	>0,05	15,6 (13,9; 19,3)	>0,05	16,5 (13,8; 18,9)
Истинное ВГД по Гольдману (IOPg)	20,1 (19,0; 22,2)	>0,05	18,6 (15,6; 22,9)	>0,05	19,4 (16,4; 22,2)
MD	-1,34 (-1,52; -0,60)	>0,05	-1,59 (-1,72; -1,40)	0,000	-3,95 (-4,73; -2,90)
PSD	1,48 (0,92; 2,12)	>0,05	1,35 (0,91; 2,10)	0,000	3,71 (3,00; 5,79)
биометрия	23,3 (22,6; 23,9)	>0,05	22,8 (21,9; 23,9)	>0,05	23,3 (22,3; 24,4)
пахиметрия	548,0 (525,0; 575,0)	>0,05	554,0 (514,0; 574,0)	>0,05	536,5 (516,0; 554,0)
Толерантное ВГД (Ptl)	16,4 (16,2; 16,5)	>0,05	16,6 (16,3; 17,0)	>0,05	16,1 (14,2; 17,4)
average var.	25,0 (19,0; 26,0)	>0,05	22,5 (19,0; 29,0)	>0,05	27,0 (22,0; 32,0)

Морфометрический анализ параметров диска зрительного нерва, перипапиллярной сетчатки и комплекса ганглиозных клеток макулярной области сетчатки в группе глаз с малыми дисками был проведен по той же методике, как и в группах глаз со средними и большими дисками.

Таблица 6.1.2.

Морфометрические параметры диска зрительного нерва малой величины у пациентов с нормальными глазами, с ПГ/ППГ и 1-й стадией глаукомы по данным НРТ

параметры	норма	p-level между нормой и ПГ/ППГ	ПГ/ППГ	p-level между ПГ/ППГ и 1-й стадией)	1-я стадия глаукомы
Disc area	1,52 (1,50; 1,61)	>0,05	1,47 (1,40; 1,57)	>0,05	1,40 (1,37; 1,54)
Cup area	0,21 (0,08; 0,32)	0,014	0,30 (0,18; 0,44)	>0,05	0,43 (0,28; 0,63)

Rim area	1,31 (1,28; 1,45)	0,001	1,17 (1,04; 1,35)	0,001	0,97 (0,85; 1,08)
Cup/disc area	0,14 (0,05; 0,20)	0,008	0,20 (0,12; 0,32)	0,038	0,29 (0,20; 0,40)
Cup vol.	0,02 (0,00; 0,04)	0,045	0,04 (0,01; 0,10)	>0,05	0,07 (0,03; 0,10)
RNFL cp	280 (260,0; 300,0)	>0,05	270 (250,0; 280,0)	0,002	180 (160,0; 230,0)
RNFL superior	300 (290,0; 320,0)	>0,05	300 (290,0; 320,0)	0,001	200 (140,0; 280,0)
RNFL inferior	250 (230,0; 290,0)	0,026	290 (280,0; 300,0)	0,000	200 (100,0; 240,0)

По данным HRT (табл. 6.1.2) также, как и в глазах со средней площадью диска (табл. 4.1.2), было выявлено статистически достоверное различие параметров ДЗН (cup area, rim area, cup/disc area, cup vol.) в нормальных глазах и глазах с ПГ/ППГ, показавшими далее медленную тенденцию к изменению по мере развития глаукомного процесса. В то же время, параметры перипапиллярной сетчатки, за исключением RNFLinfer. показали статистическое различие только между группами глаз с ПГ/ППГ и 1-й стадии глаукомы.

Совершенно другая картина наблюдалась в тех же глазах по данным OCT (табл.6.1.3). Только два параметра ДЗН (cup/disc area и cup vol.) с небольшой степенью достоверности показали различие между нормальными глазами и глазами с ПГ/ППГ, остальные параметры ДЗН показали выраженные различия между глазами с ПГ/ППГ и 1-й стадии глаукомы. Параметры перипапиллярной сетчатки (RNFL) выявили различие между всеми исследуемыми группами (за исключением RNFL superior). При этом, площадь ДЗН по данным HRT составила 1,45-1,57 мм², а по данным ОКТ на тех же глазах 1,55-1,79 мм².

Таблица 6.1.3.

Морфометрические параметры диска зрительного нерва малой величины у пациентов с нормальными глазами, с препериметрической глаукомой и 1-й стадией глаукомы по данным ОКТ

параметры	норма	p-level (я между нормой и ПГ/ППГ)	ПГ/ППГ	p-level (между ПГ/ППГ и 1-й стадией глауком)	1-я стадия глаукомы
Disc area	1,75 (1,56; 2,01)	>0,05	1,79 (1,65; 1,96)	0,004	1,55 (1,43; 1,76)
Cup area	0,35 (0,30; 0,50)	>0,05	0,51 (0,28; 0,63)	0,017	0,62 (0,47; 0,89)
Rim area	1,37 (1,23;1,73)	>0,05	1,32 (1,15; 1,57)	0,000	0,91 (0,80; 1,00)
Cup/disc area	0,19 (0,10; 0,28)	0,035	0,25 (0,19; 0,37)	0,001	0,49 (0,30; 0,54)
Cup vol.	0,02 (0,01; 0,03)	0,048	0,06 (0,01; 0,10)	>0,05	0,06 (0,03; 0,23)
RNFLcp	100,0 (92,0;106,0)	0,016	92,0 (83,0; 100,0)	0,004	82,0 (74,0; 89,0)
RNFL superior	103,0 (95,0; 109,0)	>0,05	95,0 (87,0; 112,0)	0,004	88,0 (72,0; 92,0)
RNFL inferior	96,0 (94,0; 100,0)	0,033	89,0 (80,0; 100,0)	0,008	77,0 (68,0; 91,0)

Таблица 6.1.4.

Комплекс ганглиозных клеток макулярной области сетчатки в нормальных глазах, с ПГ/ППГ и 1-й стадией глаукомы в группе глаз с малой величиной диска (μ)

параметры	норма	p-level между нормой и ПГ/ППГ)	ПГ/ППГ	p-level между ПГ/ППГ и 1-й стадией глаукомы	1-я стадия глаукомы
GCC total	96,5 (95,0;106,0)	0,012	92,0 (86,0; 98,0)	0,008	83,8 (73,7; 92,0)
GCC superior	96,5 (95,0; 104,3)	0,017	93,1 (88,9; 97,0)	0,014	86,0 (75,8; 92,2)
GCC inferior	96,0 (94,0; 105,0)	0,047	91,1 (83,9; 98,6)	0,015	82,2 (72,0; 93,0)
GCC FLV %	0,3 (0,1; 0,5)	0,003	1,4 (0,5; 2,9)	0,006	4,3 (1,5; 9,6)
GCC Glv %	1,6 (0,9; 3,0)	0,007	5,2 (1,7; 9,9)	0,001	14,7 (7,7; 21,7)

Все параметры комплекса ганглиозных клеток макулярной области сетчатки (табл. 6.1.4) показали достоверное различие между исследуемыми подгруппами.

Сравнительный анализ параметров ДЗН и перипапиллярной сетчатки (RNFL) по данным HRT в группе глаз с малой площадью диска зрительного нерва показал достоверное различие всех параметров ДЗН между нормальными глазами и глазами с ПГ/ППГ (как это наблюдалось и в группе глаз со средней площадью диска), но статистически достоверное различие параметров RNFL только между глазами с ПГ/ППГ и 1-й стадии глаукомы. По данным ОКТ параметры ДЗН и перипапиллярной сетчатки показали значительное статистическое различие только между глазами с ПГ/ППГ и 1-й стадии глаукомы.

Все параметры комплекса ганглиозных клеток макулярной области сетчатки (табл. 6.1.4) показали достоверное различие между исследуемыми группами, за исключением GCC total и GCC superior между глазами с ПГ/ППГ и 1-й стадией глаукомой.

Завершая данный раздел можно сказать, что в отличие от средних дисков, позволяющих рано выявить структурные изменения диска на стадии ПГ/ППГ, а вернее, на стадии препериметрической глаукомы, на параметры перипапиллярной сетчатки и комплекса ганглиозных клеток макулярной области сетчатки заметного влияния величины диска не выявлено.

6.2. Анализ информативности морфометрических параметров диска зрительного нерва и прилежащей сетчатки на основе ROC-анализа и математического метода подсчета количества выявленных патологических параметров (в процентах)

Как и в предыдущих главах, посвященных анализу параметров диска зрительного нерва, перипапиллярной сетчатки и комплекса ганглиозных

клеток макулярной области сетчатки, было подсчитано процентное количество всех патологически измененных параметров в глазах на стадии ПГ/ППГ (препериметрической глаукомы) и 1-й стадии глаукомы.

Это стало возможным благодаря цветной кодировке всех патологических параметров, выявляемых по данным компьютерных программ ОСТ и НРТ.

Таблица 6.2.1.

Количество (в %) выявленных патологических параметров диска зрительного нерва и сетчатки по данным НРТ и ОКТ в группе глаз с малой величиной диска в глазах с ПГ/ППГ и 1-й стадии глаукомы.

Параметры/ количество	ПГ/ППГ		ПГ/ППГ		Глаукома 1-й стадии		Глаукома 1-й стадии	
	НРТ n=34		ОКТ n=34		НРТ n=23		ОКТ n=23	
Cup area	35	(28)	0	(0)	67	(59)	7	(0)
Rim area	26	(12)	0	(0)	59	(37)	11	(0)
Cup/disc area	40	(23)	0	(0)	67	(48)	19	(11)
Cup vol	42	(28)	2	(0)	59	(52)	15	(7)
RNFLcp	12	(12)	21	(9)	30	(22)	41	(26)
RNFLsup	14	(12)	14	(5)	30	(19)	33	(19)
RNFLinf	14	(2)	26	(12)	33	(15)	48	(33)
GCC total			26	(14)			37	(30)
GCC			21	(12)			20	(22)
GCC			23	(14)			48	(22)
FLV %			28	(14)			52	(26)
GLV %			26	(7)			48	(26)

Примечание: в скобках (курсивом) показано количество явных патологически измененных параметров ($p < 0,01$), а слева суммарное количество патологических параметров с учетом пограничного состояния ($p < 0,05$).

Анализ параметров внутренней морфометрической структуры диска зрительного нерва на стадии ПГ/ППГ показал по данным НРТ следующие

цифры: cup area – 35%, rim area - 26%, cup/disc area - 40% и cup vol. – 42%. В то же время в этих же глазах, по данным OCT, патологических параметров диска не было выявлено. Значительно увеличивается количество патологических параметров диска по данным HRT в 1-й стадии глаукомы (cup area – 67%, rim area - 59%, cup/disc area - 67% и cup vol. – 59%). патологических параметров диска по данным HRT в 1-й стадии глаукомы. По данным OCT эти показатели изменились незначительно.

Другая картина наблюдалась для всех параметров перипапиллярной сетчатки в глазах с ПГ/ППГ. Процент выявленных патологических параметров RNFL по данным HRT был ниже по сравнению с OCT (12%, 14%, 14% и 21,14,26% соответственно). В 1-й стадии глаукомы процент патологических параметров RNFL немного увеличивался, сохраняя небольшое преимущество метода OCT (41,33,48%) по сравнению с данными HRT (30,30,33%). Результаты анализа комплекса ганглиозных клеток на стадии ПГ/ППГ и 1-й стадии глаукомы мало отличались от результатов анализа параметров RNFL.

Для сравнительной оценки диагностической информативности результатов HRT и OCT в глазах с малыми дисками был осуществлен анализ операционных кривых (ROC-анализ), результаты которого представлены в таблицах 6.2.2 и 6.2.3.

Таблица 6.2.2

Результаты ROC-анализа диагностической информативности параметров ДЗН и перипапиллярной сетчатки в группе глаз с малой величиной диска в 1-й стадии глаукомы по данным HRT и OCT

Параметры	Чувствительность		Специфичность		AUC		Z-анализ	
	HRT	OCT	HRT	OCT	HRT	OCT	HRT	OCT
Cup area	57,9	77,8	100	64,3	0,777	0,688	3,65	2,36
Rim area	89,1	77,8	89,3	89,3	0,907	0,905	9,17	4,53
Cup/disc	63,2	83,3	100	75,0	0,820	0,782	4,53	3,48

Cup vol	63,2	61,1	82,1	78,6	0,742	0,664	3,14	3,14
Среднее значение	68,4	75,0	92,9	76,8	0,812	0,745	5,12	3,38
RNFLav	63,2	55,6	89,3	100	0,828	0,796	5,44	3,82
RNFL sup	57,9	55,6	92,9	92,9	0,812	0,775	4,78	3,43
RNFL inf	36,8	61,1	100	89,3	0,731	0,745	3,12	2,79
Среднее значение	52,6	57,4	94,1	94,1	0,790	0,772	4,45	3,35

Анализ параметров диска зрительного нерва и перипапиллярной сетчатки в 1-й стадии глаукомы (табл.6.2.2) показал, что средняя величина чувствительности параметров ДЗН составила по данным НРТ 68,4%, по данным ОКТ - 75%, а специфичности – 92,9% по данным НРТ и 76,8% по данным ОКТ. Средняя чувствительность параметров RNFL по данным НРТ и ОКТ составила соответственно 52,6% и 57,4%, а специфичность, соответственно, 94,1% и 94,1%. Средняя величина AUC для параметров ДЗН по данным НРТ составила 0,812, а по данным ОКТ 0,745; для параметров RNFL, соответственно, 0,790 и 0,772. Z-анализ показал статистическую достоверность отличия от нормы всех параметров.

Таблица 6.2.3.

Результаты ROC-анализа диагностической информативности параметров ДЗН и перипапиллярной сетчатки в глазах с малой величиной диска на стадии ПГ/ППГ по данным НРТ и ОКТ

Параметры	Чувствительность		Специфичность		AUC		Z-анализ	
	НРТ	ОКТ	НРТ	ОКТ	НРТ	ОКТ	НРТ	ОКТ
Cup area	29,4	41,2	96,4	74,1	0,609	0,502	1,49	0,03
Rim area	52,9	32,4	82,1	85,7	0,669	0,582	2,43	1,12
Cup/disc	26,5	52,9	100	67,9	0,621	0,607	1,68	1,46
Cup vol	35,3	50,0	82,1	78,6	0,577	0,588	1,06	1,14
Среднее значение	36,0	44,0	90,2	76,6	0,619	0,570	1,67	0,93
RNFLav	85,3	29,4	28,6	29,4	0,563	0,631	0,84	1,81

RNFL sup	32,4	58,8	92,9	71,4	0,570	0,629	0,95	1,78
RNFL inf	55,9	50,0	60,7	78,6	0,520	0,615	0,27	1,58
Среднее значение	57,9	46,0	60,7	59,8	0,551	0,625	0,68	1,72

ROC-анализ, проведенный в глазах с малыми дисками в группе с ПГ/ППГ (табл.6.2.3), показал очень низкую чувствительность всех параметров ДЗН по данным НРТ (36%) и по данным ОКТ (44%), а также параметров RNFL по данным НРТ (57,9%) и ОКТ (46,0%). Специфичность параметров ДЗН была более высокой и составила по данным НРТ 90,2%, а по данным ОКТ – 76,6%. Специфичность параметров RNFL была низкой, (60,7% по данным НРТ и 59,8% по данным ОКТ при этом худший результат показал параметр RNFLav по данным обоих методов - 28,6% и 29,4% соответственно. Результаты AUC также показали низкие значения по данным обоих методов, причем не только параметров ДЗН, но и параметров перипапиллярной сетчатки. Но наиболее четкую картину, показывающую полное отсутствие различия всех параметров ДЗН и перипапиллярной сетчатки от нормы, дал показатель Z-анализ. При минимальной величине показателя, равной 2,0 и более, при котором можно говорить о достоверности различия, цифры 0,27–1,81 подтверждают это. Исключение составил только параметр rim area (2,43). Таблица 6.2.4.

Результаты ROC-анализа диагностической информативности параметров комплекса ганглиозных клеток макулярной области сетчатки в глазах с малой величиной диска в группе глаз с ПГ/ППГ и 1-й стадии глаукомы по данным ОКТ.

Параметры	Чувствительность		Специфичность		AUC		Z-анализ	
	пг\ппг	глаукома	пг\ппг	глаукома	пг\ппг	глаукома	ппг\пг	глаукома
GCC total	77,8	79,2	82,1	84,6	0,777	0,825	3,30	4,95
GCC super	72,2	75,0	85,7	84,6	0,744	0,798	2,71	4,24
GCC infer	50,0	60,9	100	100	0,732	0,825	2,69	5,22
GCC FLv%	72,2	81,8	92,6	81,8	0,844	0,847	4,89	5,45

GCC GLv%	66,7	77,3	96,4	88,0	0,867	0,887	6,05	7,64
Среднее значение	67,7	74,8	91,4	87,8	0,716	0,818	2,86	6,3

Далее представлены результаты анализа диагностической информативности параметров ганглиозных клеток в стадии ПГ/ППГ и 1-й стадии глаукомы (табл. 6.2.4). Средняя чувствительность параметров на стадии ППГ составила 67,7%, на стадии начальной глаукомой - 74,8%, специфичность – 91,4% и 87,8% соответственно, а площадь под ROC-кривой (AUC) составила, соответственно, 0,716 и 0,818, во всех случаях значимо отличная от площади под биссектрисой ($p \leq 0,05$).

