

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*

СУХОРУКОВА АЛЁНА ВАЛЕРЬЕВНА

**ГЕЙДЕЛЬБЕРГСКАЯ КОНТУРНАЯ ПЕРИМЕТРИЯ В  
ДИАГНОСТИКЕ НАЧАЛЬНОЙ СТАДИИ ГЛАУКОМЫ**

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.....	14
1.1. Понятие «глаукома» и последствия глаукоматозного поражения зрительного нерва.....	14
1.2. Периметрия - как основной метод диагностики и оценки прогрессирования глаукомы.....	15
1.2.1. Что такое периметрия.....	16
1.2.2. Кинетическая периметрия.....	17
1.2.3. Статическая периметрия.....	20
1.2.4. Кампиметрия.....	23
1.3. История развития компьютерной периметрии.....	25
1.4. Современные методы компьютерной периметрии.....	28
1.4.1. HFA - «золотой стандарт» современной периметрии.....	28
1.4.2. Контурная периметрия в диагностике глаукомы, ее преимущества.....	33
1.5. Современные методы оценки состояния ДЗН.....	38
1.5.1. HRT в диагностике глаукомы.....	39
1.5.2. OCT в диагностике глаукомы.....	45
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	51
2.1. Общая характеристика материала исследования.....	51
2.2. Клинико-функциональные методы исследования.....	54
2.3. Методы статистической обработки результатов.....	58
ГЛАВА 3. ИЗУЧЕНИЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ ВОЗМОЖНОСТЕЙ КОНТУРНОЙ ПЕРИМЕТРИИ ПРИ НАЧАЛЬНОЙ СТАДИИ ГЛАУКОМЫ.....	60
3.1. Сравнительный анализ результатов контурной периметрии и стандартной автоматизированной периметрии.....	60

3.1.1. Информативность основных диагностических критериев методов HFA и НЕР .....	61
3.1.2. Диагностические возможности контурной периметрии при начальной стадии глаукомы.....	64
3.2. Определение наиболее информативных диагностических критериев контурной периметрии.....	69
3.3. Методика взаимного пересчета данных стандартной автоматизированной периметрии и контурной периметрии.....	75
3.3.1. Математическое моделирование взаимного пересчета параметров HFA и НЕР.....	75
3.3.2. Создание компьютерной программы «Периметрический калькулятор» .....	79
ГЛАВА 4. СХЕМА ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ГЕЙДЕЛЬБЕРСКОЙ КОНТУРНОЙ ПЕРИМЕТРИИ И ГЕЙДЕЛЬБЕРГСКОЙ РЕТИНОТОМОГРАФИИ ДЛЯ ПОВЫШЕНИЯ ТОЧНОСТИ ДИАГНОСТИКИ НАЧАЛЬНОЙ СТАДИИ ГЛАУКОМЫ.....	83
4.1. Анализ взаимосвязей параметров НЕР и морфологических изменений параметров диска зрительного нерва по данным НРТ.....	83
4.1.1. Корреляционный анализ параметров ретинотомографии с бинарной характеристикой болен/здоров.....	84
4.1.2. Определение количественных характеристик информативности параметров ретинотомографии.....	87
4.2. Разработка схемы совместного использования контурной периметрии и ретинотомографии с комплексной оценкой основных диагностических параметров НРТ для повышения точности диагностики начальной стадии глаукомы .....	95
4.2.1. Определение патологических изменений по данным гейдельбергской ретинотомографии при начальной стадии глаукомы....	96

4.2.2. Клиническая схема совместного использования контурной периметрии и ретинальной томографии в диагностике начальной стадии глаукомы.....	98
4.2.3. Методика комплексной оценки основных диагностических параметров НРТ.....	100
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	108
ВЫВОДЫ.....	125
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	127
ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ.....	128
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	129

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность проблемы

Под глаукомой понимают хроническое заболевание глаз, протекающее с периодическим или постоянным повышением внутриглазного давления (ВГД) выше индивидуально переносимого уровня, трофическими нарушениями в сетчатке и зрительном нерве, что сопровождается развитием дефектов поля зрения и краевой экскавации диска зрительного нерва (ДЗН) (Волков В.В., 2008; Егоров Е.А., 2015; Gupta N., Yucel Y.H., 2007). Среди различных форм глаукомы в 72-80 % случаев преобладает первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ) (Либман Е.С., 2004; Алексеев В.Н., 2012; Нероев В.В., 2013; Kwon Y.H., 2009).

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

Результаты многочисленных эпидемиологических исследований, проведенных в разных странах, свидетельствуют о значительном росте заболеваемости глаукомой. Так, по результатам статистики Quigley Н.А. (1996-2006 гг.) число пациентов с глаукомой в мире составляет 66,8 млн. человек. Ожидаемая распространенность глаукомы в мире в 2020 г. составляет около 80 млн человек. А к 2040 г. эта цифра увеличится до 111,8 миллионов, демонстрируя тем самым увеличение заболеваемости на 74%. При этом слепота вследствие глаукомы увеличится с 8,4 до 11,2 млн. человек (Quigley Н.А., 2006; Kwon Y.H., 2009).

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

В России на учете в связи с глаукомой состоит более миллиона пациентов, но в реальности эта цифра значительно выше. С одной стороны, это связано с тем, что заболевание на ранних стадиях протекает бессимптомно, зрительные функции, как правило, не снижаются, но уже происходит гибель первых нервных клеток и нервных волокон (Чеченина Н.Г., Шапошникова И.В., 2008; Абышева Л.Д., Александров А.С., 2016). По мере того как заболевание прогрессирует, в зрении пациента возникают все более и более серьезные дефекты, и больные обращаются к врачу на более поздних стадиях. С другой стороны, для офтальмолога наиболее сложно диагностировать именно начальную стадию глаукомы (Авдеев Р.В., Александров А.С., 2017; Волков В.В., 2012; Курышева Н. И., 2006). Это делает глаукому довольно опасным и коварным заболеванием (Нестеров А.П., 1995, 2008; Алексеев В.Н., 2012; Quigley H.A., 1996).

Предполагается, что половину случаев слепоты вследствие глаукомы можно предотвратить при ранней диагностике и своевременно начатом лечении (Нестеров А.П., 2008; Еричев В.П. и др., 2015; Coleman A.L., Lin S.R., 2014).

В связи с этим диагностику глаукомы нельзя откладывать до начала появления жалоб у пациента на снижение зрения. Раннее выявление заболевания является основным залогом успеха. Если офтальмологическое обследование проведено вовремя, и необходимая терапия начата как можно раньше, то снижение зрения и его потеря могут быть предотвращены или замедлены (Нестеров А.П., 2008; Егоров Е.А. с соавт. 2013, 2015; Страхов В.В., Алексеев В.В., 2012).

Следовательно, необходимость выявления глаукомы на как можно более ранней стадии, до развития выраженной глаукоматозной

оптиконеуропатии (ГОН) и изучение возможностей современных методов диагностики для своевременного выявления самых незначительных глаукомных изменений не теряет своей актуальности.

Несмотря на то, что при первичном обращении в поликлиническое звено в первую очередь обращают внимание на уровень офтальмотонуса у пациента, было выявлено, что около 47 % пациентов имеют нормальное значение ВГД. То есть, диагностическая точность данного исследования составляет около 53 % (Балалин С.В., 2013). Поэтому, на современном этапе существенная роль в ранней диагностике и динамическом наблюдении за состоянием зрительных функций у больных глаукомой принадлежит компьютерным методам оценки состояния поля зрения и ДЗН (Шамшинова А.М., 1999; Балашевич Л.И., 2009; Худоногов, А.А., 2012; Еричев В.П., Петров С.Ю., Козлова И.В., 2016; Alencar L.M., 2011; Harwerth R.S., 2006). Методы исследования поля зрения и методы визуализации ДЗН и слоя нервных волокон сетчатки (СНВС) продолжают динамично и эффективно развиваться в последние годы (Юрьева Т.Н., Щуко А.Г., 2009; Бойко Э.В., Симакова И.Л., 2010; Куроедов А.В., 2011; Курышева Н.И., 2006; Сердюкова С.А., 2018; De Moraes C.G., Furlanetto R.L., 2014; Gardiner S.K., 2005). За минувшие десятилетия широкое распространение получили несколько аппаратов, использующих разные технологии. Уже долгое время «золотым стандартом» в диагностике глаукомы является стандартная автоматизированная периметрия по Humphrey (HFA) (Шпак А.А., 2009; Сметанкин И.Г., 2009; Касимов Э.М., 2015; Курышева Н.И., 2015; Heijl A., 2012; Ishiyama Y., 2015), однако в последнее время в научной литературе появляется все больше работ, показывающих выявленные морфометрические изменения ДЗН, при отсутствии изменений по данным HFA (Шпак А.А., 2009; Касимов Э.М., 2015; Симакова И.Л., 2016; Данина А.А., 2007; Alencar L.M., 2011; Goni J., 2016; Heijl A., 2012), что ставит вопрос о поиске современных более чувствительных методов периметрии. Для уточнения диагноза «подозрение

на глаукому» или стадии уже подтвержденной глаукомы, а также мониторинга глаукоматозного процесса, международные эксперты рекомендуют при возможности использовать различные методы компьютерной периметрии, обязательно сопоставляя результаты исследования центрального поля зрения (ПЗ) с состоянием ДЗН (Волков В.В., 2012; Авдеев Р.В., 2017; Балалин С.В., 2012; Симакова И.Л., 2016; Alencar L.M., 2011; Gardiner S.K., 2005; Harwerth R.S., 2006).

Контурная периметрия относится к относительно новым методам исследования. Метод позволяет выявлять ранние, так называемые «допериметические» изменения зрительного нерва (Мачехин В.А., 2013; Hasler S., Stürmer J., 2012; Kaczorowski K., 2015). Для ее выполнения предложены специальные контурные периметры (Heidelberg Edge Perimeter, НЕР). Помимо стандартной периметрии «белое на белом», периметр НЕР имеет уникальную функцию периметрии со стимулом FDF - «flicker defined form» (форма, создаваемая часто меняющимися изображениями). У пациентов с начальной стадией глаукомы также установлена корреляция между функциональными дефектами, полученными при выполнении контурной периметрии, и данными, обнаруженными при использовании гейдельбергской ретинотомографии (НРТ) (Куроедов А.В., 2008; Мачехин В.А., 2011; Mulak M., Lamparter J., 2011). Общее с НРТ программное обеспечение позволяет воспроизвести карту структурно-функциональных изменений, которая указывает локализацию поражения слоя нервных волокон сетчатки (СНВС) и нейроретинального пояска (НРП), совместно с зоной периметрических изменений.

В связи с этим, контурная периметрия по данным ряда ученых обладает большей чувствительностью при выявлении начальных периметрических глаукомных изменений, однако другие авторы отмечают его низкую специфичность и недостаточную изученность диагностических возможностей метода (Мачехин В.А., 2013; Симакова И.Л., Сердюкова С.А., 2010, 2016; Hasler S., Stürmer J., 2012; Dannheim F., 2013; Gardiner S.K.,



2015), что делает актуальным дальнейшее подробное изучение данного метода периметрии, изучение его технических возможностей, оценку уровня чувствительности и специфичности, оценку достоверности полученных результатов, а также совместное использование с ретиномотографом, что и определило цель настоящего исследования.

### **Цель работы**

Разработать технологию диагностики начальной стадии глаукомы с использованием гейдельбергской контурной периметрии.

### **Задачи исследования**

1. На основании комплексной оценки результатов стандартной автоматизированной периметрии (HFA) и гейдельбергской контурной периметрии (HEP) с последующим корреляционным анализом данных, изучить диагностические возможности контурной периметрии и определить информативность данного метода в диагностике начальной стадии глаукомы.

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

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

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

5. На основании анализа клинико-функциональных результатов применения контурной периметрии и ретинальной томографии, разработать

рекомендации их совместного использования в диагностике начальной стадии глаукомы.

### **Научная новизна работы**

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

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

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

### **Практическая значимость работы**

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

2. Предложена и введена в практику диагностически высокоинформативная схема выявления начальной открытоугольной глаукомы с помощью гейдельбергской контурной периметрии и ретинального

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

### **Основные положения, выносимые на защиту**

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

### **Внедрение в практику**

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

## **Апробация результатов исследования**

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

## **Публикации**

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

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

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

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

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

### **Структура и объем диссертационной работы**

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

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Понятие «глаукома» и последствия глаукоматозного поражения зрительного нерва

Понятие «первичная открытоугольная глаукома» объединяет большую группу заболеваний глаза с различной этиологией, для которых характерно: открытый угол передней камеры глаза, повышение ВГД за пределы толерантного для зрительного нерва уровня, развитие глаукомной оптической нейропатии с последующей атрофией головки зрительного нерва, возникновение типичных дефектов поля зрения [6,9,19,24,49]. Первичная открытоугольная глаукома является самой распространенной клинической формой заболевания среди всех глауком. Значительные территориальные различия статистических показателей характеризуют состояние здоровья населения в РФ в целом и данные по глаукоме в частности [20,35,48,49]. Значение глаукомы как одной из основных причин слепоты отмечается практически всеми учеными-офтальмологами. Вопрос качества выявления начальной стадии открытоугольной глаукомы и в дальнейшем диспансерного наблюдения - один из аспектов эффективности медицинского обслуживания населения [36,66]. Привлечение новых методов диагностики, в том числе и для исследования поля зрения расширяют возможности выявления ранних признаков заболевания, диспансеризации и мониторинга больных [67,68].

На ранних стадиях заболевания, когда происходит гибель первых нервных клеток и нервных волокон, зрительные функции, как правило, не снижаются. По мере того как заболевание прогрессирует, в зрении пациента возникают все более и более серьезные дефекты [1,4,32]. Эти дефекты могут быть обнаружены офтальмологом уже на ранних этапах заболевания, в то время как сам пациент их не замечает. Это делает глаукому довольно опасным и коварным заболеванием: пациент начинает замечать сужение полей зрения только тогда, когда болезнь находится в уже развитой стадии

[6,99,105,130].

Причина этого заключается в способности мозга, так или иначе, компенсировать отсутствующие элементы в изображении. Подобно тому, как здоровый человек не замечает физиологическое слепое пятно, пациент с глаукомой не замечает увеличивающееся число и размер патологических скотом, которые вызваны прогрессирующей гибелью нервных клеток [4,5,74,105]. В связи с этим диагностику глаукомы нельзя откладывать до момента начала жалоб пациента на снижение зрения. Раннее выявление заболевания является основным залогом успеха лечения. Если офтальмологическое обследование проведено вовремя и необходимая терапия начата как можно раньше, то снижение зрения и его потеря могут быть предотвращены или замедлены [3,65,76,87,97].

## **1.2. Периметрия - как основной метод диагностики и оценки прогрессирования глаукомы**

Раннее выявление глаукомы чрезвычайно важно, так как успех терапии наиболее вероятен в самом начале заболевания [14,15,24]. Однако надо иметь в виду, что: 1) диагностировать глаукому возможно только тогда, когда пациент посещает офтальмолога, и 2) изменения на ранних стадиях болезни иногда не так легко дифференцировать от вариаций нормы, не представляющей никакой угрозы.

Исследование полей зрения одно из наиболее важных диагностических исследований при диагностике глаукомы, которое дает представление о состоянии зрительных функций пациента. Периметрия выступает первым по важности исследованием в анализе прогрессирования глаукоматозного поражения [11,18,28]. Когда диагноз сомнителен, только исследование полей зрения, проведенное несколько раз в течение некоторого времени, является единственным достоверным способом определить, возник ли дефект поля зрения из-за глаукомы или нет [22,34,38,54,166]. Существуют различные

программы для исследования полей зрения, и все они имеют свои преимущества и недостатки. В случае с глаукомой, где существует необходимость выявить даже малейшие изменения, возникающие с течением времени, отсутствие высочайшей точности может обернуться серьезными последствиями. Поэтому пациенту с глаукомой рекомендуется проведение наиболее точного вида периметрии из всех возможных [9,23,47,52,58,59].

### **1.2.1. Что такое периметрия**

Под периметрией понимают инструментальный метод диагностики в офтальмологии, который позволяет определить границы полей зрения. Последний термин определяется как часть окружающего пространства, которое способен видеть глаз в условиях полной неподвижности взгляда и головы. Это определение ввели А.И. Богословский и А.В. Рославцев еще в 1962 г. Объем поля зрения определяет остроту периферического зрения, которое оказывает влияние и на физиологическую жизнедеятельность человека. Острота зрения максимальна в точке фиксации и быстро убывает к периферии во всех направлениях, что дает основание для того, чтобы рассматривать поле зрения не как плоскость, а как зрительный холм (Н.М. Traquair, 1927 г.). Периметрия известна еще со времен Гиппократов. Основателем клинической периметрии считают Я. Пуркинью (1825). Бьеррум первым использовал белый экран, который был прикреплен к двери его кабинета [9,100].

Различают два принципиально разных вида периметрии:

- 1) Кинетическая. При исследовании используют объект нескольких цветов в движении, применяется прибор периметр.
- 2) Статическая. При исследовании применяется различная освещённость объекта, который находится в неподвижном состоянии, применяется компьютеризированный прибор.



### 1.2.2. Кинетическая периметрия

Кинетическая периметрия - метод двойного измерения границ зрительного холма. Она является первым вошедшим в клиническую практику периметрическим методом [61]. Ее выполняют стимулом определенного размера и яркости, движущимся из зоны невидения в зону видения до тех пор, пока он не становится различимым. Стимул движется с постоянной скоростью по часовым меридианам (чаще всего 8), и точку, в которой он становится виден, отмечают на схеме. Соединив эти точки по всем меридианам на схеме поля зрения, получают изоптер для стимула определенной интенсивности. При использовании стимулов разной интенсивности на схеме получают разные изоптеры. Применяется преимущественно ручная периметрия, хотя в современных компьютерных периметрах имеются программы кинетической периметрии. Для проведения необходимо наличие дугового или полусферического проекционного периметра. Таковыми являются периметры Ферстера, проекционный ПРП-60, проекционный универсальный, полусферический Гольдмана и его аналоги [52].

Первый дуговой периметр был создан в Германии Н. Aubert и R. Förster в 1857 году. Конструкция его оказалась настолько простой и соответствующей своей задаче, что он получил всемирное распространение и до сих пор используется в офтальмологической практике. Исследование поля зрения на дуге оказалось гораздо удобнее исследования на плоскости, так как полусфера как раз соответствует конфигурации зрительного холма. С его помощью можно проводить только кинетическую периметрию и выявлять достаточно точно сужения поля зрения и абсолютные скотомы, характерные для развитой и далеко зашедшей стадии глаукомы [61].

Дальнейшим этапом развития дуговых периметров явилось создание проекционных электрифицированных периметров, которые появились в 30-е годы (периметр Маджиоре). В Советском Союзе был налажен серийный

выпуск периметров ПРП-1, ПРП-60, а также более поздние их аналоги, например, периметр АППЗ-01. Проекционные дуговые периметры значительно расширили диагностические возможности врача. Они позволили получать более стандартизированные и повторяемые результаты, выполнять исследование более удобно и быстро, существенно точно определять границы скотом [52].

В 40-е годы XX в. был разработан первый полушаровой периметр Н. Goldman. В отличие от дугового периметра, фоном для исследования в нем служит полусфера с радиусом 300 мм, яркость которой может варьировать в широких пределах. Оптическая система содержит проектор со светофильтрами и диафрагмами. Тест-объект характеризуется величиной, яркостью, контрастностью с его фоном и длительностью предъявления. При увеличении этих параметров объект в поле зрения воспринимается быстрее и увереннее. Гольдман в своем периметре реализовал стандарт не только площади, но и яркости тестовых объектов, который затем стал использоваться во всех современных компьютеризированных периметрах.

Периметр Гольдмана предназначен для кинетической периметрии, но достаточно высокая степень стандартизации условий исследования позволила использовать его для ручной статической циркулярной периметрии, методика которой была разработана в 70-е годы М.В. Волковой [14]. Эта методика позволяла исследовать пороги световой чувствительности в парацентральной зоне Бьеррума в  $15^{\circ}$  от точки фиксации в 12 меридианах и представляла интерес в первую очередь именно для ранней диагностики глаукомы [18].

В 1981 г. в СССР был выпущен первый универсальный полусферический периметр ППУ. Этот прибор позволял проводить исследования в ночных, сумеречных и дневных условиях освещения. Он представлял исследователю широкий выбор размеров тестовых объектов от 64 до  $0,0625 \text{ мм}^2$  и яркостью от 0,1 до  $320 \text{ кд/м}^2$ . Данный периметр открывал широкие возможности для диагностики тонких

изменений в поле зрения, в том числе при глаукоме. Это был наиболее совершенный прибор до компьютерной эры, который при всех своих достоинствах требовал постоянного участия врача в ходе исследования, занимавшего достаточно много времени. Этот периметр не получил широкого применения [52].

С 2003 г. для исследования поля зрения используют проекционный кинетический прибор «Периком-К». Он создан для работы врачей: окулистов, неврологов, нейрохирургов, - не имеющих в своем распоряжении сферопериметров, для проведения ручной или автоматизированной периметрии, а также для исследования поля зрения у пожилых пациентов с выраженной глазной или церебральной патологией. Во время проведения исследования с помощью блока управления и светового модуля на дугу периметра проецируются тест-объекты, варьирующие по площади и яркости (в соответствии со стандартами Гольдмана). Прибор хорошо зарекомендовал себя на практике, результаты исследования соответствуют данным кинетической периметрии с аналогичными объектами [12,17].

В настоящее время у больных глаукомой кинетическая периметрия имеет ограниченное значение, обеспечивая преимущественно контроль состояния границ поля зрения. В большинстве случаев данным методом удается определять уже существенные изменения при начальной стадии глаукомы или при прогрессировании заболевания [58,59]. В отношении ранней диагностики глаукомы или выявления нерезких явлений прогрессирования болезни ручная кинетическая периметрия существенно уступает статической и должна использоваться только как вспомогательный метод либо в условиях, когда проведение компьютерной периметрии остается недоступным по тем или иным причинам [11].

### 1.2.3. Статическая периметрия

Статическая периметрия - более сложный, но более информативный современный метод исследования и оценки глаукомного процесса. Она представляет собой трехмерную оценку высоты (дифференциальная световая чувствительность) заранее выбранной области зрительного холма. Статическая периметрия заключается в предъявлении неподвижных объектов различной освещенности в одной и той же области для определения вертикальных границ поля зрения. Статическую периметрию проводят с помощью приборов, обеспечивающих выполнение исследования в полуавтоматическом режиме. Такой модификации метода было дано название компьютерной или статической автоматизированной периметрии (САП) [9,18,23].

Во всех современных компьютерных периметрах используется несколько способов тестирования поля зрения (стратегии). Основные из них:

- надпороговая (скрининговая) стратегия;
- пороговая стратегия;
- кинетическое тестирование.

Надпороговую периметрию используют преимущественно в скрининговых исследованиях. Она заключается в предъявлении зрительных стимулов в разных областях поля зрения с уровнем освещенности выше предполагаемых нормальных пороговых значений (надпороговые). В областях, где стимул определен, зрительные функции достоверно высокие. Области, где объект пропущен, следует расценивать как области сниженной зрительной чувствительности. Пропущенные точки можно повторно измерить методом пороговой чувствительности. Важно выбрать правильную надпороговую интенсивность: если она будет слишком высокой, можно пропустить небольшие ранние дефекты, а, если слишком низкой, близкой к пороговой, - можно ошибочно выявить несуществующий дефект [75,98].

Пороговую периметрию используют для детального исследования

зрительного холма, оценивая значения пороговой чувствительности в различных областях поля зрения и сопоставляя результаты с возрастной нормой. Исследование порогов имеет первостепенное значение для ранней диагностики депрессии в зоне Бьеррума и, следовательно, для ранней диагностики глаукомы [124]. Пороговая периметрия предоставляет количественную оценку и является наиболее точным методом наблюдения за глаукоматозными изменениями поля зрения [121]. Распечатки содержат географические результаты и числовые показатели. Последние состоят из необработанных результатов (чувствительность в каждой тестируемой точке в dB) разницы между результатами пациента и возрастной нормой и суммарных результатов (индексы поля зрения). Эти индексы учитывают диффузные изменения поля зрения, локальные дефекты и человеческий фактор [93].

Современные компьютерные периметры дают возможность проводить и кинетическую периметрию. Из меню выбирается программа и меридиан для исследования. Тестовые объекты используются те же, что и в периметре Гольдмана яркостью от 10 до 25 дБ, скорость от 2 до 8<sup>0</sup> в секунду, по 24 меридианам или через 15<sup>0</sup>.

Автоматизированные периметры позволяют проводить обследование в определенных участках, сохранять результаты в памяти прибора, осуществлять мониторинг состояния поля зрения и производить статистический анализ.

В настоящее время на медицинском рынке представлены компьютерные периметры нескольких производителей (например, Humphrey, Heidelberg Engineering, Henson, Octopus). Они содержат скрининговые и пороговые программы для исследования центрального и периферического полей зрения. Есть программы для кинетической изоптер-периметрии. Оба метода дополняют друг друга, но при ранней диагностике отдают предпочтение автоматической статической периметрии [76,135].

В России для аналогичных исследований применяют отечественный

автоматический периметр «Периком» (ВНИИМП-ОПТИМЕД-1, 1996 г.) [12,17]. В приборе используются 12 тестов периметрии и проводится исследование поля зрения в режимах быстрого (30%), сокращенного (70%) или полного объема (100%). Используют надпороговую и пороговую стратегии. Периметр предназначен только для статической периметрии. В периграфе Периком в отличие от большинства зарубежных компьютерных периметров, использующих фотопический уровень яркости фона (10 кд/м<sup>2</sup> и более) белого цвета, яркость фона его полусферы, имеющего темно-серый цвет, ориентирована на мезопический уровень (1-1,5 кд/м<sup>2</sup>). Кроме того, тест-объект, используемый в периграфе Периком, зеленого (длина волны 560 нм), а не белого цвета [52]. Первые работы, посвящённые исследованиям ЦПЗ при глаукоме с помощью периграфа Периком, сообщали о хорошей эффективности прибора даже при выявлении признаков начальной стадии глаукомы в виде расширения слепого пятна, назальной ступеньки и секторальных дефектов. Но главным достоинством отечественного периграфа авторы все же считали его экономическую доступность по сравнению с зарубежными периметрами, в частности Peritest (Rodenstock) [17,61].

Среди новых разработок следует выделить Сферопериметр - малогабаритный портативный автоматический прибор (О. А. Румянцева с соавт.). Он представляет собой шаровидной формы корпус диаметром 9 см со смотровым окном диаметром до 4 см и ручкой, на внутренней поверхности которого расположено электронное плато со 144 световыми тест-объектами. Форма и размеры корпуса максимально полно учитывают естественные особенности физиологической конфигурации лица человека. Устройство позволяет расширить исследуемые границы поля зрения по всем меридианам до 90° от точки фиксации взора, позволяя оценить состояние самых крайних периферических областей сетчатки. Программы исследования: статическая, кинетическая, произвольное исследование в любых заданных меридианах [18,28].

За рубежом уже получила широкое распространение и осваивается в России периметрия с удвоенной частотой (FDP-frequency-doubling perimetry), предназначенная для исследования магноцеллюлярной системы, в которую входят ганглиозные клетки с толстыми аксонами, наиболее чувствительные к подъему ВГД выше толерантного уровня [56,85,123,132]. Метод можно представить как визоконтрастометрию, когда вариация пространственной и временной частоты стимула сочетается с анализом топографии контрастной чувствительности. Периметрия с удвоенной частотой показала высокую чувствительность и специфичность в ранней диагностике глаукомы и большую стабильность результатов [57,81,116,129,139,145,147].

#### **1.2.4. Кампиметрия - особый вид периметрии**

Еще одним методом определения поля зрения является кампиметрия. Это исследование поля зрения на плоском экране. Разработана в начале XIX века физиологами Томасом Юнгом и Яном Пуркинью и развивалась вместе с периметрией. В клинике впервые использована А. фон Грефе в середине XIX века. По данным литературы компьютерную кампиметрию применяют, чтобы диагностировать и контролировать эффективность лечения заболеваний зрительного нерва и сетчатки [23,151,154]. Для компьютерной кампиметрии характерны следующие особенности:

- экран, на котором проводят исследование, - дисплей компьютера;
- процедура исследования, обработка и хранение данных реализуется с помощью соответствующего программного обеспечения;
- при исследовании центрального поля зрения существуют возможности определять не только порог яркостной чувствительности на ахроматические и хроматические стимулы различной величины, формы, но также изменять яркость и длину волны фона экрана и осуществлять различные способы предъявления стимула.

По данным зарубежных исследований, хорошо зарекомендовали себя

следующие кампиметрические методики: кампиметрия в белом шуме (white-noisefield campimetry); кампиметрия типа Humphrey (Humphrey-type campimetry); мультификсационная кампиметрия Damato (Damato campimetry) [98,102,131].

Более 20 лет в отечественной практике применяют цветовую компьютерную кампиметрию по программе «Окуляр» [126]. С помощью данного метода производят топографическую оценку нарушений световой и цветовой чувствительности в различных точках центрального поля зрения (в пределах  $21^{\circ}$  от точки фиксации в 56 точках центрального поля зрения) по порогу яркостной чувствительности и по времени сенсомоторной реакции.