6.3. Анализ корреляций периметрических и морфометрических параметров

Корреляционный анализ Спирмена в группе глаз с малой площадью диска показал умеренную силу связи между всеми параметрами ДЗН и перипапиллярной сетчатки и средней чувствительностью сетчатки (MD) и более сильную связь с комплексом ганглиозных клеток макулярной области сетчатки, ничем не отличающаяся от группы глаз со средней площадью ДЗН.

Таблица 6.3.1.

Корреляция аналогичных параметров диска зрительного нерва и перипапиллярной сетчатки по данным HRT, OCT и MD в группах глаз с малой площадью диска

HRT	Valid	Spearman	p-level	OCT	Valid	Spearman	p-level
Cup area	84	-0,606	<0,05	Cup area	81	-0,616	<0,05
Rim area		0,669	<0,05	Rim area		0,732	<0,05
Cup/disc		-0,640	<0,05	Cup/disc		-0,705	<0,05
Cup vol		-0,476	<0,05	Cup vol		-0,507	<0,05
RNFLav		0,546	<0,05	RNFLav		0,764	<0,05
RNFLsup		0,478	<0,05	RNFLsup		0,359	<0,05
RNFLinf		0,529	<0,05	RNFLinf		0,693	<0,05

Таблица 6.3.2

Корреляция параметров комплекса ганглиозных клеток макулярной области сетчатки и MD в глазах с малой площадью диска зрительного нерва.

ОКТ	Valid	Spearman	p-level
GCC tot	77	0,776	<0,05
GCC sup		0,776	<0,05
GCC inf		0,693	<0,05
GCC FLV%		-0,719	<0,05
GCGLV%		-0,776	<0,05

Таким образом, морфометрический анализ параметров ДЗН в группе глаз с малой площадью диска показал статистически достоверное различие между здоровыми глазами и глазами на стадии ПГ/ППГ только по данным НРТ, в то время как методом ОКТ такое различие наблюдалось позже, т.е. на стадии ПГ/ППГ и 1-й стадии глаукомы. Это не относится к параметрам RNFL, которые показали статистически достоверные различия не только между нормой и ПГ/ППГ, но и между 1-й стадией глаукомы. Однако процент патологических параметров ДЗН, выявляемых на стадии ПГ/ППГ, по данным НРТ значительно превосходит такие же показатели по данным ОКТ. ROC-анализ, проведенный для определения диагностической информативности параметров диска и перипапиллярной сетчатки на стадиях ПГ/ППГ и 1-й стадии глаукомы, показал значительное снижение чувствительности всех параметров диска и перипапиллярной сетчатки на стадии ПГ/ППГ, что подтверждается и заметным снижением величины AUC, и отсутствием статистической достоверности показателя Z-анализ. Комплекс ганглиозных клеток макулярной области сетчатки показал достаточно высокую и

одинаковую информативность всех параметров по данным ROC-анализа в группах глаз с начальной глаукомой и ПГ/ППГ.

ГЛАВА 7. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ СТРУКТУРНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ПАРАМЕТРОВ ДЗН И ПРИЛЕЖАЮЩЕЙ СЕТЧАТКИ В ГРУППАХ ГЛАЗ С РАЗЛИЧНОЙ ПЛОЩАДЬЮ ДИСКА

Как уже указывалось выше, компьютерные программы НРТ и ОКТ, используя цветное окрашивание патологически измененных параметров, дали возможность подсчитать процент патологических изменений всех параметров во всех группах глаз и представить наглядно, в виде графических изображений, процент этих изменений для каждого аналогичного для методов НРТ и ОКТ параметра.

Все графики построены по единой схеме: сравнение результатов НРТ и ОКТ на стадии ПГ/ППГ (препериметрической) и начальной стадии глаукомы. Для каждого метода исследования показано два столбика – первый указывает процент выявления всех параметров с статистически достоверным отличием от нормы в диапазоне $p \leq 0,05$ и в диапазоне $p < 0,01$, второй столбик показывает только процент с явным глаукомным отклонением ($p < 0,01$).

Диаграмма 1а показывает, что в глазах со средними дисками процент патологических параметров sup area на стадии препериметрической глаукомы по данным НРТ в целом составил 56%, из них 38% с явной глаукомой ($p < 0,01$). По данным ОКТ в тех же глазах на стадии препериметрической глаукомы эти показатели были заметно меньше (17% и 7% соответственно). Количество патологических параметров sup area в глазах с начальной глаукомой немного увеличивается, но большая разница показателей между данными НРТ и ОКТ сохраняется. Диаграмма 1б представляет количество патологических параметров sup area в группе глаз с большими дисками, которая показала в 2 раза меньшую выявляемость патологических параметров на стадии препериметрической глаукомы по данным НРТ по сравнению с группой средних дисков и в меньшей степени по данным ОКТ.

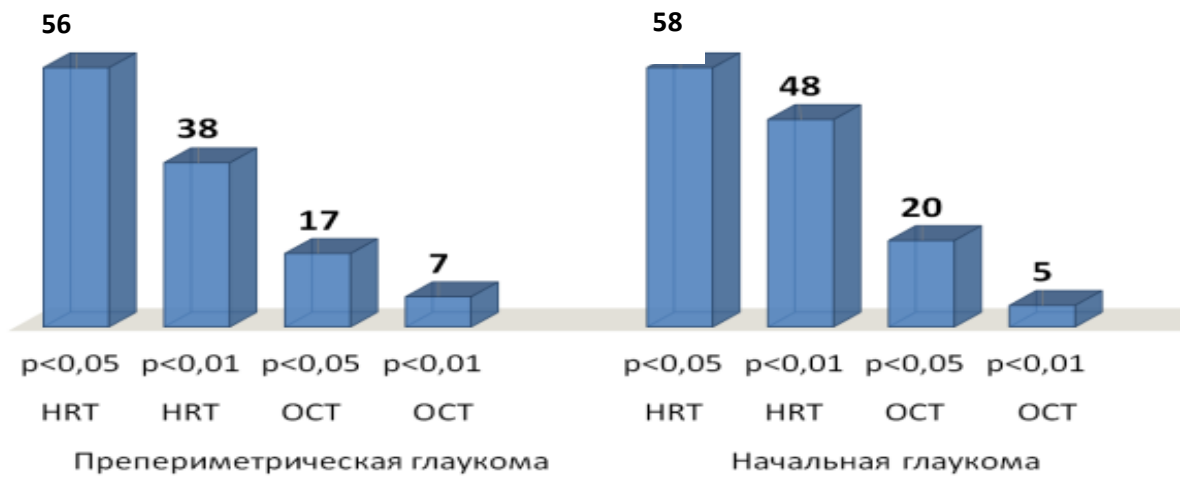


Диаграмма 1а. средние диски - cup area

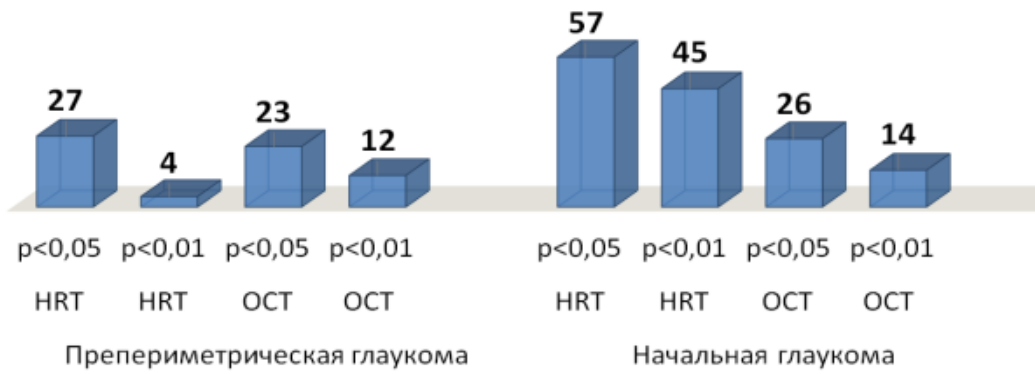


Диаграмма 1б. большие диски - cup area

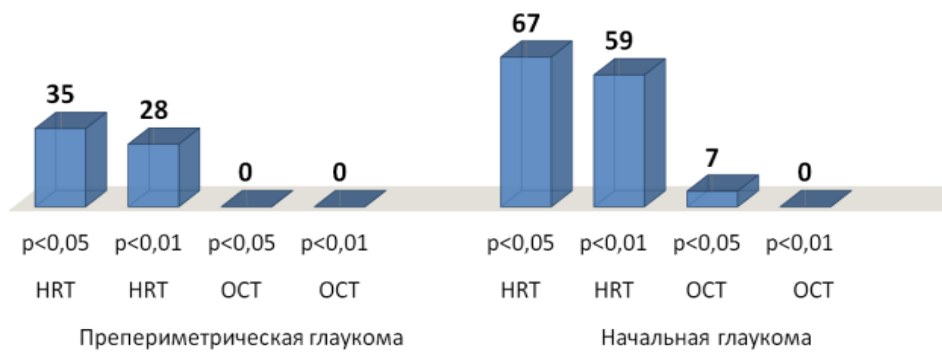


Диаграмма 1в. малые диски - cup area

Значительно большее количество патологических параметров cup area наблюдалось на стадии начальной глаукомы.

В глазах с малыми дисками (диагр. 1в) процент патологических изменений cup area по данным HRT был почти в два раза меньше по сравнению с средними дисками, приближаясь к ним только на стадии начальной глаукомы, в то время как по данным ОКТ не было выявлено патологических изменений параметра cup area ни на стадии препериметрической, ни на стадии начальной глаукомы (7% - 0%).

Процент патологических изменений параметра rim area на стадии препериметрической и начальной глаукомы в группе глаз со средними дисками (диагр. 2а) был несколько ниже по сравнению с параметром cup area по данным HRT, а результаты ОКТ заметно уступали результатам HRT, особенно по выявлению параметров с глубиной поражения, соответствующей $p < 0,01$ (7% и 5%). В глазах с большими и малыми дисками по данным обоих методов наблюдалось заметное уменьшение патологических изменений параметра rim area, особенно по методу ОКТ на стадиях ПГ/ППГ и начальной глаукомы (диагр. 2б, 2в).

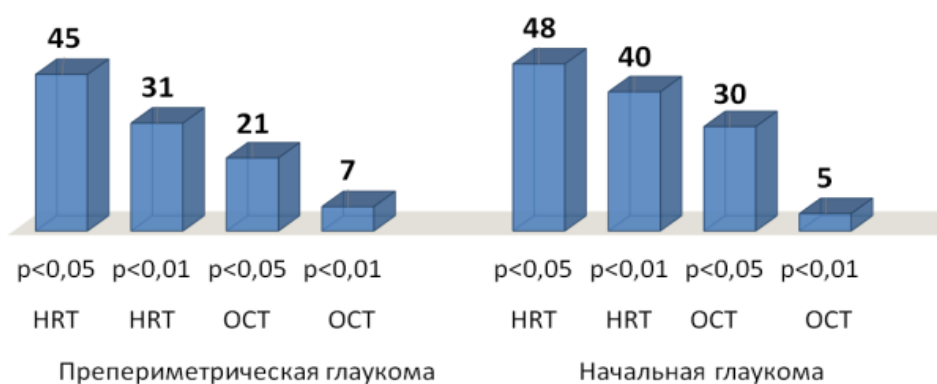


Диаграмма 2а. средние диски - rim area

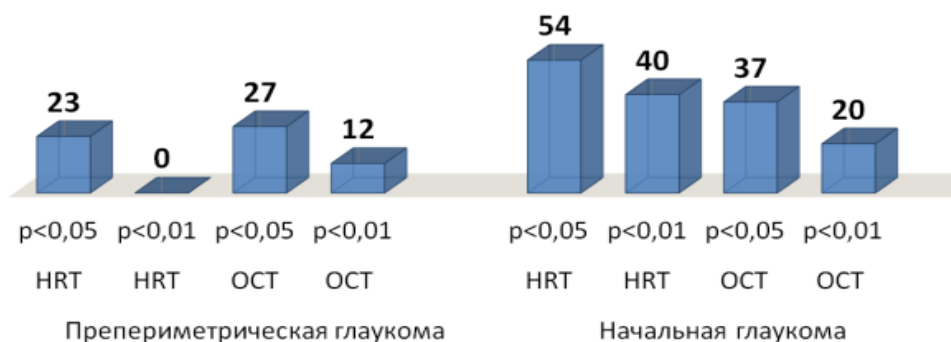


Диаграмма 2б. большие диски - rim area

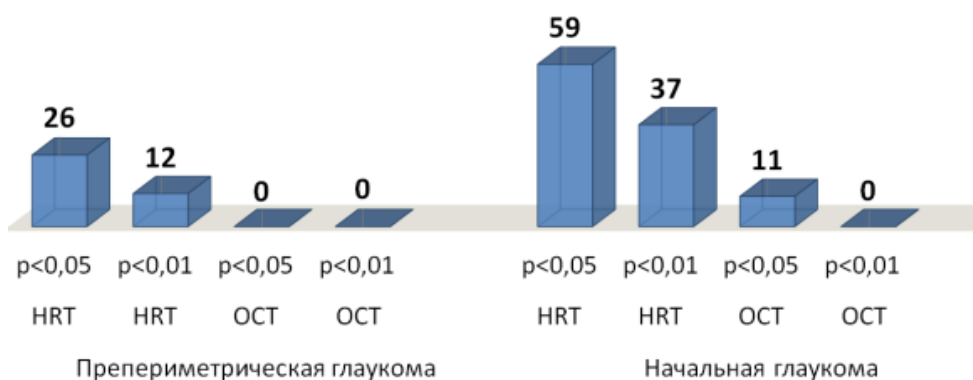


Диаграмма 2в. малые диски - rim area

Анализ параметра sup/disc area (диаг. 3а, 3б, 3в), также как и sup area, показал по данным НРТ большой процент выявления патологических изменений на стадии препериметрической глаукомы в группе глаз со средними дисками и значительное их уменьшение в группе глаз с большими и малыми дисками на стадии препериметрической глаукомы, которое увеличивалось на стадии начальной глаукомы. Что касается ОКТ, то результаты выявления патологических изменений параметра sup/disc area значительно уступали методу НРТ.

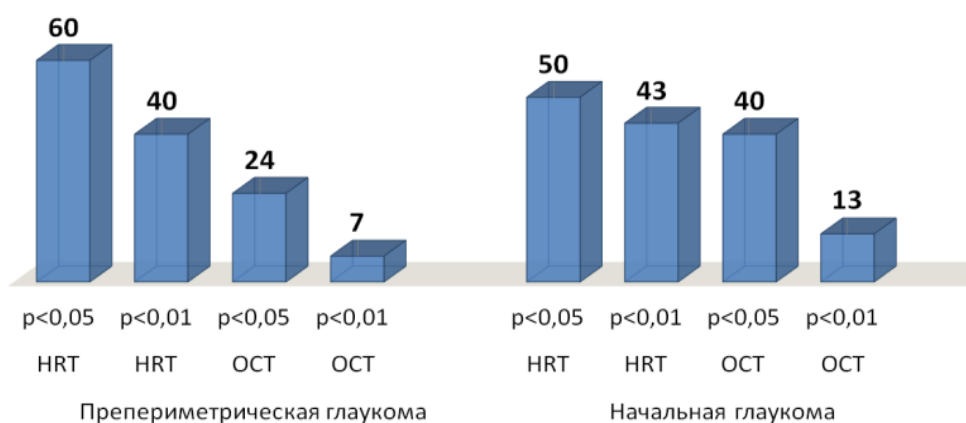


Диаграмма 3а. средние диски - cup/disc area

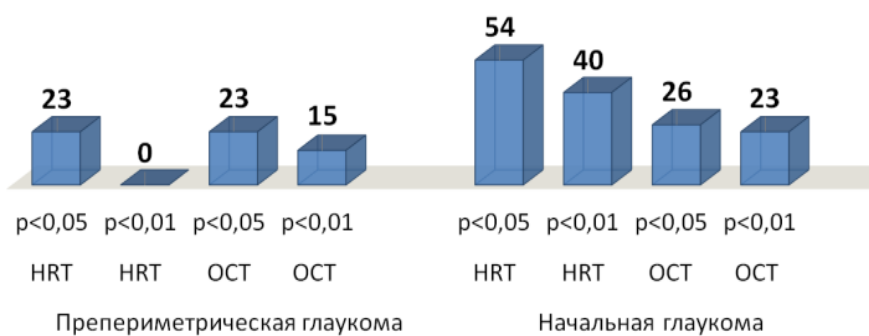


Диаграмма 3б. большие диски - cup/disc area

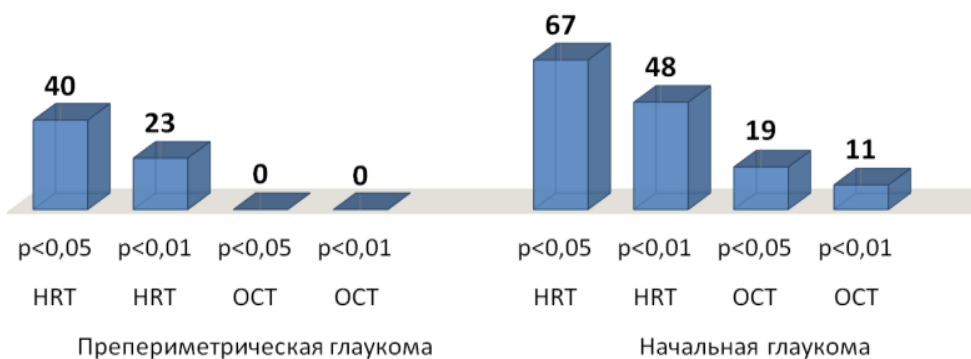


Диаграмма 3в. Малые диски - cup/disc area

Параметр *Sup vol* (диаг. 4а, 4б, 4в) по данным НРТ в группе средних дисков показал такие же результаты выявляемости патологии на стадии препериметрической глаукомы, как и *rim area*, заметное снижение процента патологических изменений на стадии ПГ/ППГ в группе глаз с большими дисками. Однако, в группе глаз с малыми дисками, в отличие от других параметров ДЗНа, параметр *sup vol.*, показав по данным НРТ одинаковые результаты с группой глаз со средними дисками на стадии ПГ/ППГ, отметил практически полное их отсутствие по данным ОСТ.

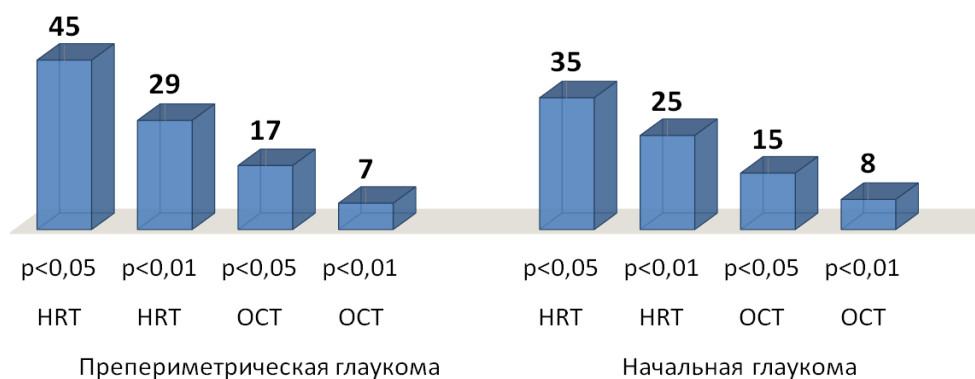


Диаграмма.4а. средние диски - *sup vol.*

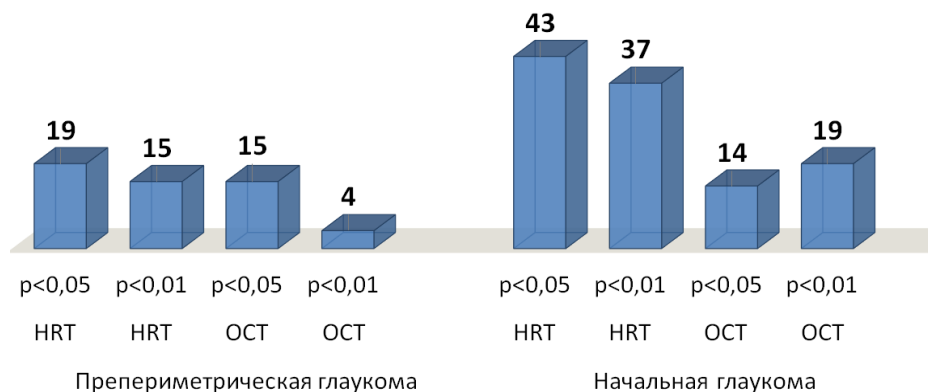


Диаграмма 4б. большие диски - *sup vol.*

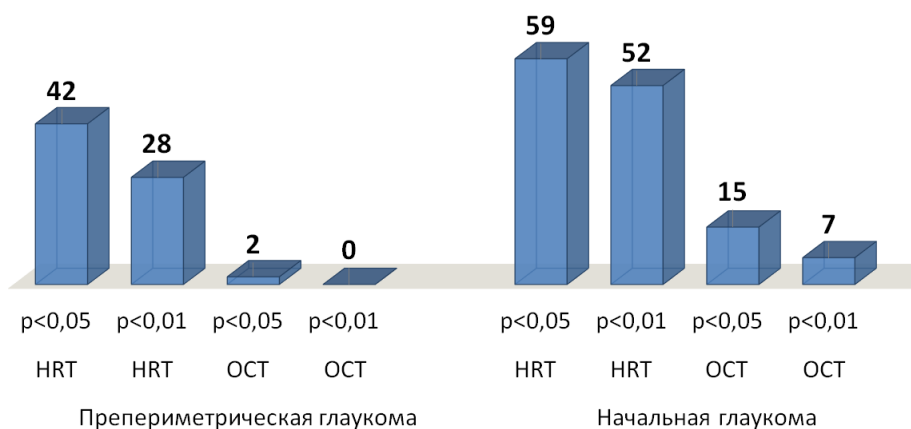


Диаграмма 4в. Малые диски - sup vol.

Иная картина наблюдалась при анализе толщины перипапиллярной сетчатки RNFL (диагр. 5а, 5б, 5в) по данным HRT и ОКТ. Процент выявления патологических изменений параметра RNFL_{ср.} в группе средних по величине дисков на стадии препериметрической глаукомы был заметно меньше по данным HRT, чем по данным ОКТ независимо от величины диска. При начальной глаукоме это различие несколько снижалось в глазах с большими и малыми дисками. Параметры RNFL_{sup.} и RNFL_{inf.} показали практически одинаковые результаты исследования с данными RNFL_{ср.}

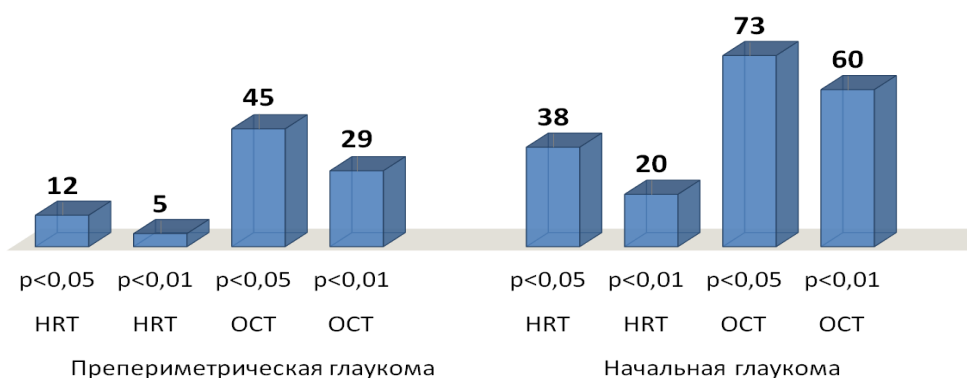


Диаграмма 5а. средние диски - RNFL ср.

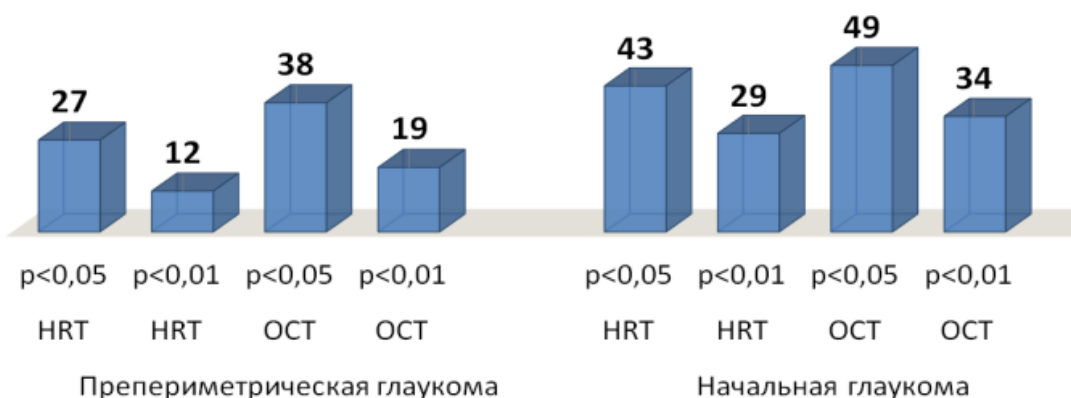


Диаграмма 5 б. большие диски - RNFL ср.

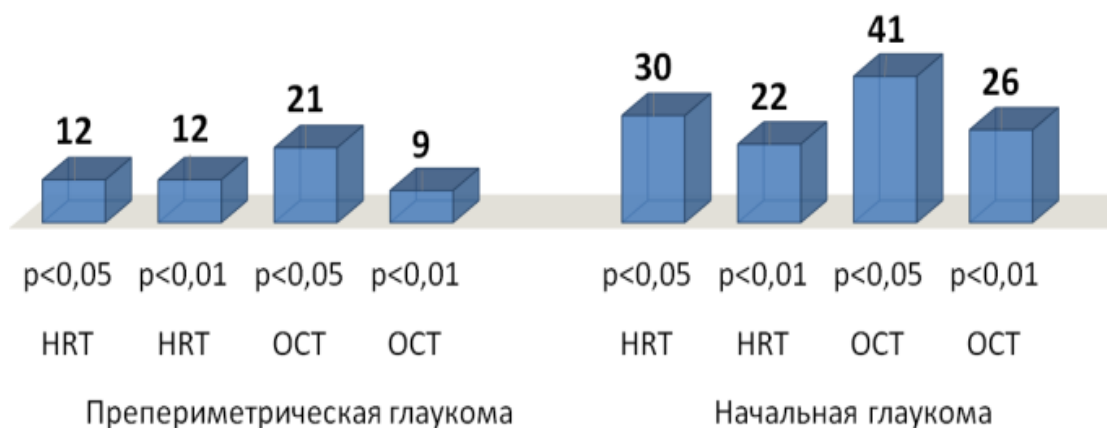


Диаграмма 5 в малые диски - RNFL ср.

На диаграммах 6а–6б–6в представлены результаты исследования параметров комплекса ганглиозных клеток макулярной области сетчатки по данным ОКТ на стадии препериметрической и начальной глаукомы с различной глубиной поражения в группах глаз с различной площадью диска. Среди трех параметров комплекса ганглиозных клеток (GCC_{tot} , $GCC_{sup.}$, $GCC_{inf.}$), показавших совершенно одинаковые цифровые значения, представлен параметр $GCC_{sup.}$. Анализ показал, что на стадии препериметрической глаукомы в группе со средними дисками выявлено 50% патологических

изменений параметра и среди них 21% с $p < 0,01$. В дальнейшем отмечалось заметное увеличение процента на стадии начальной глаукомы (45%). В группе глаз с большими дисками процент патологических изменений на стадии препериметрической глаукомы был снижен до 19% и 8%, заметно увеличиваясь на стадии начальной глаукомы. Что касается малых дисков, то подобное снижение процента патологических изменений параметра наблюдается и в стадии начальной глаукомы.

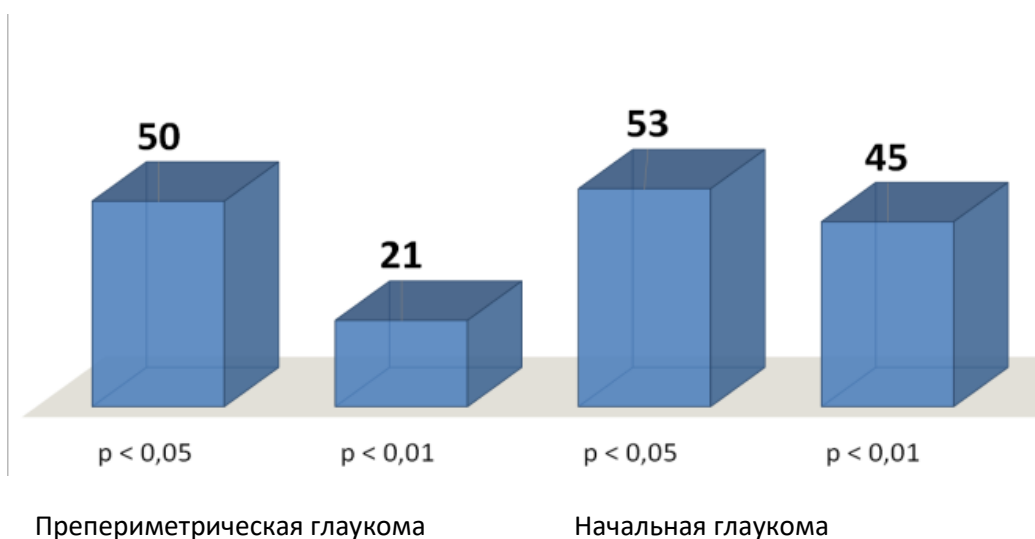


Диаграмма ба. средние диски- GCC sup.

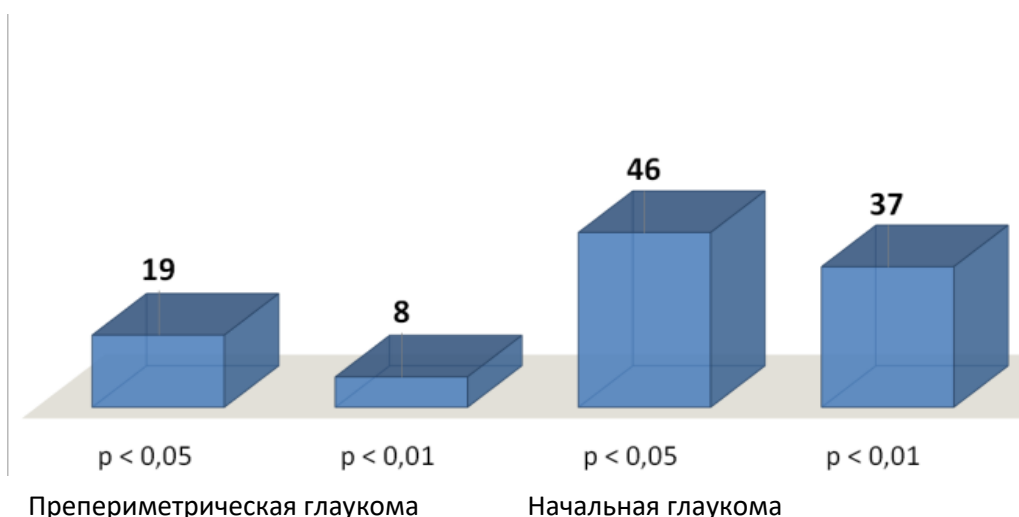


Диаграмма б б. большие диски - GCC sup.

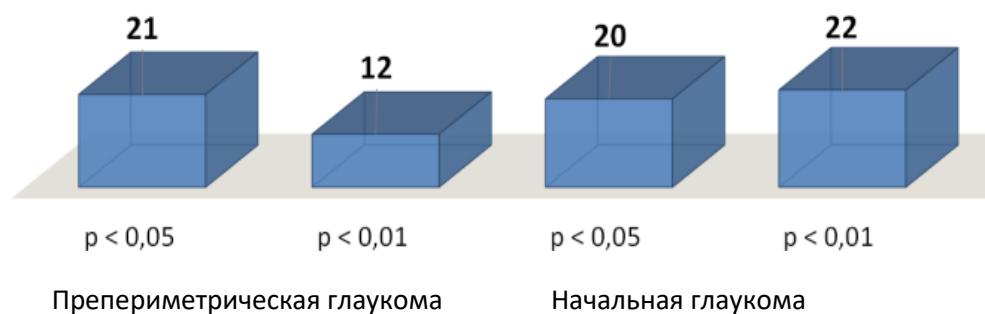


Диаграмма 6 в. малые диски - GCC sup.

Параметр GLV% (процент глобальных потерь объема ганглиозных клеток) в группе глаз со средней площадью диска показал на стадии препериметрической глаукомы больше патологических изменений по сравнению с предыдущей группой (60%), четкую тенденцию к уменьшению патологических изменений параметра в глазах с большими (42%) и малыми дисками (26%). Эта тенденция наблюдалась и в группе глаз с $p < 0,01$ (29%, 12% и 7% соответственно), увеличиваясь на стадии начальной глаукомы.