В 2003 г. разработан и применяется в практике метод компьютерной кампиметрии на основе измерительно-вычислительного комплекса «Кампи» для диагностики и мониторинга больных глаукомой на разных этапах диспансеризации, а также для диагностики и контроля поля зрения больных с другой патологией зрительного нерва и сетчатки [60,68]. Комплекс «Кампи» предназначен для исследования центрального и отдельных участков периферического поля зрения с использованием монитора персонального компьютера в качестве измерительного прибора. В зависимости от поставленных задач возможно проведение нескольких вариантов тестов для каждого глаза. В большинстве тестов за основу взята пороговая стратегия исследования.

Методика компьютерной кампиметрии проста в освоении и проведении, полученные результаты сравнимы с данными стандартной автоматизированной периметрии [156,161,166].



### 1.3. История развития компьютерной периметрии

В конце 70-х годов XX века начали появляться первые компьютеризированные периметры, которые в отличие от механических собратьев, получили программное обеспечение, высокий уровень стандартизации условий исследования и упрощенное обслуживание, позволившее освободить врача от проведения исследований и переложить его на плечи оптометристов.

Ученые J. Lynn и G. Tate разработали один из первых автоматизированных периметров, хотя родоначальником стандартной автоматизированной периметрии (SAP) считают F. Fankhauser, который начал свои исследования в этом направлении уже в 1958 г. с неудачной попытки автоматизировать кинетический периметр. Далее принципы SAP были разработаны в школе Гольдмана в Швейцарии в 1972 году, а уже в 1974 г. фирмой INTERZEAG (сегодня HAAG STREIT) на основе их разработок был создан первый автоматизированный периметр Octopus-201 [100,110]. Разработка принципов автоматической периметрии была осуществлена также исследователями A. Heijl и C.E.T. Krakau в 1975 г., которые продолжили дальнейшее совершенствование программ тестирования. А в 1985 году разработали программное обеспечение другого автоматизированного периметра - анализатора поля зрения Humphrey Visual Field Analyzer (HFA) и предложили оригинальный способ контроля фиксации взгляда тестируемого глаза испытуемого в процессе исследования, получивший всеобщее признание и названный именем авторов (Heijl-Krakau) [110,120]. В дальнейшем линейка этих приборов получит широкое распространение в офтальмологии. В 1985 г. J. Flammer разработал новую программу для Octopus-2000 «Глаукома-1» (G-1), которая исследует 59 точек ЦПЗ в пределах 30° от точки фиксации вместо 76 точек в программе «Глаукома-32» (1975 г.) и до сих пор является основной программой при обследовании больных с глаукомой [135]. Программа G-2, в которую были добавлены 14

дополнительных точек на периферии от 30 до 60°, введена в периметр Octopus-101 в 1993 г. [100,110]. В 1987 г. были созданы аналогичные программы («30-2» и «24-2») для анализатора поля зрения HFA [7]. Принцип работы SAP, выполняемой на автоматизированных периметрах Octopus и HFA, базируется на стандартах, разработанных ещё Н. Goldmann для созданного им в 1945 г. полусферического периметра, быстро завоевавшего международное признание [135,141]. В соответствии с данными стандартами яркость поверхности полусферы, служащей фоном для предъявления тестовых объектов, должна составлять 31,5 асб, яркость тестового объекта (стимула) - изменяться в диапазоне от 0,08 до 10 000 асб, а его размер (диаметр) - от 1 до 5 мм (I-V) [16,49]. Первые разработанные стратегии полного порога и созданные на их основе тесты были достаточно длительными по времени и поэтому сложными при выполнении, особенно для испытуемых, что затрудняло их внедрение в широкую офтальмологическую практику [9,13,22,47,110]. Для устранения этого главного недостатка SAP группа шведских учёных в лице В. Bengtsson, J. Olsson, А. Heijl и Н. Rootzén разработала ускоренный алгоритм исследования - Swedish Interactive Threshold Algorithm (SITA) в двух вариантах: SITA-Standard (SS) и SITA-Fast (SF), то есть стандартный (на 50 % короче стандартного полного порога - Full Threshold) и укороченный (на 50 % короче сокращённой программы FASTPAC). Использование шведского алгоритма в анализаторе поля зрения HFA II позволило сократить количество предъявляемых стимулов на 25-30 % и тем самым уменьшить время исследования одного глаза с 20 до 6-7 мин, благодаря чему количество ошибок, связанных с утомлением и ослаблением внимания испытуемого, уменьшилось, а достоверность результатов исследования повысилась [27,79,99,121,135,153].

На современном этапе в стремлении к компромиссу между максимальным количеством исследуемых точек и минимальными затратами времени возникла идея создания автоматизированных периметров с

компьютерными программами. В итоге появились скрининговые и пороговые стратегии. Для решения скрининговых задач используют как зарубежные периметры типа «Ocuplot», «Peritest», «Humphrey», «Octopus» [135,163,166], так и отечественный периграф «Периком» [12,17]. Классической для скрининга на глаукому за рубежом считается схема расположения исследуемых точек по Армали, которая включает предъявление 102 стимулов в центральной части ПЗ при радиусе до 24° от точки фиксации и в узком носовом секторе ПЗ к периферии до 60° или до 35°. При скрининговой методике оценка результатов исследования может быть либо положительной (стимул виден), либо отрицательной (стимул не виден). Количественная оценка результатов периметрии появляется при трехступенчатом скрининге («Humphrey», «Octopus», «НЕР»): при норме - надпороговый стимул виден; надпороговый стимул не виден, но при увеличении яркости до максимума (10000 асб) виден - относительная скотома; стимул не виден и при максимально используемой яркости - абсолютная скотома [113,139,153,168].

Следовательно, в настоящее время в распоряжении врача имеется достаточно большой выбор методов исследования поля зрения от самых простых до компьютерных пороговых. Компьютерная периметрия незаменима при обследовании, лечении, диспансерном наблюдении за больными глаукомой, а в первую очередь для ранней диагностики глаукоматозного поражения. Но эти периметры достаточно дорогостоящие и в нашей стране они имеются только в крупных офтальмологических центрах. Тем не менее, каждый врач офтальмолог должен быть знаком с этими приборами, чтобы уметь правильно интерпретировать данные обследований, уметь сопоставлять данные различных приборов при динамическом наблюдении за пациентами.

## 1.4. Современные методы периметрии

Дальнейшее развитие периметрии шло по пути совершенствования приборов с использованием новых технологий. Были предложены тесты для выявления изменений при различной патологии органа зрения, в первую очередь это касается глаукомы. Созданы алгоритмы ускорения процедуры тестирования и компьютерные программы для анализа результатов, выявления патологии и признаков прогрессирования глаукомы [22,28,34,54,76,83,120,150].

На сегодняшний день существенная роль в ранней диагностике и динамическом наблюдении за состоянием зрительных функций у больных глаукомой принадлежит стандартной автоматизированной периметрии и контурной периметрии.

### 1.4.1. HFA - «золотой стандарт» современной периметрии

В 70-е гг. XX в. вновь возродился интерес к исследованиям центрального поля зрения (ЦПЗ) при глаукоме, которые стали выполнять на несравнимо более высоком техническом уровне, чем прежде [6,60,90].

Признанным «золотым стандартом» для раннего выявления глаукомы считается стандартная автоматизированная периметрия (SAP) - Humphrey Field Analyzer (HFA) [27,99,111,117]. Принцип работы SAP, выполняемой на автоматизированных периметрах HFA, базируется на стандартах, разработанных ещё Н. Goldmann для созданного им в 1945 г. полусферического периметра в виде скрининговых и пороговых стратегий в варианте «белый стимул на белом фоне», быстро завоевавшего международное признание [103,168].

Анализ результатов поля зрения в приборах фирмы Humphrey Instruments производится с помощью статистической программы STATPAC-2. Эта программа рассчитывает четыре основных индекса: MD (mean

deviation) - среднее отклонение от возрастной нормы - показывает общую депрессию или наличие в поле зрения участков с нормальной светочувствительностью и дефектами; PSD (pattern standard deviation) - частное стандартное отклонение - представляет степень отклонения формы холма зрения пациента от возрастной нормы; SF (short-term fluctuation) - внутритестовая вариабельность порогов светочувствительности - оценивает достоверность полученных результатов; CPCD (corrected pattern standard deviation) - уточнённое частное стандартное для возрастной нормы с учётом внутритестовых флюктуаций порогов [77].

Фирмой «Carl Zeiss Meditec» создан прибор Humphrey Field Analyzer II (HFA II) (Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, USA), который является результатом более чем 15-летней работы в области исследования, конструирования разработок. На сегодняшний день HFA II - один из самых передовых автоматических периметров. Он обладает рядом преимуществ, по сравнению с другими периметрами [27,69,141,148,164]. Современные модели продолжают усовершенствоваться с учетом рекомендаций пользователей [117,149,163]. Данный прибор помогает достоверно выявить клинически значимое прогрессирование патологических изменений полей зрения у больных с глаукомой. В настоящее время при подозрении на глаукому наиболее распространёнными являются периметрические пороговые тесты, выполненные с помощью периметров HFA II [110,135,141,168,169]. HFA II очень удобен для пациентов, а также имеет ряд отличительных черт, облегчающих применение прибора, а также позволяет проводить измерения поля зрения с высокой скоростью [111]. Прибор позволяет выявить все статистически достоверные отклонения от исходного уровня светочувствительности, которые были у пациента при первом периметрическом исследовании. Использование несложных графических символов обеспечивает простую и удобную интерпретацию полученных результатов. На Humphrey Field Analyzer II проводится анализ серии последовательных периметрических протоколов (с использованием стимула

белого цвета III размера и стратегии полного порогового тестирования - SITA Standard и SITA Fast). Программа анализа корректирует снижение светочувствительности, обусловленное помутнением оптических сред. Это облегчает понимание причины появления дефектов поля зрения - локальные глаукомные изменения или общее снижение уровня светочувствительности за счет снижения прозрачности оптических сред [94,121,139,153,160].

Большой интерес представляет статистическая программа для Humphrey Field Analyzer II, STATPAC, которая проводит подробный анализ результатов, полученных при исследовании поля зрения [77]. С помощью STATPAC можно анализировать результаты тестов в момент исследования, сохранять результаты и проводить анализ в удобное время, или вызывать для сравнительного анализа предварительно сохраненные результаты тестов. STATPAC выявляет изменения поля зрения, используя Glaucoma Hemifield Test (GHT) и Glaucoma Probability Analysis (GPA). GHT анализирует пять зон в верхнем поле и сравнивает их с соответствующей зеркально расположенной зоной в нижнем поле, анализирует измененные точки в каждой зональной паре относительно нормативной базы данных. GPA позволяет оценивать прогрессирование дефектов ЦПЗ с учетом возрастной вариабельности показателя светочувствительности сетчатки [79].

Необходимо отметить, что Humphrey Field Analyzer II позволяет выбрать различные стратегии тестов [27,110]. Достаточно часто используется стратегия Full Threshold Strategy, но ее недостатком является долгое время тестирования, что доставляет пациенту дискомфорт и снижает достоверность исследования [136]. Стратегия swed ishinteractivethresholding algorithm (SITA) значительно сокращает время тестирования по сравнению с Full Threshold Strategy. Программа SITA Standard 24-2 и 30-2 широко используется для выявления глаукомы и у пациентов с подозрением на глаукому [94,153,159]. Алгоритм FASTPAC использует совершенно другую стратегию тестирования и сокращает время тестирования от 35% до 40% по сравнению с Full Threshold Strategy. Широко используется у пациентов с

офтальмогипертензией и начальной глаукомой. Одним из преимуществ FASTPAC является возможность использовать стимул размером V для исследования центральных 10 градусов поля зрения [75,98]. Стратегия short-wavelength automated perimetry (SWAP) использует стимул V размера, коротковолновые синие стимулы (440 нм) на ярко-желтом фоне. Некоторые авторы считают, что SWAP может определять глаукомные изменения поля зрения намного раньше, чем стандартная ахроматическая периметрия. Благодаря тому, что SWAP тестирует подгруппу ганглиозных клеток, которые имеют повышенную чувствительность к синему стимулу, возможно выявить потери поля зрения на ранних стадиях глаукомы [80,19]. К сожалению, SWAP мало используется в клинической практике из-за длительности проводимого теста. Наряду с этим результат исследования зависит от наличия возрастных изменений хрусталика и катаракты [107,116]. Ряд исследований продемонстрировали способность коротковолновой автоматической периметрии прогнозировать развитие глаукомы у пациентов с офтальмогипертензией, а также определить какие из пациентов с ранними глаукомными изменениями поля зрения больше подвержены прогрессированию болезни [94,114,154]. Нельзя не отметить, что разработанная позднее стратегия SITA-SWAP также обладает высокой чувствительностью к ранним глаукомным изменениям поля зрения и сам тест проводится приблизительно на 70% быстрее по сравнению с full-threshold SWAP [116]. Наиболее целесообразно в диагностике глаукомы использовать программы 30-2 и 24-2, так как они очень часто используются. Эти программы исследуют центральные 30 и 24 градуса поля зрения, используя стимул III, и достаточно информативны при выявлении глаукомных изменений. Программа 24-2 менее чувствительна к некоторым артефактам, чем 30-2 [134,159]. Известно, что пациентам с далеко зашедшей глаукомой очень важно проводить исследование поля зрения, используя программу 10-2 (68 точек), которая тестирует центральные 10°. Тест проводится с использованием стимула III, а также можно использовать стимул V [98].

Хотя до настоящего времени SAP является общепринятым стандартом оценки зрительных функций в клинических исследованиях, в частности при диагностике глаукомы, она обладает рядом недостатков. По мнению некоторых ученых, метод недостаточно селективен, поскольку для определения дифференциальной светочувствительности применяется белый объект, всплывающий на белом фоне, и как следствие, возбуждающий все основные типы ганглиозных клеток сетчатки. Поэтому данная периметрия в недостаточной степени чувствительна к ранним глаукоматозным изменениям. Так десять американских профессоров офтальмологов - членов Американской академии офтальмологии, изучая эффективность указанного прибора, хотя и высоко оценили его, но все же заключили, что в 11 случаев из 100, их мнение по оценке выявления и прогрессирования глаукомной оптической нейропатии было более точным, чем показатели прибора [107,116,117,121,136,154].

Несмотря на это, стандартная автоматизированная периметрия получила мировое признание в диагностике и мониторинге глаукомы. Такая приверженность офтальмологов всего мира к этому «периметру-первенцу» объясняется его высокой стандартизацией и надежной базой данных средней нормы, которая позволяет контролировать результаты тестирования с учетом возраста и состояния оптических сред глаза исследуемого пациента [166,168]. В нашей стране из-за высокой коммерческой стоимости данных компьютерных периметров потребность в них, к сожалению, далеко не удовлетворена [11,54]. В современных компьютерных периметрах существуют различные программы для оценки прогрессирования функциональных глаукоматозных изменений ЦПЗ при глаукоме. Для мониторинга, как и для ранней диагностики глаукомы, важна, прежде всего, надежная база достоверных данных о состоянии ДЗН и ЦПЗ.



### **1.4.2. Контурная периметрия в диагностике глаукомы, ее преимущества**

В последние годы получил широкое распространение за рубежом и применяется в России новый вид периметрии - контурная периметрия НЕР, представленная известной немецкой фирмой «Heidelberg Engineering Company» в 2007 году на Всемирном конгрессе по глаукоме, проходившем в Сингапуре. Периметр НЕР имеет уникальную функцию периметрии со стимулом FDF - «flicker defined form» (форма, создаваемая часто меняющимися изображениями). В основе метода лежит тот же принцип, что и при FDT периметрии - восприятие испытуемым стимула в виде иллюзорно возникающего серого контура по краю круга, при этом анализируются определенные клетки зрительных путей [113,151]. Однако, принцип удвоенной частоты, главным образом, основан на мерцании (фликер) с противоположными фазами, а в периметре НЕР смена изображения используется для формирования иллюзии, которая должна зрительно восприниматься как раздражитель, т.е. чтобы увидеть цель, пациенту приходится воспринимать иллюзию. При удвоенной частоте, при тестировании пациент не воспринимает иллюзию [113,123,129,132,146]. Также, в отличие от FDT, контурная периметрия (НЕР) является периметром полного диапазона, в котором в одном устройстве совмещены FDF и SAP, использующим различные алгоритмы стратегии и исследования (Asta Standart, Asta Follow Up, Asta Fast и Scriming), применяемые для диагностики и последующего наблюдения пациентов с подтвержденным диагнозом [113,137,164].

В отличие от стандартного исследования, когда пациенту предъявляются стимулы в виде точек светлее и ярче остального белого фона («белый на белом»), при проведении НЕР-периметрии используется мигание отдельных точек, которые становятся то ярче, то темнее фона. Раздражитель представляет собой чередование черных и белых, выполненных точками

рисунков. Их быстрое чередование и из-за высокой частоты смены яркости формируется иллюзорный контур, который пациент воспринимает как серый круг на освещенном поле. На экране с произвольным числом точек,  $5^0$  область раздражения на фоне с произвольным числом точек быстро и кратковременно мигает в противоположной фазе на высокой частоте 15 Гц, при том, что большинство точек на экране образуют черно-белый паттерн, точки в пределах стимула меняют цвет, из белых становятся черными. Эта иллюзия «фантомного контура» считается иллюзией магноцеллюлярного доминирования [62,74,103,113]. На частоте ниже 7 Гц две фазы воспринимаются отдельно, и иллюзия не создается. Тестирование FDF представляет собой переход между «медленной» и «быстрой» системами получения контура. В НЕР используется произвольное число точек диаметром  $1/3$  градуса, что дает плотность порядка 3-5 точек/градус. В НЕР используется фоновая освещенность равная 50 кандел/м<sup>2</sup> [43].

В то время как информация о светлых стимулах передается в головной мозг по on-каналам, НЕР-периметрия позволяет изучить состояние off-каналов, которые ответственны за передачу информации о зрительных стимулах темнее основного фона. Стандартная периметрия может дать информацию об off-путях лишь при грубом их поражении, так как наличие даже относительных скотом свидетельствует о полном отсутствии функции этих каналов [30,62,68]. Инновационный стимул FDF позволяет оценить нарушение работоспособности off-каналов зрительных путей и выявить поражения крупных по размеру (магноцеллюлярных) ганглиозных клеток сетчатки, которые в первую очередь поражаются при глаукоме [60,62,92]. Эти клетки сетчатки особенно чувствительны к воздействию высокой частоты и большой контрастности, такой как в мерцающей периметрии [89,113,146]. Хотя имеется подтверждение того, что эти клетки первые повреждаются при глаукоме, может быть, что влияние утраченных ганглиозных клеток гораздо легче выявляется посредством специальной периметрии, поскольку их не так много [124,130,142,154]. В любом случае, эта подгруппа ганглиозных клеток

очень чувствительна к потере функции на ранней стадии глаукомы, этим объясняется ее выбор для НЕР в качестве мишени для выборочного раздражения [137,146,151].

Результаты исследований HRT и НЕР можно объединить, чтобы получить уникальную структурно-функциональную карту, в которой учитывается тот факт, что каждый сегмент зрительного нерва отвечает за определенный фрагмент поля зрения. Это дает возможность изучения соответствия субъективных функциональных нарушений объективным структурным изменениям [34,44,92]. Оба прибора обладают общим интерфейсом HEYEX (Heidelberg Eye Explorer). Чтобы объединить результаты анализа, низкие места мишени поля зрения должны быть связаны с каждым сектором диска зрительного нерва. Это наносится на карту отдельно, причем используется фовеальная фиксация относительно ДЗН, по показаниям HRT. Благодаря анализам, которые дают оценку тенденциям как структурным, так и функциональным, изменения можно определить на ранних стадиях заболевания. Результат изменения скорости прогрессирования может помочь оценить риски потери зрения для пациента и принять решение о начале или изменении лечения [105,124,130]. Новая структурно-функциональная карта помогает понять патогенез глаукомы и улучшить клинический диагноз и лечение [44,122]. Регрессионный анализ Moorfield HRT является структурным анализом по умолчанию. НЕР делает функциональный анализ [137].

По данным ряда авторов периметр НЕР позволяет выявить глаукому на ранней стадии по глаукоматозным изменениям полей зрения, так как метод имеет значительно большую чувствительность, чем SAP (79-92% и 35-60% соответственно) при выявлении начальной стадии глаукомы [27,58,69,87,101]. Но, к сожалению, метод контурной периметрии имеет ряд недостатков. Прежде всего, из-за недостаточной специфичности (55-65%), что может давать много ложноположительных результатов [106,137]. Также при исследовании НЕР возникают сложности, так как 10-15% пациентов не

понимают его сути и поэтому не могут корректно выполнить исследование [106,128]. Кроме того, у больных с глаукомой продолжительность тестирования увеличивается в 2 раза по сравнению со здоровыми испытуемыми (до 7-8 минут в зависимости от стадии заболевания).

В целом, зарубежных и отечественных публикаций на тему гейдельбергской контурной периметрии недостаточно, чтобы достаточно изучить диагностические возможности метода в диагностике глаукомы, особенно в выявлении начальных признаков заболевания.

Итак, в свое время даже А. Von Grefe допускал взаимосвязь документации полей зрения и изменений зрительного нерва. Дальнейшее разъяснение вопросов, касающихся связи внешнего вида зрительного нерва и изменений полей зрения, ассоциированных с глаукомой, произошло благодаря новаторским работам Jaeger, Weber, Mackenzie и других. За последние десятилетия в ряде работ была показана существенная взаимосвязь между внешним видом ДЗН, СНВС и полями зрения у пациентов с глаукомой [68,71,86,95]. Drance S.M. и ряд других авторов сообщили, что они смогли правильно определить глаукоматозную природу потери поля зрения на основе внешнего вида ДЗН со степенью чувствительности 85% и специфичности - 80%. Gloster J. отметил зависимость увеличения глаукоматозных дефектов с увеличением экскавации. Carpioli J. И Miller J.M. обнаружили значительную степень корреляции соотношения экскавации к ДЗН, площади НПП и объема экскавации с индексами полей зрения (чем больше истончался слой НПП, тем больше были выражены изменения полей зрения). Lee К.Н. отметил, что площадь и объем НПП, профиль экскавации и средняя высота СНВС в значительной степени коррелировали как со средним отклонением MD, так и с паттерн стандартным отклонением PSD в полях зрения. Kamal D.S. с авторами оценили небольшую группу пациентов с офтальмогипертензией, у которых развилась потеря поля зрения по глаукомному типу по сравнению с

контрольной группой. У пациентов с офтальмогипертензией, переходящих в глаукому, также были отмечены существенные изменения ДЗН.

Таким образом, как видно из истории, взаимоотношение структурной целостности топографии ДЗН и функционального статуса активно изучается еще со времен изобретения прямого офтальмоскопа, т. е. более 150 лет. При этом способность комплексно оценивать структурные и функциональные изменения ДЗН развивалась, становясь клинически более осуществимой и эффективной, с увеличением чувствительности и специфичности к выявлению заболевания [1,6,149,157,165]. Нельзя не отметить явный прогресс в развитии функциональной диагностики заболевания и оценке прогрессирования болезни, в том числе и из-за показательности диагностируемых изменений. Поэтому, даже если структурные изменения выявлялись несколько раньше, и предшествовали функциональным, чувствительная функциональная диагностика развилась более быстро и была широко внедрена в клиническую практику [130,149,152].

Все эти исследования показывают значительную связь между локальными функциональными дефектами и топографическими повреждениями зрительного нерва глаукомного генеза. Но следует помнить, что большая доля таких повреждений характеризуется диффузным истончением НРП, при котором наличие сильной топографической структурно-функциональной взаимосвязи не ожидается. Это дает повод для продолжения научных работ. Поэтому требуется дальнейшее изучение совместного использования контурной периметрии НЕР и ретинотомографии НРТ для диагностики глаукомы.

## 1.5. Современные методы оценки состояния ДЗН

Еще в середине XX века в Советском Союзе был организован широкомасштабный скрининг на глаукому на основе офтальмотонометрии, обязательное выполнение которого было регламентировано соответствующими постановлениями Минздрава СССР и РСФСР. Но, как показала практика, на протяжении почти полувека скрининг на глаукому, основанный только на измерении внутриглазного давления (ВГД) всем лицам старше 40 лет с частотой 1 раз в 3 года, оказался недостаточным, так как не учитывалось структурное и функциональное состояние диска зрительного нерва (ДЗН). В настоящее время, в соответствии с международными стандартами для диагностики и мониторинга глаукомы, важен не столько уровень ВГД, сколько надежная база достоверных данных о состоянии ДЗН [14,15,30,39,99].

Кроме клинических методов обследования ДЗН, сегодня всё чаще используются методы, позволяющие провести качественную оценку состояния нервных структур. Во многих отношениях обследование ДЗН уникально, поскольку оно дает возможность в микроскопических масштабах выявлять структурные признаки глаукомной оптиконейропатии (ГОН), наблюдать напрямую результаты прогрессирования ГОН [4,5,92]. В последние годы в диагностике глаукомы все большее применение находят методы структурно-топографического анализа (визуализации) сетчатки и головки зрительного нерва (ГЗН). Под визуализацией понимают получение и регистрацию прижизненных изображений в цифровом формате. Роль исследований ГЗН в диагностике глаукомы и оценке ее прогрессирования не вызывает сомнений и подробно изучена [32,42,51,86,124]. Значение методов визуализации ГЗН заключается в том, что они обеспечивают наиболее точную количественную оценку и статистический анализ параметров ГЗН, что позволяет перевести этот раздел диагностики глаукомы на качественно более высокий уровень. Но следует отметить, что при возникновении

глаукомы изменения ГЗН, как правило, проявляются несколько позже, чем изменения СНВС, и обладают меньшей специфичностью [30,53,70,105]. Поэтому в плане ранней диагностики глаукомы визуализация ГЗН может быть менее информативна, чем исследования СНВС. В отношении же оценки прогрессирования заболевания динамика изменений ГЗН имеет столь же важную роль. Значит, количественная оценка СНВС в перипапиллярной области является одним из наиболее информативных методов ранней диагностики глаукомы и оценки динамики ее прогрессирования. Многие авторы отмечают, что нарушения в СНВС, как правило, не только опережают изменения ГЗН, но и часто развиваются ранее периметрических изменений и могут являться основным клиническим признаком так называемой «препериметрической» глаукомы [73,106].

Методы визуализации ДЗН и СНВС продолжают динамично и эффективно развиваться в последние годы [39,68]. За минувшее десятилетия широкое распространение получили несколько аппаратов, использующих разные технологии. Для выявления структурных признаков глаукомной оптиконеуропатии (ГОН) используются высокотехнологичные приборы, к которым в данный момент относятся гейдельбергский ретинальный томограф Heidelberg Retina Tomograph (HRT), использующий принцип конфокальной лазерной сканирующей офтальмоскопии; и томографические приборы разных производителей, технология которых базируется на принципах оптической когерентной томографии.

### **1.5.1. HRT в диагностике глаукомы**

На современном этапе для определения структурных изменений ДЗН широко распространена конфокальная сканирующая лазерная офтальмоскопия (CSLO). Это инновационная технология получения реалистических изображений высокого качества разрешения, использующая методику сканирования тканей при помощи специально сфокусированного

лазерного луча. В отличие от обычного фотографирования, результатами которого являются двухмерные снимки, технология лазерного сканирования позволяет получать объемные (трехмерные) графические изображения [26,86,165]. Ценность получаемой таким образом информации чрезвычайно важна для постановки диагноза и динамической оценки происходящих при глаукоматозном процессе изменений ДЗН [31,86,95].

Прототипом современной линейки ретинотомографов, использующих принцип CSLO, был лазерный топографический сканер (Laser Topographic Scanner - LTS) производства фирмы Heidelberg Instruments (Германия). LTS впервые появился в продаже еще в 1988 г. Но повсеместное распространение не получил, в том числе из-за высокой стоимости. В этом аппарате были объединены методики исследования переднего и заднего отрезков глаза.

На технологической платформе LTS в течение 15 лет были разработаны схожие по конструкции аппараты нового поколения, в первую очередь, гейдельбергские ретинальные томографы (HRT) производства компании Heidelberg Engineering (Германия): HRT (1992 г.), HRT-2 (1999 г.), HRT-3 (2005 г.). С 2007 года Heidelberg Engineering выпускает единое семейство приборов, объединенных под маркой Spectralis. Система Spectralis имеет модульное строение, встроенные лазеры с разной длиной волны и программное обеспечение для диагностики различных заболеваний. HRT обеспечивает быстрое проведение воспроизводимых топографических измерений ДЗН, включая размер диска, контур и форму ДЗН, НРП, экскавации, а также измерений перипапиллярной сетчатки и СНВС. Главное клиническое назначение ретинальных томографов - визуализация элементов оптической нейропатии, наблюдаемых при глаукоме, а также нарушений в головке зрительного нерва при заболеваниях другого происхождения [95,104,124,143]. Метод отличается высокой чувствительностью (62-87 %) и специфичностью (80-90%) [156,160].