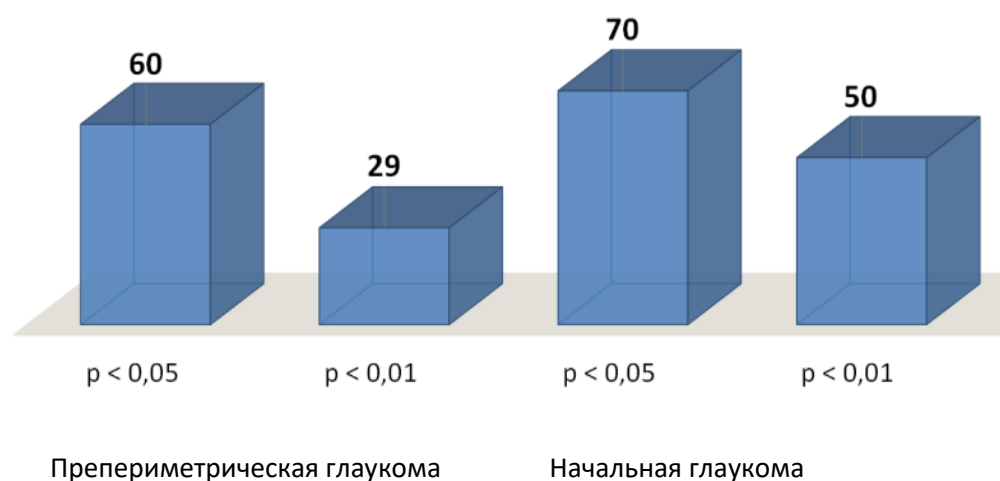


Диаграмма 7 а. средние диски- GLV%

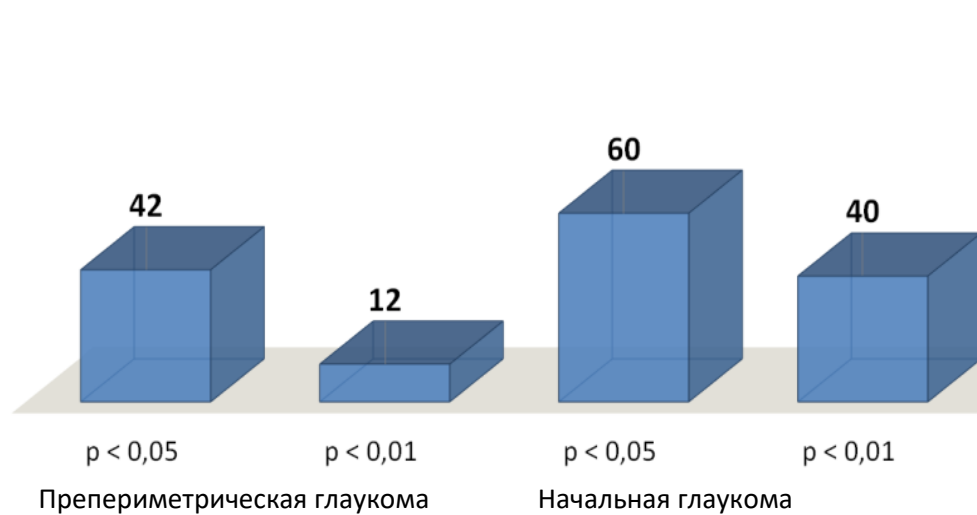


Диаграмма 7 б. большие диски- GLV%

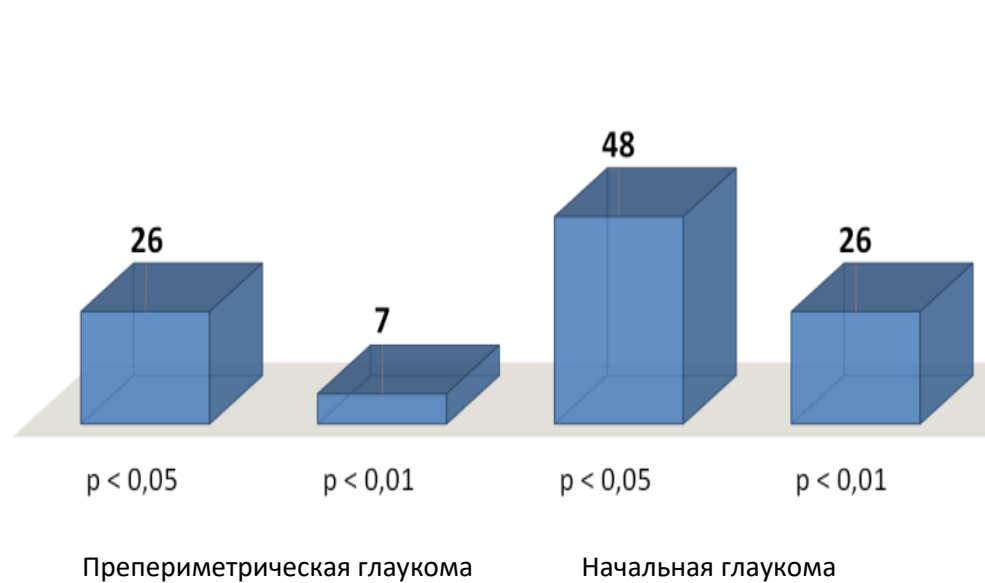


Диаграмма 7 в. малые диски- GLV%

Таким образом, наглядная графическая иллюстрация морфометрических параметров ДЗН в группах глаз с различной площадью диска показала преимущество метода НРТ в раннем выявлении глаукомы по сравнению с методом ОКТ. Было выявлено заметное влияние площади ДЗН на результаты исследования, выразившегося в значительном уменьшении процента выявления патологических параметров ДЗН в группах глаз с большой и малой площадью диска.

Другая картина наблюдалась при исследовании толщины перипапиллярной сетчатки (RNFL), которое показало заметно больший процент выявленных патологических изменений параметров с помощью метода ОКТ. При этом, в отличие от параметров ДЗН, заметного влияния площади ДЗН на результаты процента выявления патологических параметров перипапиллярной сетчатки не было выявлено. Что касается параметров комплекса ганглиозных клеток макулярной области сетчатки, то они показали явную тенденцию уменьшения процента выявленных патологических параметров в группах глаз с большой и малой площадью диска зрительного нерва.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Начало 21 века ознаменовалось быстрым научно-техническим развитием во всех областях нашей жизни, в том числе и в медицине. Заметно изменились устоявшиеся десятилетиями приоритеты и представления о глаукоме. Появление более точных диагностических методов исследования дали возможность раннего выявления глаукомы, определив диагноз глаукомы как сочетание патологических изменений диска зрительного нерва с изменениями центрального поля зрения, которое получило название глаукомной оптической нейропатии (ГОН). Оно широко обсуждалось на международной конференции глаукоматологов в Базеле (1999) и официально было принято к руководству в Париже в 2004 году (Еричев В.П., 2006). При этом подчеркивалось, что структурные изменения диска в большинстве случаев опережают функциональные, а последние более четко выявляют динамику процесса. Это заключение было основано на результатах экспериментальных и клинических исследований офтальмологов 80-90-х годов (Quigley H.A., 1982, 1992; Sommer A. 1984, 1991).

На сегодняшний день первичная открытоугольная глаукома является одной из главных причин необратимой слепоты не только в России, но и во

всем мире, и только ее раннее выявление и своевременное лечение позволит значительно снизить количество слепых и слабовидящих от глаукомы (Фламмер Д., 2003; Либман Е.С.,2012; Нестеров А.П.,2008; Волков В.В.,2008; Нероев В.В.,2010).

В настоящее время в практической офтальмологии в основном используются два метода исследования структурных (морфометрических) изменений диска зрительного нерва – это технология НРТ (Гейдельбергская лазерная ретинотомография (Zangwill L.M.,1995; Куроедов А.В. соавт. 2007-2008), которая базируется на основе многочисленных исследований офтальмологов предыдущих трех-четырёх десятилетий, и технология ОКТ - оптическая когерентная томография (Schuman J.S.,1995,1996,2003), бурное развитие которой наблюдается в последние 10-15 лет, позволившая проникнуть в более глубокие структуры перипапиллярной и макулярной области сетчатки. Особенно перспективной считают быстро развивающуюся методику спектральной ОКТ, внедрение которой существенно повысило точность и информативность метода. Большинство авторов, проводивших сравнение методов НРТ и ОКТ, отмечали одинаковые их возможности в ранней диагностике глаукомы. Однако есть и другие мнения, свидетельствующие о преимуществах метода ОКТ.

Преимуществом сканирования методом ОКТ в отличие от НРТ является способность ОКТ обеспечить истинный поперечный срез (по сути прижизненное гистологическое исследование) структур глазного дна. Тогда как с помощью НРТ определяется только топография поверхности ДЗН и СНВС, и не происходит проникновения вглубь исследуемых структур. Кроме этого, ОКТ и НРТ имеют различные принципы определения границ и параметров ДЗН. В отличие от НРТ, на котором граница ДЗН намечается вручную, на приборе ОКТ происходит полная автоматизация анализа ДЗН. Обозначение границ ДЗН не требует вмешательства оператора, приборы для спектральной ОКТ определяют их как края отверстия в мембране Бруха,

которые хорошо визуализируются этим методом. При этом, считая, что ОКТ имеет значительные преимущества в сканировании по сравнению с НРТ, тем не менее НРТ остается широко распространенным, часто используемым методом, что ставит перед практикующим врачом закономерный вопрос о сравнении надежности и информативности обоих методов в ранней диагностике глаукомы, особенно в глазах с большими и малыми ДЗН, где морфометрические параметры могут существенно отличаться от стандартных.

В связи с изложенным, целью настоящей работы явилось изучение возможности лазерной сканирующей ретинотомографии и оптической когерентной томографии в ранней диагностике первичной открытоугольной глаукомы в глазах с различной площадью диска зрительного нерва.

Для достижения поставленной цели были проанализированы результаты обследования 237 глаз у 237 пациентов, разделенных на три группы в зависимости от площади ДЗН. Количество глаз в группе с дисками средней величины (в пределах 1,63–2,43 мм²), чаще других встречающейся в популяции человека, составила 86 глаз; группа с большими дисками (больше 2,43 мм²) составила 72 глаза и группа с малыми дисками (менее 1,63 мм²) - 79 глаз. В каждой из указанных групп отдельно анализировались результаты исследований глаз без глаукомы (нормальные глаза), с подозрением на глаукому (препериметрическая глаукома) и 1-й стадии глаукомы. Исключались пациенты с недостаточно прозрачными оптическими средами глаза, отсутствием устойчивой фиксации глаз, миопией и гиперметропией высокой степени, и астигматизмом более 3,0 дптр. Острота зрения с коррекцией в большинстве случаев была не ниже 0,5. Наряду с традиционными методами обследования пациентов, проводилась компьютерная периметрия центрального поля зрения, а также Гейдельберская лазерная ретинотомография (НРТ) и оптическая когерентная томография (ОКТ). Компьютерную периметрию проводили на периметре Humphrey Field Analyzer (Carl Zeiss Meditec Inc.) по программе «30-2 SITA standard».

Оптическую когерентную ретинотомографию выполняли на приборе RTVue100 SA версия 2.6 (Оптовью Инк. США).

Гейдельбергскую ретинотомографию проводили на приборе HRT3 производства компании Heidelberg Engineering, Германия (программное обеспечение 1.5.1.0) с использованием дополнительной компьютерной программы, разработанной сотрудниками Тамбовского филиала МНТК МГ (В.А. Мачехин и др.). Ее отличие от основной программы заключалось в том, что проводился анализ 7 групп в зависимости от площади диска (от 0,89 до 3,5 мм²), для каждой из которых были определены границы нормы и проведен регрессионный анализ параметров диска подобно регрессионному анализу Мурфильда (MRA), имеющемуся в компьютерной программе HRT3. На основе цифрового материала, выданного основной программой, была произведена цветная кодировка патологически измененных параметров. Из 13 наиболее значимых параметров ДЗН и перипапиллярной сетчатки программы HRT было использовано только 8 параметров, имеющих полную аналогию с параметрами компьютерной программы ОКТ. Это - площадь диска (disc area), площадь экскавации (cup area), площадь нейроретинального пояса (rim area), соотношение площади экскавации и площади диска (cup/disc area ratio), объем экскавации (cup vol.), толщина перипапиллярной сетчатки (RNFL thickness) в среднем, а также в верхне-височном и нижневисочном секторах.

В отличие от HRT система RTVue, как и все другие модели ОКТ, снабжена функцией автоматического определения границ ДЗН с помощью исчезновения сигналов от мембраны Бруха, т.е. появлению «дырки» в мембране Бруха, что является, по мнению специалистов, преимуществом по сравнению с мануальной техникой HRT.

Был проведен детальный анализ параметров диска зрительного нерва, перипапиллярной сетчатки и комплекса ганглиозных клеток макулярной области сетчатки в группах глаз с различной площадью диска. При этом схема исследования параметров была одинаковой. С помощью парного Т-теста

проводился последовательный анализ различия параметров между нормой – подозрением на глаукому/препериметрической глаукомой (ПГ/ППГ) – глаукомой 1-й стадии. Это исследование проводилось с помощью обоих методов (HRT и ОКТ) на одних и тех же глазах, но результаты анализа оценивались отдельно, поскольку цифровые значения параметров при использовании этих методов не сопоставимы.

Термин «препериметрическая глаукома» был использован наряду с существующим диагнозом подозрение на глаукому. Его предложили впервые британские офтальмологи в 1999 г. и обсуждается широко в зарубежной литературе последние 10 лет. Этот термин, в отличие от диагноза подозрение на глаукому, включающим различные качественные изменения ДЗН, основан на чисто количественном анализе патологических изменений параметров ДЗН, нормальном состоянии центрального поля зрения и умеренном повышении ВГД.

Анализ 86 глаз с площадью диска средней величины (1,63–2,43 мм²) показал одинаковую степень статистического различия всех параметров диска, перипапиллярной сетчатки (RNFL) и комплекса ганглиозных клеток (GCC) между нормальными глазами и глазами с ПГ/ППГ, и отсутствие различия между ПГ/ППГ и 1-й стадией глаукомы. Это указывает на то, что все параметры глаз с препериметрической глаукомой являются предиктором глаукомы и требует такого же внимания, как и начальная глаукома. С другой стороны, анализ цифровых величин параметров по мере развития глаукомы показал очень медленное их ухудшение (увеличение параметров экскавации и уменьшение площади НРП и толщины параметров сетчатки).

Однако параметры внутренней структуры диска зрительного нерва по данным HRT и ОКТ (cup area, rim area, cup/disc area, cup vol.) показали статистически достоверное различие. Например, параметр cup area по данным HRT показал 0,39 мм², а по данным ОКТ - 0,57 мм²; параметр cup/disc area - 0,19 и 0,3; cup vol. – 0,07 мм³ и 0,12 мм³, соответственно, и только параметр rim

area не обнаружил статистически достоверного различия между обоими методами (1,46–1,57 мм².)

Анализ толщины перипапиллярной сетчатки (RNFL) выявил значительное различие между методами HRT и ОКТ, обусловленного различием программ, поскольку программа HRT анализирует всю толщину перипапиллярной сетчатки (средняя норма 250-300 μ), а ОКТ только внутренний слой сетчатки, включающий слой нервных волокон, слой ганглиозных клеток и внутренний плексиформный слой, который составляет в среднем 100 μ. Именно эта программа позволяет проводить более точные исследования толщины перипапиллярной сетчатки (RNFL) и слоя ганглиозных клеток макулярной области сетчатки (GCC), обеспечивая явное преимущество по сравнению с методом HRT.

ROC-анализ параметров ДЗН, проведенный в группе глаз с препериметрической глаукомой по данным HRT и ОКТ, подтвердил отсутствие видимых различий. Чувствительность (от 63,9% до 100%) и специфичность (от 70% до 100%) была одинаковой; AUC cup area составил соответственно 0,802 и 0,848; rim area – 0,854 и 0,793; cup/disc area – 0,861 и 0,830. В то же время, соответственно, AUC параметров RNFL_{ср} – 0,669 и 0,814; RNFL_{sup} – 0,585 и 0,802; RNFL_{inf} – 0,696 и 0,802 показали по данным ОКТ заметное преимущество по сравнению с данными HRT.

Группа пациентов с большими дисками (disc area = 2,44–3,5 мм²) включала 72 глаза, разделенные таким же образом, как и в предыдущей группе глаз, имевших площадь ДЗН средней величины. Необходимо отметить, что если в группе средних дисков площадь была одинаковой по данным обоих методов и составляла 1,96 мм² – 2,1 мм², то в группе больших дисков ее площадь по данным HRT составила 2,65 мм² – 2,86 мм², а по данным ОКТ заметно меньшую площадь ДЗН (2,4 мм² – 2,65 мм²). В отличие от средних дисков, показавших выраженное статистическое различие всех параметров ДЗН между нормой и препериметрической глаукомой по данным обоих

методов, в группе глаз с большими дисками в большинстве случаев и по данным HRT, и по данным ОКТ между группами нормы и препериметрической глаукомы статистического различия не наблюдалось, за исключением параметров *cup area* и *cup vol.* по данным HRT. Оно проявлялось позже, на уровне препериметрической и начальной глаукомы, что может вызвать трудности для раннего выявления глаукомы. Однако это касалось только параметров диска, параметры же толщины перипапиллярной сетчатки (RNFL) по данным HRT и ОКТ показали достоверное различие между группами нормы и ПГ/ППГ. ROC-анализ, проведенный в группе глаз с большими дисками и препериметрической глаукомой, показал худшие результаты всех параметров ДЗН как по данным HRT, так и по данным ОКТ. Например, величина AUC для параметра *Rim area* составила 0,654 и 0,652, в то время как в группе глаз, имеющих среднюю величину диска, она составила 0,854 и 0,793; для параметра *cup/disc area* – 0,697 и 0,652 в группе больших дисков и 0,861 и 0,830 в группе средних дисков соответственно.

В группе глаз с большими дисками и начальной глаукомой величина AUC практически сравнивается с результатами анализа средних дисков. При этом для большинства параметров ДЗН с большими дисками характерна высокая специфичность и низкая чувствительность всех параметров. Что касается параметров RNFL (толщина перипапиллярной сетчатки), то они показали достаточно высокую специфичность и чувствительность всех параметров, в том числе и по данным HRT. Параметры GCC (комплекс ганглиозных клеток макулярной области сетчатки) показали достаточно высокую специфичность и чувствительность всех параметров с незначительным преимуществом по сравнению с параметрами RNFL.

В группе пациентов с малыми по площади дисками обследовано 79 глаз, при этом большое количество составили пациенты с подозрением на глаукому/препериметрической глаукомой (34 глаза), в то время как количество глаз с каждой стадией глаукомы было в 1,5–2 раза меньше. Это не

случайно, поскольку популяция людей с маленькими дисками зрительного нерва встречается гораздо реже, чем со средними и даже большими дисками и, кроме того, по мнению исследователей, нередко вызывают затруднения при постановке диагноза глаукомы.

По данным HRT площадь диска в этой группе отличалась мало и составила $1,41 \text{ мм}^2 - 1,53 \text{ мм}^2$, внутренняя же структура параметров ДЗН показала статистически достоверное различие между здоровыми глазами и препериметрической глаукомой и медленную тенденцию к изменению параметров по мере развития глаукомного процесса, сопровождающегося увеличением параметров cup area, cup/disc area, cup vol. и уменьшением параметра rim area, похожей на группу глаз со средней величиной диска. При этом параметры RNFL по данным HRT не показали различия между группами с нормой и ПГ/ППГ.

По результатам ОКТ исследований в этих же глазах площадь ДЗН также мало отличалась ($1,59 \text{ мм}^2 - 1,79 \text{ мм}^2$) и незначительно превышала данные HRT. В отличие от HRT, не было выявлено статистического различия параметров ДЗН между нормой и ПГ/ППГ, которое проявлялось позже, только между группами с препериметрической глаукомой и начальной глаукомы, как это наблюдалось в глазах с большими дисками. Однако параметры RNFL и GCC показали достоверное статистическое различие между всеми группами, от нормы до 1-й стадии глаукомы. При этом заметного преимущества между данными RNFL и GCC не наблюдалось.

На следующем этапе работы был проведен ROC-анализ прогностической значимости различных изучаемых параметров при раннем выявлении глаукомы, используя чувствительность, специфичность, площадь под операционной ROC-кривой (AUC) и Z-анализ. Для этого подсчитывался процент всех патологически измененных параметров в группах с различной площадью диска в глазах подозрением на глаукому/препериметрической глаукомой и начальной стадией глаукомы. При этом отдельно учитывались

как пограничные изменения величины параметра ($p < 0,05$), так и параметры с явными глаукомными изменениями ($p < 0,01$). Анализ внутренней морфометрической структуры диска зрительного нерва в (cup area, rim area, cup/disc area и cup vol.), используя модифицированную компьютерную программу проф. Мачехина, показал преимущество метода HRT по сравнению с ОКТ, особенно по количеству явных патологических изменений параметров, которое выявлялось на стадии подозрения на глаукому/препериметрической глаукомы и сохранялось в начальной стадии заболевания. Например, в группе глаз со средней величиной диска количество всех выявленных патологических параметров составило в группе глаз с ПГ/ППГ по данным HRT 56%, а по данным ОКТ 17%. В группе глаз с начальной глаукомой процент всех выявленных патологических параметров по данным HRT составил 58%, а по данным ОКТ 24%.

Поскольку на предыдущих этапах исследования проявилось преимущество метода ОКТ при выявлении ранних патологических изменений параметров RNFL по сравнению с HRT, был проанализирован процент выявленных патологических параметров диска cup/disc area по данным HRT, а также RNFLsup. и GLV% по данным ОКТ в глазах с разной величиной диска на стадии ПГ/ППГ. Анализ показал, что в группе средних дисков процент патологических изменений параметра cup/disc area по данным HRT составил 60%, параметров RNFL - 38%, параметров GLV - 60%. В группе с большими дисками, соответственно, 23%, 38% и 42%; и в группе с малыми дисками 40%, 21% и 26%. Поэтому можно считать, что при ранней диагностике глаукомы результаты морфометрических исследований ДЗН по данным HRT показали примерно равную диагностическую ценность анализу перипапиллярной сетчатки и комплекса ганглиозных клеток макулярной области сетчатки по методу ОКТ.

ВЫВОДЫ

1. Определение границ диска зрительного нерва с помощью мануальной (HRT3) и автоматизированной (RTV-100 ОКТ) технологии, являющейся

важным этапом для исследования структур диска и прилежащей сетчатки, показало в группах глаз со средней и малой площадью диска практически полное совпадение результатов исследования, не превышающих $0,3 \text{ мм}^2$ (в 77% и в 72%, соответственно), в то время как в глазах с большими дисками такое совпадение между методами НРТ и ОСТ имело место только в 51% случаев.

2. Морфометрический анализ параметров диска (cup area, rim area, cup/disc area, cup vol.) и параметров перипапиллярной сетчатки (RNFL) только в группе глаз с дисками средней величины ($1,63 \text{ мм}^2 - 2,43 \text{ мм}^2$), по данным и НРТ и ОСТ, с высокой статистической достоверностью выявил различие между группой с нормальными глазами и группой глаз с препериметрической глаукомой (позрением на глаукому), в то время как такое различие в группах глаз с большими ($2,44 \text{ мм}^2 - 3,5 \text{ мм}^2$) и малыми дисками ($0,89 \text{ мм}^2 - 1,62 \text{ мм}^2$) имело место только между препериметрической и 1-й стадией глаукомы.

3. Получена убедительная информация, подтверждающая целесообразность понятия «препериметрическая глаукома», которое используется в зарубежной офтальмологии последние 10-15 лет вместе с диагнозом «подозрение на глаукому», отличающийся от него не только качественной, но и количественной оценкой анализируемых параметров. Исследования показали, что препериметрическая глаукома является важным этапом накопления структурных изменений параметров ДЗН, перипапиллярной сетчатки и ганглиозных клеток макулярной области сетчатки при отсутствии функциональных изменений глаза и требует не меньшего внимания, как и истинная глаукома.

4. Исследования показали, что цифровые значения параметров ДЗН (cup area, rim area, cup/disc area, cup vol.) зависят от площади диска, поэтому модифицированный метод выявления патологических параметров по данным НРТ 3 имеет определенные преимущества на этапе с препериметрической глаукомы. В противоположность этому, метод ОКТ, анализирующий толщину

нервных волокон перипапиллярной сетчатки, имеет преимущество по сравнению с теми же параметрами по данным НРТ.

5. Установлена высокая корреляционная взаимосвязь функциональных (MD) и структурных изменений не только перипапиллярной сетчатки и комплекса ганглиозных клеток макулярной области сетчатки у пациентов с глаукомой, но параметров ДЗН.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Разработаны рекомендации анализа данных, полученных методами НРТ-3 и ОСТ для ранней диагностики глаукомы, заключающиеся в том, что в глазах с площадью диска средней величины уже на стадии «подозрение на глаукому» (препериметрическая глаукома), при отсутствии патологических изменений центрального поля зрения наблюдается более или менее выраженное накопление патологических параметров диска и перипапиллярной сетчатки с четкой статистической достоверностью отличающихся от нормальных глаз. В группах же глаз с большими и малыми дисками в большинстве случаев статистического различия параметров диска между группами нормы и подозрением на глаукому не наблюдается и появляется только в 1-й стадии глаукомы. Выявленное преимущество метода НРТ при оценке структурных изменений внутри диска, а метода ОСТ при анализе патологических изменений перипапиллярной сетчатки, позволят повысить эффективность исследования в ранней диагностике глаукомы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Акопян В.С. Оценка комплекса ганглиозных клеток сетчатки при первичной открытоугольной глаукоме / В.С. Акопян, Н.С. Семенова, И.В. Филоненко, М.А. Цысарь Оценка комплекса ганглиозных клеток сетчатки при первичной открытоугольной глаукоме // Офтальмология. – 2011.- Т. 8, №.1. – С. 20-26.
2. Алябьева Ж.Ю. Современные методы мониторинга состояния диска зрительного нерва и некоторые особенности глаукомной оптической нейропатии при нормотензивной глаукоме / Ж.Ю. Алябьева // Вестник офтальмологии. – 2003. - №5. - С.11-14.
3. Ангелов Б. Оптическая когерентная томография и её роль в диагностике глазной гипертензии, перепериметрической и периметрической глаукомы / Б. Ангелов, К. Петрова // Офтальмология. - 2015. - Т. 12, № 1. - С. 46–56.
4. Арапиев М.Г. Клинико-иммунологические факторы риска начальной первичной открытоугольной глаукомы: автореф ...дисс ...канд. мед. наук: - 14.01.07. Арапиев Магомед Усманович – М., 2016. - 24 с.
5. Арутинян Л.А. Многоуровневый анализ состояния корнеосклеральной оболочки глаза в реализации новых подходов к диагностике и лечению первичной открытоугольной глаукомы: автореф. дисс. ...докт. мед. наук: 14.01.07 / Арутинян Лусина Леоновна - М., 2016. – 40 с.
6. Астахов Ю.С. Дополнительные диагностические возможности Гейдельбергского ретинального томографа HRT / Ю.С.Астахов, Е.Л. Акопов, Н.Н. Григорьев, Ф.Е.Шадричев Ф.Е. // Клиническая офтальмология. - 2005. - №1. - С.1-4.
7. Балалин С.В. Система диагностики и лечения первичной открытоугольной глаукомы с использованием гемодинамических критериев в оценке их эффективности: автореф. дисс...докт. мед. наук: 14.00.08 / Балалин Сергей Викторович. - Волгоград, 2014. - 49 с.

8. Белогурова А.В. Дифференциально-диагностические критерии и мониторинг глаукомного процесса при осевой миопии: автореф. дисс... канд. мед. наук: 14.01.07 / Алена Вячеславовна - М., 2016. – 24 с.
9. Бессмертный А.М. Применение ретинального лазерного томографа в диагностике глаукомы / А.М. Бессмертный, И.В.Егорова // Глаукома. 2002.- - №2. - С.16-19.
10. Волков В.В. Диск зрительного нерва при глаукоме / В.В. Волков // Офтальмологический журнал. 1982. - №5 - с. 272-276.
11. Волков В.В. Глаукома открытоугольная / В.В. Волков // - М., 2008. - 348 с.
12. Галоян Н.С. Глазной кровоток и внутриглазное давление при различной офтальмопатологии: автореф...дисс...докт. мед. наук: - 14.00.08 / Галоян Нелли Суреновна / 14.01.07 - М., 2016. – 41 с.
13. Егоров Е. А. Фото и стереофотографические методики изучения глазного дна / Е.А.Егоров // Военно-мед. журнал. – 1977. – № 5. – С. 46 – 47.
14. Егоров Е.А. Исследование диска зрительного нерва и перипапиллярной зоны при глаукоме в клинических условиях / Е.А.Егоров // Офтальмол. журнал. – 1978. – № 5. – С. 346 – 348.
15. Еричев В.П. Ранняя диагностика глаукомы: не существует простых и надежных решений / В.П. Еричев // Глаукома: проблемы и решения. Сб. научн.ст. – М. - 2004. – С. 111-124.
16. Еричев В.П. Некоторые корреляционные взаимоотношения параметров ретинотомографического исследования / В.П. Еричев, А.И.Акопян // Глаукома. - 2006. - № 2. – С. 24 – 28.
17. Ерошевский Т.И. Комплексная оценка параметров глазного дна в норме и при глаукоме / Т.И. Ерошевский, С.Я.Бранчевская, В.А.Асланов // Вестник офтальмологии. 1979. - №4. - С.3-5.
18. Иойлева Е.Э. Видеоофтальмографический метод анализа головки зрительного нерва в диагностике и лечении частичной атрофии зрительного

- нерва различной этиологии: автореф. дисс...канд...наук: 14.00.08 / Иойлева Елена Эдуардовна – М.,1994. – 21 с.
19. Иойлева Е.Э. Компьютеризированная система диагностики патологии зрительного нерва: автореф. дисс...докт...мед. наук: 14.00.08 / Иойлева Елена Эдуардовна – М.,2002. – с.311.
20. Иойлева Е.Э. Возможности компьютерного колориметрического анализа диска зрительного нерва в ранней диагностике глаукомы / Е.Э. Иойлева // Офтальмохирургия и терапия. – 2002. – Т.2(№1). – С.25-28.
21. Иойлева. Е.Э. Изменения топографии внутриглазной части зрительного нерва после антиглаукоматозных операций / Е.Э. Иойлева, Е.С.Иванова Е.С. // Глаукома. – 2003. - №4. – С.50 – 52.
22. Куроедов А.В. Исследование морфометрических критериев диска зрительного нерва в свете возможностей современной лазерной диагностической техники / А. В. Куроедов, С.Ю. Голубев Г.Е., Шафранов // Глаукома. - 2005. - №2. - С.7 - 18.
23. Куроедов А.В. Компьютерная ретинотомография (HRT): диагностика, динамика, достоверность. / А. В. Куроедов, В.В. Городничий // М. - 2007. – 231 с.
24. Куроедов А.В. Факторы риска прогрессирования первичной открытоугольной глаукомы / А.В. Куроедов, В. В.Городничий // HRT клуб Россия – 2008: сб. статей. М. – 2008. - С. 370-384.
25. Куроедов А.В. Морфометрические характеристики прогрессирования перипапиллярной атрофии у пациентов с разными формами открытоугольной глаукомы / А.В. Куроедов В.В.Городничий, В.Ю. Огородникова В.Ю. с соавт. // HRT клуб Россия –2010: сб. статей. М. - 2010.- С.197 – 210.
26. Курьшева Н.И. Новые технологии в диагностике первичной открытоугольной глаукомы. / Н.И. Курьшева, О.А.Паршунина, Т.Д.Арджеинишвили Т.Д. // Национальный журнал глаукома. - 2015. - Т.14, - № 2. – С. 21-31.

27. Курышева Н.И. Диагностическая значимость исследования глазного кровотока в раннем выявлении первичной открытоугольной глаукомы / Н.И. Курышева, О.А.Паршунина, Е.В. Маслова. // Национальный журнал глаукома. 2015. - Т.14 (3). – С 19 - 28.
28. Курышева Н. И. Оптическая Когерентная Томография в диагностике глаукомной оптиконеуропатии. Часть 1. / Н.И. Курышева, О.А.Паршунина //Национальный журнал глаукома. 2016. - Т.15. - №1. - С. 86-96.
29. Курышева Н. И. Оптическая Когерентная Томография в диагностике глаукомной оптиконеуропатии. Часть 2 / Н. И. Курышева // Национальный журнал глаукома. 2016. - Т.15, №3. - С. 60-70.
30. Манаенкова Г.Е. Оценка параметров диска зрительного нерва по данным лазерного ретинотомографа HRT II в ранней диагностике глаукомы: автореф. дисс ...канд. мед. наук: 14.00.08 / Манаенкова Галина Евгениевна. - М., 2006. – 21 с.
31. Мачехин В.А. Морфометрические особенности больших дисков зрительного нерва по данным HRT II / В.А.Мачехин, Г. Е.Манаенкова // Сб. статей «HRT Клуб Россия – 2005». – М. 2005. – С. 220-224.
32. Мачехин В.А. Параметры диска зрительного нерва при различных стадиях открытоугольной глаукомы по данным лазерного сканирующего ретинотомографа HRT II / В.А.Мачехин, Г.Е.Манаенкова // Глаукома. – 2005. - №4. – С. 3-10.
33. Мачехин В.А. Оптимизация анализа данных ретинотомографического обследования. /В.А.Мачехин, О.А.Бондаренко, Е.Л. Савилова // Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ, 2008 № 2008614495.
34. Мачехин В.А. Сравнение данных пневмотонометрии (Reichert 7) и аппланационной тонометрии по Маклакову в здоровых глазах и при глаукоме / В.А.Мачехин // Глаукома: теория, тенденции, технологии. HRT Клуб Россия – 2010: Сб. научн. статей. – М. - 2010. – С.285-291.

35. Мачехин В.А. Ретинотомографические исследования диска зрительного нерва в норме и при глаукоме / В.А.Мачехин // Москва. - 2011. Изд. «Офтальмология». 2011. - 334 с.
36. Мачехин В.А. Наш опыт оценки морфометрических параметров диска зрительного нерва у больных глаукомой / В.А. Мачехин //Вестник Тамбовского университета. Серия: Естественные и технические науки. – Тамбов. - 2013. – Т.18.- Вып.1.- С. 265-273.
37. Мачехин В.А. Цветная топография патологических параметров ДЗН с помощью лазерного сканирующего ретинотомографа НРТ III. / В.А. Мачехин, О.Л.Фабрикантов // Bulgarian Forum Glaucoma. Edition of the National Academy Glaucoma Foundation. 2014. - Т.4, № 1. - С. 13-20.
38. Мачехин В.А. Гейдельбергская ретинотомография диска зрительного нерва в ранней диагностике глаукомы. /В.А. Мачехин, О.Л. Фабрикантов // Вестник офтальмологии. – 2017. - Т.133, №4. – С. 17-24.
39. Мачехин В.А. К чему обязывает офтальмолога диагноз «подозрение на глаукому» / В.А. Мачехин, О.Л. Фабрикантов // Журнал «Медицина». – 2017. № 3. - с.108-124.
40. Мачехин В.А. Морфометрический анализ диска зрительного нерва с учетом индивидуальной площади диска в раннем выявлении глаукомы. В.А. Мачехин, Е.Л. Савилова // Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ. – 2017. - № 2017617085.
41. Нероев В.В. Отчет главного внештатного специалиста Министерства здравоохранения Российской Федерации по профилю медицинской помощи «Офтальмология» за 2020 год
42. Нестеров А.П. О патогенезе глаукоматозной атрофии зрительного нерва /А.П. Нестеров, Е.А. Егоров //Офтальмол. журнал. – 1979. - № 7. – С. 419 – 422.