В настоящей клинической практике ретинотомографы очень востребованы, в связи с тем, что данные аппараты позволяют получать



объективные количественные и качественные данные о состоянии головки зрительного нерва и перипапиллярной атрофии [31,42]. В настоящее время для диагностики глаукомы используется ретинотомограф HRT III. Данная модификация прибора доступна в клинической практике с 2005 г. Отличительной особенностью стало наличие улучшенной программы анализа информации [82].

При анализе HRT на изображении головка оптического нерва делится на шесть секторов: височный, верхневисочный, нижневисочный, носовой, верхненосовой, нижненосовой. Правило величины углов вокруг головки оптического нерва таково, что височный сектор определяется как 0 градусов, верхний сектор как 90 градусов, носовой сектор как 180 градусов, а нижний сектор как 270 градусов. Следовательно, углы увеличиваются по часовой стрелке для правого глаза, против часовой стрелки для левого глаза. При анализе показателей на экран выводятся стереометрические показатели, которые высчитываются автоматически после нанесения контурной линии вдоль ДЗН. Рассчитывается 13 абсолютных значений, определяющие такие показатели, как площадь ДЗН, площадь и объем НРП, глубина и объем экскавации, состояние перипапаллярной сетчатки: площадь НРП (rim area) и его объем (rim volume), площадь экскавации (cup area) и ее объем (cup volume), соотношение линейных размеров экскавации и ДЗН (cup/disk area ratio) и их площадей (cup/disc area ratio), средняя глубина экскавации (mean cup depth) и максимальная (maximum cup depth), объемный профиль экскавации (cup shape measure), высота вариации поверхности сетчатки вдоль контурной линии (height variation contour), средняя толщина СНВС (mean RNFL thickness), площадь поперечного сечения СНВС по краю диска (RNFL cross sectional area), площадь ДЗН (disc area). Наряду с этим анализируются дискриминантные функции FSM и RB, данные Мурфильдского регрессионного анализа (MRA), а также показатель вероятности глаукомы (Glaucoma Probability Score, GPS) общий и по 6 секторам.

Индивидуальные параметры ДЗН разных пациентов весьма вариабельны. Размер диска может косвенно влиять на оцениваемые параметры экскавации. Выше уже было отмечено, что для небольшого диска характерна небольшая экскавация, тогда как при большом ДЗН экскавация больше и не обязательно указывает на наличие глаукомы [46]. При большом диске отмечается высокая чувствительность метода, но меньшая специфичность, напротив, при ДЗН малых размеров отмечена более высокая специфичность, но меньшая чувствительность [21,29].

Для выведения алгоритма, в котором учитываются все данные измерений при выявлении различий между здоровыми и глаукомными глазами, применяются математические подходы. Одним из таких подходов является Мурфильдский регрессионный анализ (Moorfields regression analysis, MRA, разработанный в Мурфильдском госпитале в Лондоне), необходимость которого была обусловлена все той же широкой вариабельностью анатомических размеров ДЗН и его составляющих. В основу анализа положена зависимость площади НПП от размера ДЗН. MRA обеспечивает клинически полезную информацию касательно топографии ДЗН в сравнении с нормативной базой данных и помогает классифицировать каждого отдельного пациента. По данным А.В. Куроедова (2007) у пациентов с начальной стадией болезни чувствительность методики MRA составляет 84,3%, специфичность 96,3%, что в первую очередь распространяется на изменения в темпоральной полусфере ДЗН. Однако авторы отмечают, что оценка показателя MRA у ДЗН очень маленьких, очень больших размеров или с так называемым «косым» входом недостаточно информативна [8,46].

Еще один диагностический алгоритм, предлагаемый только в пакете программного обеспечения версии 3,0, - показатель вероятности глаукомы (glaucoma probability score, GPS), который, в отличие от предыдущих алгоритмов, не зависит от нанесения контурной линии. Эта методика базируется на сравнении данных обследуемого пациента с моделями

анатомически сохранного ДЗН здоровых людей и ДЗН пациентов с начальной стадией глаукомы [82].

Классификация GPS обеспечивает объективную структурную оценку состояния ДЗН и основывается на таких параметрах, как ширина и глубина экскавации, угол наклона НРП, горизонтальная и вертикальная кривизна перипапиллярного слоя нервных волокон сетчатки. Результатом исследования является цифровой показатель, указывающий на вероятность, с которой обследуемый может быть отнесен к популяции с начальной глаукомой. GPS служит критерием классификации обследуемых глаз с отнесением их к одной из трех категорий: 1) «в пределах нормы»; 2) «пограничные» и 3) «вне границ нормы».

По данным авторов, чувствительность и специфичность методики GPS высока и составляет 88% и 89% соответственно. Анализ GPS показал статистически значимое различие между здоровыми лицами и пациентами с ПОУГ во всех секторах, в большей степени в верхненосовом и верхневисочном [26,53,157].

Для оценки прогрессирования глаукомы в приборе предусмотрены программы: анализ топографических изменений (Topographic Change Analysis - TCA) и анализ тенденций (trend analysis - TA); в отечественной литературе не совсем точно называемый также векторным анализом [86,88,125].

TCA был разработан В.С. Chauhan et al. [86], это статистический метод сравнения в динамике топографических значений микроучастков изображения называемых суперпикселями. Данный тип анализа определяет вероятность различия значений высот поверхности структуры (в данном случае, топографии ДЗН) в динамике наблюдения. Как правило, наибольшая вариабельность измерений отмечается у края экскавации и по ходу сосудов, а наименьшая - на топографически более плоской сетчатке [84,95]. А.В. Куроедовым (2007) установлено в результате продолжительных наблюдений (средний срок 39,0+17,4 мес.), что изменения ДЗН, характерные

для прогрессирования глаукомы, провоцируют рост отрицательных кластерных областей в ДЗН и СНВС более 5% и 10%, что характерно для медленного и быстрого прогрессирования соответственно [97].

ТА заключается в построении графиков изменений стереометрических параметров ДЗН (stereometric progression chart) в течение временного промежутка. В основе таких изменений лежит отношение разницы между последними полученными результатами измерений и значениями, исследованными при первом осмотре пациента. ТА, в отличие от ТСА, требует нанесения контурной линии, и соответственно рассчитывается базисная плоскость. В отличие от компьютерной периметрии (КП) и ОКТ, отсутствуют четкие критерии оценки ТСА; для графиков ТА дается условная рекомендация учитывать их снижение в трех последовательных измерениях [71,91,93,95,130].

Как и все диагностические приборы, НРТ-3 обладает определенной точностью и воспроизводимостью измерений, обуславливаемыми не только параметрами самого прибора, но и особенностями работающих на нем операторов (врачей). Суммарно указанные свойства определяют как ошибку метода и выражают количественно показателями повторяемости и вариабельности. В литературе имеются некоторые данные о причинах вариабельности [108,158,167]. Немаловажное значение придают зависимости ряда параметров от так называемой базисной плоскости (standard reference height) [1,21,109]. Другие авторы отмечают необходимость в ручном нанесении контурной линии по наружному краю ДЗН [71,108] (сугубо субъективная манипуляция, от которой в дальнейшем зависит большинство получаемых результатов). В целом, мнения о причинах вариабельности стереометрических параметров НРТ-3, остаются весьма неоднозначными.

Из всего вышесказанного и по результатам клинических наблюдений последних лет можно сделать вывод, что применение НРТ позволяет получить не только характеристики состояния ДЗН и СНДС, связанные с таким заболеванием, как глаукома, но и определить симптомы застойного

ДЗН в результате нарушения венозного оттока из орбиты, дифференцировать начальные проявления атрофии зрительного нерва, степень увеличения толщины волокон зрительного нерва, высоту перипапиллярной сетчатки, площадь СНВС [21,138,162,167].

Все новые доказательства эффективности мониторинга состояния ДЗН при помощи ретинотомографии служат лучшему пониманию патофизиологии глаукомы, оценке рисков прогрессирования ГОН и взаимоотношений между структурными и функциональными изменениями, позволяют более правильно начать и корректировать терапию [7,31,41,88,115].

HRT предлагает быстрый и легкий метод получения количественных данных параметров ДЗН, дополняя другие методики количественного обследования при диагностике глаукомы, подозрении на глаукому или офтальмогипертензии. HRT - эффективный инструмент клинического наблюдения, подлежащий использованию совместно с другими приборами и исследованиями.

### **1.5.2. OCT в диагностике глаукомы**

В начале 90-х годов прошлого века появился совершенно новый метод неинвазивной диагностики патологических изменений в тканях глаза, получивший название «оптическая когерентная томография» (ОКТ), а в 1995-1996 гг. компания «Carl Zeiss Meditec» (США) создала соответствующий прибор, который получил название Stratus OCT.

Первые публикации по использованию прототипов ОКТ на небольшом клиническом материале показали, что применение новой технологии низкокогерентной интерферометрии и ультразвукового сканирования дают возможность получить изображения глубоких микроструктур сетчатки с высокой разрешающей способностью [4,31,105].

ОСТ - передовой метод офтальмологической диагностики, который заключается в визуализации структур глаза в высоком разрешении. Метод оптической когерентной томографии позволяет прижизненно оценить структуры глаза в поперечном срезе. Разрешение этой методики очень высокое, поэтому ее сравнивают по информативности с морфологическим исследованием (при помощи микроскопа) [10,30,51].

Метод оптической когерентной томографии сетчатки и ДЗН включает качественный анализ, в частности оценку морфологических изменений и изменений рефлективности тканей, и количественный анализ. Количественный анализ позволяет оценить толщину СНВС и стереометрические параметры ДЗН, что необходимо для ранней диагностики глаукомы. В последние годы появилась возможность оценки на ОКТ слоя гангиозных клеток макулярной области, что также имеет диагностическую ценность при ПОУГ [33,72,140]. Результатом количественной оценки ДЗН является вычисление стереометрических параметров, список которых на ОКТ разных фирм производителей отличается, из них основными являются площадь диска, площадь нейроретинального пояса, объем экскавации, усредненное отношение экскавации и ДЗН, соотношение экскавации к диску по вертикали. На большинстве приборов оценивают толщину СНВС вдоль кольцевого томографического среза, имеющего диаметр 3,46 мм, расположенного концентрично ДЗН. Определяется средняя толщина СНВС (по всей окружности), толщина в 4 квадрантах - височном, верхнем, носовом и нижнем, а также толщина СНВС в 12 часовых секторах. Это позволяет провести детальный анализ состояния СНВС и оценить степень его повреждения при различных формах патологии [84,86].

В современных приборах измерения СНВС и стереометрических параметров ДЗН автоматически сравниваются с нормативной базой данных, определенной с учетом пола и возраста, однако, цифровые значения нормы не являются общедоступными данными, поэтому немало исследователей

были вынуждены определять собственные нормативные параметры с помощью ОКТ на здоровых испытуемых [112,138,143].

Измерению СНВС методом ОСТ посвящено большое количество публикаций [33,70,84,144,162]. В целом ряде работ отмечено, что изменения СНВС по данным ОКТ часто опережают другую симптоматику у глаукомных больных, включая изменения поля зрения по данным компьютерной периметрии, и нередко являются единственным ранним признаком глаукомы [72,105], поэтому следует рассматривать таких пациентов, как больных «препериметрической» глаукомой. Термин «препериметрическая» глаукома в основном используется в зарубежной литературе [106]. Доказано, что наиболее чувствительными и специфичными параметрами СНВС при глаукоме являются средняя толщина СНВС и толщина СНВС в нижнем и верхнем квадрантах, что объясняет появление скотом в зоне Бьеррума [41,74,104,133,143,157].

В работах морфологов уже давно было отмечено характерное для глаукомы поражение слоя ганглиозных клеток сетчатки, наиболее выраженное в области желтого пятна [4,5]. Однако в диагностике глаукомы эти данные ранее не могли быть использованы в связи с отсутствием адекватных клинических методов исследования. Только с появлением спектральной оптической когерентной томографии стало возможным детальное измерение отдельных слоев сетчатки, обозначаемое иногда термином «сегментирование» [53]. Возможности метода в диагностике глаукомы были впервые реализованы в приборе RTVue-100 (Optovue Inc., США). Прибор обеспечивал измерение в макуле так называемого комплекса ганглиозных клеток (Ganglion Cell Complex), включающего наряду со слоем ганглиозных клеток также слой нервных волокон сетчатки и внутренний плексиформный слой. Несколько иной подход нашел применение в приборе Cirrus HD-ОСТ (Carl Zeiss Meditec Inc., США), на котором измеряется общая толщина слоев ганглиозных клеток и внутреннего плексиформного (СГКВП), а СНВС не учитывается. Значение исследований комплекса ганглиозных

клеток в диагностике глаукомы изучено уже в ряде работ [4,74,104,138,144]. В то же время в отношении СГКВП имеются лишь единичные подобные исследования [162].

Следовательно, метод спектральной оптической когерентной томографии (ОКТ, SD-ОКТ) на сегодня становится одним из основных в ранней диагностике глаукомы. Толщина слоя нервных волокон перипапиллярной сетчатки (RNFL) представляется наиболее надежным клиническим параметром в этом плане. Однако последние данные литературы свидетельствуют о важной роли исследования внутренних слоев макулы, в частности параметров ганглиозного комплекса сетчатки (GCC), объема фокальных (FLV) и глобальных потерь (GLV) для раннего выявления глаукомы [105]. В этом плане исследование ДЗН и решетчатой мембраны склеры пока отстают по диагностической ценности от упомянутых выше показателей [162,165]. В то же время в центре внимания исследователей - минимальная ширина нейроретинального пояса (minimum rim width, MRW), - новый перспективный параметр в ранней диагностике глаукомы [16,130]. Применение SD-ОКТ для определения прогрессирования глаукомы изучено достаточно широко, но до сих пор нет четких клинических рекомендаций. Согласно мнению А.А. Шпака и М.К. Севастьяновой, новый метод СОКТ демонстрирует очевидные преимущества, так как имеет высокую повторяемость, наименьшую вариабельность и высокую специфичность параметров не только СНВС, но и диска зрительного нерва (кроме площади ДЗН) [70,71,72].

Исходя из этого, диагностические возможности ОКТ при глаукоме велики – ОКТ позволяет оценить параметры ДЗН, слоя нервных волокон сетчатки и комплекса ганглиозных клеток (около 20 морфометрических параметров). Однако следует признать, что в работе практического врача имеют место определенные сложности в трактовке результатов ОКТ при глаукоме, т.к. не существует стандарта оценки состояния ДЗН и сетчатки,



который определял бы наиболее информативные параметры, их необходимое количество и последовательность оценки [70,95,140].

Тем не менее, несмотря на кажущуюся универсальность данного метода, оценку состояния органа зрения и постановку диагноза необходимо проводить, опираясь на результаты нескольких обследований, в том числе принимая во внимание клиническую картину заболевания. Показания для каждого конкретного пациента определяет лечащий врач исходя из индивидуальных клинических особенностей.

Итак, преимуществом сканирования методом ОСТ по сравнению с НРТ является способность ОСТ обеспечить истинный поперечный срез для измерения толщины ретинальных слоев. Тогда как с помощью НРТ, как было отмечено ранее, определяется в целом топография поверхности ДЗН и СНВС, и нет проникновения в слои исследуемых структур [142,158]. Кроме этого, ОСТ и НРТ имеют различные принципы определения границ и параметров ДЗН. В отличие от НРТ, на котором, как указано выше, граница ДЗН намечается вручную, на приборе ОСТ происходит полная автоматизация анализа ДЗН. Обозначение границ ДЗН не требует вмешательства оператора, приборы для СОКТ определяют их как края отверстия в мембране Бруха, которые хорошо визуализируются методом спектральной ОСТ.

Из всего выше сказанного можно предположить, что ОСТ имеет некоторые преимущества в сканировании по сравнению с НРТ. Тем не менее, достаточно большое количество показателей, входящих в программный пакет томографа, ставит перед практикующим врачом закономерный вопрос о степени их надежности и информативности в ранней диагностике глаукомы [40,42,70].

В ряде работ изучались показатели ошибки метода СОКТ на различных когерентных томографах [55,70,125,144,165], однако сравнения с аналогичными показателями НРТ не проводилось. Диагностическая ценность этих методов у больных ПОУГ изучалась рядом авторов, однако

лишь в единичных работах начальная ПОУГ рассматривалась отдельно [45,71,95,112,130,167]. Кроме того, модернизация существующих приборов (ретинотомографа HRT3) и создание новых приборов для СОКТ требует дальнейшего уточнения их диагностических возможностей.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Общая характеристика материала исследования

Данная работа выполнена в Клинике Тамбовского филиала ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России. Были обследованы здоровые пациенты, пациенты с подозрением на глаукому и с начальной стадией открытоугольной глаукомы, впервые обратившиеся в филиал в период с 2012 по 2018 гг. В работе представлен обобщенный анализ клинических результатов 592 пациентов (592 глаз), проходивших полное диагностическое офтальмологическое обследование с предварительным диагнозом подозрения на глаукому (H40.0 по МКБ-10), в возрасте от 54 до 72 лет. Все исследования выполняли, в соответствии с существующими Российскими и международными законами, а также нормативно-правовыми актами по биомедицинским исследованиям с участием людей.

Критериями исключения из исследования являлись острота зрения ниже 0,5, аномалии рефракции больше  $\pm 5,0$  дптр, помутнения оптических сред, хирургические вмешательства на органе зрения, а также другие глазные и системные заболевания, влияющие на состояние поля зрения.

Исследование было разделено на 2 последовательных этапа.

На I этапе проводилось изучение данных стандартной автоматизированной периметрии (HFA) и контурной периметрии (HEP) у одних и тех же пациентов для предварительной оценки диагностических возможностей HEP. В I этап были включены 248 пациентов (248 глаз), из них женщин - 163, мужчин - 85, средний возраст -  $63,7 \pm 3,3$  лет. Всем пациентам проводилось стандартное офтальмологическое обследование, сбор жалоб, анамнеза, ретинотомография и периметрическое обследование двумя способами: с использованием приборов HFA и HEP. Периметрическое обследование проводили с интервалом от 60 минут до 120 минут. Все

пациенты были обследованы в динамике через 1-3-6 месяцев. Причем для дальнейшего анализа использовались периметрические данные первого обследования. Далее эти пациенты на основании результатов всех обследований и динамического наблюдения консилиумом опытных врачей-экспертов были разделены на 2 группы.

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

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

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

Уровень офтальмотонуса у пациентов I-б группы при первичном обращении находился на уровне  $P_0 22,1 \pm 4,6$  мм рт.ст. Пациентам этой группы назначено соответствующее гипотензивное лечение. Был достигнут уровень целевого ВГД для пациентов с начальной стадией глаукомы [20].

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

На II этапе исследования анализировали результаты обследований пациентов с диагнозом подозрения на глаукому и начальной первичной открытоугольной глаукомы для разработки методики раннего выявления глаукомы с совместным использованием гейдельберской контурной периметрии и ретинального томографа. На этом этапе было обследовано 344 пациента (344 глаза), обратившихся в филиал с подозрением на глаукому. Из них женщин - 213, мужчин - 131, средний возраст составил  $63,4 \pm 9,3$  лет. Всем пациентам проводили стандартное офтальмологическое обследование, гейдельбергскую контурную периметрию (НЕР) и гейдельбергскую ретинотомографию (НРТ).

На основании результатов проведенного обследования и динамического наблюдения в течение 6-12 месяцев эти пациенты были разделены на 2 группы:

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

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

ВГД у пациентов этого этапа было нормальным или умеренно повышенным, согласно Национальному руководству по глаукоме [20]. Уровень офтальмотонуса у II-а и II-б пациентов при первичном обращении достоверно не различался и составлял в группе II-а  $P_0 21,9 \pm 4,1$  мм рт.ст. и в группе II-б -  $P_0 22,6 \pm 3,7$  мм рт.ст. Всем пациентам при первичном обращении проводился расчет целевого ВГД по методике Балалина С.В. (2013 г.) и назначалось соответствующее гипотензивное лечение или проводилась коррекция ранее назначенного лечения. На фоне гипотензивной терапии уровень целевого ВГД был достигнут у всех пациентов, вошедших в данное исследование. То есть, пациенты, у которых уровень целевого ВГД на фоне гипотензивной терапии достигнут не был, в дальнейшем направлялись на лазерное и/или хирургическое лечение и из данного исследования были исключены.

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

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

## 2.2. Клинико-функциональные методы исследования

Всем пациентам проводили полное офтальмологическое обследование, включающее кератометрию, рефрактометрию, визометрию, пневмотонометрию, аппланационную тонометрию по Маклакову, ультразвуковую эхобиометрию, ультразвуковое В-сканирование, электрофизиологические исследования, биомикроскопию переднего отрезка глазного яблока, гониоскопию, прямую и обратную офтальмоскопию диска зрительного нерва, стандартную автоматизированную периметрию, гейдельбергскую контурную периметрию и гейдельбергскую ретинальную томографию. А также сбор жалоб и анамнеза. Особое внимание уделяли при сборе анамнеза выявлению наследственного фактора глаукомы, сопутствующих заболеваний (заболевания щитовидной железы, сахарный диабет, артериальная гипертензия и гипотензия, неврологические заболевания и др.), которые могли повлиять на состояние поля зрения или уровень ВГД.

Кераторефрактометрия выполнялась на приборе Nuvits MRK-3100, Южная Корея.

Визометрия для дали проводилась без коррекции и с максимальной коррекцией на фороптере CDR-3100, Nuvits, Южная Корея с использованием проектора знаков CCP-3100, Nuvits Южная Корея.

Тонометрию проводили бесконтактно на пневмотонометре Reichert-7CR, США и контактным методом с помощью аппланационного тонометра Маклакова массой 10 грамм (тонометрию оценивали переводной линейкой истинного ВГД  $P_0$  по А.П. Нестерову и Е.А. Егорову в мм рт. ст.).

Ультразвуковую эхобиометрию контактным методом выполняли с помощью ультразвукового биометра Tomey AL-100, Япония. Измерялись следующие параметры: глубина передней камеры, толщина хрусталика, величина переднезадней оси глазного яблока.

Ультразвуковое В - сканирование выполняли на аппарате Tomey UD-6000, Япония и Tomey UD-8000, Япония. В ходе исследования оценивалось состояние стекловидного тела (наличие гемофтальма, шварт), состояние внутренних оболочек глаза (наличие отслойки сетчатки, цилиохориоидальной отслойки, внутриглазных новообразований).

Электрофизиологические исследования проводились с использованием электрофотоофтальмометра ЭФОМ-1, Диагност, Красноярск. О сохранности функции внутренних слоев сетчатки судили по порогу возникновения электрофосфена, используя генератор прямоугольных электрических импульсов, а о состоянии зрительного нерва - по критической частоте слияния мельканий фосфена, вызванного частотным раздражением электрического тока интенсивностью, превышающей порог в 3 раза. За норму принимали порог 50-70 мкА, лабильность 35-45 Гц.

При помощи биомикроскопии оценивалось состояние придаточного аппарата глаза, конъюнктивы, состояние роговицы (наличие помутнений, псевдоэксфолиаций, пигмента на эндотелии), глубину передней камеры, радужной оболочки (наличие дистрофии стромы, псевдоэксфолиаций, пигментной дисперсии, состояние зрачкового края, профиля), подвижность зрачка, оценивалось состояние хрусталика (наличие помутнений, псевдоэксфолиаций на передней капсуле, состояние связочного аппарата), состояние стекловидного тела (наличие и выраженность его деструкции).

Гониоскопию проводили с помощью трехзеркальной линзы Гольдмана. Оценивали форму и степень открытия угла передней камеры в разных сегментах, профиль радужки, степень пигментации трабекулы.

Офтальмоскопию глазного дна проводили как в прямом, так и в обратном виде. В прямом виде осмотр проводился при помощи прямого электрического офтальмоскопа «Heine», Германия, в обратном - при помощи обратного бинокулярного офтальмоскопа «Heine», Германия. При осмотре ДЗН фиксировали следующие признаки: относительную величину экскавации (отношение максимального размера экскавации к диаметру диска

- Э/Д), глубину экскавации (мелкая, средняя, глубокая), характер височного края (пологий, крутой, подрытый), цвет нейроглии (розовый, деколорирован, сужение нейроретинального ободка, тенденция к вертикальному продвижению экскавации), состояние границ зрительного нерва, положение сосудистого пучка. Также обращали внимание на состояние сосудов сетчатки и состояние макулярной зоны сетчатки.

Периметрию проводили двумя способами: с использованием приборов НФА и НЕР. НФА проводили на периметре Humphrey Field Analyzer II (Carl Zeiss Meditec Inc.) по программе «30-2 SITA standard», которая включает исследование 76 точек центрального поля зрения, расположенных в пределах 30° от точки фиксации с шагом 4°.

Наиболее значимыми при постановке диагноза начальной глаукомы считались следующие критерии для периметра Humphrey:

1. патологический глаукомный тест полуполей (GHT) - при двух последовательных проверках поля зрения;
2. наличие трех точек со снижением светочувствительности, имеющих вероятность  $P < 5\%$ , а хотя бы для одной из этих точек  $P < 1\%$ ;
3. повышение вариабельности (скорректированного стандартного отклонения) паттерна центрального поля зрения (CPSD), имеющей вероятность  $P < 5\%$  при нормальном в остальных отношениях поле зрения.

Изменения в данных критериях должны были наблюдаться при двух последовательных проверках поля зрения.

НЕР выполнялась на периметре Heidelberg Edge Perimeter (Heidelberg Engineering Company) по программе FDF, представляющей собой переход между «медленной» и «быстрой» системами получения контура с частотой 15 Гц, с использованием произвольного числа точек диаметром 1/3 градуса, что давало плотность порядка 3-5 точек/градус, фоновая освещенность - 50 кандел/м<sup>2</sup>.

Технические особенности используемых периметров приведены в таблице 1.



Таблица 1 - Сравнение технических характеристик периметров HFA II и HEP

<b>Характеристики</b>	<b>HFA II</b>	<b>HEP</b>
Стратегия	Скрининговая, пороговая	Скрининговая, пороговая
Размеры стимула	Goldmann I-V (1-5мм)	0.340 градуса, 3.5 точек/градус
Поле зрения	до 80°	до 60°
Диапазон яркости стимула	0–3185 кд/м2 (10000 асб)	Мигающий раздражитель 15 Герц
Цвет пятна стимуляции	Видимый свет (белый)	Иллюзорно серый контур по краю круга
Интенсивность стимула	от 51 до 0 Дб	от 40 до 0 Дб
Фоновое освещение	31,5 асб	157асб
Методы контроля фиксации	1. Видеоконтроль 2. Принцип Heijl-Krakau	1. Видеоконтроль 2. Принцип Heijl-Krakau

По результатам двух периметрий анализировали также среднее отклонение пороговой чувствительности сетчатки суммарно по всему ЦПЗ (mean deviation - MD) и скорректированное в соответствии с возрастом среднее отклонение от образца пороговой чувствительности сетчатки суммарно по всему ЦПЗ (pattern standart deviation - PSD); оценивали уровень значимости (p), который характеризует степень достоверности результата периметрии. Ввиду того, что данные показатели во многом аналогичны, одной из задач исследования являлось сопоставление их результативности между собой. Так по данным Национального руководства по глаукоме, данным клинических рекомендации по глаукоме, доработанной Mills et all.

классификации Hodapp-Parrish-Anderson, стадии глаукомы по данным компьютерной периметрии ставится по критерию MD, то на определенных этапах исследования оценивались результаты анализа информативности методов HFA и HEP по критерию MD. Начальная стадия глаукомы считается периметрически доказанной при значениях отклонений MD менее -2,0 dB для HFA [19,20,134].

Гейдельбергскую ретинотомографию проводили на приборе HRT-3 (Heidelberg Engineering, Германия). Топографические параметры рассчитывали относительно стандартной эталонной плоскости после нанесения оператором контурной линии вокруг края ДЗН. Анализ проводился с использованием стандартного протокола прибора «OU Report», который дает полный анализ экскавации ДЗН, нейроретинального пояска, толщины слоя нервных волокон; и с использованием компьютерной программы «Оптимизация анализа данных ретинотомографического обследования», разработанной Мачехиным В.А. (Свидетельство о государственной регистрации № 20086114495 от 18.09.2008 г.). В процессе работы анализировали наиболее значимые параметры HRT при диагностике глаукомы: площадь нейроретинального пояска (rim area, mm<sup>2</sup>), объем нейроретинального пояска (rim volume, mm<sup>3</sup>), объемный профиль экскавации (cup shape measure), высота вариации поверхности сетчатки вдоль контурной линии (height variation contour, mm), средняя толщина слоя нервных волокон сетчатки вдоль контурной линии (mean RNFL thickness, mm).

### **2.3. Методы статистической обработки результатов**

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета «Statistica 10.0» (Dell Inc., США) и «MedCalc 12.4» (MedCalc Software, Бельгия). Поскольку распределение признаков было близко к нормальному (проверяли по критерию Шапиро-Уилка), данные представлены в виде средней и среднеквадратического отклонения ( $M \pm \sigma$ ).

Результаты проанализированы стандартными методами параметрической статистики с определением значимости различий по t-критерию Стьюдента и выраженности корреляционных взаимосвязей по Пирсону для количественных переменных и по Спирману для бинарных с критическим уровнем значимости 0,05. Также были рассчитаны параметры чувствительности, специфичности, диагностической точности и прогностической значимости положительного и отрицательного результатов, коэффициентов вариации по выборке в целом каждого из методов периметрии согласно классическим методам доказательной медицины [64]. Определение информативности анализируемых критериев (MD/НЕР, MD/НФА, PSD/НЕР и PSD/НФА), а также критериев НРТ проводилось математическим моделированием методом построения кривых операционных характеристик (ROC-кривых) с последующим сопоставлением площади под кривой (AUC) [63], и путем расчета оптимальной точки отсечения диагностических показателей и основных характеристик диагностической информативности в рамках программы «MedCalc» версии 13.3.3.

Взаимный пересчет параметров НФА и НЕР осуществляли методом простой линейной регрессии, построение формул которой выполнялось с использованием пакета «Statistica 10.0».

Для разработки схемы диагностики начальной стадии глаукомы применялось математическое моделирование методом бинарной логистической регрессии.

### **ГЛАВА 3. ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ КОНТУРНОЙ ПЕРИМЕТРИИ ПРИ НАЧАЛЬНОЙ СТАДИИ ГЛАУКОМЫ**

Целью этой главы являлось изучение диагностических возможностей гейдельберской контурной периметрии при начальной стадии открытоугольной глаукомы, определение наиболее информативного ее диагностического критерия и разработка методики взаимного пересчета данных контурной периметрии и стандартной автоматизированной периметрии.

Для этого необходимо было выполнить следующее.

1. Определить информативность контурной периметрии в диагностике начальной стадии глаукомы по данным сравнительной характеристики контурной периметрии и стандартной автоматизированной периметрии на основании корреляционного анализа.
2. Оценить наиболее информативный диагностический критерий контурной периметрии по результатам ROC-анализа.
3. Разработать методику пересчета данных стандартной автоматизированной периметрии (HFA) в данные контурной периметрии (HEP) и обратно на основании метода математического моделирования.

#### **3.1. Сравнительный анализ результатов контурной периметрии и стандартной автоматизированной периметрии**

На первом этапе исследования необходимо было провести сравнительную характеристику контурной периметрии и стандартной автоматизированной периметрии, изучение диагностических возможностей контурной периметрии и оценка информативности ее показателей. Для этого у 248 пациентов (248 глаз) I-а группы («здоровые») и I-б группы («больные» - с начальной стадией глаукомы) был проведен сравнительный анализ результатов контурной периметрии (HEP) и стандартной

автоматизированной периметрии (HFA). Проводилась комплексная оценка параметров периметрии, и оценивались результаты информативности методов периметрии по критерию MD.

### 3.1.1. Информативность основных диагностических критериев методов HFA и HEP

В начале исследования была произведена сравнительная оценка основных периметрических характеристик MD/HEP, PSD/HEP и MD/HFA, PSD/HFA в исследуемых группах «больных» и «здоровых», описательные статистические результаты которой представлены в таблице 2.

Таблица 2 - Сравнительный анализ периметрических показателей в группах «больных» и «здоровых», разделенных согласно результатам экспертного заключения по признаку наличия глаукомы

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

Наличие статистически значимых различий по всем диагностическим характеристикам в исследуемых группах подтверждает адекватность экспертной оценки при разделении исследуемых групп, а отсутствие возрастных различий - их однородность.

Также было отмечено, что по данным контурной периметрии критерий MD в группе «здоровых» в среднем составляет -2,24 dB, в то время как, согласно Национальному руководству по глаукоме [19,20], наличие начальной стадии глаукомы считается периметрически доказанным при значениях отклонений MD более - 2,0 dB для HFA. Чем выше этот показатель при сниженном индексе MD, тем более специфичны изменения ЦПЗ для глаукомы. Что соответствует у показателей автоматизированной периметрии, где в группе «здоровых» средний показатель MD -0,90 dB, а в группе «больных» средний показатель MD -2,36 dB.

Для оценки сопоставимости результатов HFA и HEP был проведен корреляционный анализ по Пирсону, который показал сильные взаимосвязи показателей, полученных при двух видах диагностики (таблица 3).

Таблица 3 - Корреляционные взаимосвязи исследуемых критериев HFA и HEP (по Пирсону)

	<b>MD/HFA</b>	<b>PSD/HFA</b>	<b>MD/HEP</b>	<b>PSD/HEP</b>
MD/HFA	1.000	<b>-0.695</b>	<b>0.584</b>	<b>-0.516</b>
PSD/HFA	<b>-0.695</b>	1.000	<b>-0.491</b>	<b>0.490</b>
MD/HEP	<b>0.584</b>	<b>-0.491</b>	1.000	<b>-0.847</b>
PSD/HEP	<b>-0.516</b>	<b>0.490</b>	<b>-0.847</b>	1.000

*Примечание: жирным шрифтом выделены статистически значимые взаимосвязи ( $p \leq 0,05$ ).*

Следовательно, контурная периметрия HEP позволяет проводить периметрическое исследование глаукомы на начальной стадии и получать результаты, сравнимые с результатами традиционных периметрических исследований, в частности, с HFA.

На следующем этапе исследования оценивались результаты анализа информативности диагностических критериев методов HFA и HEP в группах

I-а и I-б по результатам комплексного обследования. По формулам определялись основные диагностические критерии: чувствительность и специфичность каждого метода периметрии. И также вспомогательные диагностические критерии: диагностическая точность, предсказательная ценность положительного результата, предсказательная ценность отрицательного результата. Результаты расчетов представлены в таблице 4.

Таблица 4 - Сравнительная характеристика информативности диагностических критериев периметрии НФА и НЕР при комплексном обследовании

<b>Диагностические критерии</b>	<b>НФА</b>	<b>НЕР</b>
Чувствительность, %	75,5	97,7
Специфичность, %	92,5	62,5
Диагностическая точность исследования, %	83,5	81,2
Предсказательная ценность положительного результата, %	91,9	74,6
Предсказательная ценность отрицательного результата, %	77,1	96,2

Показатели информативности методов периметрии НФА отличались от показателей информативности периметрии НЕР. Наибольшие показатели чувствительности и предсказательной ценности отрицательного результата наблюдались при НЕР исследовании (97,7% и 96,2% соответственно). Однако специфичность при данном методе периметрии оказалась относительно низкая - 62%, исходя из этого предсказательная ценность положительного результата, т. е. доля истинно достоверных результатов периметрии, тоже относительно низкая 74 %. Напротив, метод НФА показал высокую специфичность - 92,5%, и предсказательную ценность положительного результата - 92%. Однако чувствительность метода оказалась ниже, чем при

НЕР периметрии (75%), соответственно предсказательная ценность отрицательного результата тоже оказалась ниже - 77%. Это означает, что метод НФА может использоваться для подтверждения диагноза глаукомы, хотя доля пропуска начальной стадии заболевания достаточно высока. Диагностическая точность при двух видах периметрии оказалась примерно на одном уровне: 83,5% при НФА, 81,2% при НЕР.

В целом, результаты периметрии НЕР были сопоставимы с результатами периметрии НФА. Анализ полученных результатов показал, что метод НЕР может использоваться при диагностике начальной стадии глаукомы.

### **3.1.2. Диагностические возможности контурной периметрии при начальной стадии глаукомы**

Сравнительный анализ результатов контурной периметрии и стандартной автоматизированной периметрии показал различную чувствительность и специфичность данных методов периметрии. Была выявлена высокая чувствительность метода НЕР, соответственно предсказательная ценность отрицательного результата также была высокой. Поэтому следующим этапом исследования было выявление диагностических возможностей контурной периметрии. При этом оценивались результаты анализа информативности методов НФА и НЕР по критерию MD у пациентов I-а и I-б групп, опираясь на рекомендации Национального руководства по глаукоме, клинические рекомендации по глаукоме, доработанной Mills et al. классификации Hodapp-Parrish-Anderson, где начальная стадия глаукомы по данным компьютерной периметрии ставится по критерию MD. Результаты анализа приводятся в таблице 5.



Таблица 5 - Сравнительная характеристика информативности методов периметрии в диагностике глаукомы по критерию MD

<b>Диагностические критерии</b>	<b>НФА</b>	<b>НЕР</b>
Чувствительность, %	60,0	98,1
Специфичность, %	92,5	55,0
Диагностическая точность исследования, %	71,8	78,8
Предсказательная ценность положительного результата, %	90,0	68,0
Предсказательная ценность отрицательного результата, %	67,3	98,1

В соответствии с полученными данными, максимально возможные показатели чувствительности и предсказательной ценности отрицательного результата (98,1%) получены при НЕР исследовании. Это означает, что данный метод обладает наиболее высокой способностью диагностировать заболевание, и он идеально подходит для исключения глаукомы, однако метод НЕР не обладает высокой специфичностью, которая составила всего 55%. Другими словами, метод НЕР дает много ложноположительных результатов, т. е. может показать положительный результат при отсутствии глаукомы.

Метод НФА показал относительно низкую чувствительность - 60%, однако его специфичность гораздо выше - 92,5%. Следовательно, при использовании метода НФА получение ложноположительных результатов маловероятно, однако, из-за низкой чувствительности вероятность пропуска начальной стадии заболевания при данном виде диагностики достаточно высока. Диагностическая точность методов НФА и НЕР, то есть доля правильных результатов теста среди всех обследованных пациентов, оказалась в пределах 71,8% и 78,8%, соответственно. При этом их

предсказательные ценности отличаются прогнозируемо: в методе HFA выше ценность положительного результата, в методе НЕР - отрицательного.

Согласно результатам таблицы 5, если начальная стадия глаукомы выявлена методом HFA, то вероятность подтверждения данного диагноза 90%, в случае НЕР - всего 68%. С другой стороны, если диагностические результаты утверждают отсутствие заболевания, то в случае HFA это будет истинно в менее чем 70% случаев, а в случае НЕР - в 98% случаев.

Современным удобным средством оценки эффективности (полезности) диагностических тест-систем является метод, основанный на анализе операционной характеристической кривой (ROC, Receiver Operating Characteristic curve) (Файнзильберг Л.С., Жук Т.Н., 2009). ROC-кривая отражает зависимость количества верно классифицированных тест-системой положительных проб от количества неверно классифицированных отрицательных проб при выбранной точке отсечения (cut-off value).

После проведения обследования с использованием обоих методов периметрии на одних и тех же глазах у пациентов I-б группы для определения информативности показателей периметрии были построены ROC-кривые. Для каждого значения точки отсечения с определенным шагом рассчитывались значения чувствительности и специфичности теста, и строился график их взаимозависимости для однофакторных моделей с факторами MD/НЕР, MD/HFA, PSD/НЕР и PSD/HFA (рисунок 1).

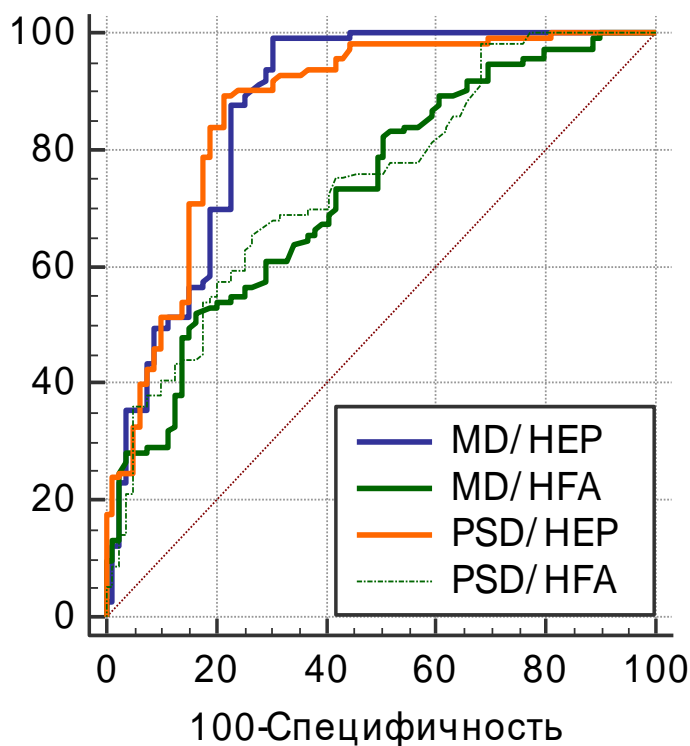


Рисунок 1 - Сопоставление ROC-кривых для исследуемых диагностических критериев.

Анализ ROC-кривой позволял не только определить оптимальное соотношение чувствительности и специфичности, соответствующее некоторой пороговой величине диагностического критерия (cut-offvalue), но и позволял сопоставить информативность нескольких диагностических характеристик между собой. Это осуществлялось путем определения площади под ROC-кривой (area under the curve - AUC), которая может изменяться в диапазоне от 0,5 (полное отсутствие информативности диагностического критерия) до 1,0 (максимальная информативность). Кроме того, проводился визуальный анализ ROC-кривых, с учетом того, что ROC-кривая «идеального классификатора» проходит через верхний левый угол графика, где доля истинно положительных проб составляет 100% (идеальная чувствительность), а доля ложноположительных проб равна нулю (специфичность равна 100%) и, поэтому чем ближе кривая к верхнему

левому углу, тем выше прогностическая способность тест-системы, а значит выше ее эффективность (Флетчер Р. с соавт., 1998).

Таблица 6 - Параметры ROC-кривых для исследуемых диагностических критериев

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

Сравнительный визуальный анализ этих кривых, а также анализ значений AUC и достоверности их различий у пациентов I-б группы показали, что площадь под ROC-кривой критерия MD/HEP показала наибольшую информативность и составила 0,869, которая достоверно отличается от AUC=0,5, а также от обеих характеристик HFA (таблица 6). Также высокую информативность показала площадь под ROC-кривой критерия PSD/HEP - 0,867. AUC критерия MD/HFA показала достаточно высокую информативность и составила 0,728. AUC критерия PSD/HFA также имела достаточную информативность и составила 0,742.

Таким образом, результаты проведенного анализа свидетельствовали о различной чувствительности и специфичности каждого из методов

периметрии. Метод НЕР имел более высокую чувствительность, а также предсказательную ценность отрицательного результата, однако у данного метода выявился существенный недостаток - низкая специфичность. Также метод НЕР показал большую стабильность получаемых характеристик. Данное утверждение основано на более низких значениях коэффициента межиндивидуальной вариации (см. табл. 4). Контурная периметрия НЕР позволяла проводить периметрическое исследование глаукомы на начальной стадии и получать результаты, сравнимые с результатами традиционных периметрических исследований, в частности, с HFA. Было выявлено, что пороговые показатели MD при начальной стадии глаукомы для НЕР и HFA различаются. Выявлено, что наиболее информативными критериями в диагностике начальной стадии глаукомы является критерий MD/НЕР и PSD/НЕР, т. к. именно их кривые наиболее близки к левому верхнему углу и имеют наибольшую AUC - 0,869 для MD/НЕР, 0,867 для PSD/НЕР.

Поэтому следующим этапом исследования был поиск наиболее информативных диагностических параметров контурной периметрии.

### **3.2. Определение наиболее информативных диагностических критериев контурной периметрии**

Для определения наиболее информативных диагностических критериев НЕР был проведен сравнительный анализ показателей MD и PSD контурной и стандартизированной автоматизированной периметрии у пациентов I-а и I-б групп. В результате проведенного анализа было выявлено, что по данным ROC-анализа MD/НЕР статистически не значимо отличается от PSD/НЕР, в связи с чем, было осуществлено сопоставление диагностической информативности аналогичных критериев - MD и PSD HFA (рисунок 2).

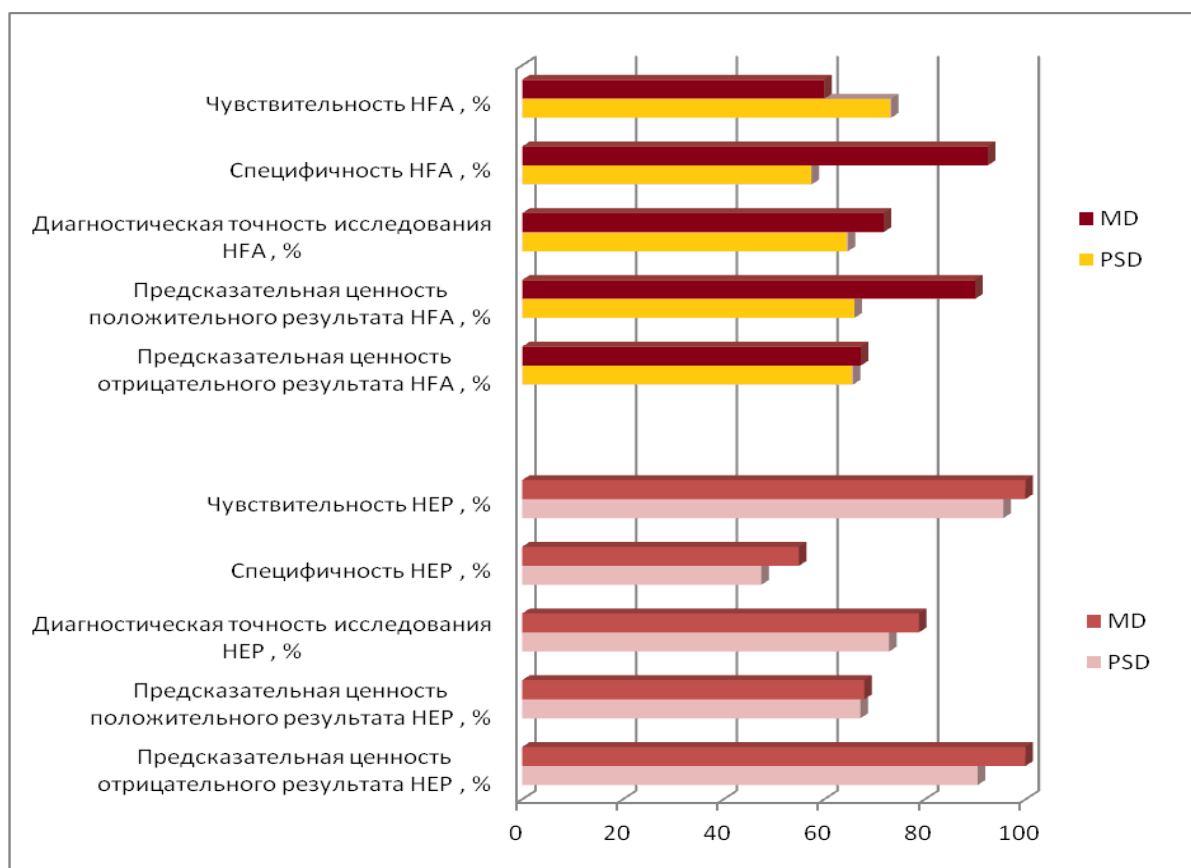


Рисунок 2 - Сравнительная характеристика информативности критериев периметрии в диагностике глаукомы методами HFA (сверху) и HEP (снизу)

*Примечание.*

**Чувствительность** (*sensitivity, Se*) - это способность диагностического метода давать правильный результат.

**Специфичность** (*specifity, Sp*) - это способность диагностического метода не давать при отсутствии заболевания ложноположительных результатов.

**Предсказательная ценность положительного результата** (*positive PV, +PV, PVP*) - это пропорция истинно положительных результатов среди всех положительных значений теста.

**Предсказательная ценность отрицательного результата** (*negative PV, -PV, PVN*) - это пропорция истинно отрицательных результатов теста среди всех отрицательных значений.

**Диагностическая точность** (*accuracy, Ac*) - это доля правильных результатов теста среди всех обследованных пациентов.

Как следует из рисунка 2, для всех критериев, за исключением одного (чувствительности при оценке методом HFA), параметры MD более информативны, чем значения PSD. Следовательно, при диагностике начальной стадии глаукомы у данной категории пациентов необходимо в

первую очередь опираться на значения средних отклонений - MD, а величины, скорректированные в соответствии с возрастом - PSD - менее информативны. Наиболее информативным является критерий MD/HEP в сравнении с MD/HFA, однако, как видно из рисунка 2, он имеет один существенный недостаток - низкую специфичность, или гипердиагностичность. Причиной этого, возможно, является некорректное применение порогового предела (-2,0 dB), изначально рекомендованных для HFA.

С целью повышения информативности HEP-диагностики был осуществлен поиск оптимального соотношения чувствительности-специфичности при разных пороговых значениях MD (таблица 7).

Таблица 7 - Пороговые значения критерия MD/HEP и координаты ROC-кривой

<b>Пороговое значение, dB</b>	<b>Чувствительность, %</b>	<b>Специфичность, %</b>	<b>Чувствительность+ Специфичность, %</b>
<-13,87	0,00	100,00	100,00
≤-5,38	37,78	100,00	137,78
≤-5,36	37,78	97,50	135,28
≤-5,13	42,22	97,50	139,72
≤-4,97	42,22	95,00	137,22
≤-3,97	60,00	95,00	155,00
≤-3,93	60,00	92,50	152,50
≤-3,83	62,22	92,50	154,72
≤-3,73	62,22	87,50	149,72
≤-3,53	66,67	87,50	154,17
≤-3,49	66,67	82,50	149,17
≤-3,32	71,11	82,50	153,61

$\leq -3,26$	71,11	80,00	151,11
$\leq -2,76$	82,22	80,00	162,22
$\leq -2,73$	84,44	77,50	161,94
$\leq -2,64$	86,67	77,50	164,17
$\leq -2,56$	86,67	70,00	156,67
$\leq -2,53$	88,89	70,00	158,89
$\leq -2,50$	88,89	67,50	156,39
$\leq -2,48$	93,8	70,9	164,7
$\leq -2,45$	93,8	69,6	163,4
$\leq -2,37$	98,1	69,6	167,7
$\leq -2,00$	98,1	55,7	153,8
$\leq -0,96$	100,00	0,00	100,00

В результате анализа было установлено, что практически 100%-ная чувствительность характерна не только для порога  $-2,0$  dB, но и для более низких критических значений MD вплоть до  $-2,37$  dB. При этом же показателе наблюдалась максимальная величина суммы значений чувствительности и специфичности (167,7%, приведена в последнем столбце), что являлось одним из основных критериев определения критической точки отсечения (Флетчер Р. соавт., 1998), что наглядно представлено на рисунке 3.



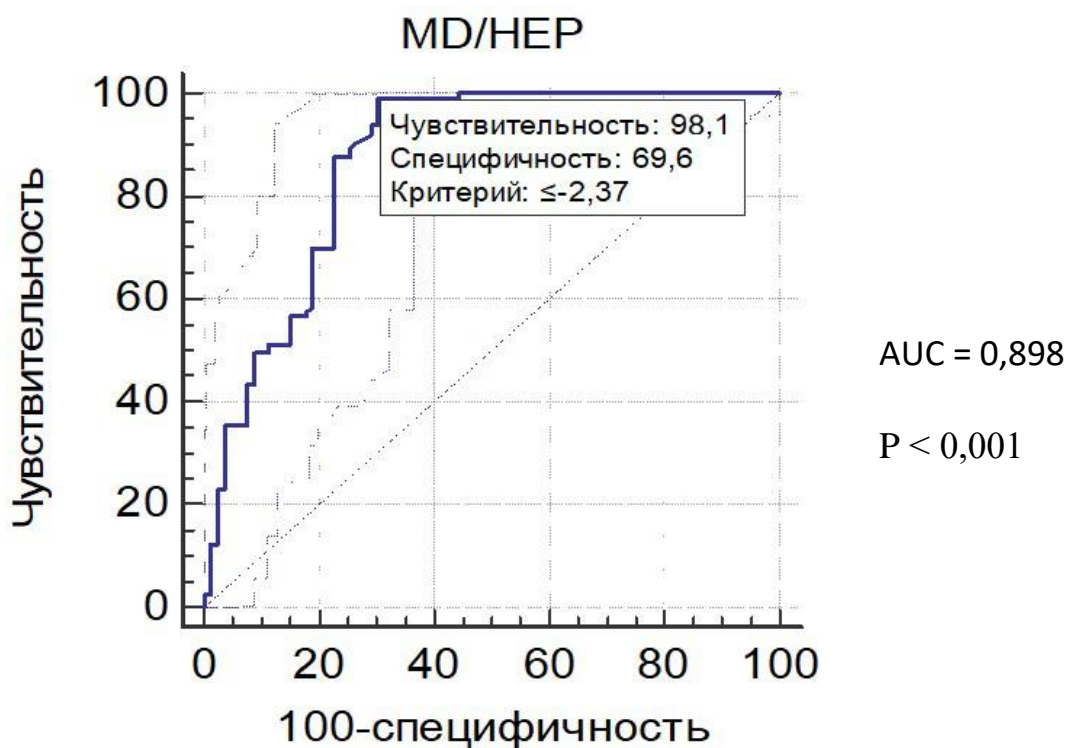


Рисунок 3 - ROC-кривая и ее основные характеристики для  
диагностического критерия MD/HEP

Далее выполнен пересчет показателей информативности диагностического теста для новой критической величины (таблица 8), который подтверждал значимость смещения пороговых значений диагностического критерия MD/HEP.

Таблица 8 - Влияние пересчета порогового значения MD на информативность НЕР в ранней диагностике глаукомы

<b>Критерии информативности</b>	<b>НЕР с порогом 2,0 dB</b>	<b>НЕР с порогом 2,37 dB</b>
Чувствительность, %	98,1	98,1
Специфичность, %	55,7	69,6
Прогностическая ценность положительного результата, %	68,0	82,4
Прогностическая ценность отрицательного результата, %	97,8	98,2
Диагностическая точность исследования, %	78,8	84,6

Как следует из таблицы 8, при сохранении максимально высоких значений чувствительности (более 98%) и предсказательной ценности отрицательного результата (около 98%) оптимизация критерия MD/НЕР способствовала увеличению специфичности с 55% до 70%. Также при этом увеличилась доля прогностической ценности положительного результата с 68% для порогового значения MD -2,0 dB до 82% для порогового значения MD -2,37 dB. А диагностическая точность исследования увеличилась с 78% до 84%.

Выполненный пересчет показателей информативности диагностического теста для новой критической величины подтвердил значимость смещения пороговых значений диагностического критерия MD/НЕР. Т.е. при сохранении максимальных значений чувствительности и предсказательной ценности отрицательного результата оптимизация критерия MD/НЕР способствовала увеличению специфичности на 14%, диагностической точности на 6% и предсказательной ценности положительного результата на 14%.

Таким образом, в диагностике начальной стадии глаукомы методом НЕР в первую очередь следует опираться на значения средних отклонений - MD, а величины, скорректированные в соответствии с возрастом - PSD - менее информативны. В результате анализа было установлено, что максимальная чувствительность (98%) характерна не только для порога -2,0 dB показателя MD/НЕР, но и для более низких критических значений MD вплоть до -2,37 dB. При этом наблюдалась максимальная величина суммы значений чувствительности и специфичности, что является одним из основных критериев определения критической точки отсечения. Поэтому наиболее целесообразно при постановке диагноза следует отталкиваться от новой пороговой величины MD -2,37 dB, ниже которой вероятность наличия заболевания будет выше.

### **3.3. Методика взаимного пересчета данных стандартной автоматизированной периметрии и контурной периметрии**

Исходя из того, что данные периметрических исследований НФА и НЕР в целом сопоставимы между собой, возникает необходимость создания методики, с помощью которой можно было бы производить взаимный перерасчет получаемых показателей данных периметрий. Что существенно упростит диагностику глаукомы, сократит время и стоимость проведения диагностики вследствие того, что отменит необходимость проведения периметрических исследований на двух приборах. А также позволит врачам-офтальмологам, не имеющим доступа к какому-либо периметру, оценить результаты предыдущих периметрических исследований и на основании этого проанализировать динамику заболевания. Для этого на основании данных компьютерной периметрии НФА и НЕР у пациентов I-а и I-б групп производились математический анализ и разработка способа взаимного пересчета получаемых данных двух видов периметрии.

### 3.3.1. Математическое моделирование взаимного пересчета параметров HFA и HEP

Для взаимного пересчета периметрических индексов HFA и HEP между собой было произведено математическое моделирование, результаты которого представлены в таблице 9.

Таблица 9 - Результаты линейного регрессионного анализа

Критерий	Стандартизованный регрессионный коэффициент ( $\beta$ )	Нестандартизованный регрессионный коэффициент (b)	Критерий Стьюдента	Критический уровень значимости (p)
Зависимая переменная MD/HEP ( $R^2=0,52$ , $F(1,190)=71,676$ $p<0,00000$ )				
MD/HFA	0,523367	0,66450	8,4662	0,000000
Зависимая переменная PSD /HEP ( $R^2=0,51$ , $F(1,190)=66,817$ $p<0,00000$ )				
PSD/HFA	0,510072	0,417132	8,17417	0,000000
Зависимая переменная MD/ HFA ( $R^2=0,52$ , $F(1,190)=71,676$ $p<0,00000$ )				
MD/HEP	0,523367	0,412206	8,466196	0,000000
Зависимая переменная PSD / HFA ( $R^2=0,51$ , $F(1,190)=66,817$ $p<0,00000$ )				
MD/HEP	0,510072	0,623721	8,174171	0,000000

Во всех случаях математические модели прогноза были статистически значимыми по критерию Фишера, значимыми были также большинство коэффициентов регрессии, включаемых в уравнение (за исключением свободного члена при прогнозировании MD/HFA). Следовательно, полученные модели позволяли осуществлять взаимный пересчет параметров

HFA и HEP, величины ошибки которого представлены в таблице 10.