43. Нестеров А.П. Классификация физиологической и глаукоматозной экскавации зрительного нерва / А.П. Нестеров, Н.А. Листопадова // Вестник офтальмологии. - 1988. - № 4. – С. 5-6.
44. Нестеров А.П. Первичная глаукома. / А.П. Нестеров // М. МИА. - 2008. - 208 с.
45. Руководство по глазным болезням. М. – Медгиз. - 1960. - Т.2. – С .541-651.
46. Севостьянова М. К. Сравнение спектральной оптической когерентной томографии и конфокальной сканирующей лазерной офтальмоскопии в диагностике начальной глаукомы: автореф...дисс...канд. мед. наук: 14.01.07 / Севостьянова Мария Константиновна. - М., 2014. – 25 с.
47. Страхов В.В. Информативность биоретинметрических показателей диска зрительного нерва и сетчатки в ранней диагностике глаукомы / В.В. Страхов, В.В.Алексеев, А.В.Ермакова // Глаукома. – 2009 - № 3. – С. 3-10.
48. Фламмер Д. Глаукома. / Д.Фламмер// World Wide Printing. - 2003. – 416 с.
49. Цзинь Дань. Морфофункциональные критерии в оценке эффективности нейропротекторной терапии при глаукомной оптической нейропатии: автореф...дисс...канд. мед. наук: 14.00.07 / Цзинь Дань - М., 2016. – 25 с.
50. Шпак А.А. Оценка стереометрических параметров диска зрительного нерва и слоя нервных волокон сетчатки на приборе НРТ III. Сообщение 3. Сравнение ошибки методов Гейдельбергской ретинотомографии и спектральной оптической когерентной томографии / А.А.Шпак, М.К. Малаханова, С.Н. Огородникова // Вестник офтальмологии. - 2011. - Т.127 № 2. – С. 46-48.
51. Шпак А.А., Севостьянова М.К. Сравнительная ценность Гейдельбергской ретинотомографии и спектральной оптической когерентной томографии в диагностике начальной глаукомы / А.А. Шпак, М.К.Севостьянова // Офтальмохирургия. – 2011. - № 4. – С. 40-44.

52. Шпак А.А. Оценка диска зрительного нерва методами спектральной оптической когерентной томографии и Гейдельбергской ретинотомографии в диагностике первичной открытоугольной начальной глаукомы /А.А. Шпак, М.К.Севостьянова // Офтальмохирургия. – 2014. - № 1. – С. 60-63.

53. Acar Y. Major determinants of optic nerve head topographic in a normal Turkish population / Y. Acar, M. Orhan, M.,Irkeç E. Karaagaouglu // Clinical & Experimental Ophthalmology. 2004. – Vol. 32(1). – P. 9-13.

54. Airaksinen P.I. Visual Field and Retinal Nerve Fiber Layer Comparisons in Glaucoma / P.I. Airaksinen, M. Stephen, S.M. Drance et al. // Arch. Ophthalmol.- 1985. – V.103 (2). - P.205-207.

55. Aizawa N. Preperimetric Glaucoma Prospective Observational Study (PPGPS): Design, baseline characteristics, and therapeutic effect of tafluprost in preperimetric glaucoma eye. / N. Aizawa, H. Kunikata, Y.I. Shiga Y1 et al. // PLOS ONE. – 2017. – Vol.12 (12):e0188692.

56. Akashi A. Comparative assessment for the ability of cirrus, RTVue and 3D OCT to diagnose glaucoma. / A. Akashi, M. Nakamura, M. Fujihara et al. // Invest Ophthalmol Vis Sci. - 2013. – Vol. 54. – P. 4478–4484.

57. Akil H. Choroidal thickness and structural glaucoma parameters in glaucomatous, preperimetric glaucomatous, and healthy eyes using swept-source OCT. / H.Akil, M.Al-Sheikh, K.G. Falavarjani et al. // Eur. J. Ophthalmol. 2017. Vol. - 27(5) - P. 548-554.

58. Alencar L.M. Comparison of HRT-3 glaucoma probability score and subjective stereophotograph assessment for prediction of progression in glaucoma. / L.M. Alencar, C. Bowd, R.N.Weinreb et al. // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2008. - Vol. 49(5). – P. 1898-1906.

59. Alnawaiseh M. Comparison between the correlations of retinal nerve fiber layer thickness measured by Spectral Domain Optical Coherence Tomography and visual field defects in standard automated white-on-white perimetry versus Pulsar

- Perimetry /M.Alnawaiseh, L. Homberg, N. Eter, V.Prokosch // J. Ophthalmol. - 2017. – V.2017: 8014294. – P.1-6.
60. Anderson M.D. The Mode of Progressive Disc Cupping in Ocular Hypertension and Glaucoma / M.D. Anderson // Arch. Ophthalmol. – 1980. Vol. -98(3). – P. 490-495.
61. Armaly MF. Genetic determination of cup/disc ratio of the optic nerve. / M.F. Armaly // Arch. Ophthalmol. 1967. Vol. 78. – P. 35–43.
62. Arthur S.N. Agreement in Assessing Cup-to-Disc Ratio Measurement Among Stereoscopic Optic Nerve Head Photographs, HRT II, and Stratus OCT / S.N. Arthur, A.J. Aldridge, N.J. De León-Ortega et al. // J. Glaucoma. 2006. – 15(3). – P. 183–189.
63. Asaoka R. HRT-3 Moorfields reference plane: effect on rim area repeatability and identification of progression. /R. Asaoka R., N.G.Strouthidis, V.Kappou et al. // Br. J. Ophthalmol. - 2009. Vol. 93. – P. 1510-1513.
64. Asaoka R. Identifying “Preperimetric” Glaucoma in Standard Automated Perimetry Visual Fields. / R.Asaoka, A.Iwase, K.Hirasawa et al. // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. - 2014. – Vol. 55. – P. 7814–7820.
65. Aydoğan T. Evaluation of spectral domain optical coherence tomography parameters in ocular hypertension, preperimetric, and early glaucoma. / T.Aydoğan, I. Betül, S.Akçay et al. // Indian Joker. – 2017. – Vol.65 (11). – P.1143-1150.
66. Baraibar B. Preperimetric glaucoma assessment with scanning laser polarimetry (GDx VCC): analysis of retinal nerve fiber layer by sectors. / B.Baraibar, A.Sánchez-Cano, L.E.Pablo et al. // J. Glaucoma. - 2007. Vol. 16(8). – P. 659-64.
67. Begum V.U. Ganglion Cell-Inner Plexiform Layer Thickness of High Definition Optical Coherence Tomography in Perimetric and Preperimetric Glaucoma / V.U. Begum, U.K. Addepalli, R.K Yadav et al. // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. - 2014. Vol.55. – P. 4768–4775.

68. Begum V.U. Optic nerve head parameters of high-definition optical coherence tomography and Heidelberg retina tomogram in perimetric and preperimetric glaucoma. / V.U. Begum, U.K. Addepalli, S.Senthil et al. // Indian J. Ophthalmol. 2016. – Vol. 64(4). – P. 277-284.
69. Benqtsson B. The variation and covariation of cup and disc diameters. /B.Benqtsson // Acta Ophthalmol (Copenh). 1976. – Vol. 54(6). – P. 804-818.
70. Blumenthal E.Z. Reproducibility of nerve fiber layer thickness measurements by use of optical coherence tomography / E.Z. Blumenthal, J.M. Williams,R.N. Weinreb et al. //Ophthalmology. 2000. – Vol. 107. – P. 2278–2282.
71. Bowd C. The retinal nerve fiber layer thickness in ocular hypertensive, normal, and glaucomatous eyes with optical coherence tomography /C. Bowd, R.N. Weinreb, J.M.Williams, L.M. Zangwill // Arch. Ophthalmol. 2000. – Vol. 118. – P. 22–26.
72. Bowd C. Imaging of the optic disc and retinal nerve fiber layer: The effects of age, optic disc area, refractive error, and gender. / C. Bowd, L.M. Zangwill, E.Z. Blumenthal et al. // J. Opt. Soc. Am. Image Sci. Vis. 2002. – Vol. 19. – P.197-207.
73. Breusegem C. Variability of the standard reference height and its influence on the stereometric parameters of the Heidelberg retina tomograph 3 / C.Breusegem, S.Fieuws, I.Stalmans et al. // Invest. Ophthalmol. Vis Sci. - 2008. – Vol. 49. – P. 4881–4885.
74. Brigatti L. Correlation of visual field with scanning confocal laser optic disc measurements in glaucoma./L. Brigatti, J. Caprioli // Arch. Ophthalmol. - 1995. – Vol.113. – P.1191–1194.
75. Burk R. Laser scanning tomography and stereogrammetry in three dimensional optic disc analysis / R. Burk, K. Rohrschneider, T.Takamoto T, et al // Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. - 1993. – Vol. 231 – P. 193–198.
76. Calvo P. Assessment of the Optic Disc Morphology Using Spectral-Domain Optical Coherence Tomography and Scanning Laser Ophthalmoscopy. / P. Calvo,

- A. Ferreras, B. Abadia. // *BioMed Research International*. – 2014; 2014:275654 - 6 p.
77. Caprioli J. Quantitative Evaluation of the Optic Nerve Head in Patients with Unilateral Visual Field Loss from Primary Open-angle Glaucoma / J. Caprioli , J. Miller, M. Sears // *Ophthalmology*. – 1987. – Vol. 94 (11) – P. 1484-1487.
78. Caprioli J. Optic Disc Rim Area Is Related to Disc Size in No Subjects-Reply / J. Caprioli, J. Miller // *Arch. Ophthalmol.* - 1988 – Vol. 106(7). – P. 878-883.
79. Chauhan B. C. From clinical examination of the optic disc to clinical assessment of the optic nerve head: a paradigm change / B.C. Chauhan B., C. F. Burgoyne // *Am. J. Ophthalmol.* - 2013. – Vol. 156. – P. 218–227.
80. Choi J.A. Interpretation of the Humphrey Matrix 24-2 test in the diagnosis of preperimetric glaucoma. /J.A.Choi, N.Y. Lee, C.K. Park // *Jpn. Ophthalmol.* - 2009 - Vol. 53(1) – P. 24-30.
81. Cennamo G. Optical coherence tomography angiography in preperimetric open angle glaucoma /G. Cennamo, D. Montorio, N.Velotti // *Graefes Arch. Clin. Exp. ophthalmol.* - 2017 – Vol. 255(9) – P. - 1793-1797.
82. Coops A. Automated analysis of Heidelberg Retina Tomograph optic disc images by glaucoma probability score / A.Coops, D.B. Henson, A.J. Kwartz et al.// *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2006 – Vol. 47. – P. 5348-5355.
83. Daga F.B. Is vision-related quality of life impaired in patients with preperimetric glaucoma? / F.B. Daga, C.P.Gracitelli, A. Diniz-Filho et al. // *BP J. Ophthalmol.* - 2019. – Vol.103 (7). – P. 955 – 959.
84. Dichtl A. Comparison between tomographic scanning evaluation and photographic measurement of the neuroretinal rim /A. Dichtl, J.B. Jonas, C.Y. Mardin. // *Am. J. Ophthalmol.* - 1996. – Vol. 121. – P. 494–501.
85. Dascalu A.M. Stereometric parameters change vs. Topographic Change Analysis (TCA) agreement in Heidelberg Retina Tomography III (HRT-3) early detection of clinical significant glaucoma progression /A.M. Dascalu, A.P

Cherecheanu, D. Stana et al. // Journal of Medicine and Life. - 2014. – Vol. 7 (4). – P. 555-557.

86. DeLeon-Ortega J.E., Lisandro M., Sakata L. Comparison of diagnostic accuracy of HRT-II and HRT-3 to discriminate glaucomatous and non-glaucomatous eyes. / J.E. DeLeon-Ortega, M. Lisandro, L. Sakata et al. // Am. J. Ophthalmol. 2007. – Vol. 144(4). – P. 525-532.

87. Dreher A.W. Reproducibility of topographic measurements of the normal and glaucomatous optic nerve head with the laser tomographic scanner / A.W. Dreher, P.C.Tso, R.N.Weinreb // Am. J. Ophthalmol. - 1991. – Vol. 111 (2). – P. 221-229.

88. Durukan A.H. Assessment of optic nerve head topographic parameters with a confocal scanning laser ophthalmoscope / A.H. Durukan, I.Yucel, Y.Z Acar // Clinical & Experimental Ophthalmology. 2004. – Vol. 32(3). - P. 259-264.

89. Fallon M. Diagnostic accuracy of imaging devices in glaucoma: A meta-analysis. /M. Fallon, O.Valero, M. Pazos et al. // Survey of ophthalmology. - 2017. – V. 62. – P. 446 - 461.

90. Fanihagh1 F. Optical Coherence Tomography, Scanning Laser Polarimetry and Confocal Scanning Laser Ophthalmoscopy in Retinal Nerve Fiber Layer Measurements of Glaucoma Patients / F. Fanihagh1, S. Kremmer, G. Anastassiou et al. // The Open Ophthalmology Journal. - 2015. - Vol. 9. – P. 41-48.

91. Ferreras A. Can Frequency-doubling Technology and Shortwavelength Automated Perimetries Detect Visual Field Defects before Standard Automated Perimetry in Patients with Preperimetric Glaucoma /A. Ferreras, V.Polo, M.Joser et al. // J. Glaucoma. - 2007. – Vol. 16. – P. 372–383.

92. Ferreras A. Diagnostic ability of glaucoma probability score to discriminate between healthy individuals and glaucoma suspects / A. Ferreras, A.B.Pajarin, I.Pinilla et al. // Acta Ophthalmologica. - 2008. - Vol. 86(9). – P. 243 -249.

93. Fingeret M. The essential HRT Primer /M. Fingeret, J.G. Flanagan, J.M. Liebmann J. // Printed in the USA. - 2005. - 127 p.

94. Foo L. Comparison of scanning laser ophthalmoscopy and high-definition optical coherence tomography measurements of optic disc

parameters /L. Foo, Sh.A. Perera, C.Y.Cheung et al. // Br.J. Ophthalmol. - 2012. – Vol. 96. – P. 576-580.

95. Frishman L.J. The scotopic electroretinogram of macaque after retinal ganglion cell loss from experimental glaucoma / L.J. Frishman L, F.F.Shen, L. Du et al. // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. - 1996. – Vol. 37. – P. 125–141.

96. Garway-Heath D.F. Vertical cup/disc ratio in relation to optic disc size: its value in the assessment of the glaucoma suspect / D.F Garway-Heath, S.T. Ruben, A.Viswanathan et al. // Br. J. Ophthalmol. - 1998 – Vol. 82. – P. 1118–1124.

97. Garway-Heath D.F. Aging Changes of the Optic Nerve Head in Relation to Open Angle Glaucoma / D.F. Garway-Heath, G.Wollstein, R.A. Hitchings // Br. J. Ophthalmol. – 1997. – Vol 81(10). – P. 840 – 845.

98. Garway-Heath D. F. Quantitative Evaluation of Optic Nerve Head in Early Glaucoma / D. F., Garway-Heath, R.A.Hitchings // Br. J. Ophthalmol. – 1998. – Vol. 82. –P. 352 – 361.

99. Gloster J. Use of photographs for measuring cupping of the optic disc /J. Gloster, D.G. Parry // Br J Ophthalmol. - 1974. – Vol. 58. – P. 850 - 862.

100. Glovinsky Y. Foveal ganglion cell loss is size dependent in experimental glaucoma /Y. Glovinsky, H.A. Quigley, M.E Pease // Invest. Ophthalmol. Vis Sci. - 1993. – Vol.34. – P. 395–400.

101. Gonzalez-Garcia A.O. Reproducibility of RTVue retinal nerve fiber layer thickness and optic disc measurements and agreement with Stratus Optical Cogherence Tomography measurements / A.O. Gonzalez-Garcia, G.Vizzeri C.H. Bowd CH. et al. // Am. J. Ophthalmol. - 2009. – Vol. 147(6). – P. 1067-1074.

102. Guedes V. Optical Coherence Tomography Measurement of Macular and Nerve Fiber Layer Thickness in Normal and Glaucomatous Human // V.Guedes, J.S Schuman, E. Hertzmark et al. // Eyes Ophthalmology. – 2003. – Vol. 110(1). - P. 177–189.

103. Hatch W.V. Laser scanning tomography of the optic nerve head in ocular hypertension and glaucoma / W.V. Hatch, J.G Flanagan, E.E Etchells et al. // Br. J. Ophthalmol. - 1997. – Vol. 81. – P. 871–876.

104. Hawker M.J. The relationship between central corneal thickness and the optic disc in an elderly population: the Bridlington Eye Assessment Project / M.J. Hawker, M.R., Edmunds, S. A.Vernon // *Eye*. - 2009. – Vol. 23. – P. 56–62.
105. Hee M.R. Optical coherence tomography of the human retina /M.R. Hee, J.A Izatt, E.A. Swanson et al. // *Arch. Ophthalmol.* – 1995. – Vol. 113(3) – P. 325–332.
106. Heijl A. Rates of visual field progression in clinical glaucoma care / A. Heijl, P.Buchholz, G.Norrngren et al. // *Acta Ophthalmol.* - 2013. – Vol. 91. - 406–412.
107. Hermann M.M. Optic nerve head morphometry in healthy adults using confocal laser scanning tomography / M.M. Hermann, I.Theofylaktopoulos, N.Bangard et al. // *Br. J. Ophthalmol.* - 2004. – Vol. 88. – P. 761–765.
108. Hirashima T. Frequency-doubling technology and retinal measurements with spectral-domain optical coherence tomography in preperimetric glaucoma / T. Hirashima, M. Hangai, M. Nukada et al. // *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* - 2013. – Vol. 251(1). – P. 129-137.
109. Hollo G. Scanning laser polarimetry versus frequency-doubling perimetry and conventional threshold perimetry: Changes during a 12-month follow up in preperimetric glaucoma. A pilot study. /G.Hollo, A.Szabo, P.Vargha // *Acta Ophthalmol. Scand.* - 2001. – Vol. 79. – P. 403–407.
110. Horn F.K. Frequency doubling technique perimetry and spectral domain optical coherence tomography in patients with early glaucoma / E.K. Horn, C.Y.Mardin, D.Bendschneider et al. // *Eye*. - 2011. – Vol. 25. – P. 17–29.
111. Hitchings R.A. The optic disc in glaucoma. Correlation of the appearance of the optic disc with the visual field / R.A.Hitchings, G.L.Spaeth // *Br. J. Ophthalmol.* - 1977. – Vol. 61. – P. 107-113.