Таблица 10 - Сопоставление прогнозируемых результатов параметров периметрии с реальными значениями

<b>Критерий</b>	<b>Реальные значения (M±m)</b>	<b>Прогноз (M±m)</b>	<b>Ошибка (M±m, min; max)</b>	<b>Статистическая значимость различий</b>
MD/HEP	-3,96333± 2,616544	-3,96331± 1,369403	0,00003±2,229577 (-4,459124; 4,459184)	t=-0,0001 p=0,999
PSD/ HEP	2,94000± 1,635814	2,93990± 0,834320	-0,00010±1,407015 (-2,81413; 2,81393)	t=0,0008 p=0,999
MD/ HFA	-1,61115± 2,060802	-1,61109± 1,078539	-0,00006±1,756025 (-3,51211; 3,51199)	t=-0,0004 p=0,999
PSD/ HFA	2,77151± 2,000287	2,77148± 1,020257	-0,00003±1,720510 (-3,44105; 3,44099)	t=0,0002 p=0,999

Значения ошибок в целом по группе имели нормальное распределение, математическое ожидание стремилось к нулю. На основании построенных математических моделей результаты прогноза отличались от реальных значений на сотые, а в некоторых случаях - на десятитысячные доли единицы (отличия выделены подчеркиванием), что дополнительно подтверждало точность предлагаемых формул взаимного пересчета. Однако в прогнозе наличия глаукомы имелись некоторые ошибки, они составили 32 случая (17,6%). Для поиска причин ошибочных прогнозов были сопоставлены результаты периметрии в группах с ошибками прогноза и без них (таблица 11).

Таблица 11 - Сопоставление параметров периметрии в группах с ошибками прогноза и без ошибок прогноза

Критерий	Группа без ошибок прогноза (n=160)	Группа с ошибками прогноза (n=32)	Статистическая значимость отличий (критерий Стьюдента)	Критический уровень значимости (p)
Острота зрения	0,855±0,156	0,794±0,228	1,60	0,111
Возраст	62,270±8,139	63,000±7,418	-0,47	0,641
MD/HFA	-1,131±1,382	-4,010±3,040	8,43	0,000
PSD/HFA	2,202±0,83405	5,622±3,320	-11,45	0,000
MD/HEP	-3,263±1,612	-7,464±3,698	10,33	0,000
PSD/HEP	2,541±1,310	4,937±1,656	-9,02	0,000

Выяснилось, что группы сопоставимы по возрасту и остроте зрения, но существенно различались по показателям периметрии. Проведенный анализ показал, что причиной ошибочных прогнозов являлась более выраженная стадия глаукомы. Значит, предлагаемые модели взаимного пересчета периметрических показателей имели наибольшую ценность при начальной стадии глаукомы.

### 3.3.2. Создание компьютерной программы «Периметрический калькулятор»

Для удобства взаимного перерасчета данных двух периметрий, согласно полученным результатам математического моделирования, была создана компьютерная программа для ЭВМ «Периметрический

калькулятор». Программа включает два модуля: первый - диагностическая информативность параметров периметрии с разными «точками отсечения», второй - взаимный пересчет параметров НФА и НЕР.

### Модуль 1. Диагностическая информативность параметров периметрии с разными «точками отсечения»

Интерфейс программы содержит возможность выбора вида периметрии - НФА или НЕР, а также рассчитываемого диагностического параметра - MD или PSD (рисунок 4).

The screenshot shows a software window with two tabs: 'Диагностическая информативность' (selected) and 'Пересчет параметров НФА и НЕР'. The main title is 'Диагностическая информативность параметров периметрии с разными "точкам отсечения"'. Below the title, there are two sections of radio button options. The first section, 'Периметрия:', has 'Стандартная автоматизированная (НФА)' and 'Гейдельбергская (НЕР)'. The second section, 'Вид отклонения:', has 'Среднее отклонение (MD)' and 'Среднее отклонение от образца (PSD)'. Below these is a text input field labeled 'Точка отсечения:' with a placeholder for a value in dB. At the bottom, there are two buttons: 'Рассчитать параметры периметрии' and 'Очистить форму'.

Рисунок 4 - Скриншот программы на модуле «Диагностическая информативность»

Для расчета параметра необходимо указать критическую величину («точку отсечения») в окошке для ввода значений, после чего появляется возможность расчета чувствительности и специфичности.

Как уже было выявлено, максимальная величина суммы значений чувствительности и специфичности (168,7%) наблюдалась при пороговых

значениях MD/HEP -2,37 dB, что являлось одним из основных критериев определения критической точки отсечения. Это и нужно учитывать при выборе «точки отсечения», изменение которой позволяло увеличивать чувствительность или, в противоположном случае, специфичность.

## Модуль 2. Взаимный пересчет параметров стандартной автоматизированной периметрии (HFA) и гейдельбергской периметрии (HEP).

Интерфейс программы содержит возможность выбора вида исходной и пересчитываемой периметрии, а также рассчитываемого диагностического параметра (рисунок 5).

The screenshot shows a software window with two tabs: "Диагностическая информативность" and "Пересчет параметров HFA и HEP". The active tab is "Пересчет параметров HFA и HEP". Below the title bar, the text reads: "Взаимный пересчет параметров стандартной автоматизированной периметрии (HFA) и гейдельбергской периметрии (HEP)". Underneath, there is a section "Пересчитать параметры:" with two radio button options: "HFA → HEP" and "HEP → HFA". Below this, there is a section "Укажите величину отклонения:" with two input fields: "MD:" and "PSD:". At the bottom, there are two buttons: "Пересчитать параметры" and "Очистить форму".

Рисунок 5 - Скриншот программы на модуле «Пересчет параметров HFA и HEP»

Согласно полученным математическим моделям, пересчет параметров HFA в параметры HEP производился по следующим формулам:

$MD/HEP = -2,8927 + 0,6645 \times MD/HFA$ . Ошибка прогноза составляла в среднем 0,00003 dB.



**PSD/ НЕР = 1,7839 + 0,4171 × PSD/ НФА.** Ошибка прогноза составляла в среднем -0,00010 dB.

Пересчет параметров НЕР в параметры НФА производился по следующим формулам:

**MD/НФА= 0,0226 + 0,4122 × MD/НЕР.** Ошибка прогноза составляла в среднем -0,00006 dB.

**PSD/НФА= 0,9376 + 0,6237 × PSD/НЕР.** Ошибка прогноза составляла в среднем -0,00003 dB.

Таким образом, созданная компьютерная программа «Периметрический калькулятор», позволяла осуществлять взаимный пересчет данных стандартной автоматизированной периметрии и контурной периметрии без дополнительных периметрических исследований, а также производить расчет основных показателей диагностической информативности параметров периметрии (чувствительности и специфичности) при различных пороговых значениях. Программа зарегистрирована в Федеральной службе по интеллектуальной собственности, свидетельство № 207618759 от 8.08.2017 г.

Полученные результаты исследования диагностических возможностей гейдельбергской контурной периметрии позволяли заключить, что данная периметрия может использоваться для диагностики начальной стадии глаукомы. Наиболее информативным критерием для данного метода периметрии являлся показатель MD, для которого выявлен новый минимальный порог, выше которого можно судить о наличии заболевания (MD -2,37 dB). В ходе исследования разработана компьютерная программа, которая позволяла производить взаимный пересчет параметров периметрии НФА и НЕР для удобства сопоставления данных двух видов периметрии.

## **ГЛАВА 4. СХЕМА ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ГЕЙДЕЛЬБЕРГСКОЙ КОНТУРНОЙ ПЕРИМЕТРИИ И ГЕЙДЕЛЬБЕРГСКОЙ РЕТИНОТОМОГРАФИИ ДЛЯ ПОВЫШЕНИЯ ТОЧНОСТИ ДИАГНОСТИКИ НАЧАЛЬНОЙ СТАДИИ ГЛАУКОМЫ**

Целью данной главы являлась разработка схемы для совместного использования гейдельбергской контурной периметрии и гейдельбергской ретинотомографии с комплексной оценкой ее основных диагностических параметров для повышения точности диагностики глаукомы на начальной стадии.

Для реализации поставленной цели было необходимо.

1. Провести анализ взаимосвязей параметров контурной периметрии и морфологических изменений параметров диска зрительного нерва по данным ретинотомографии.

2. Разработать схему использования НЕР периметрии и ретинотомографии для диагностики начальной стадии глаукомы и разработать методику комплексной оценки основных диагностических параметров НРТ.

### **4.1. Анализ взаимосвязей параметров НЕР и морфологических изменений параметров диска зрительного нерва по данным НРТ**

В ходе ранее выполненных работ было выяснено, что метод контурной периметрии обладал довольно высокой чувствительностью, но недостаточной специфичностью. Одним из способов устранить этот недостаток являлось дополнить периметрическое исследование морфометрическим анализом диска зрительного нерва. А поскольку, гейдельбергский контурный периметр и гейдельбергский ретинальный томограф имели одного производителя, могли поставляться в комплекте, оба прибора могли работать совместно и обладали общим интерфейсом HEYEX

(Heidelberg Eye Explorer), то следующим этапом исследования была оценка информативности совместного использования НЕР и НРТ. При этом можно получить уникальную структурно-функциональную карту, в которой учитывался тот факт, что каждый сегмент зрительного нерва отвечает за определенный фрагмент поля зрения. Это давало возможность изучения соответствия субъективных функциональных нарушений объективным структурным изменениям. В своей работе анализировали показатель MD/НЕР и диагностически важные показатели НРТ у пациентов II-б группы.

#### **4.1.1. Корреляционный анализ параметров ретинотомографии с бинарной характеристикой болен/здоров**

Для оценки диагностической информативности признаков НРТ был осуществлен корреляционный анализ их взаимосвязи с бинарной характеристикой болен/здоров у пациентов II-б группы (таблица 12). На этом этапе проводился анализ параметров ретинотомографии с использованием компьютерной программы «Оптимизация анализа данных ретинотомографического обследования», разработанной в Тамбовском филиале «МНТК «Микрохирургия глаза» проф. В.А. Мачехиным. Обнаружено значительное число статистически значимых взаимосвязей, при этом, в пределах одного признака, независимо от сектора ДЗН, величины коэффициентов корреляции варьировали незначительно и всегда имели один и тот же знак, что указывало на истинное существование отмеченных взаимосвязей.

Таблица 12 - Корреляционные взаимосвязи (r) параметров периметрии ретинотомографии с бинарной характеристикой болен/здоров (по Спирману)

Sector OND	Cup/ Disc area ratio	Rim/ Disc area ratio	Cup volu me	Rim volu me	Mean cup depth	Maxi mum cup depth	Height varia tion contour	Cup shape measu re	Mean RNFL thick ness	RNFL cross sectio nal area
Global	<b>0,14</b>	<b>-0,14</b>	<b>0,19</b>	<b>-0,13</b>	<b>0,16</b>	<b>0,17</b>	<b><u>-0,20</u></b>	0,02	-0,08	-0,09
Tempo ral	<b>0,15</b>	<b>-0,15</b>	<b>0,14</b>	-0,07	<b>0,15</b>	<b>0,12</b>	-0,05	0,00	<b><u>-0,16</u></b>	-0,08
Tmp/ sup	<b><u>0,22</u></b>	<b><u>-0,21</u></b>	<b><u>0,28</u></b>	<b><u>-0,20</u></b>	<b>0,18</b>	<b>0,12</b>	-0,03	<b>0,13</b>	-0,08	<b><u>-0,14</u></b>
Tmp/ inf	0,18	<b>-0,18</b>	<b>0,27</b>	-0,10	<b>0,21</b>	<b>0,18</b>	<b>-0,12</b>	<b><u>0,18</u></b>	-0,09	<b>-0,12</b>
Nasal	0,10	-0,10	<b>0,18</b>	<b>-0,13</b>	<b>0,20</b>	<b>0,24</b>	<b>-0,12</b>	-0,06	-0,05	-0,06
Nsl/ sup	0,10	-0,10	<b>0,13</b>	<b>-0,11</b>	<b>0,15</b>	<b>0,17</b>	<b>-0,11</b>	0,01	<b>-0,13</b>	-0,09
Nsl/ inf	<b>0,19</b>	<b>-0,18</b>	<b>0,31</b>	<b>-0,13</b>	<b><u>0,24</u></b>	<b><u>0,24</u></b>	0,11	0,02	-0,09	-0,08

*Примечание 1.* В столбцах – признаки НРТ, в строках – секторы ДЗН.

*Примечание 2.* Статистически значимые коэффициенты корреляции выделены жирным курсивом.

*Примечание 3.* Наиболее значимые коэффициенты корреляции подчеркнуты.

Коэффициенты корреляции заболевания и признака площадь экскавации/площадь диска зрительного нерва (Cup/disk area ratio) всегда имели положительные значения и во многих случаях статистически значимые величины, указывающие, что чем больше значение данного показателя, тем больше вероятность заболевания. Самое высокое значение  $r = 0,22$  в верхневисочном секторе.

Коэффициенты корреляции заболевания и признака площадь нейроретинального пояска/площадь диска зрительного нерва (Rim/disc area ratio) имели всегда отрицательные значения. Соответственно, чем ниже показатель Rim/disc area ratio, тем больше вероятность заболевания. Наиболее сильная взаимосвязь  $r = -0,21$  также соответствовала верхневисочному сектору.

Корреляционные коэффициенты значений секторов признака объем экскавации, ниже опорной плоскости (Cup volume), мм<sup>3</sup> и наличия заболевания всегда имели положительные значения, что указывало на прямую взаимосвязь этих параметров. Самый высокий коэффициент корреляции  $r = 0,28$ , он тоже соответствовал верхневисочному сектору.

Показатели корреляции заболевания и объем нейроретинального пояска (Rim volume), мм<sup>3</sup> всегда имели отрицательные значения, указывающие на обратную взаимосвязь. Самый низкий показатель  $r = -0,20$ , как и предыдущие три параметра он наблюдался в верхневисочном секторе.

Для признака средняя глубина экскавации (Mean cup depth), мм все коэффициенты корреляции положительные, т. е. взаимосвязи его значений с заболеванием прямые. Самый высокий  $r = 0,24$ , соответствовал нижненокосовому сектору.

Самый высокий коэффициент корреляции с параметрами максимальная глубина экскавации (Maximum cup depth), мм  $r = 0,24$ , также соответствовал нижненокосовому сектору. Все коэффициенты корреляции положительные.

Показатели разность высот наиболее выступающей и наиболее углубленной точек на контурной линии (Height variation contour), мм все отрицательные, что указывало на обратную взаимосвязь величины данного признака с заболеванием. Самый низкий  $r = -0,20$  соответствовал общим значениям высоты контура ДЗН.

Коэффициенты корреляции заболевания и признака объемный профиль экскавации (Cup shape measure) имели преимущественно положительные

значения. Наиболее сильная взаимосвязь  $r = 0,18$ , это соответствовало нижневисочному сектору.

Для признака средняя толщина СНВС вдоль контурной линии, измеряемая относительно опорной плоскости (Mean RNFL thickness), мм наиболее важный коэффициент корреляции  $r = -0,16$  и он соответствовал височному сектору. Все коэффициенты корреляции имели отрицательное значение.

Показатели корреляции заболевания и признака полная площадь поперечного сечения СНВС вдоль контурной линии, измеряемая относительно опорной плоскости (RNFL cross sectional area), мм<sup>2</sup> также всегда имели отрицательные значения, что указывало на обратную взаимосвязь. Самый низкий показатель  $r = -0,14$  опять же находился в верхневисочном секторе.

Соответственно, выявлены прямые взаимосвязи заболевания со значениями площадь экскавации/площадь диска зрительного нерва (Cup/disk area ratio), объем экскавации (Cup volume), средняя глубина экскавации (Mean cup depth), максимальная глубина экскавации (Maximum cup depth), объемный профиль экскавации (Cup shape measure) и отрицательные взаимосвязи с величинами площадь нейроретинального пояска/площадь диска зрительного нерва (Rim/disc area ratio), объем нейроретинального пояска (Rim volume), разность высот наиболее выступающей и наиболее углубленной точек на контурной линии (Height variation contour), средняя толщина СНВС вдоль контурной линии (Mean RNFL thickness) и полная площадь поперечного сечения СНВС вдоль контурной линии (RNFL cross sectional area). Наиболее значимые взаимосвязи с наличием патологии отмечались для параметров НРТ в верхневисочном и нижненосовом секторах ДЗН.

#### 4.1.2. Определение количественных характеристик информативности параметров ретинотомографии

Следующим этапом работы было определение количественных характеристик информативности (чувствительности, специфичности, величины точки отсечения) для выявленных параметров ретинотомографии по секторам ДЗН, патологические изменения в которых говорят о начальной стадии глаукомы. Данный этап выполняли путем построения операционных кривых (ROC-анализа) тех параметров НРТ, показавших наиболее значимые коэффициенты корреляции по секторам ДЗН.

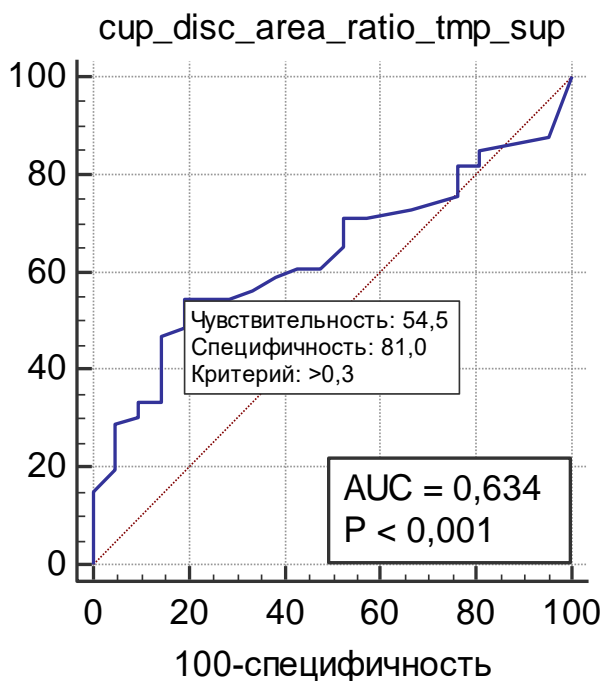


Рисунок 6 - Результаты ROC-анализа показателя площадь экскавации/площадь ДЗН верхневисочного сектора (Cup/disc area ratio tmp/sup)

Согласно результатам ROC-анализа показателя Cup/disc area ratio верхневисочного сектора, представленного на рисунке 6, он обладал достаточной диагностической информативностью для определения

начальных признаков глаукомы. Чувствительность параметра составила 54,5%, специфичность - 81,0% при величине точки отсечения  $>0,3$ . Площадь под ROC-кривой (AUC) составила 0,634, что статистически значимо отличалась от диагностически не информативной биссектрисы ( $p < 0,001$ ).

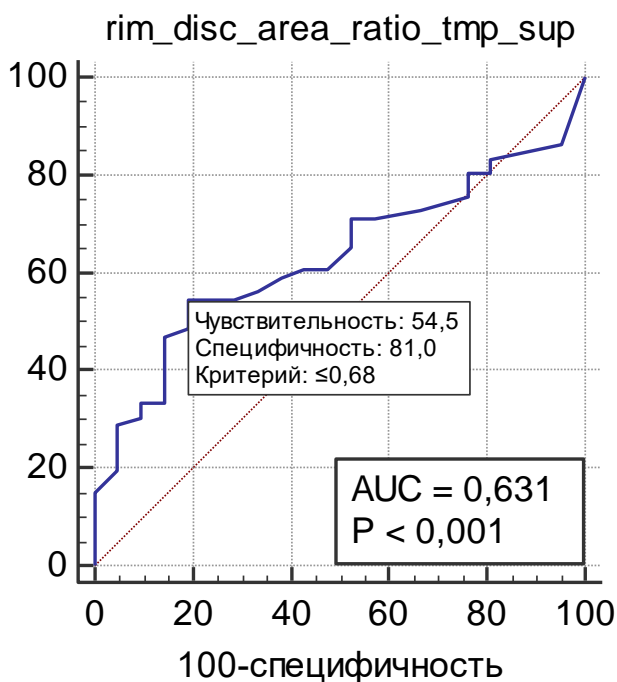


Рисунок 7 - Результаты ROC-анализа показателя площадь НРП/площадь диска зрительного нерва верхневисочного сектора (Rim/disc area ratio tmp/sup)

Показатель Rim/disc area ratio верхневисочного сектора (рисунок 7), обладал такой же диагностической информативностью, как и предыдущий и он также мог учитываться при постановке диагноза начальной стадии глаукомы. Чувствительность параметра составила 54,5%, специфичность - 81,0%, точка отсечения  $\leq 0,68$ . Площадь под ROC-кривой (AUC) составила 0,631 ( $p < 0,001$ ).



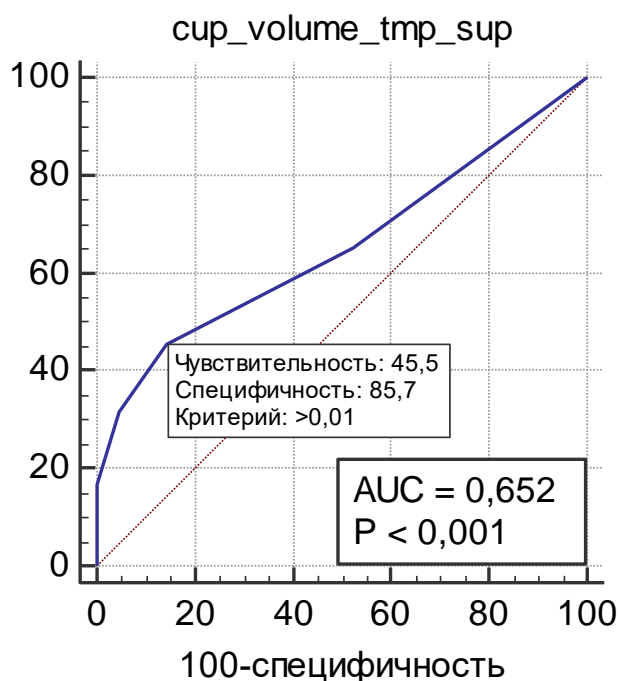


Рисунок 8 - Результаты ROC-анализа показателя объем экскавации верхневисочного сектора (Cup volume tmp/sup)

Согласно результатам ROC-анализа показателя Cup volume верхневисочного сектора, представленного на рисунке 8, данный параметр обладал низкой чувствительностью, хотя специфичность показателя относительно высокая. Чувствительность параметра составила 45,5%, специфичность - 85,7% при точке отсечения >0,01 мм<sup>3</sup>. Площадь под ROC-кривой (AUC) составила 0,652 (p < 0,001).

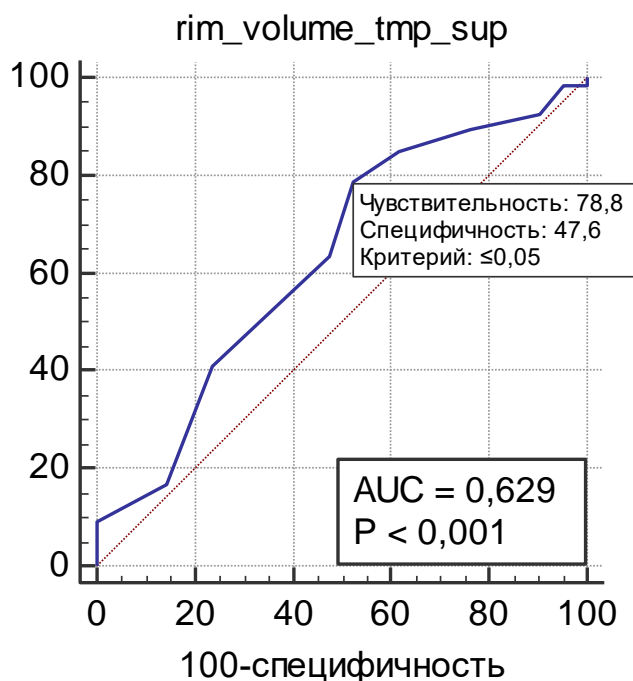


Рисунок 9 - Результаты ROC-анализа показателя объем нейроретинального пояска верхневисочного сектора (Rim volume tmp/sup)

На рисунке 9 представлен ROC-анализ показателя Rim volume верхневисочного сектора. Из рисунка видно, что показатель чувствительности обладал довольно высоким значением, что очень важно при оценке факторов риска развития заболевания. Специфичность здесь несколько ниже, при этом статистическая значимость математической модели в целом оставалась достаточно высокой. Чувствительность параметра составила 78,8%, специфичность - 47,6%, точка отсечения  $\leq 0,05$  мм<sup>3</sup>. Площадь под ROC-кривой (AUC) составила 0,629 (p < 0,001).

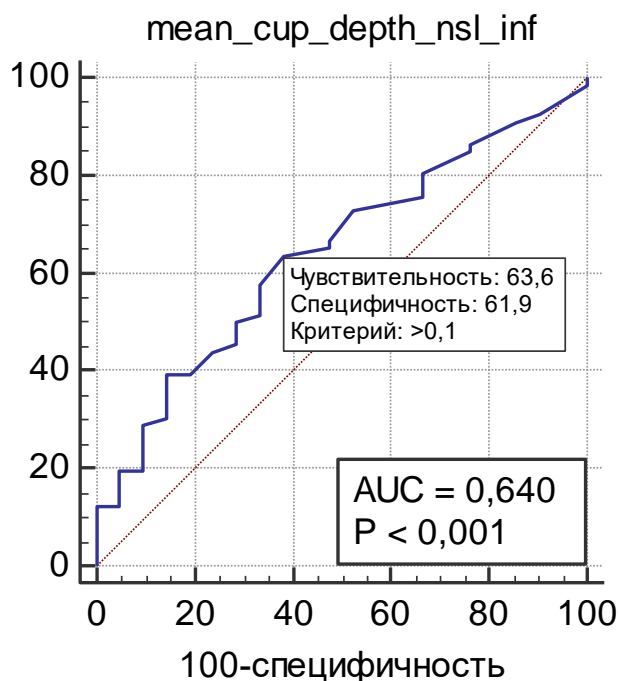


Рисунок 10 - Результаты ROC-анализа показателя средняя глубина экскавации нижненосового сектора (Mean cup depth nsl/inf).

Из рисунка 10, где представлен анализ показателя корреляции Mean cup depth нижненосового сектора, видно, что он также обладал достаточной диагностической информативностью для оценки начальных признаков открытоугольной глаукомы. Показатели чувствительности и специфичности примерно одинаковые - чувствительность параметра составила 63,6%, специфичность - 61,9% при точке отсечения >0,1 мм. Площадь под ROC-кривой (AUC) составила 0,640 ( $p < 0,001$ ).

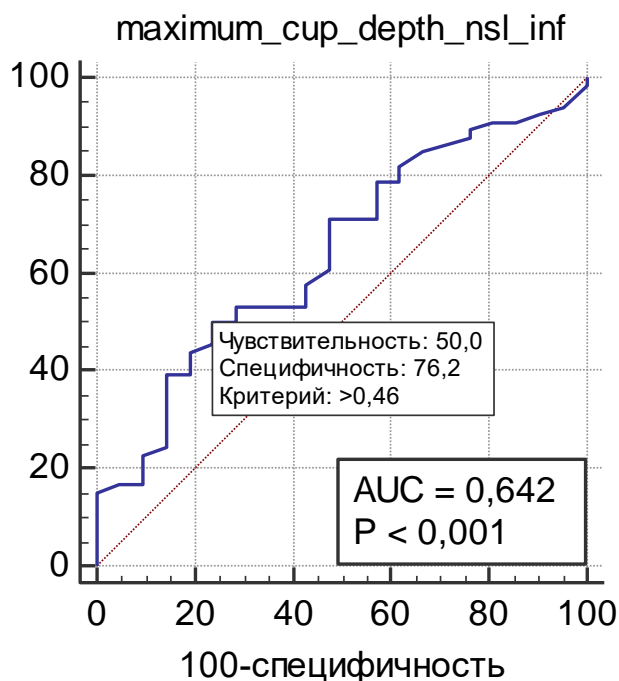


Рисунок 11 - Результаты ROC-анализа показателя максимальная глубина экскавации нижненосового сектора (Maximum cup depth nsl/inf)

Результаты ROC-анализа показателя Maximum cup depth нижненосового сектора, представленного на рисунке 11, показали довольно средние значения чувствительности, но специфичность находилась на достаточно высоком уровне. Что очень важно для подтверждения диагноза начальной глаукомы. Чувствительность параметра составила 50,0%, специфичность - 76,2%, точка отсечения >0,46 мм. Площадь под ROC-кривой (AUC) составила 0,642 ( $p < 0,001$ ).