112. Hitchings R.A. An optic disc grid. Its evaluation in reproducibility studies on the cup/disc ratio / R.A. Hitchings, C.Genio, S.Anderton C.Clark et al. // Br. J. Ophthalmol. - 1983. – Vol. 67. – P. 356-361.
113. Hoffmann E.M. Agreement among 3 optical methods the assessment the optic disc topography / E.M. Hoffmann, C.Bowd, F.A.Medeiros et al. // Qphthalmology. – 2005. – Vol. 112. – P. 49-56.
114. Hoh S.T. Optical coherence tomography and scanning laser polarimetry in normal, ocular hypertensive, and glaucomatous eyes / S.T.Hoh, D.S. Greenfield, A. Mistlberger A et al. // Am. J. Ophthalmol. – 2000. – Vol. 129. – P. 129–135.
115. Hollowst F.C. Intra-ocular pressure, glaucoma, and glaucoma suspect in a defined population / F.C. Hollowst, P.A.Graham // Brit. J. Ophthalmol. - 1966. – Vol. 50. – P. 570-578.
116. Hoesl L.M., Influence of glaucomatous damage and optic disc size on glaucoma detection by scanning laser tomography / L.M Hoesl, C.Y. Mardin F.K. Horn et al. // J. Glaucoma. - 2009. – Vol. 18(5). – P. 385-389.
117. Hoyt W.F., Frison L., Newman N.M. Fundoscopy of the nerve fiber layer defects in glaucoma / W.F. Hoyt, L.Frison, N.M. Newman // Invest. Ophthalmol. - 1973. – Vol. 12. – P. 814-829
118. Hua R. Detection of preperimetric glaucoma using Bruch membrane opening, neural canal and posterior pole asymmetry analysis of optical coherence tomography / R. Hua, R.Gangwani, L Guo et al. // Scientific Reports. – 2016. - DOI: 10.1038/srep21743.
119. Huang D. Optical Coherence Tomography / D. Huang, E.A.Swanson, C.P.Lin et al. // Science. – 1991. – Vol. 254(5035). – P. 1178–1181.
120. Iester M. ROC analysis of Heidelberg Retina Tomograph optic disc shape measures in glaucoma / M. Iester, F.S. Mikelberg, N.V.Swindale et al. // Can. J. Ophthalmol. –1997. - Vol. 32(6). – P. 382-388.

121. Iliev M. Morphometric assessment of normal, suspect and glaucomatous optic discs with Stratus OCT and HRT II / M. Iliev, A.Meyenberg, J.G. Garweg // Eye. - 2006. – Vol. 20. – P. 1288–1299.
122. Inuzuka H. Development of Glaucomatous Visual Field Defects in Preperimetric Glaucoma Patients Within 3 Years of Diagnosis / H. Inuzuka, K. Kawase, A. Sawada et al. // Journal of Glaucoma. - 2016. – Vol. 25(6). – P. 591–595.
123. Janknecht P. Optic nerve head analyser and Heidelberg retina tomograph: accuracy and reproducibility of topographic measurements in a model eye and in volunteers / P. Janknecht, J. Funk // Br. J. Ophthalmol. - 1994. – Vol. 78. – P. 760-768.
124. Jeoung J.W. Comparison of Cirrus OCT and Stratus OCT on the ability to detect localized retinal nerve fiber layer defects in preperimetric glaucoma / J.W. Jeoung, K.N. Park // Invest. Ophthalmol. Vis Sci. - 2010. - Vol. 51(2). – P. 938-945.
125. Jeoung J.W. Macular Ganglion Cell Imaging Study: Glaucoma Diagnostic Accuracy of Spectral-Domain Optical Coherence Tomography /J.W. Jeoung, Y.J Choi, K.H. Park et al. // Invest Ophthalmol. Vis Sci. - 2013. – Vol. 54. – P. 4422–4429.
126. Jonas J.B. Central corneal thickness correlated with glaucoma damage and rate of progression /J.B. Jonas, A.Stroux, I.Velten et al. // Invest. Ophthalmol. Vis Sci. - 2005. – Vol.46. – P. 1269-1274.
127. Jonas J.B. Optic disk size in chronic glaucoma: The Beijing eye study / J.B. Jonas, L.Xu, L.Y. Zhang al. // Am. J. Ophthalmol. - 2006. – Vol. 142. – P.168-170.
128. Jonas J.B. Human Optic Nerve Fiber Count and Optic Disc Size / J.B. Jonas, A.M. Schmidt, J.A. Bergh et al. // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. - 1992. - Vol. 33() 6. – P. 2011 - 2018.

129. Jung Y. Usefulness of 10-2 Matrix Frequency Doubling Technology Perimetry for Detecting Central Visual Field Defects in Preperimetric Glaucoma Patients /Y. Jung, H.Y. Park, Y.R.Park et al. // Scientific reports 2017; 7: 14622 |
130. Kamal D.S. Detection of optic disc change with the Heidelberg retina tomograph before confirmed visual field change in ocular hypertensives converting to early glaucoma /D.S. Kamal, A.C.Viswanathan, D.F. Garway-Heath et al. // Br. J. Ophthalmol. - 1999. – Vol. 83. – P. 290–294.
131. Kanamori A. Evaluation of the glaucomatous damage on retinal nerve fiber layer thickness measured by optical coherence tomography /A.Kanamori, M.Nakamura, M.F. Escano et al. // Am. J. Ophthalmol. - 2003. – Vol. 135. – P. 513–520.
132. Kashiwagi K. The influence of age, gender, refractive error, and optic disc size on the optic disc configuration in Japanese normal eyes. /K.Kashiwagi, M.Tamura, K.Abe et al. // Acta Ophthalmol. Scand. - 2000 – Vol. 78. – P. 200-203.
133. Kaushik S. Evaluation of macular ganglion cell analysis compared to retinal nerve fiber layer thickness for preperimetric glaucoma diagnosis /S. Kaushik, P.Kataria, V. Jain V. et al. // Indian J. Ophthalmol. - 2018. – Vol. 66(4). – P. 511-516.
134. Kesen M.R. The Heidelberg Retina Tomograph Vs Clinical Impression in the Diagnosis of Glaucoma. / M.R. Kesen, G.L.Spaeth, J.D. Henderer et al. // Am. J. Ophthalmol. - 2002. – Vol. 133. – P. 613-616.
135. Kim H.G. Comparison of scanning laser polarimetry and optical coherence tomography in preperimetric glaucoma / H.G. Kim, H. Heo, S.W Park // Optom. Vis.Sci. - 2011. – Vol. 88(1). – P. 124-129.
136. Kim T.W. Imaging of the Lamina Cribrosa in Glaucoma: Perspectives of Pathogenesis and Clinical Applications. / T.W Kim, L. Kagemann, J. A Michaël et al. // Curr. Eye Res. - 2013. - Vol. 38(9). – P. 903–909.

137. Kim S.B. Comparison of peripapillary vessel density between preperimetric and perimetric glaucoma evaluated by OCT-angiography / S.B. Kim, E.J. Lee, J.C Han et al. // <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0184297>.
138. Kim H.J. Development of visual field defect after first-detected optic disc hemorrhage in preperimetric open-angle glaucoma / H.J. Kim, Y.J.Song, Y.K. Kim et al. // *J. Ophthalmol.* - 2017. - Vol. 61(4). – P. 307-313.
139. Knight O.J. Comparison of retinal nerve fiber layer measurements using time domain and spectral domain optical coherent tomography / O.J. Knight, R.T. Chang, W.J. Feuer, D.L. Budenz // *Ophthalmology.* – 2009. – Vol.116. – P. 1271-1277.
140. Kreuz A.C. Macular and Multifocal PERG and FD-OCT in Preperimetric and Hemifield Loss Glaucoma / A.C. Kreuz A, C.G.de Moraes, M.Hatanaka et al. // *J. Glaucoma.* – 2018. - Vol. 27(2). – P. 121-132.
141. Kruse F.E. Reproducibility of topographic measurements of the optic nerve head with laser tomographic scanning. / F.E. Kruse, R. Burk, H.E.Volcker et al // *Ophthalmology.* – 1989. – Vol. 96. – P. 1320-1324.
142. Lai E. Optical Coherence Tomography Disc Assessment in Optic Nerves With Peripapillary Atrophy / E. Lai, G.Wollstein, L.L.Price et al. // *Ophthalmic Surg. Lasers Imaging.* - 2003. – Vol. 34(6). – P. 498–504.
143. Le P.V. Advanced imaging for glaucoma study: design, baseline characteristics, and inter-site comparison / P.V. Le, X. Zang, B.A.Francis et al. // *Am.J.Ophthalmol.* - 2015. – Vol. 159. – P. 393-403.
144. Lee W.J. Can Probability Maps of Swept-Source Optical Coherence Tomography Predict Visual Field Changes in Preperimetric Glaucoma? / W.J. Lee, Y.K. Kim, J.W.Jeoung et al. // *Invest Ophthalmol. Vis Sci.* - 2017. - Vol. 58(14). – P. 6257-6264.
145. Lee W.J. Diagnostic Ability of Wide-field Retinal Nerve Fiber Layer Maps Using Swept-Source Optical Coherence Tomography for Detection of

Preperimetric and Early Perimetric Glaucoma / W.J. Lee , K.I. Na, Y.K Kim et al.
// Glaucoma. - 2017. - Vol. 26(6). – P. 577-585.

146. Leite M.T. Comparison of the diagnostic accuracies of the Spectralis, Cirrus, and RTVue optical coherence tomography devices in glaucoma /M.T. Leite, H.L.Rao, L.M. Zangwill et al. // Ophthalmology. - 2011. – Vol. 118. - P.1334-1339.

147. Leung C.K. Optic disc measurements in myopia with optical coherence tomography and confocal scanning laser ophthalmoscopy. / C.K Leung, A.C. Cheng, K. K.Chong et al. // Invest Ophthalmol. Vis Sci. - 2007. – Vol. 48. – P. 3178-3183.

148. Leung C.K. Retinal nerve fiber layer imaging with spectral-domain optical coherence tomography: a variability and diagnostic performance study / C.K. Leung, C.Y Cheung, R.N Weinreb et al. // Ophthalmology. - 2009. – Vol. 116(7). - P.1257–1263.

149. Leung Ch.K. Retinal Nerve Fiber Layer Imaging with Spectral Domain Optical Coherence Tomography A Study on Diagnostic Agreement with Heidelberg Retinal Tomograph / Ch.K. Leung, M.B Chi, B.M. Cong Ye et al. // Ophthalmology. - 2010. – Vol. 117. – P. 267-274.

150. Lisboa R. Diagnosing Preperimetric Glaucoma with Spectral Domain Optical Coherence Tomography / R. Lisboa, T. Mauro, M. Leite, L.M. Zangwill et al. - Ophthalmology. - 2012. – Vol. 119(11). - 2261–2269.

151. Mardin C.Y. Influence of optic disc on the sensitivity of the Heidelberg retina tomograph / C.Y. Mardin, F.K. Horn // Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. - 1998. – Vol. 236(9). – P. 641-645.

152. Mardin C.Y. Preperimetric glaucoma diagnosis by confocal scanning laser tomography of the optic disc / C.Y. Mardin, F.K., Horn, J.B. Jonas J et al. // Br. J. Ophthalmol. - 1999. – Vol. 83. – P. 299–304.

153. Martin L.M. Concordance between results of optic disc tomography and high-pass resolution perimetry in glaucoma / L.M. Martin, B.Lindblom, U.K. Gedda // *J. Glaucoma.* - 2000. – Vol. 9. – P. 28-33.
154. Medeiros F.A. Comparison of the GDx VCC Scanning Laser Polarimeter, HRT II Confocal Scanning Laser Ophthalmoscope, and Stratus OCT Optical Coherence Tomograph for the Detection of Glaucoma / F.A. Medeiros, L.M., Zangwill, C.N. Bowd et al. // *Arch Ophthalmol.* - 2004. – Vol. 122. – P. 827-837.
155. Mikelberg S. Reliability of Optic Disk Topographic Measurements Recorded with a Video-Ophthalmograph / S.Mikelberg, Douglas, M.Schulzer et al. // *Am J. Ophthalmol.* - 1984. – Vol. 1. – P. 98-102.
156. Mikelberg F.S. Reproducibility of Topographic Parameters Obtained with the Heidelberg Retina Tomograph / F.S. Mikelberg, K.Wijsman, M.Schulzer. // *J. Glaucoma.* – 1993. – Vol. 2. – P. 101 – 103.
157. Mikelberg F.S. Ability of the Heidelberg retina tomograph to detect early glaucomatous field loss / F.S. Mikelberg, C.M. Parfitt, N.V. Swindale *et al.* // *J Glaucoma.* - 1995. – Vol. 4. – P. 242–247.
158. Miller N.R. Monochromatic (red-free) photography and ophthalmoscopy of the peripapillary retinal nerve fiber layer / N.R. Miller, T.George // *Invest Ophthalmol. Vis Sci.* - 1978. – Vol. 17. – P. 1121-1124.
159. Mistlberger A. Heidelberg retina tomography and optical coherence tomography in normal, ocular-hypertensive, and glaucomatous eyes / A. Mistlberger, J.M. Liebmann, D.S Greenfield et al. // *Ophthalmology.* – 1999. – Vol. 106(10). – P. 2027-32.
160. Moghimi S. Measurement of optic disc size and rim area with spectral-domain OCT and scanning laser ophthalmoscopy /S. Moghimi, H. Hosseini, J. Riddle at al. // *Invest. Ophthalmol. Vis Sci.* - 2012. – Vol. 53(8). – P. 4519-4530
161. Morgan J.E. Retinal ganglion cell death in experimental / J.E. Morgan, H.Uchida, J.Caprioli // *Glaucoma.* - *Br. J. Ophthalmol.* - 2000. – Vol. 84. – P. 303–310.

162. Moreno-Monta J. Evaluation of RETICs Glaucoma Diagnostic Calculators in Preperimetric Glaucoma /J. Moreno-Monta, A.Garcia-Nieva, I.A. Osio et al. // Trans. Vis Sci Tech. - 2018. – Vol. 7(6). – P. 13.
163. Mwanza J.C. Reproducibility of Peripapillary Retinal Nerve Fiber Layer Thickness and Optic Nerve Head Parameters Measured with Cirrus HD-OCT in Glaucomatous Eyes / J.C. Mwanza, R.T. Chang, L. Donald, D.L Budenz et al. // Invest. Ophthalmol. Vis Sci. - 2010. – Vol. 51. – P. 5724 –5730.
164. Mwanza J.C. Cirrus Optical Coherence Tomography Normative Database Study Group. Ability of cirrus HD-OCT optic nerve head parameters to discriminate normal from glaucomatous eyes / J.C. Mwanza, J.D., Oakley, D.L.Budenz et al. // Ophthalmology. 2011. – Vol. 118. – P. 241–248.
165. Na J.H. Detection of macular ganglion cell loss in preperimetric glaucoma patients with localized retinal nerve fibre defects by spectral-domain optical coherence tomography /J.H. Na, K.Lee, J.R. Lee, S.Baek et al. // Clin. Exp. Ophthalmol. - 2013. – Vol. 41(9). – P. 870-880.
166. Najjar R.P. Disrupted Eye Movements in Preperimetric Primary Open Angle Glaucoma / R.P Najjar, S.Sharma, M. Drouet et al. // Invest. Ophthalmol.Vis.Sci. – 2017. – Vol. 58. – P. 2430–2437.
167. Nakamura H. Scanning laser tomography to evaluate optic discs of normal eye / H. Nakamura H, T.Maeda, Y Suzuki, Y. Inoue. // Jpn. J. Ophthalmol. - 1999. – Vol. 43(5). – P. 410-414.
168. Nakano N. Macular ganglion cell layer imaging in preperimetric glaucoma with speckle noise-reduced spectral domain optical coherence tomography / N. Nakano, M.Hangai, H.Nakanishi et al. // Ophthalmology. - 2011. – Vol.118 (12). - 2414-2426.
169. Oli A. D., Joshi D. Can ganglion cell complex assessment on cirrus HD OCT aid in detection of early glaucoma? / A.D. Oli, D.Joshi // Saudi J Ophthalmol. - 2015. – Vol. 29(3). – P. 201-204.