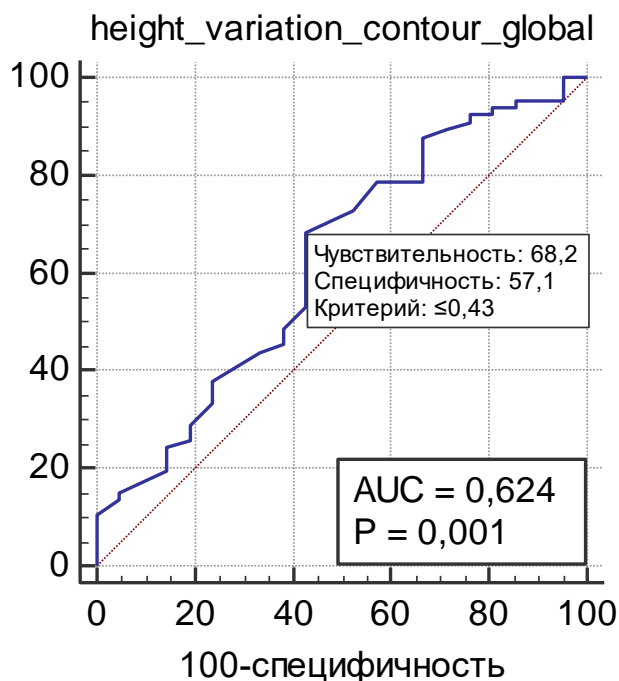


Рисунок 12 - Результаты ROC-анализа показателя разность высот наиболее выступающей и наиболее углубленной точек на контурной линии во всех секторах (Height variation contour global)

Из рисунка 12 видно, что результаты ROC-анализа показателя Height variation contour во всех секторах имеют достаточно высокие значения для диагностики заболевания. Показатели чувствительности и специфичности примерно находятся на одном уровне. Чувствительность параметра составила 68,2%, специфичность - 57,1%, точка отсечения  $\leq 0,43$  мм. Площадь под ROC-кривой (AUC) составила 0,624 ( $p < 0,001$ ).

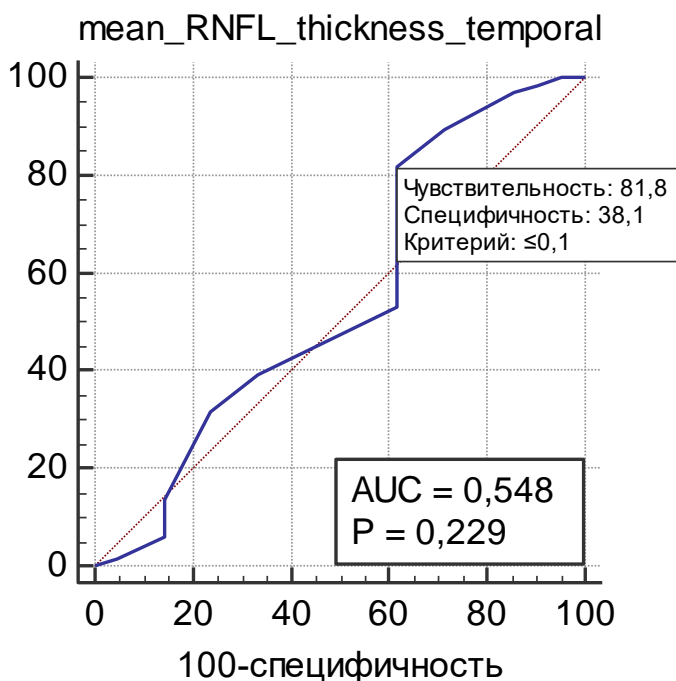


Рисунок 13 - Результаты ROC-анализа показателя средняя толщина СНВС вдоль контурной линии височного сектора (Mean RNFL thickness temporal)

Чувствительность показателя Mean RNFL thickness височного сектора, представленного на рисунке 13, оказалась наиболее высокая, по сравнению с другими показателями - 81,8%. Однако, специфичность низкая, всего 38,1%. Т. е., значение данного показателя ниже 0,1 мм (точка отсечения) отражало наличие открытоугольной глаукомы на начальной стадии ее развития, однако в группе подозрения могло оказаться достаточно много здоровых пациентов. Площадь под ROC-кривой (AUC) составила 0,548, что показало высокую статистическую значимость данной ROC-модели ( $p < 0,001$ ).

Согласно представленным выше результатам ROC-анализа, каждый из изученных признаков в отдельности обладал лишь хорошей или удовлетворительной диагностической информативностью, однако все приведенные модели были статистически значимыми и позволили определить точки отсечения для каждого из анализируемых параметров.

Таким образом, при анализе результатов, полученных при исследовании НЕР и НРТ у пациентов с начальными признаками глаукомы,

было выявлены патологические изменения в следующих параметрах ДЗН: площадь экскавации/площадь диска зрительного нерва (Cup/disc area ratio) верхневисочного сектора, площадь нейроретинального пояска/площадь диска зрительного нерва (Rim/disc area ratio) верхневисочного сектора, объем экскавации (Cup volume) верхневисочного сектора, объем нейроретинального пояска (Rim volume) верхневисочного сектора, средняя глубина экскавации (Mean cup depth) нижненосового сектора, средняя толщина СНВС вдоль контурной линии (Mean RNFL thickness) височного сектора, разность высот наиболее выступающей и наиболее углубленной точек на контурной линии (Height variation contour) по всем секторам. Использование какого-то единичного критерия HRT для диагностики начальной глаукомы неинформативно. Поэтому для выявления факторов риска наличия начальной стадии глаукомы целесообразно использовать несколько показателей. По данным проведенного исследования подана заявка на патент № 2021100358 от 12.01.2021 г «Способ диагностики начальной стадии первичной открытоугольной глаукомы».

#### **4.2. Разработка схемы совместного использования контурной периметрии и ретинотомографии с комплексной оценкой основных диагностических параметров HRT для повышения точности диагностики начальной глаукомы**

Следующим этапом исследования было выявление группы тех параметров ретинотомографии в зависимости от сектора ДЗН, наличие патологических отклонений в которых может говорить о наличии начальной стадии глаукомы, связанных с патологическими отклонениями в контурной периметрии, с последующей комплексной оценкой этих параметров и разработкой схемы для диагностики начальной стадии глаукомы. Для реализации этого этапа был проведен комплексный анализ данных HRT у пациентов II-б группы с позиций отнесения индивидуальных параметров

пациента к патологическим изменениям, согласно найденным предельным значениям точек отсечения ROC-анализа параметров HRT, показавших наиболее значимые коэффициенты корреляции. Определена также последовательность проведения исследований и разработана методика при диагностике начальной стадии глаукомы.

#### **4.2.1. Определение патологических изменений по данным ретинотомографии при начальной стадии глаукомы**

Проводилась обобщенная оценка 7 основных параметров, получивших наилучшую оценку диагностической информативности по результатам ROC-анализа: площадь экскавации/площадь диска зрительного нерва (Cup/disk area ratio) верхневисочного сектора; площадь нейроретинального пояска/площадь диска зрительного нерва (Rim/disc area ratio) верхневисочного сектора; объем экскавации (Cup volume) верхневисочного сектора; объем нейроретинального пояска (Rim volume) верхневисочного сектора; средняя глубина экскавации (Mean cup depth) нижненосового сектора; максимальная глубина экскавации (Maximum cup depth) нижненосового сектора; разность высот наиболее выступающей и наиболее углубленной точек на контурной линии (Height variation contour) по всем секторам. Значения признаков согласно соответствующим величинам точек отсечения сводились к бинарным, где 1 - болен, 0 - здоров. Чем больше отклонений в изучаемых показателях, тем больше патологических изменений, т. е. большая вероятность наличия заболевания. Далее сравнивали число полученных патологических изменений с реальным значением признака болен/здоров. Результаты данного анализа представлены в таблице 13.



Таблица 13 - Вероятность наличия глаукомных изменений ДЗН в зависимости от количества патологических изменений

<b>Сумма патологических изменений</b>	<b>Результаты</b>	<b>Специфичность, %</b>
4	164, из них «болен» - 139	85
5	132, из них «болен» - 126	95
6	112, из них «болен» - 112	100
7	80, из них «болен» - 80	100

Выявлено, что если отклонения от предельных значений имелись одновременно в 4 признаках, что было выявлено в 164 глазах, то 139 глаза действительно имели признаки начальной стадии глаукомы. Специфичность такой оценки составила 85%. Если выходящих за предельные значения признаков 5, то из 132 глаз, где они суммарно встречались, у 126 пациентов имелся диагноз начальной стадии глаукомы (специфичность 95%). Если суммарно 6 признаков отклонялись от нормы, то все 112 глаз, где они были выявлены, действительно имели признаки глаукомы (специфичность 100%). Аналогичной была ситуация, когда все 7 признаков свидетельствовали о наличии заболевания, и в 80 глазах, где наблюдались такие отклонения, всем 80 был поставлен диагноз начальной стадии глаукомы (специфичность 100%).

В целом, чем больше патологических изменений одновременно наблюдалось у пациента, тем выше специфичность метода и с большей точностью можно поставить диагноз. Анализируя данные таблицы 13, наиболее применимым в диагностической практике является постановка положительного диагноза при наличии 5 патологических изменений по данным ретинотомографии, где специфичность составляет 95%.

#### **4.2.2. Клиническая схема совместного использования контурной периметрии и ретинальной томографии в диагностике начальной стадии глаукомы**

После проведенного исследования и анализа полученных результатов было выявлено, что совместное использование гейдельбергской контурной периметрии и ретинального томографа повышает точность диагностики начальной стадии глаукомы. В конечном итоге составлена схема диагностики пациентов для практического применения результатов исследования, которая представлена на рисунке 14.

В соответствии с предлагаемой схемой, вначале всем пациентам проводится стандартное офтальмологическое обследование и гейдельбергская контурная периметрия. Если показатель MD/NEP, будет выше минус 2,37 dB, то диагноз глаукомы не ставится. И пациента наблюдают в течение года.

Если показатель MD/NEP, будет ниже минус 2,37 dB, то выполняют гейдельберскую ретинотомографию с оценкой патологических изменений по данным HRT.

Если патологических изменений оказывается менее 5, то в этом случае диагноз глаукомы не подтверждается. И пациентам повторяются исследования через 3-6 месяцев.

Если патологических изменений 5 и более, то пациентам ставится диагноз начальной стадии глаукомы, назначается соответствующее лечение и динамическое наблюдение.

Следовательно, применяя представленную схему при обследовании пациентов с подозрением на глаукому, устанавливается определенный порядок ведения пациентов, уменьшается необходимость в проведении дополнительных исследований, сокращается время диагностики.

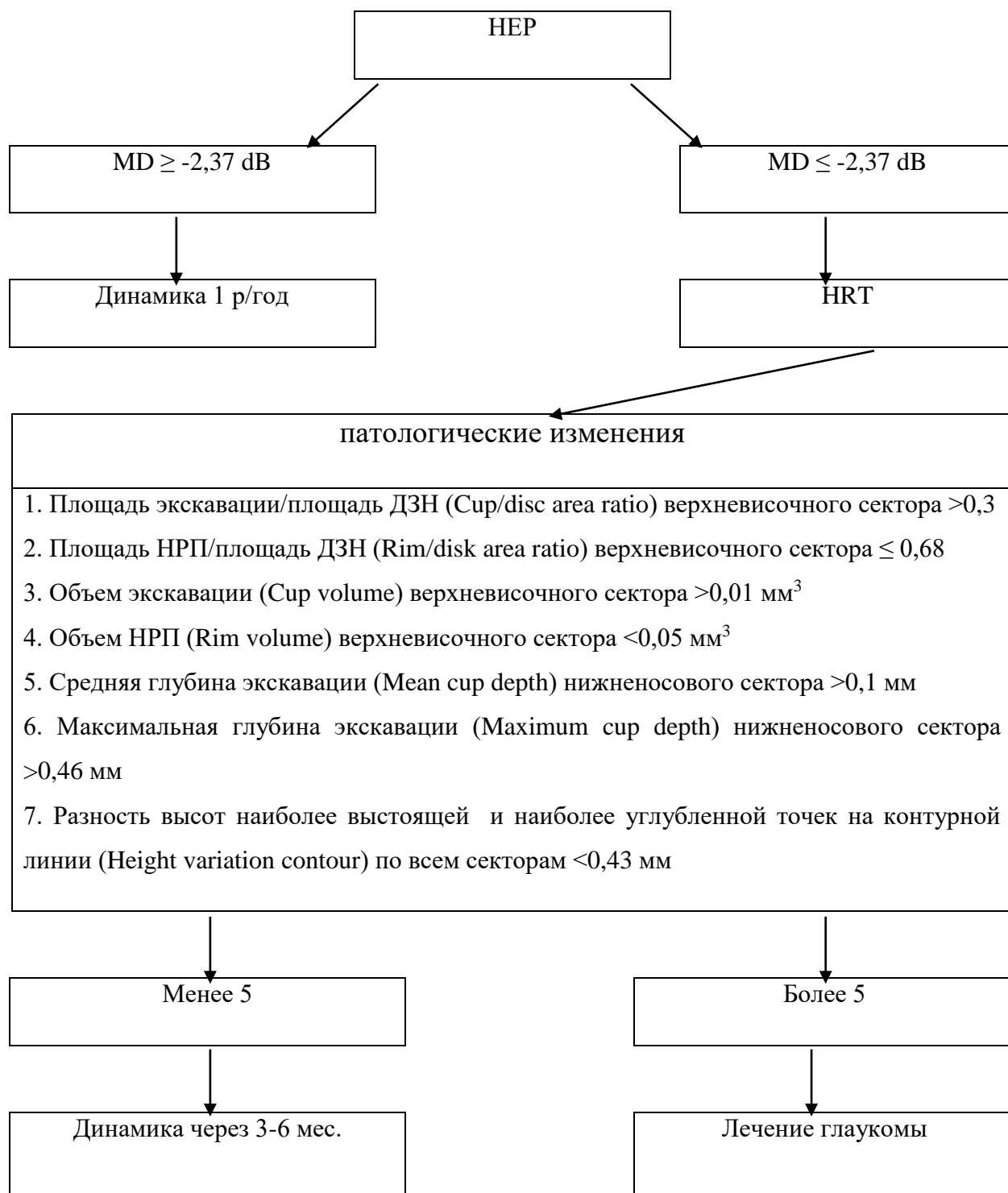


Рисунок 14 - Схема выявления начальной стадии глаукомы с помощью гейдельбергской контурной периметрии и ретинального томографа

### 4.2.3 Методика комплексной оценки основных диагностических параметров НРТ

Представленный ранее ROC-анализ данных НРТ, показавших наиболее значимые коэффициенты корреляции, выявил, что его показатели обладали высокой диагностической информативностью для выявления начальной стадии глаукомы.

Построенные в результате анализа математические модели позволили выделить 7 критических параметров (точек отсечения) для прогнозирования начальной стадии глаукомы, которые в дальнейшем были отнесены к патологическим изменениям наличия глаукомы. Эти параметры имели разные характеристики диагностической информативности, поэтому возникла необходимость создания методики комплексной оценки всех представленных параметров.

Для разработки данной методики выявления начальной стадии глаукомы применялся метод бинарной логистической регрессии («0» - патология отсутствует, «1» - наличие патологии). Выбор предикторов осуществляли по результатам анализа операционных кривых согласно точкам отсечения (таблица 14). При этом каждая величина результатов НРТ пациента сравнивалась с полученными критическими значениями и принималось, что она равна «0» если значение предиктора находится в пределах нормы и равна «1» если выходила за пределы критического значения. Модель строили с пошаговым включением переменных методом Вальда.

Таблица 14 - Предикторы математического прогноза начальной стадии глаукомы методом логистической регрессии

№ п/п	Наименование параметра НРТ	Критическое значение
1	Площадь экскавации/площадь ДЗН (Cup/disc area ratio) верхневисочного сектора	>0,3
2	Площадь НРП/площадь ДЗН (Rim/disk area ratio) верхневисочного сектора	$\leq 0,68$
3	Объем экскавации (Cup volume) верхневисочного сектора, мм <sup>3</sup>	>0,01
4	Объем НРП (Rim volume) верхневисочного сектора, мм <sup>3</sup>	$\leq 0,05$
5	Средняя глубина экскавации (Mean cup depth) нижнеушного сектора, мм	>0,1
6	Максимальная глубина экскавации (Maximum cup depth) нижнеушного сектора, мм	>0,46
7	Разность высот наиболее выступающей и наиболее углубленной точек на контурной линии (Height variation contour) по всем секторам, мм	$\leq 0,43$

Проведенный анализ позволил получить ряд характеристик математического прогноза, представленных в таблице 15.

Таблица 15 - Результаты математического прогноза начальной стадии глаукомы методом логистической регрессии

Предикторы математического прогноза	Коэффициент уравнения (В)	Значимость (статистика Вальда)	Отношение шансов (Exp (В))	R-квадрат Нэйджлкера	Правильность предсказания, %
Свободный член уравнения	-1,838	0,000	0,159	0,756	82,6
Площадь экскавации/ Площадь ДЗН (Cup/disc area ratio) верхневисочного сектора, >0,3	2,226	0,000	9,264		
Объем НРП (Rim volume) верхневисочного сектора, мм <sup>3</sup> ≤0,05	1,002	0,003	2,724		
Средняя глубина экскавации (Mean cup depth) нижненосового сектора, мм >0,1	1,527	0,000	4,606		
Разность высот наиболее выступающей и наиболее углубленной точек на контурной линии (Height variation contour) по всем секторам, мм ≤0,43	1,142	0,001	3,132		

Согласно представленным в таблице 15 данным, получена математическая модель в виде уравнения для оценки вероятности (р) наличия начальной стадии глаукомы, которое выглядит следующим образом:

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

-1,838 - свободный член уравнения;

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

X2 - независимая переменная «Объем НРП (Rim volume) верхневисочного сектора,  $\text{мм}^3 \leq 0,05$  (1/0)»;

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

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

Для удобства использования полученного уравнения разработана программа для ЭВМ, куда вносятся необходимые параметры, и производится расчет значения переменной, необходимый для определения прогноза наличия заболевания. Программа зарегистрирована в Федеральной службе по интеллектуальной собственности, свидетельство № 2022611316 от 24.01.2022 г.

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

Предсказываемые значения для зависимой переменной больше или равны 0 и меньше или равны 1 при любых значениях независимых переменных. При  $p > 0,5$  принималось, что имелась высокая вероятность наличия диагностируемого заболевания.

Проверка адекватности (cross-validation) математической модели осуществлялась путем применения процедуры «скользящего экзамена» («jack-knife») - поочередного временного удаления части наблюдений (20%) и последующего пересчета. Результаты проверки показали, что, несмотря на поочередное удаление части данных, перечень предикторов модели не менялись. Параметры точности модели представлены в таблице 16, они характеризовали модель как достаточно стабильную, отличия полученных величин точности прогноза не превышали 2,2% от результатов в целой выборке.

Таблица 16 - Результаты проверки математических моделей прогноза начальной стадии глаукомы

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

Итак, разработанная методика комплексной оценки основных диагностических параметров НРТ в виде полученного уравнения, может применяться совместно с разработанной ранее схемой для диагностики начальной стадии глаукомы, что упрощает использование данной схемы и



позволяет с высокой точностью прогнозировать наличие начальной стадии глаукомы.

### Применение полученного прогноза начальной стадии глаукомы по параметрам НРТ.

#### *Клинический случай №1.*

Пациентка А., 1974 г/р. Диагноз: начальная стадия открытоугольной глаукомы. Результаты НРТ: Площадь экскавации/площадь ДЗН (Cup/disc area ratio) верхневисочного сектора = 0,38 (переменная больше порогового значения, принимает значение «1»), Объем НРП (Rim volume) верхневисочного сектора = 0,05 (переменная равна пороговому значению, принимает значение «1»), Средняя глубина экскавации (Mean cup depth) нижненосового сектора = 0,38 (переменная больше порогового значения, принимает значение «1»), Разность высот наиболее выступающей и наиболее углубленной точек на контурной линии (Height variation contour) по всем секторам = 0,45 (переменная больше порогового значения, принимает значение «0»).

При математическом моделировании вероятности наличия начальной стадии глаукомы получена следующая функция:

$$p=1/1+e^{(-1,838+2,226\cdot 1+1,002\cdot 1+1,527\cdot 1+1,142\cdot 0)}=0,949$$

Полученное значение переменной  $p>0,5$ ; прогнозируем наличие заболевания. Прогноз совпадает.

#### *Клинический случай №2.*

Пациентка А., 1957 г/р. Диагноз: здорова. Результаты НРТ: Площадь экскавации/площадь ДЗН (Cup/disc area ratio) верхневисочного сектора = 0,06

(переменная меньше порогового значения, принимает значение «0»), Объем НРП (Rim volume) верхневисочного сектора = 0,1 (переменная больше порогового значения, принимает значение «0»), Средняя глубина экскавации (Mean cup depth) нижненосового сектора = 0,15 (переменная больше порогового значения, принимает значение «1») , Разность высот наиболее выступающей и наиболее углубленной точек на контурной линии (Height variation contour) по всем секторам = 0,61 (переменная больше порогового значения, принимает значение «0»).

При математическом моделировании вероятности наличия начальной глаукомы получена следующая функция:

$$p=1/1+e^{(-1,838+2,226\cdot 0+1,002\cdot 0+1,527\cdot 1+1,142\cdot 0)} = 0,422$$

Полученное значение переменной  $p < 0,5$ ; прогнозируем отсутствие заболевания. Прогноз совпадает.

Таким образом, при разработке схемы совместного использования контурной периметрии и ретиномографии были выявлены патологические изменения, которые говорили о вероятности наличия глаукомы. Чем больше данных патологических изменений одновременно наблюдалось у пациента, тем выше специфичность метода и с большей точностью можно поставить диагноз. Наиболее применимым в диагностической практике является постановка положительного диагноза при наличии 5 факторов риска, где специфичность составляет 95%. Выработанная схема диагностики повышает эффективность выявления начальной стадии заболевания, устанавливает порядок проведения исследований пациентам, сокращает время обследования, отменяет необходимость в некоторых случаях прохождения дополнительных методов диагностики. Разработанная методика комплексной оценки основных диагностических параметров НРТ, отклонения в которых предполагает наличие заболевания, упрощает пользование данной схемой и

позволяет с высокой точностью прогнозировать наличие начальной стадии глаукомы. По данным проведенного исследования подана заявка на патент № 2021138960 от 27.12.2021 г. «Способ диагностики начальной стадии первичной открытоугольной глаукомы» и зарегистрирована программа для ЭВМ № 2022611316 от 24.01.2022 г. «Диагностика начальной стадии открытоугольной глаукомы».

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема глаукомы в офтальмологии остается актуальной в настоящее время и не теряет своей социальной значимости, ввиду неуклонного прогрессирования заболевания, которое приводит к постепенному снижению и возможной потере зрительных функций, и увеличивающейся распространенности заболевания во всем мире, особенно среди лиц работоспособного возраста. Предполагается, что половину случаев слепоты и инвалидности можно предотвратить при диагностике глаукомы на начальной стадии и своевременном начатом лечении [36]. Если учесть, что глаукома чаще начинается бессимптомно, характеризуется длительным латентным периодом, малой и скрытой симптоматикой, то постановка диагноза на ранних стадиях является сложной задачей не только для начинающих, но и достаточно опытных офтальмологов. Поэтому раннее выявление глаукомы имеет важное прогностическое значение, определяющее эффективность лечения и состояние зрительных функций [23]. Вместе с этим, за последние десятилетия произошел значительный прорыв в возможностях диагностики глаукомы, и у офтальмологов накоплен достаточный объем научных данных о диагностических тестах, позволяющих выявлять глаукому на начальной и даже на доклинической стадии [50,55,65,72,73,97].

На современном этапе в соответствии с международными стандартами для диагностики и мониторинга глаукомы важен не столько уровень офтальмотонуса, сколько совокупность функциональных и структурных нарушений ДЗН, характерных для глаукомы [2,10,93,96,133,155].

Для выявления глаукомы используют целый ряд диагностических мероприятий. На сегодняшний день существенная роль в ранней диагностике и динамическом наблюдении за состоянием зрительных функций у больных глаукомой принадлежит компьютерным методам оценки состояния поля зрения и диска зрительного нерва [105,113,160]. «Золотым стандартом» для диагностики глаукомы долгое время остается стандартная

автоматизированная периметрия (SAP) - Humphrey Field Analyzer (HFA). Вместе с тем имеются ссылки на то, что структурные морфометрические изменения диска зрительного нерва нередко обнаруживаются до выявления функциональных глаукомных изменений при использовании данного вида периметрии [78,109,116]. Что приводит к поиску альтернативных методов исследования поля зрения с более высокой чувствительностью при ранней диагностике глаукомы [151].

Контурная периметрия относится к относительно новым методам исследования. В НЕР используется новый уникальный тип стимула FDF - «flicker defined form» (иллюзионный контур, создаваемый часто меняющимися изображениями). Считается, что этот иллюзионный контур стимулирует крупные ганглиозные клетки сетчатки, которые прежде всего поражаются при глаукоме [92,156]. Ряд авторов отмечает, что метод обладает большей чувствительностью при выявлении начальных периметрических глаукомных изменений, позволяет выявлять ранние, так называемые «допериметрические» изменения зрительного нерва [43,89,98,106]. Однако другие ученые отмечают его недостаточную специфичность [58,69,122,128,137]. НЕР является периметром полного диапазона, в котором в одном устройстве совмещены FDF и SAP, можно использовать различные алгоритмы стратегии исследования. Периметр объединен с ретонотографом HRT-3 для анализа и вывода на принтер совмещенных данных [31,44,82,122]. НЕР с HRT обладают общим интерфейсом HEYEX (Heidelberg Eye Explorer). Благодаря возможности оценки как структурных, так и функциональных изменений, можно определить заболевание на ранних стадиях.

В настоящее время не существует единого специфического теста, который являлся бы общепризнанным стандартом для ранней диагностики и мониторинга глаукомы. С помощью только компьютерной периметрии не всегда возможно определить начало и достоверно оценить прогрессирование глаукоматозного процесса [10,136,154,166,168]. Именно поэтому

международные эксперты для диагностики и мониторинга ПОУГ, опираясь на фундаментальный общебиологический закон соответствия структуры и функции, рекомендуют тщательно оценивать морфометрические и функциональные показатели ДЗН [60,130,155,157].

Небольшое число научных публикаций по этой теме и, зачастую, разноречивые сведения, содержащиеся в них, а также малое количество наблюдений в опубликованных исследованиях свидетельствуют о недостаточной изученности диагностических возможностей этого метода, что делает актуальным подробное изучение возможностей контурной периметрии в ранней диагностике глаукомы.

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

Для достижения поставленной цели были сформулированы следующие задачи: на основании комплексной оценки результатов стандартной автоматизированной периметрии (HFA) и гейдельбергской контурной периметрии (HEP) с последующим корреляционным анализом данных изучить диагностические возможности контурной периметрии и определить информативность данного метода в диагностике начальной стадии глаукомы; на основании ROC-анализа оценить наиболее информативный диагностический критерий контурной периметрии и вычислить его оптимальное пороговое значение; на основании математического моделирования разработать методику взаимного пересчета данных стандартной автоматизированной периметрии (HFA) и контурной периметрии (HEP); на основании данных ретинотомографии и контурной периметрии провести анализ взаимосвязей морфологических изменений параметров диска зрительного нерва и параметров контурной периметрии у пациентов с начальной глаукомой; на основании анализа клинико-функциональных результатов применения контурной периметрии и ретинальной томографии разработать рекомендации их совместного использования в диагностике начальной стадии глаукомы.

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

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

На I этапе всем пациентам помимо стандартного офтальмологического обследования проводили гейдельбергскую ретиномографию и периметрическое обследование двумя способами: с использованием приборов НФА и НЕР, для предварительной оценки диагностической ценности контурной периметрии НЕР.

В соответствии с задачами исследования определялась информативность контурной периметрии в диагностике начальной стадии глаукомы по данным сравнительной характеристики контурной периметрии и стандартной автоматизированной периметрии на основании корреляционного анализа; оценивался наиболее информативный диагностический критерий контурной периметрии по данным ROC-анализа; разрабатывалась методика пересчета данных стандартной автоматизированной периметрии (НФА) в данные контурной периметрии (НЕР) и обратно на основании метода математического моделирования.

На II этапе всем пациентам проводили стандартное офтальмологическое обследование, гейдельбергскую контурную периметрию (НЕР) и гейдельбергскую ретиномографию (НРТ) для разработки схемы их совместного использования и методики комплексной оценки основных параметров ретиномографии.

Для реализации поставленной задачи проводился анализ взаимосвязей параметров контурной периметрии и морфологических изменений

параметров диска зрительного нерва по данным ретинотомографии и контурной периметрии, разрабатывалась схема их совместного использования с комплексной оценкой параметров ретинотомографии для диагностики начальной стадии глаукомы.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета Statistica 10.0 (Dell Inc., США). Поскольку распределение признаков было близко к нормальному (проверяли по критерию Шапиро-Уилка), данные представлены в виде средней и среднеквадратического отклонения ( $M \pm \sigma$ ). Результаты были проанализированы стандартными методами параметрической статистики с определением значимости различий по t-критерию Стьюдента и выраженности корреляционных взаимосвязей по Пирсону для количественных переменных и по Спирману для бинарных с критическим уровнем значимости 0,05. Также были рассчитаны параметры чувствительности, специфичности, диагностической точности и прогностической значимости положительного и отрицательного результатов, коэффициентов вариации по выборке в целом каждого из методов периметрии согласно классическим методам доказательной медицины [64]. Определение информативности анализируемых критериев (MD/HEP, MD/HFA, PSD/HEP и PSD/HFA), а также критериев HRT проводилось математическим моделированием методом построения кривых операционных характеристик (ROC-кривых) с последующим сопоставлением площади под кривой (AUC) [63], и путем расчета оптимальной точки отсечения диагностических показателей и основных характеристик диагностической информативности в рамках программы MedCalc версии 13.3.3. Взаимный пересчет параметров HFA и HEP осуществляли методом простой линейной регрессии, построение формул которой выполнялось с использованием пакета «Statistica 10.0». Для разработки схемы диагностики начальной глаукомы применялось математическое моделирование методом бинарной логистической регрессии.



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

Было отмечено, что по данным контурной периметрии критерий MD в группе «здоровых» в среднем составляет -2,24 dB, в то время как, согласно Национальному руководству по глаукоме, наличие начальной стадии глаукомы считается периметрически доказанным при значениях отклонений MD более - 2,0 dB для HFA [19,20,134]. Чем выше этот показатель при сниженном индексе MD, тем более специфичны изменения ЦПЗ для глаукомы [124,130]. Что соответствует у показателей автоматизированной периметрии, где в группе «здоровых» средний показатель MD -0,90 dB, а в группе «больных» средний показатель MD -2,36 dB.

Корреляционные взаимосвязи критериев HFA и HEP по Пирсону показали, что периметрия HEP позволяла проводить диагностику глаукомы на начальной стадии и получать результаты, сравнимые с результатами периметрии HFA, что согласуется с данными ряда авторов [54,90,113,164].

Показатели информативности периметрии HFA и периметрии HEP при комплексном анализе методов различались между собой. Наибольшие показатели чувствительности и предсказательной ценности отрицательного результата наблюдались при HEP исследовании (97,7% и 96,2% соответственно). Однако специфичность при данном методе периметрии оказалась относительно низкая - 62,5%, исходя из этого, предсказательная ценность положительного результата, т.е. доля истинно достоверных результатов периметрии, тоже относительно низкая 74,6%. Напротив, метод HFA показал высокую специфичность - 92,5%, и предсказательную ценность

положительного результата - около 92%. Однако чувствительность метода оказалась ниже, чем при НЕР периметрии (75,5%), соответственно предсказательная ценность отрицательного результата тоже оказалась ниже - 77%. Диагностическая точность при двух видах периметрии оказалась примерно на одном уровне: 83,5% при НФА, 81,2% при НЕР. Выявленные данные согласуются с данными отечественных и зарубежных исследований [34,43,89,106,137].

В соответствии с полученными данными при сравнительной характеристике методов НФА и НЕР по критерию MD, выявили, что максимально возможные показатели чувствительности и предсказательной ценности отрицательного результата (98,1%) получены при НЕР исследовании, однако метод НЕР не обладает высокой специфичностью, которая составила всего 55%, что может давать много ложноположительных результатов. Полученные результаты соответствуют данным отечественных и зарубежных авторов [43,58,78,79,109,121].

Метод НФА показал относительно низкую чувствительность - 60%, однако его специфичность гораздо выше - 92,5%. Диагностическая точность методов НФА и НЕР, то есть доля правильных результатов теста среди всех обследованных пациентов, оказалась в пределах 71,8% и 78,8%, соответственно. При этом их предсказательные ценности отличаются прогнозируемо: в методе НФА выше ценность положительного результата (90%), в методе НЕР - отрицательного (98,1%). Что также соответствует данным отечественных и зарубежных авторов [27,54,59,78,139,163,164].

Анализ ROC-кривых основных диагностических критериев MD и PSD методов НФА и НЕР показал, что площадь под ROC-кривой критерия MD/НЕР имела наибольшую информативность и составила 0,869, которая достоверно отличается от  $AUC=0,5$ , а также от обеих характеристик НФА. Также высокую информативность показала площадь под ROC-кривой критерия PSD/НЕР - 0,867. AUC критерия MD/НФА показала достаточно высокую информативность и составила 0,728. AUC критерия PSD/НФА также

имела достаточную информативность и составила 0,742. Следовательно, наиболее информативными критериями в диагностике начальной стадии глаукомы были MD/HEP и PSD/HEP, что подтверждало данные некоторых авторов [43,106,122,137].

Сравнительный анализ показателей MD и PSD контурной и стандартизированной автоматизированной периметрии показал, что параметры MD более информативны, чем значения PSD, для всех критериев, за исключением одного (чувствительности при оценке методом HFA). Следовательно, при диагностике начальной стадии глаукомы у данной категории пациентов необходимо в первую очередь опираться на значения средних отклонений - MD, а величины, скорректированные в соответствии с возрастом - PSD - менее информативны, что ранее не описывалось в литературе.

В результате анализа оптимального соотношения чувствительности-специфичности HEP периметрии при разных пороговых значениях MD было установлено, что практически 100%-ная чувствительность характерна не только для порога -2,0 dB, но и для более низких критических значений MD вплоть до -2,37dB. При этом же показателе наблюдалась максимальная величина суммы значений чувствительности и специфичности (167,7%), что являлось одним из основных критериев определения критической точки отсечения [65].

Следовательно, оптимизация критерия MD/HEP до -2,37dB при диагностике глаукомы способствовала увеличению специфичности на 14%, прогностической ценности положительного результата на 14%, диагностической точности на 6%, при сохранении максимально высоких значений чувствительности и прогностической ценности отрицательного результата – на уровне 98%. В литературе не встречались данные по изменению диагностической информативности, т. к. они не рассматривались при других пороговых значениях критерия MD/HEP.

Результаты математического моделирования параметров HFA и HEP были статистически значимыми по критерию Фишера, значимыми были также большинство коэффициентов регрессии. Следовательно, полученные модели позволили осуществлять взаимный пересчет параметров HFA и HEP.

Согласно полученным математическим моделям, пересчет параметров HFA в параметры HEP производился по следующим формулам:

$$MD/HEP = -2,8927 + 0,6645 \times MD/HFA$$

$$PSD/HEP = 1,7839 + 0,4171 \times PSD/HFA$$

Пересчет параметров HEP в параметры HFA производился по следующим формулам:

$$MD/HFA = 0,0226 + 0,4122 \times MD/HEP$$

$$PSD/HFA = 0,9376 + 0,6237 \times PSD/HEP$$

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

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

Федеральной службе по интеллектуальной собственности, свидетельство № 207618759 от 8.08.2017 г.). Эта компьютерная программа позволяет выполнять сразу несколько функций:

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

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

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

На втором этапе работы при анализе характера и выраженности корреляционных взаимосвязей между данными морфометрической и функциональной оценки состояния ДЗН по данным HRT были выявлены прямые взаимосвязи параметров HRT с бинарной характеристикой болен/здоров, т.е. все коэффициенты корреляции заболевания и признака HRT имели положительное значение во всех секторах ДЗН, в следующих параметрах: площадь экскавации/площадь ДЗН (Cup/disk area ratio), объем экскавации (Cup volume), средняя глубина экскавации (Mean cup depth), максимальная глубина экскавации (Maximum cup depth), объемный профиль экскавации (Cup shape measure). Выявлены и обратные взаимосвязи параметров HRT с бинарной характеристикой болен/здоров, т.е. все коэффициенты корреляции заболевания и признака HRT имели

отрицательное значение во всех секторах ДЗН, в следующих параметрах: площадь НПП/площадь ДЗН (Rim/disc area ratio), объем НПП (Rim volume), разность высот наиболее выступающей и наиболее углубленной точек на контурной линии (Height variation contour), средняя толщина СНВС вдоль контурной линии (Mean RNFL thickness) и полная площадь поперечного сечения СНВС вдоль контурной линии (RNFL cross sectional area).

Наиболее значимые взаимосвязи с наличием патологии отмечались для параметров HRT Cup/disc area ratio верхневисочного сектора (0,22), Rim/disc area ratio верхневисочного сектора (-0,21), Cup volume верхневисочного сектора (0,28), Rim volume верхневисочного сектора (-0,20), RNFL cross sectional area верхневисочного сектора (-0,14), Mean cup depth нижненосового сектора (0,24), Maximum cup depth нижненосового сектора (0,24), Height variation contour (-0,20) соответствовал общим значениям высоты контура ДЗН, Cup shape measure (0,18) нижневисочного сектора, Mean RNFL thickness (-0,16) височного сектора, RNFL cross sectional area (-0,14) верхневисочного сектора. Наиболее значимые взаимосвязи с наличием патологии для параметров HRT отмечались в основном в верхневисочном и нижненосовом секторах ДЗН. Так, по данным многих авторов, изменения именно в верхневисочном и нижненосовом секторах диска зрительного нерва обладают наибольшей диагностической информативностью в определении начальной стадии открытоугольной глаукомы, что соответствует данным отечественных и зарубежных исследований [4,5,41,74,104,133,143,157].

Путем построения операционных кривых (ROC-анализа) определены количественные характеристики информативности (чувствительность, специфичность, величины точек отсечения) для параметров HRT, показавших наиболее значимые коэффициенты корреляции по секторам ДЗН, патологические изменения в которых говорят о начальных признаках глаукомы. Чувствительность параметра Cup/disc area ratio верхневисочного сектора составила 54,5%, специфичность - 81,0% при величине точки отсечения  $>0,3$ . Площадь под ROC-кривой (AUC) составила 0,634, что

статистически значимо отличалось от диагностически неинформативной биссектрисы ( $p < 0,001$ ). Чувствительность параметра Rim/disc area ratio верхневисочного сектора составила 54,5%, специфичность - 81,0%, точка отсечения  $\leq 0,68$ . Площадь под ROC-кривой (AUC) составила 0,631 ( $p < 0,001$ ). Чувствительность параметра Cup volume верхневисочного сектора составила 45,5%, специфичность - 85,7% при точке отсечения  $> 0,01$  мм<sup>3</sup>. Площадь под ROC-кривой (AUC) составила 0,652 ( $p < 0,001$ ). Чувствительность параметра Rim volume верхневисочного сектора составила 78,8%, специфичность - 47,6%, точка отсечения  $\leq 0,05$  мм<sup>3</sup>. Площадь под ROC-кривой (AUC) составила 0,629 ( $p < 0,001$ ). Чувствительность параметра Mean cup depth нижнеустьевового сектора составила 63,6%, специфичность - 61,9% при точке отсечения  $> 0,1$  мм. Площадь под ROC-кривой (AUC) составила 0,640 ( $p < 0,001$ ). Чувствительность параметра Maximum cup depth нижнеустьевового сектора составила 50,0%, специфичность - 76,2%, точка отсечения  $> 0,46$  мм. Площадь под ROC-кривой (AUC) составила 0,642 ( $p < 0,001$ ). Чувствительность параметра Height variation contour во всех секторах составила 68,2%, специфичность - 57,1%, точка отсечения  $\leq 0,43$  мм. Площадь под ROC-кривой (AUC) составила 0,624 ( $p < 0,001$ ). Чувствительность показателя Mean RNFL thickness височного сектора оказалась наиболее высокая, по сравнению с другими показателями - 81,8%. Однако, специфичность низкая, всего 38,1%. Площадь под ROC-кривой (AUC) составила 0,548, что показало высокую статистическую значимость данной ROC-модели ( $p < 0,001$ ).

Согласно представленным результатам ROC-анализа, каждый из изученных признаков в отдельности обладал лишь хорошей или удовлетворительной диагностической информативностью, однако все приведенные модели были статистически значимыми и позволили определить точки отсечения для каждого из анализируемых параметров. Соответственно, использование какого-то единичного критерия HRT для диагностики начальной стадии глаукомы неинформативно, что было ранее

отмечено зарубежными и отечественными авторами [31,41,42,108,115].

Следовательно, для сравнительной оценки эффективности методов диагностики начальной стадии глаукомы применение метода построения ROC-кривых и их анализа оказалось весьма целесообразно.

По результатам ROC-анализа 7 основных параметров, получивших наилучшую оценку диагностической информативности, выявлен порог значений, отклонения от которого говорят о наличии заболевания: площадь экскавации/площадь ДЗН (Cup/disk area ratio) верхневисочного сектора ( $>0,3$ ); площадь НРП/площадь ДЗН (Rim/disc area ratio) верхневисочного сектора ( $\leq 0,68$ ); объем экскавации (Cup volume) верхневисочного сектора, мм<sup>3</sup> ( $>0,01$ ); объем НРП (Rim volume) верхневисочного сектора, мм<sup>3</sup> ( $<0,5$ ); средняя глубина экскавации (Mean cup depth) нижненосового сектора, мм ( $>0,1$ ); максимальная глубина экскавации (Maximum cup depth) нижненосового сектора, мм ( $>0,46$ ); разность высот наиболее выступающей и наиболее углубленной точек на контурной линии (Height variation contour) по всем секторам, мм ( $<0,43$ ). Чем больше отклонений в изучаемых показателях встречается вместе, тем больше вероятность наличия глаукомы. Данные соответствуют литературным источникам отечественных и зарубежных авторов [21,26,31,42,71,88,115].

Отклонения в данных параметрах были отнесены к патологическим изменениям (критериям) наличия заболевания. Выявлено, что если отклонения от предельных значений имелись одновременно в 4 признаках, что было выявлено в 164 глазах, то 139 глаза действительно имели признаки начальной стадии глаукомы. Специфичность такой оценки составила 85%. Если выходящих за предельные значения признаков 5, то из 132 глаз, где они суммарно встречались, у 126 пациентов имелся диагноз начальной глаукомы (специфичность 95%). Если суммарно 6 признаков отклонялись от нормы, то все 112 глаз, где они были выявлены, действительно имели признаки глаукомы (специфичность 100%). Аналогичной была ситуация, когда все 7 признаков свидетельствовали о наличии заболевания, и в 80 глазах, где



наблюдались такие отклонения, всем 80 был поставлен диагноз начальной стадии глаукомы (специфичность 100%). В целом, чем больше факторов риска одновременно наблюдалось у пациента, тем выше специфичность метода и с большей точностью можно поставить диагноз.

После анализа всех проведенных исследований разработана схема диагностики глаукомы с помощью последовательного использования гейдельберской контурной периметрии (НЕР) и ретинального томографа (НРТ) (Заявка на патент № 2021100358 от 12.01.2021 г.).

Чтобы совместно анализировать полученные патологические изменения по данным ретинотомографии и упростить разработанную схему диагностики начальной стадии глаукомы, эти патологические изменения со своей критической «точкой отсечения» были отнесены к предикторам математического прогноза начальной стадии глаукомы методом логистической регрессии. Проведенный анализ позволил получить ряд характеристик математического прогноза и составить математическую модель в виде уравнения для оценки вероятности (р) наличия начальной стадии глаукомы:

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

-1,838 – свободный член уравнения;

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

X2 - независимая переменная «Объем НРП (Rim volume) верхневисочного сектора, мм<sup>3</sup> ≤0,05 (1/0)»;

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

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

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

Предсказываемые значения для зависимой переменной больше или равны 0 и меньше или равны 1 при любых значениях независимых переменных. При  $p > 0,5$  принималось, что существует высокая вероятность наличия диагностируемого заболевания.

Проверка адекватности (cross-validation) математической модели осуществлялась путем применения процедуры «скользящего экзамена» («jack-knife») - поочередного временного удаления части наблюдений (20%) и последующего пересчета. Результаты проверки показали, что, несмотря на поочередное удаление части данных, перечень предикторов модели не менялся. Параметры точности модели характеризовали ее как достаточно стабильную, отличия полученных величин точности прогноза не превышали 2,2% от результатов в целой выборке.

Следовательно, методика комплексной оценки основных диагностических параметров НРТ в виде представленного уравнения, упрощает использование разработанной схемы диагностики начальной стадии глаукомы с помощью гейдельбергской контурной периметрии и

ретинотомографии, дает более стабильные результаты, диагностическая точность с ее использованием более 80%.

По данным проведенного исследования подана заявка на патент № 2021138960 от 27.12.2021 г. «Способ диагностики начальной стадии первичной открытоугольной глаукомы» и зарегистрирована программа для ЭВМ № 2022611316 от 24.01.2022 г. «Диагностика начальной стадии открытоугольной глаукомы».

Таким образом, гейдельберская контурная периметрия может использоваться для диагностики начальной стадии глаукомы, при этом большей информативностью обладает параметр MD, однако пороговые значения данного параметра отличаются от таковых для стандартной автоматизированной периметрии по Humphrey. При диагностике начальной стадии глаукомы выявлен порог параметра MD/HEP  $-2,37$  dB, при использовании которым в диагностике начальной стадии глаукомы повышается специфичность метода, предсказательная ценность положительного результата и диагностическая точность.

При совместном использовании гейдельберской контурной периметрии (HEP) и ретинального томографа (HRT) выявлены патологические изменения наличия начальной стадии глаукомы. Наиболее применимой в диагностической практике является постановка положительного диагноза при наличии 5 патологических изменений, где специфичность составляет 95%.

Применение схемы ранней диагностики открытоугольной глаукомы с использованием гейдельбергской контурной периметрии и гейдельбергской ретинальной томографии позволит повысить эффективность выявления глаукомы на начальной стадии, установить порядок проведения исследований пациентам, сократить время обследования, отменить необходимость в некоторых случаях прохождения дополнительных методов диагностики.

Методика комплексной оценки основных диагностических параметров

HRT упрощает использование данной схемы и позволяет с высокой точностью прогнозировать наличие начальной стадии глаукомы.

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

## ВЫВОДЫ:

1. Метод гейдельбергской контурной периметрии обладает сравнимыми с методом стандартной автоматизированной периметрии по Humphrey диагностическими возможностями у больных с начальной стадией глаукомы. Определены оптимальные соотношения чувствительности и специфичности контурной периметрии при разных пороговых значениях MD. Метод показал наибольшую чувствительность - 98,1%, при относительно низкой специфичности - 55%, которая может быть нивелирована пересчетом пороговых значений MD.

2. Наиболее информативный диагностический критерий контурной периметрии - MD -2,37 dB, при котором наблюдается максимальная величина суммы значений чувствительности и специфичности (167,7%). При диагностике начальной стадии глаукомы с использованием контурной периметрии в отличие от стандартной автоматизированной периметрии по Humphrey (MD/HFA -2,0 dB) следует пользоваться новой пороговой величиной для MD/HEP -2,37 dB.

3. Создана компьютерная программа «Периметрический калькулятор», которая позволяет производить взаимный пересчет параметров стандартной автоматизированной периметрии и гейдельбергской контурной периметрии; производить расчет основных показателей диагностической информативности параметров периметрии (чувствительности и специфичности) при различных пороговых значениях.

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

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

## Практические рекомендации

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

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

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

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

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

## Обозначения и сокращения

ВГД - внутриглазное давление

ВГЖ - внутриглазная жидкость

ГОН - глаукоматозная оптическая нейропатия

ДЗН - диск зрительного нерва

НРП - нейроретинальный поясок

ПЗ - поле зрения

ПОУГ - первичная открытоугольная глаукома

СНВС - слой нервных волокон сетчатки

СРСД - corrected pattern standard deviation

CSLO - конфокальная сканирующая лазерная офтальмоскопия

FDF - flicker defined form

FDT - Frequency-Doubling Technology

GHT - Glaucoma Hemifield Test

GPA - Glaucoma Probability Analysis

HEP - Heidelberg Edge Perimeter

HFA - Humphrey Field Analyzer

HRT - Heidelberg Retina Tomography

MD - mean deviation

MRA - Moorfields regression analysis

OCT - Optical Coherence Tomograph

PSD - pattern standart deviation

SAP - Standard Automated Perimetry

SITA - Swedish Interactive Threshold Algorithm

SF - short-term fluctuation

SWAP - Short Wave Automated Perimetry



**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Авдеев, Р. В. Подозрение и начальная стадия глаукомы: дифференциально-диагностические критерии. / Р. В. Авдеев, А. С. Александров, М. У. Арапиев, Н. А. Бакунина [и др.] // Российский офтальмологический журнал. - 2017. - Т. 10, № 4. - С. 5-15.
2. Авдеев, Р. В. Структурно-функциональные диагностические критерии в оценке вероятности наличия подозрения на глаукому и начальной стадии глаукомы / Р. В. Авдеев, А. С. Александров, Н. А. Бакунина, А. С. Басинский [и др.] // Медико-биологические проблемы жизнедеятельности. - 2017. - № 1 (17). - С. 105-117.
3. Абышева, Л. Д. Оптимизация лечебно-диагностического процесса у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой / Л. Д. Абышева, А. С. Александров, М. У. Арапиев, Т. Д. Арджевнишвили [и др.] // Национальный журнал глаукома. - 2016. - № 15 (2). - С. 19-35.
4. Акопян, В. С. Оценка комплекса ганглиозных клеток сетчатки при первичной открытоугольной глаукоме / В. С. Акопян // Офтальмология. - 2011. - № 8. - С. 20-26.
5. Алексеев, В. Н. Первичная открытоугольная глаукома и дегенеративные изменения в центральных отделах зрительного анализатора / В. Н. Алексеев // Офтальмологические ведомости. - 2012. - № 3. - С. 23-28.
6. Алексеев, В. Н. Определение стадии глаукомы на основе анализа центрального поля зрения / В. Н. Алексеев // Глаукома. - 2012. - № 2. - С. 12-15.
7. Ангелов, Б. Новая система для определения стадии структурных изменений при первичной открытоугольной глаукоме на основе морфометрического анализа диска зрительного нерва при гейдельбергской ретинальной томографии II (версия 3.1.2) / Б. Ангелов, А. Тошев // Офтальмология. - 2015. - Т. 12, № 3. - С. 63-70.

8. Ангелов, Б. Показатели некоторых топографических параметров диска зрительного нерва, установленных посредством гейдельбергского ретинального томографа II у здоровых добровольцев и пациентов на разных стадиях первичной открытоугольной глаукомы. / Б. Ангелов, А. Тошев // Офтальмология. - 2013. - Т. 10, № 3. - С. 40-45.

9. Балашевич Л. И. Методы исследования поля зрения : учебное пособие / Л. И. Балашевич. - Санкт-Петербург : Изд. дом СПбМАПО, 2004. - 55 с.

10. Балалин, С. В. Анализ эффективности современных методов диагностики начальной стадии первичной глаукомы / С. В. Балалин // Практическая медицина. - 2013. - Т.1, № 4 (59). - С. 166-170.

11. Бойко, Э. В. Высокотехнологичный скрининг на глаукому / Э. В. Бойко // Военно-медицинский журнал. - 2010. - Т. 331, № 2. - С. 23-26.

12. Будник, В. М. Статический автоматический периграф «Периком». Некоторые аспекты перспективной стандартизации периметрических исследований / В. М. Будник // Вестник офтальмологии. - 1997. - Т. 113, № 2. - С. 37-39.

13. Волков, В. В. Глаукома открытоугольная / В. В. Волков. - Москва : МИА, 2008 - 347 с.

14. Волков, В. В. О стандартах для оценки наличия, течения и лечения глаукомы по рекомендациям экспертов Международной ассоциации глаукомных обществ (часть 1) / В. В. Волков // Национальный журнал глаукома. - 2012. - № 2. - С. 62-66.

15. Волков, В. В. О стандартах для оценки наличия, течения и лечения глаукомы по рекомендациям экспертов Международной ассоциации глаукомных обществ (часть 2) / В. В. Волков // Национальный журнал глаукома. - 2012. - № 3. - С. 48-52.

16. Гапонько, О. В. Традиционные и современные морфометрические характеристики нейроретинального пояса в диагностике начальной стадии глаукомы / О. В. Гапонько // Национальный журнал

глаукома. - 2018. - Т. 17, № 3. - С. 3-14.

17. Давыдова, Н. Г. Опыт клинического использования отечественного автоматического статического периграфа «Периком» / Н. Г. Давыдова, Е. М. Коломойцева, С. Л. Малинина // Вестник офтальмологии. - 1997. - № 6. - С. 42-43.

18. Данина, А. А. Использование автоматической статической компьютерной периметрии в мониторинге первичной открытоугольной глаукомы / А. А. Данина // Бюллетень медицинских интернет-конференций. - 2007. - Т. 6, № 5. - С. 740.

19. Егоров, Е. А. Межнациональное руководство по глаукоме. Диагностика и динамическое наблюдение за пациентами с глаукомой / Е. А. Егоров. - Минск : Альтиора-Живые краски, 2013. - Т. 1. - 110 с.

20. Егоров, Е. А. Национальное руководство по глаукоме для практикующих врачей / Е. А. Егоров. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2015. - 456 с.

21. Еричев, В. П. Некоторые корреляционные взаимоотношения параметров ретинотомографического исследования / В. П. Еричев // Глаукома. - 2006. - № 2. - С. 24-28.

22. Еричев, В. П. Клиническая периметрия в диагностике и мониторинге глаукомы / В. П. Еричев, А. А. Антонов - Москва : Апрель, 2016. - 89 с.

23. Еричев, В. П. Периметрия : пособие для врачей, интернов, клинических ординаторов / В. П. Еричев. - Москва : [Б. и.], 2009. - 33 с.

24. Еричев, В. П. Современные методы функциональной диагностики и мониторинга глаукомы. Часть 1. Периметрия как метод функциональных исследований / В. П. Еричев, С. Ю. Петров, И. В. Козлова, А. С. Макарова [и др.] // Национальный журнал глаукома. - 2015. - Т. 14, № 2. - С. 75-81.

25. Зотова, Ю. В. Сравнительная оценка микропериметрии и оптической когерентной томографии в ранней диагностике глаукомной

оптической нейропатии / Ю. В. Зотова, Н. Ю. Горбунова // III Российский общенациональный офтальмологический форум : сборник трудов научно-практической конференции с международным участием, посвященный 110-летнему юбилею МНИИ ГБ им. Гельмгольца. - Москва : МНИИ ГБ им. Гельмгольца, 2010. - Т. 1. - С. 303-305.

26. Казарян, Э. Э. Сравнительный анализ диагностических алгоритмов лазерного сканирующего ретинотомографа при открытоугольной глаукоме / Э. Э. Казарян // Глаукома. - 2009. - № 1. - С. 32-35.

27. Касимов, Э. М. Преимущества периметра Humphrey в диагностике и мониторинге глаукомы (обзор литературы) / Э. М. Касимов // Oftalmologiya: Elmi-praktik jurnal. - 2015. - Т. 3, № 19. - С. 130-136.

28. Колбанов, В. В. Динамические характеристики поля зрения : монография / В. В. Колбанов - Санкт-Петербург : ДЕАН, 2010. - 288 с.

29. Куроедов, А. В. Гейдельбергская ретинальная томография / А. В. Куроедов // Офтальмология : национальное руководство по офтальмологии / под редакцией С. Э. Аветисова, Е. А. Егорова, Л. К. Мошетовой, В. В. Нероева [и др.] - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2008. - С. 154-160.

30. Куроедов, А. В. Офтальмоскопическая характеристика изменений диска зрительного нерва и слоя нервных волокон при глаукоме : пособие для врачей / А. В. Куроедов. - Москва : Столичный бизнес, 2011. - 48 с.

31. Куроедов, А. В. Исследование морфометрических критериев диска зрительного нерва в свете возможностей современной лазерной диагностической техники / А. В. Куроедов, С. Ю. Голубев, Г. В. Шафранов // Глаукома. - 2005. - № 2. - С. 7-18.

32. Курышева, Н. И. Глаукомная оптическая нейропатия / Н. И. Курышева. - Москва : МЕДпресс-информ, 2006. - 136 с.

33. Курышева, Н. И. Оптическая когерентная томография в диагностике глаукомной оптиконеуропатии. Часть 1 / Н. И. Курышева // Национальный журнал глаукома. - 2016. - Т. 15, № 1. - С. 86-96.

34. Курышева, Н. И. Периметрия в диагностике глаукомной оптической нейропатии / Н. И. Курышева. - Москва : [Б. и.], 2015. - 84 с.
35. Либман Е. С. Инвалидность вследствие патологии органа зрения в России / Е. С. Либман, Е. В. Шахова // Вестник офтальмологии. - 2006. - Т. 122, № 1. - С. 35-37.
36. Либман, Е. С. Современные позиции клинико-социальной офтальмологии / Е. С. Либман // Вестник офтальмологии. - 2004. - № 1. - С. 10-12.
37. Либман, Е. С. Эпидемиологическая характеристика глаукомы / Е. С. Либман // Глаукома. - 2009. - № 1. - С. 2-3.
38. Лисочкина, А. Б. Микропериметрия - преимущества метода и возможности практического применения / А. Б. Лисочкина, П. А. Нечипоренко // Офтальмологические ведомости. - 2009. - Т. 2, № 1. - С. 18-22.
39. Львов, В. А. Корреляция параметров диска зрительного нерва и поля зрения у пациентов с разной стадией глаукомы и разными методами исследования (НРТ и ОСТ) / В. А. Львов // Современные технологии в офтальмологии. - 2009. - № 4. - С. 164-168.
40. Манаенкова, Г. Е. Критерии прогрессирования глаукомы с использованием периметра Humphrey Field Analyzer II-I (HFA II), оптического когерентного томографа (ОКТ), гейдельбергского ретинотомографа НРТ III / Г. Е. Манаенкова // Практическая медицина. - 2016. - № 6 (98). - С. 84-87.
41. Манаенкова, Г. Е. Оценка параметров ДЗН по данным лазерного ретинотомографа НРТ II в ранней диагностике глаукомы : автореферат диссертации кандидата медицинских наук / Г. Е. Манаенкова ; Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» им. акад. Святослава Федорова. - Москва, 2006. - 21 с.
42. Мачехин, В. А. Анализ ДЗН на уровне современных технологий / В. А. Мачехин // РМЖ. - 2011. - № 1. - С. 14.