170. Oliveira C. Axial length and optic disc size in normal eyes / C. Oliveira, N. Harizman, C.A Girkin et al. // Br. J. Ophthalmol. - 2007. – Vol. 91. – P. 37-39.
171. Pakravan M. Central cornea thickness and correlation to optic disc size: a potential link for susceptibility to glaucoma / M. Pakravan, A.Parsa, M.Sanagou et al. // Br.J.Ophthalmol. - 2007. – Vol. 91. – P. 26-28.
172. Paunescu L.A. Reproducibility of Nerve Fiber Thickness, Macular Thickness, and Optic Nerve Head Measurements Using StratusOCT / L.A Paunescu, J.S., Schuman, L.L. Price et al. // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. - 2004. – Vol.45. – P. 1716–1724.
173. Phuc V.L.Advanced Imaging for Glaucoma Study: Design, Baseline Characteristics, and Inter-Site Comparison / V.L. Phuc, Z. Xinbo, A.F. Brian et al. // Am. J. Ophthalmol. - 2015. – Vol. 159(2). – P. 393–403.
174. Pieroth L. Evaluation of focal defects of the nerve fiber layer using optical coherence tomography / L.Pieroth, J.S. Schuman, E. Hertzmark et al. // Ophthalmology. - 1999. – Vol. 106. – P. 570–579.
175. Portney G.L. Photogrammetric analyses of the three-dimensional geometry of normal and glaucomatous optic cups / G.L. Portney //Trans. Am. Acad. Ophthalmol. - Otolaryngol. – 1976. - Vol. 81. – P. 239-246.
176. Quigley H.A. Descending optic nerve degeneration in primates / H.A. Quigley, E.B. Davis, E.R. Anderson // Invest.Ophthalmology Vis. Sci. - 1977. – Vol. 16. – P. 841-849.
177. Quigley H.A. The histologic bases of optic disc pallor in experimental optic atrophy / H.A. Quigley, D.R. Anderson. // Am. J. Ophthalmol. - 1977. – Vol. 83. – P. 709-717.
178. Quigley H.A. Clinical evaluation of nerve fiber layer atrophy as an indicator of glaucomatous optic nerve damage / H.A. Quigley, N.R. Miller, T.George // Arch. Ophthalmol. - 1980. – Vol. 98 – P. 1564-1571.
179. Quigley H.A. Optic nerve damage in human glaucoma: III. Quantitive correlation of nerve fiber loss and visual field defect in glaucoma, ischemic

- neuropathy, papilledema, and toxic neuropathy / H.A. Quigley, E.M. Addicks, W.R. Green. // Arch. Ophthalmol. - 1982. – Vol. 100. – P. 135-146.
180. Quigley H.A. Quantitative studies of retinal nerve fiber layer loss in monkey and human glaucoma / H.A. Quigley // Trans. Am. Ophthalmol. Soc. - 1986. – Vol. 84. – P. 920-966.
181. Quigley H.A. How to use nerve fiber layer examination in the Management of glaucoma / H.A. Quigley, A. Sommer // Trans. Am. Ophthalmol. Soc. - 1987. – Vol. 85. – P. 254-272.
182. Quigley H.A. Chronic human glaucoma causing selectively greater loss of large optic nerve fibers / H.A., Quigley, G.R Dunkelberger, W.R. Green // Ophthalmology. - 1988. – Vol. 95. – P. 357-363.
183. Quigley H.A. Retinal ganglion cell atrophy correlated with automated perimetry in human eyes with glaucoma / H.A. Quigley, G.R. Dunkelberger, W.R. Green // Am. J. Ophthalmol. - 1989. – Vol. 107. – P. 453-464.
184. Quigley H.A. An evaluation of optic disc and nerve fiber layer examinations in monitoring progression of early glaucoma damage / H.A. Quigley, J. Katz, R.J. Derick et al. // Ophthalmology. - 1992. – Vol. 99. – P. 19–28.
185. Rao H.L. Comparison of Different Spectral Domain Optical Coherence Tomography Scanning Areas for Glaucoma Diagnosis / H.L. Rao, L.M Zangwill, R.N Weinreb // Ophthalmology. - 2010. – Vol. 117. – P. 1692-1699.
186. Rao H.L. Effect of disease severity and Optic disc size on diagnostic accuracy of RTVue Spectral domain optical coherence tomography in glaucoma / H.L. Rao, M.T. Leite, R.N Weinreb et al. // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. - 2011. – Vol. 52(3) – P. 1290-1296.
187. Rao H.L. Ability of different scanning protocols of spectral domain optical coherence tomography to diagnose preperimetric glaucoma / H.L. Rao, U.K. Addepalli, S. Chaudhary S. et al. // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. - 2013. – Vol. 54. – P. 7252-7257.

188. Resch H. Comparison of optic disc parameters using spectral domain cirrus high-definition optical coherence tomography and confocal scanning laser ophthalmoscopy in normal eyes / H. Resch, G.Peak, I.Pereira, C.Vass // *Acta Ophthalmol.* - 2012. - Vol. 90(3). – P. 225 - 229.
189. Ricardo Y.A. The Use of Spectral-Domain Optical Coherence Tomography to Detect Glaucoma Progression / Y.A. Ricardo, P.B. Carolina, I. Gracitelli, F.A Medeiros // *the Open Ophthalmology Journal.* - 2015. – Vol. 9 (Suppl. 1). – P. 78-88.
190. Riga F. Comparison study of OCT, HRT and VF findings among normal controls and patients with pseudoexfoliation, with or without increased IOP / F. Riga, I. Georgalas, P.Tsikripis et al. // *Clinical Ophthalmology.* - 2014. – Vol. 8. - 2441–2447.
191. Rohrschneider K. Reproducibility of topometric data acquisition in normal and glaucomatous optic nerve heads with the laser tomographic scanner / K.Rohrschneider, R.Burk R, H.E.Volcker // *Graefes Arch. Clin. Exp... Ophthalmol.* - 1993. – Vol. 231. – P. 457-464.
192. Rohrschneider K. Reproducibility of the optic nerve head topography with a new laser tomographic scanning device / K. Rohrschneider, R.O Burk, F.E. Kruse et al. // *Ophthalmology.* - 1994. – Vol. 101. – P. 1044-1049.
193. Rolle T. Ganglion cell complex and retinal nerve fiber layer measured by fourier-domain optical coherence tomography for early detection of structural damage in patients with preperimetric glaucoma / T.Rolle, C.Briamonte, D.Curto, F.M.Grignolo // *Clinical Ophthalmology.* - 2011. - Vol.5. – P. 961–969.
194. Saarela V. The sensitivity and specificity of Heidelberg Retina Tomograph parameters to glaucomatous progression in disc photographs / V. Saarela, A.Falc, P.J Airaksinen, A.Tuulonen // *Br. J. Ophthalmol.* - 2010. – Vol. 94. – P. 68-73.
195. Sakamoto A. Three-Dimensional Imaging of the Macular Retinal Nerve Fiber Layer in Glaucoma with Spectral-Domain Optical Coherence Tomography / A.Sakamoto, M. Hangai, N.Masayuki et al. // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* - 2010. – Vol. 51. – P. 5724 –5730.

196. Sawada A. Long-term clinical course of normotensive preperimetric glaucoma / A.Sawada, Y. Manabe, C.Nagata // Br. J. Ophthalmol. - 2017. - Vol. 101(12). – P. 1649-1653.
197. Scheuerle A.F. Atlas of laser scanning ophthalmoscopy / A.F. Scheuerle, E.Schmidt // Springer-Verlag Berlin Heidelberg. - 2004. - 179 s.
198. Schuman J.S. Quantification of nerve fiber layer thickness in normal and glaucomatous eyes using optical coherence tomography: a pilot study / J.S. Schuman, M.R.Hee, C.A. Puliafito et al. // Arch. Ophthalmol. - 1995. – Vol. 113. – P. 586–96.
199. Schuman J.S. Reproducibility of Nerve Fiber Layer Thickness Measurements Using Optical Coherence Tomography / J.S. Schuman, T. Pedut-Kloizman, E. Hertzmark et al. // Ophthalmology. - 1996. – Vol. 103(11). – P. 1889–1898.
200. Schuman J.S. Comparison of optic nerve head measurements obtained by optical coherence tomography and confocal scanning laser ophthalmoscopy / J.S Schuman, G. Wollstein, T. Farra et al. // Am. J. Ophthalmol. - 2003. – vol. 135. – P. 504–512.
201. Sehi M. Diagnostic ability of Fourier-domain vs time-domain optical coherence tomography for glaucoma detection / M. Sehi, D.S. Grewal, C.W. Sheets, D.S. Greenfield // Am. J. Ophthalmol. - 2009. – Vol. 148. - 597-605.
202. Seider M.I. Disk Size Variability Between African, Asian, Caucasian, Hispanic and Filipino Americans Using Heidelberg Retinal Tomography / M.I. Seider, Y. Roland, R.Y. Lee, W.D.Dandan et al. // J Glaucoma. - 2009. – Vol. 18(81). – P. 595 - 600.
203. Seo J.H. Detection of Localized Retinal Nerve Fiber Layer Defects with Posterior Pole Asymmetry Analysis of Spectral Domain Optical Coherence Tomography / J.H. Seo, T.W. Kim, R.N Weinreb et al. // Invest Ophthalmol.Vis. Sci. - 2012. – Vol. 53. – P. 4347–4353.

204. Seol B.R. Glaucoma Detection Ability of Macular Ganglion Cell-Inner Plexiform Layer Thickness in Myopic Preperimetric Glaucoma / B.R Seol, J.W. Jeoung, K.H Park // Investigative Ophthalmology & Visual Science. - 2015. – Vol. 56. – P. 8306-8313.
205. Shiga Y. Optic Nerve Head Blood Flow, as Measured by Laser Speckle Flowgraphy, Is Significantly Reduced in Preperimetric Glaucoma / Y. Shiga, H. Kunikata, N. Aizawa et al. // Curr. Eye Res. - 2016. - Vol. 41(11). – P. 1447-1453.
206. Shiga Y. Preperimetric Glaucoma Prospective Study (PPGPS): Predicting Visual Field Progression With Basal Optic Nerve Head Blood Flow in Normotensive PPG / Y.Shiga, N. Aizawa, S.Tsuda et al. // Eyes Transl. Vis. Sci. Technol. - 2018. – Vol. 23(1). – P.7 - 11.
207. Shin H.Y. Comparative Study of Macular Ganglion Cell–Inner Plexiform Layer and Peripapillary Retinal Nerve Fiber Layer Measurement: Structure–Function Analysis / H.Y. Shin, L. Park, K.I. Jung et al. // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. - 2013. – Vol. 54. – P. 7344–7353.
208. Skorkovska K. Influence of age, gender, refraction, keratometry and disc area on the topographic parameters of the optic nerve head / K. Skorkovska, S. Skorkovska, J. Michalek, J. Koci // Cesk. Slov. Oftalmol. - 2005. – Vol. 61. – P. 245-252.
209. Sommer A. Optic Disc Parameters and Onset of Glaucomatous Field Loss II. Static Screening Criteria / A. Sommer, I. Pollack, E. Maumenee // Arch. Ophthalmol. - 1979. – Vol. 79. – P.1449-1454.
210. Sommer A. Evaluation of Nerve Fiber Layer Assessment /A. Sommer, A., Quigley, A. Robin A. et al. // Arch. Ophthalmol. - 1984. – Vol.102. – P.1766-1771.
211. Sommer A. Clinically Detectable Nerve Fiber Atrophy precedes the Onset of Glaucomatous Field Loss / A. Sommer, J. Katz, A. Quigley et al. // Arch.Ophthalmol. - 1991. – Vol. 109. – P. 77- 83.

212. Sriram P. Optimizing the Detection of Preperimetric Glaucoma by Combining Structural and Functional Tests /P. Sriram, A. Klistorner, S. Graham et al. // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* - 2015. – Vol. 56. – P. 7794–7800.
213. Strouthidis N.G. The Heidelberg Retina Tomograph Glaucoma Probability Score Reproducibility and Measurement of Progression / N. G Strouthidis, S. Demirel, R. Asaoka et al. // *Ophthalmology.* - 2010. – Vol. 117. – P. 724–729.
214. Suh M.H. Optical Coherence Tomography Angiography Vessel Density in Glaucomatous Eyes with Focal Lamina Cribrosa Defects / M.H Suh, L.M. Zangwill, P. Isabel et al. // *Ophthalmology.* - 2016. – Vol. 123(11). – P. 2309–2317.
215. Sung K.R. Glaucoma Diagnostic Capabilities of Optic Nerve Head Parameters as Determined by Cirrus HD Optical Coherence Tomography / K.R., Sung, J.H., Na, Y. Lee // *J. Glaucoma.* - 2012. – Vol. 21. – P. 498-504.
216. Takayama K. A novel method to detect local ganglion cell loss in early glaucoma using spectral-domain optical coherence tomography /K. Takayama, M. Durbin, N. Nakano et al. // *invest. Ophthalmol. Vis. Sci* - 2012. – Vol. 53. – P. 6904–6913.
217. Tan O. Detection of Macular Ganglion Cell Loss in Glaucoma by Fourier-Domain Optical Coherence Tomography / O. Tan, V. Chopra, A.T. Lu et al. // *Ophthalmology.* 2009. – Vol. 116(12). – P. 2305–2314.
218. Teesalu P. Optical coherence tomography and localized defects of the retinal nerve fiber layer / P. Teesalu, A. Tuulonen, P.J Airaksinen et al. // *Acta. Ophthalmol. Scand.* - 2000. – Vol. 78. – P. 49–52.
219. Terminology and Guidelines for Glaucoma. - European Glaucoma Society. - 2008. - 183 p.
220. Tuulonen A. Initial glaucomatous optic disk and retinal nerve fiber layer abnormalities and their progression / A. Tuulonen, P.J. Airaksinen. // *Am. J. Ophthalmol.* - 1991 – Vol. 111 (4). – P.485-90.

221. Um T. W. Asymmetry in Hemifield Macular Thickness as an Early Indicator of Glaucomatous Change / T. W. Um, K.R. Sung, G. Wollstein G et al. // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. - 2012. – Vol.53. – P.1139–1144.
222. Uysal U. Sensitivity and specificity of of the Heidelberg retina tomography II parameters in detecting early and moderate glaucomatous damage: effect of disc size / U. Uysal, A. Bayer, C. Edurman, S. Kilic et al. // Clinical @ Experimental Ophthalmology. - 2007. – Vol. 35(2). – P. 113-118.
223. Vizzeri G. Agreement between spectral-domain and time-domain OCT for measuring RNFL thickness / G. Vizzeri, R.N. Weinreb, A.O. Gonzalez-Garcia et al. // Br. J. Ophthalmol. - 2009. – Vol. 93. – P. 775-781.
224. Wang Y. Optic disc size in a population based study in northern China: The Beijing eye study / Y. Wang, L. Xu, L. Zhang, H. Yang // Br. J. Ophthalmol. - 2006. – Vol. 90. – P. 353-356.
225. Wang L. Increased disc size in glaucomatous eyes vs normal eyes in Reykjavik eye study / L. Wang, K.F. Damil, R. Munger et al. //Am. J. Ophthalmol. - 2003. – Vol. 135(2). – P. 226-228.
226. Weinreb R.N. Risk assessment in the management of patients with ocular hypertension / R.N Weinreb, D.S. Friedman, R.D. Fechtner et al. // Am J. Ophthalmol. - 2004. – Vol. 138. – P. 458-467.
227. Weber A.J. Morphology of single ganglion cells in the glaucomatous primate retina / A.J. Weber, P.L. Kaufman, W.C Hubbard // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 1998. - Vol. 39. – P.2304–2320.
228. Wollstein G. Identification of early glaucoma cases with the scanning laser ophthalmoscope / G. Wollstein, D.F. Garway-Heath, R.A. Hitchings // Ophthalmology. - 1998. – Vol. 105. – P. 1557-1563.
229. Wollstein G. Identifying early glaucomatous changes / G. Wollstein, D.F. Garway-Heath, L. Fontana, RA Hitchings // Ophthalmology. - 2000. – Vol.107. – P.2272-2277.

230. Wollstein G. Optical Coherence Tomography Longitudinal Evaluation of Retinal Nerve Fiber Layer Thickness in Glaucoma / G. Wollstein, J.S. Schuman, L.L. Price et al. // Arch. Ophthalmol. - 2005. - Vol. 123(4). – P. 464–470.
231. Wygnanski T. Comparison of ganglion cell loss and cone loss in experimental glaucoma / T. Wygnanski, H. Desatnik, H.A Quigley // Am. J. Ophthalmol. - 1995. – Vol.120. – P.184–189.
232. Zangwill L.M. Agreement between clinicians and a confocal scanning laser ophthalmoscope in estimating cup/disc ratios / M.L. Zangwill, S. Shakiba, J. Caprioli et al. // Am. J. Ophthalmol. - 1995. – Vol. 119(4). – P. 415-421.
233. Zangwill L.M. Optic nerve head topography in ocular hypertensive eyes using confocal scanning laser ophthalmoscopy. / L.M. Zangwill, S.de Horn, L.de Souza et al. // Am. J. Ophthalmol. - 1996. - 122(4). – P.520-525.
234. Zangwill L.M. A comparison of optical coherence tomography and retinal nerve fiber layer photography for detection of nerve fiber layer damage in glaucoma / L.M., Zangwill, J. Williams, C.C. Berry et al. // Ophthalmology. - 2000. – Vol. 107. – P. 1309–1315.
235. Zangwill L.M. The Effect of Disc Size and Severity of Disease on the Diagnostic Accuracy of the Heidelberg Retina Tomograph Glaucoma Probability Score / L.M. Zangwill, S.Jain, L.Racette et al. // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. - 2007. – Vol. 48. – P. 2653-2660.