43. Мачехин, В. А. Гейдельбергская контурная периметрия - новый психофизический тест при глаукоме / В. А. Мачехин // Национальный журнал глаукома. - 2013. - Т. 12, № 2. - С. 10-16.
44. Мачехин, В. А. Одновременное исследование поля зрения и параметров диска зрительного нерва у больных глаукомой на оборудовании HRT+HEP / В. А. Мачехин // Ерошевские чтения : сборник научных трудов - Самара : Офорт ; ГБОУ ВПО «СамГМУ», 2012. - С. 195-198.
45. Мачехин, В. А. HRT и OCT в диагностике первичной открытоугольной глаукомы / В. А. Мачехин // Вестник Тамбовского университета. Серия Естественные и технические науки. - 2015. - Т. 20, № 4. - С. 771-776.
46. Мачехин, В. А. Морфометрические особенности больших дисков зрительного нерва по данным HRT II / В. А. Мачехин // «HRT Клуб Россия - 2005» : сборник статей. - Москва, 2005. - С. 220-224.
47. Митрофанова, Н. В. Некоторые аспекты применения в клинической практике коротковолновой периметрии для диагностики глаукомы / Н. В. Митрофанова // Медицинский вестник Башкортостана. - 2014 - Т. 9, № 2. - С. 66-71.
48. Нероев, В. В. Основные результаты мультицентрового исследования эпидемических особенностей первичной открытоугольной глаукомы в Российской Федерации / В. В. Нероев // Российский офтальмологический журнал. - 2013. - № 3. - С. 4-7.
49. Нестеров, А. П. Глаукома: основные проблемы, новые возможности / А. П. Нестеров // Вестник офтальмологии. - 2008. - Т. 1. - С. 3-5.
50. Петров, С. Ю. Принципы современной диагностики глаукомы согласно IV изданию Европейского глаукомного руководства. Аналитический комментарий / С. Ю. Петров, Д. Н. Ловпаче // Российский офтальмологический журнал. - 2015. - Т. 8, № 3. - С. 70-79.
51. Полякова, В. Р. Морфометрическая характеристика диска

зрительного нерва при ранней диагностике первичной открытоугольной глаукомы / В. Р. Полякова // Актуальные проблемы офтальмологии : IV Всероссийская научная конференция молодых ученых с участием иностранных специалистов : сборник научных работ - Москва, 2009. - С. 189-191.

52. Приборы для исследования поля зрения. Периметры (краткий обзор состояния, развития, методических вопросов, характеристик, цен, особенностей эксплуатации) / СКТБ Офтальмологического приборостроения «ОПТИМЕД». - Уфа : [Б. и.], 2015. - 64 с.

53. Рожко, Ю. И. Толщина перипапиллярного слоя нервных волокон по часовым секторам при первичной открытоугольной глаукоме / Ю. И. Рожко // Медико-биологические проблемы жизнедеятельности. - 2009. - № 2. - С. 104-112.

54. Сердюкова, С. А. Компьютерная периметрия в диагностике первичной открытоугольной глаукомы / С. А. Сердюкова // Офтальмологические ведомости. - 2018. - Т. 11, № 1. - С. 54-65.

55. Сидельникова, В. С. Спектральная оптическая когерентная томография и компьютерная статическая периметрия в диагностике первичной открытоугольной глаукомы / В. С. Сидельникова // Бюллетень медицинских интернет-конференций. - 2013. - Т. 3, № 3. - С. 250.

56. Симакова, И. Л. Создание метода периметрии с удвоенной пространственной частотой за рубежом и в России / И. Л. Симакова, В. В. Волков, Э. В. Бойко, В. Е. Клавдиев [и др.] // Глаукома. - 2009. - Т. 8, № 2. - С. 5-21.

57. Симакова, И. Л. Сравнение результатов разработанного метода периметрии с удвоенной пространственной частотой и оригинального метода FDT-периметрии / И. Л. Симакова, В. В. Волков, Э. В. Бойко // Глаукома. - 2010. - Т. 9, № 1. - С. 5-11.

58. Симакова, И. Л. Эффективность различных методов компьютерной периметрии в диагностике первичной открытоугольной

глаукомы. Часть 1 / И. Л. Симакова // Национальный журнал глаукома. - 2016. - Т. 15, № 1. - С. 25-36.

59. Симакова, И. Л. Эффективность различных методов компьютерной периметрии в диагностике первичной открытоугольной глаукомы. Часть 2 / И. Л. Симакова // Национальный журнал глаукома. - 2016. - Т. 15, № 2. - С. 44-53.

60. Сметанкин, И. Г. Исследование полей зрения на компьютерном автоматизированном статическом периметре: глаукома, некоторая нейроофтальмологическая и ретиальная патология / И. Г. Сметанкин, И. Ю. Мазунин // Современные технологии в медицине. - 2009. - № 2. - С. 95-99.

61. Стоянова, Г. С. Сравнительная характеристика кинетической и статической периметрии в стационарной и амбулаторной практике у больных глаукомой / С. Г. Стоянова, Е. Л. Егорова, А. С. Гуров // Клиническая офтальмология. - 2002. - Т. 3, № 2. - С. 65-67.

62. Страхов, В. В. К вопросу о патогенезе первичной глаукомы: глаукомная нейроретинопатия / В. В. Страхов // РМЖ. Клиническая офтальмология. - 2010. - Т. 12, № 4. - С. 110-113.

63. Файнзильберг, Л. С. Гарантированная оценка эффективности диагностических тестов на основе усиленного ROC-анализа / Л. С. Файнзильберг // Управляющие системы и машины. - 2009. - № 5. - С. 3-13.

64. Флетчер, Р. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины : перевод с английского / Р. Флетчер, С. Флетчер, Э. Вагнер. - Москва : МедиаСфера, 1998. - 352 с.

65. Худоногов, А. А. Функциональные методы исследования в ранней диагностике первичной открытоугольной глаукомы / А. А. Худоногов // Сибирский медицинский журнал. - 2012. - Т. 108, № 1. - С. 21-23.

66. Чеченина, Н. Г. Основные источники выявления глаукомы на амбулаторном приеме / Н. Г. Чеченина // РМЖ. Клиническая офтальмология. - 2008. - Т. 9, № 4. - С. 119-120.

67. Шамшинова, А. М. Функциональные методы исследования в



офтальмологии / А. М. Шамшинова, В. В. Волков. – Москва : Медицина, 1999. - 416 с.

68. Шеремет, Н. Л. Современные методы исследования зрительного нерва при оптических нейропатиях различного генеза / Н. Л. Шеремет // Вестник офтальмологии. - 2011. - Т. 127, № 2. - С. 15-18.

69. Шпак, А. А. Сравнительный анализ результатов микропериметрии и традиционной периметрии в норме / А. А. Шпак // Вестник офтальмологии. - 2009. - Т. 125, № 3. - С. 31-33.

70. Шпак, А. А. Ошибки классической и спектральной оптической когерентной томографии при измерении слоя нервных волокон сетчатки у здоровых лиц / А. А. Шпак // Вестник офтальмологии - 2010. - № 5. - С. 19-21.

71. Шпак, А. А. Сравнительная ценность гейдельбергской ретинотомографии и спектральной оптической когерентной томографии в диагностике начальной глаукомы / А. А. Шпак // Офтальмохирургия. - 2011. - № 4. - С. 40-44.

72. Шпак, А. А. Комплексная оценка прогрессирования начальной открытоугольной глаукомы / А. А. Шпак // Вестник офтальмологии. - 2014. - Т. 130, № 4. - С. 14-17.

73. Юрьева, Т. Н. Периметрические и ОСТ критерии структурно-функционального состояния зрительного нерва в определении стадии глаукомной нейропатии / Т. Н. Юрьева // Федоровские чтения - 2009 : научно-практическая конференция с международным участием, 8-я : сборник тезисов. - Москва, 2009. - С. 281-282.

74. Airaksinen, P. J. Visual field and retinal nerve fiber layer comparisons in glaucoma / P. J. Airaksinen // Arch. Ophthalmol. - 1985. - Vol. 103, № 2. - P. 205-207.

75. Ajamian, P. C. Automated perimetry. How to obtain the best possible results? / P. C. Ajamian // Optometry Today. - 1999. - P. 31-33.

76. Alencar, L. M. The role of standard automated perimetry and newer

functional methods for glaucoma diagnosis and follow-up / L. M. Alencar, F. A. Medeiros // *Indian Journal of Ophthalmology*. - 2011. - Vol. 59, № 7. - P. 53-58.

77. Artes, P. H. Properties of the statpac visual field index / P. H. Artes, N. O'Leary, D. M. Hutchison, L. Heckler [et al.] // *Investigative Ophthalmology & Visual Science* - 2011. - Vol. 52. - P. 4030-4038.

78. Bengtsson, B. False-negative responses in glaucoma perimetry: indicators of patient performance or test reliability? / B. Bengtsson, A. Heijl // *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. - 2000. - Vol. 41. - P. 2201-2204.

79. Bengtsson, B. Inter-subject variability and normal limits of the SITA Standard, SITA Fast, and the Humphrey Full Threshold computerized perimetry strategies, SITA STATPAC / B. Bengtsson, A. Heijl // *Acta Ophthalmologica*. - 1999. - № 77. - P. 125-129.

80. Bengtsson, B. Diagnostic sensitivity of fast blue-yellow and standard automated perimetry in early glaucoma: a comparison between different test programs / B. Bengtsson // *Ophthalmology*. - 2006. - Vol. 113, № 7. - P. 1092-1097.

81. Boland, M. V. Evaluation of Frequency-Doubling Technology Perimetry as a Means of Screening for Glaucoma and Other Eye Diseases Using 127 the National Health and Nutrition Examination Survey / M. V. Boland, P. Gupta, F. Ko, D. Zhao [et al.] // *JAMA Ophthalmology*. - 2016. - Vol. 134, № 1. - P. 57-62.

82. Breusegem, C. Variability of the standard reference height and its influence on the stereometric parameters of the Heidelberg Retina Tomograph 3 // *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. - 2008. - Vol. 49, № 11. - P. 4881-4885.

83. Brusini, P. Clinical use of a new method for visual field damage classification in glaucoma. // *Eur J Ophthalmol*. - 1996. - Vol. 6. - P. 402-407.

84. Budenz, D. L. Determinants of normal retinal nerve fiber layer thickness measured by Stratus OCT // *Ophthalmology*. - 2007. - Vol. 114, № 6. - P. 1046-1052.

85. Centofanti, M. Learning effect of Humphrey Matrix Frequency Doubling Technology perimetry in patients with ocular hypertension / M. Centofanti, P. Fogagnolo, F. Oddone // *Glaucoma*. - 2008. - Vol. 17, № 6. - P. 436-441.
86. Chauhan, B. C. Technique for detecting serial topographic changes in the optic disc and peripapillary retina using scanning laser tomography // *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. - 2000. - Vol. 41. - P. 775-782.
87. Coleman, A. L. Risk factors for glaucoma onset and progression // *Survey of Ophthalmology*. - 2008. - Vol. 53, № 1. - P. 3-10.
88. Coops, A. Automated analysis of Heidelberg Retina Tomograph optic disc images by glaucoma probability score. // *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. - 2006. - Vol. 47, № 12. - P. 5348-5355.
89. Dannheim, F. Flicker and conventional perimetry in comparison with structural changes in glaucoma. // *Ophthalmology*. - 2013. - Vol. 110, № 2. - P. 131-140.
90. De Moraes, C. G. A new index to monitor central visual field progression in glaucoma // *Ophthalmology*. - 2014. - Vol. 121, № 8. - P. 1531-1538.
91. Denniss, J. An anatomically customizable computational model relating the visual field to the optic nerve head in individual eyes anatomically customizable structure-function mapping // *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. - 2012. - Vol. 53, № 11. - P. 6981-6990.
92. Emdadi, A. Patterns of optic disk damage in patients with early focal visual field loss / A. Emdadi, L. Zangwill, P. L. Sample, Y. Kono [et al.] // *American Journal of Ophthalmology*. - 1998. - Vol. 126, № 6. - P. 763-771.
93. Ferreras, A. Mapping standard automated perimetry to the peripapillary retinal nerve fiber layer in glaucoma // *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. - 2008. - Vol. 49, № 7. - P. 3008-3025.
94. Fogagnolo, P. Mild Learning Effect of Short-wavelength Automated Perimetry Using SITA Program / P. Fogagnolo, L. Tanga, L. Rossetti, F. Oddone

[et al.] // Journal of Glaucoma. - 2010. - Vol. 19, № 5. - P. 319-323.

95. Foo, L. L. Comparison of scanning laser ophthalmoscopy and high-definition optical coherence tomography measurements of optic disc parameters // British Journal of Ophthalmology. - 2012. - Vol. 96, № 4. - P. 576-580.

96. Gardiner, S. K. Evaluation of the Structure-Function Relationship in Glaucoma / S. K. Gardiner, C. A. Johnson, G. A. Cioffi // Investigative Ophthalmology & Visual Science. - 2005. - Vol. 46. - P. 3712-3717.

97. Gardiner, S. K. Factors predicting the rate of functional progression in early and suspected glaucoma // Investigative Ophthalmology & Visual Science. - 2012. - Vol. 53, № 7. - P. 3598-3604.

98. Gardiner, S. K. The Effect of Stimulus Size on the Reliable Stimulus Range of Perimetry / S. K. Gardiner, S. Demirel, D. Goren, S. Mansberger [et al.] // Translational Vision Science & Technology. - 2015. - Vol. 4. - P. 1-10.

99. Glaucoma-medical diagnosis & therapy / Ed by T. M. Shaarawy, M. B. Sherwood, R. A. Hitchings, J. G. Crowston. - Elsevier & Saunders, 2015.

100. Gloor, B. P. Franz Fankhauser: the father of the automated perimeter / B. P. Gloor // Survey of Ophthalmology. - 2009. - Vol. 54, № 3. - P. 417-425.

101. Goni, J. Standart Automated Perimetry // Glaucoma Imaging. - 2016. - P. 1-26.

102. Gonzalez de la Rosa, M. Pulsar perimetry in the diagnosis of early glaucoma / M. Gonzalez de la Rosa // American Journal of Ophthalmology - 2011. - Vol. 152. - P. 500-501.

103. Göbel, K. Sensitivität und spezifität der Flimmerperimetrie mit dem Pulsar. Vergleich zur achromatischen (Weiß-Weiß-) Perimetrie bei Glaukompatienten / K. Göbel, C. Erb // Der Ophthalmologe. - 2013. - Bd. 110, № 2. - P. 141-145.

104. Gupta, N. Glaucoma as a neurodegenerative disease // Current Opinion in Ophthalmology - 2007. - Vol. 18. - P. 110-114.

105. Harwerth, R. S. Visual field defects and retinal ganglion cell losses in patients with glaucoma / R. S. Harwerth, H. A. Quigley // Arch. ophthalmol. -

2006. - Vol. 124, № 6. - P. 853-859.

106. Hasler, S. First experience with the Heidelberg Edge Perimeter® on patients with ocular hypertension and preperimetric glaucoma // *Klin Monbl Augenheilkd.* - 2012. - Vol. 229, № 4. - P. 319-322.

107. Havvas, I. Comparison of SWAP and SAP on the point of glaucoma conversion / I. Havvas, D. Papaconstantinou, M. M. Moschos, P. G. Theodossiadis [et al.] // *Clin. ophthalmol.* - 2013. - № 7. - P. 1805-1810.

108. Hawker, M. J. Observer agreement using the Heidelberg retina tomograph: the Bridlington Eye Assessment Project // *J. Glaucoma.* - 2008. - Vol. 17, № 4. - P. 280-286.

109. Heijl, A. Pitfalls of automated perimetry in glaucoma diagnosis / A. Heijl, P. Asman // *Curr. Opin. Ophthalmol.* - 1995. - Vol. 6. - P. 46-51.

110. Heijl, A. The Field Analyzer Primer: effective Perimetry / A. Heijl, V. M. Patella, B. Bengtsson. - Dublin : Carl Zeiss Meditec, 2012. - 160 p.

111. Hernandez, R. Screening for open angle glaucoma: systematic review of costeffectiveness studies / R. Hernandez, K. Rabindranath, C. Fraser, L. Vale [et al.] // *Journal of Glaucoma.* - 2008. - № 3 (17). - P. 159-168.

112. Horn, F. K. Frequency doubling technique perimetry and spectral domain optical coherence tomography in patients with early glaucoma. // *Eye.* - 2011. - Vol. 25, № 1. - P. 17-29.

113. Horn, F. K. Perimetric measurements with flicker-defined form stimulation in comparison with conventional perimetry and retinal nerve fiber measurements / F. K. Horn, R. P. Tornow, A. G. Jünemann, R. Laemmer [et al.] // *Investigative Ophthalmology & Visual Science.* - 2014. - Vol. 55. - № 4. - P. 2317-2323.

114. Hu, R. Comparison of Standard Automated Perimetry, ShortWavelength Automated Perimetry, and Frequency-Doubling Technology Perimetry to monitor glaucoma progression / R. Hu, C. Wang, Y. Gu, L. Racette // *Medicine (Baltimore).* - 2017. - Vol. 95, № 7. - P. 2618.

115. Iester, M. The effect of contour line position on optic nerve head

analysis by Heidelberg Retina Tomograph // Eur. J. Ophthalmol. - 2009. - Vol. 19, № 6. - P. 942-948.

116. International glaucoma review. SWAP or Double? / Ed. G. Lambrou. - Hague : Kugler Publications, 2008. - Vol. 10, № 2. - 8 p.

117. Ishiyama, Y. Estimating the usefulness of Humphrey perimetry gaze tracking for evaluating structure-function relationship in glaucoma / Y. Ishiyama, H. Murata, H. Hirasawa, R. Asaoka // Investigative Ophthalmology & Visual Science. - 2015. - Vol. 56, № 13. - P. 7801-7805.

118. Jampel, H. D. Assessment of visual function in glaucoma: a report by the American Academy of Ophthalmology // Ophthalmology. - 2011. - Vol. 118, № 5. - P. 986-1002.

119. Johnson, C. A. Blue-on-yellow perimetry can predict the development of glaucomatous visual field loss / C. A. Johnson, A. J. Adams, E. J. Casson, J. D. Brandt // Arch. Ophthalmol. - 1993. - Vol. 111, № 5. - P. 645-650.

120. Johnson, C. A. History of Perimetry and Visual Field Testing / C. A. Johnson, M. Wall, H. S. Thompson // Optometry and Vision Science. - 2011. - Vol. 88. - P. 8-15.

121. Johnson, C. A. Comparison of false-negative responses for full threshold and sita standard perimetry in glaucoma patients and normal observers / C. A. Johnson., K. Sherman, C. Doyle, M. A. Wall // Journal of Glaucoma. - 2014. - Vol. 23, № 5. - P. 288-292.

122. Kaczorowski, K. Heidelberg Edge Perimeter: The new method of Perimetry / K. Kaczorowski, M. Mulak, D. Szumny, M. Misiuk-Hojło // International Journal of Clinical and Experimental Medicine - 2015. - Vol. 24, № 6. - P. 1105-1112.

123. Kanadani, F. N. Frequency-doubling technology perimetry and multifocal visual evoked potential in glaucoma, suspected glaucoma, and control 132 patients / F. N. Kanadani, P. A. Mello, S. K. Dorairaj, T. C. Kanadani // Clinical Ophthalmology - 2014. - Vol. 8. - P. 1323-1330.

124. Kerrigan-Baumrind, L. A. Number of ganglion cells in glaucoma eyes

compared with threshold visual field tests in the same persons / L. A. Kerrigan-Baumrind, H. A. Quigley, M. E. Pease // *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. - 2000. - Vol. 41, № 3. - P. 741-748.

125. Kim, J. S. Retinal nerve fibre layer thickness measurement reproducibility improved with spectral domain optical coherence tomography / J. S. Kim, H. Ishikawa, K. R. Sung [et al.] // *British Journal of Ophthalmology*. - 2009. - Vol. 93, № 8. - P.1057-1063.

126. Kirstein, E. M. Structure and function relationship in glaucoma historical perspective to a practical approach. Chapter 10: Structure and Function Relationship in Glaucoma-Historical Perspective to a Practical Approach In: *Ophthalmology - Current Clinical and Research Update* / E. M. Kirstein // In *Tech*. - 2014. - P. 225-247.

127. Kwon, Y. H. Primary open-angle glaucoma // *The New England Journal of Medicine*. - 2009. - Vol. 360, № 11. - P. 1113-1124.

128. Lamparter, J. Learning curve and fatigue effect of flicker defined form perimetry / J. Lamparter, A. Schulze, A. C. Schuff, M. Berres [et al.] // *American Journal of Ophthalmology* - 2011. - Vol. 151, № 6. - P. 1057-1064.

129. Landers, J. Topography of the Frequency Doubling perimetry visual field compared with that of short wavelength and achromatic automated perimetry visual fields / J. Landers, A. Sharma, I. Goldberg, S. Graham // *British Journal of Ophthalmology* - 2006. - Vol. 90, № 1. - P. 70-74.

130. Leung, C. K. Evaluation of retinal nerve fiber layer progression in glaucoma: a prospective analysis with neuroretinal rim and visual field progression // *Ophthalmology*. - 2011. - Vol. 118, № 8. - P. 1551-1557.

131. Lin, S. R. Parallel rarebits: a novel, large-scale visual field screening method / S. R. Lin, N. Fijalkowski, B. R. Lin, F. Li [et al.] // *Clin. Exp. Optom*. - 2014. - Vol. 97, № 6. - P. 528-533.

132. Liu, S. Frequency doubling technology perimetry for detection of visual field progression in glaucoma: a pointwise linear regression analysis / S.

Liu, M. Yu, R. N. Weinreb, G. Lai [et al.] // *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. - 2014. - Vol. 55, № 5. - P. 2862-2869.

133. Malik, R. Structure and function relationship in glaucoma. // *Glaucoma Imaging*. - 2016. - P. 281-303.

134. Mills, R. Categorizing the stage of glaucoma from pre-diagnosis endstage disease / R. Mills, D. Budenz, P. Lee // *American Journal of Ophthalmology*. - 2006. - Vol. 141, № 1. - P. 24-30.

135. Monsalve, B. Diagnostic ability of Humphrey perimetry, Octopus perimetry, and optical coherence tomography for glaucomatous optic neuropathy / B. Monsalve, A. Ferreras, P. Calvo, J. A. Urcola [et al.] // *Eye*. - 2017. - Vol. 31. - P. 443-451.

136. Montolio, F. G. J. Factors that influence standard automated perimetry test results in glaucoma: Test reliability, technician experience, time of day, and season / F. G. J. Montolio, C. Wesselink, M. C. M. Gordijn, N. M. Jansonius // *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. - 2012. - Vol. 53, № 11. - P. 7010-7017.

137. Mulak, M. Heidelberg edge perimeter employment in glaucoma diagnosis-preliminary report // *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*. - 2012. - Vol. 21, № 5. - P. 665-670.

138. Mwanza, J. C. 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, № 2. - P. 241-248.

139. Myers, L. A Comparison of Learning Effects for Standard Automated Perimetry, Short-wavelength Automated Perimetry and Frequency-Doubling Technology Perimetry in Healthy Subjects / L. Myers, R. Hu, L. S. Morgan, J. S. Hoop [et al.] // *Investigative Ophthalmology & Visual Science* - 2014. - Vol. 55, № 13. - P. 5612-5612.

140. Na, J. H. Detection of glaucomatous progression by spectral-domain optical coherence tomography // *Ophthalmology*. - 2013. - Vol. 120 (7). - P. 1388-1395.



141. Nouri-Mahdavi, K. Detection of visual field progression in glaucoma with standard achromatic perimetry: a review and practical implications / K. Nouri-Mahdavi, N. Nassiri, A. Giangiacomo, J. Caprioli // *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology* - 2011. - Vol. 249, № 11. - P. 1593-1616.
142. Oddone, F. Sector-based analysis with the Heidelberg Retinal Tomograph 3 across disc sizes and glaucoma stages: a multicenter study // *Ophthalmology*. -2009. - Vol. 116, № 6. - P. 1106-1111.
143. Parikh, R. S. Normal age-related decay of retinal nerve fiber layer thickness // *Ophthalmology* - 2007. - Vol. 114, № 5. - P. 921-926.
144. Park, S. B. Comparison of glaucoma diagnostic capabilities of Cirrus HD and Stratus optical coherence tomography // *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. - 2009. - Vol. 127, № 12. - P. 1603-1609.
145. Patyal, S. Frequency doubling technology and standard automated perimetry in detection of glaucoma among glaucoma suspects / S. Patyal, A. Kotwal, A. Banarji, V. S. Gurunadh // *Medical Journal Armed Forces India*. - 2014. - Vol. 70, № 4. - P. 332-337.
146. Quaid, P. Defining the limits of flicker defined form: effect of stimulus size, eccentricity and number of random dots // *Vision Research*. - 2005. - Vol. 45, № 8. - P. 1075-1084.
147. Quigley, H. A. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020 // *British Journal of Ophthalmology*. - 2006. - Vol.90, № 3. - P. 262-267.
148. Ratra, V. Comparison between Humphrey Field Analyzer and Micro Perimeter 1 in normal and glaucoma subjects // *Oman Journal of Ophthalmology*. - 2012. - Vol. 5, № 2. - P. 97-102.
149. Russell, R. A. The Relationship between Variability and Sensitivity in Large-Scale Longitudinal Visual Field Data / R. A. Russell, D. P. Crabb, R. Malik, D. F. Garway-Heath // *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. - 2012. - Vol. 53, № 10. - P. 5985-5990.

150. Salvetat, M. L. Learning effect and test-retest variability of pulsar perimetry / M. L. Salvetat, M. Zeppieri, L. Parisi, C. A. Johnson [et al.] // *Glaucoma*. - 2013. - Vol. 22, № 3. - P. 230-237.
151. Salvetat, M. L. Non-conventional perimetric methods in the detection of early glaucomatous functional damage / M. L. Salvetat, M. Zeppieri, C. Tosoni, L. Parisi // *Eye*. - 2010. - № 24. - P. 835-842.
152. Samples, J. R. Clinical glaucoma care / J. R. Samples, P. N. Schacknow. - Springer, 2014. - 550 p.
153. Schimiti, R. B. Full-threshold versus Swedish Interactive Threshold Algorithm (SITA) in normal individuals undergoing automated perimetry for the first time // *Ophthalmology*. - 2002. - Vol. 109, № 11. - P. 2084-2092.
154. Schwartz, B. Increased rate of visual field loss associated with larger initial visual field threshold values on follow-up of open-angle glaucoma / B. Schwartz, T. Takamoto, J. Martin // *Journal of Glaucoma*. - 2004. - Vol. 13, № 2. - P. 120-129.
155. Shah, N. N. Combining structural and functional testing for detection of glaucoma // *Ophthalmology*. - 2006. - Vol. 113, № 9. - P. 1593-1602.
156. Spry, P. G. D. Psychophysical investigation of ganglion cell loss in early glaucoma // *Glaucoma*. - 2005. - Vol. 14, № 1. - P. 11-19.
157. Strouthidis, N. G. Structure and function in glaucoma: the relationship between a functional visual field map and an anatomic retinal map Invest // *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. - 2006. - Vol. 47, № 12. - P. 5356-5362.
158. Strouthidis, N. G. Factors affecting the test-retest variability of Heidelberg retina tomograph and Heidelberg retina tomograph II measurements // *British Journal of Ophthalmology*. - 2005. - Vol. 89, № 11. - P.1427-1432.
159. Tattersall, C. L. Mean deviation fluctuation in eyes with stable Humphrey 24-2 visual fields / C. L. Tattersall, S. A. Vernon, G. J. Menon // *Eye*. - 2007. - Vol. 21. - P. 362-366.
160. Turalba, A. V. A review of current technology used in evaluating

visual function in glaucoma / A. V. Turalba, C. Grosskreutz // *Seminars in Ophthalmology*. - 2010. - Vol. 25, № 5. - P. 309-316.

161. Turpin, A. The Open Perimetry Interface: an enabling tool for clinical visual psychophysics // *Journal of Vision*. - 2012. - Vol. 12, № 11. - P. 22.

162. Vizzeri, G. Agreement between spectral-domain and time-domain OCT for measuring RNFL thickness // *British Journal of Ophthalmology*. - 2009. - Vol. 93, № 6. - P.775-781.

163. Weijland, A. Automated perimetry // *Visual field digest*, 5<sup>th</sup> edn by Haag-Streit A. G. - Switzerland, 2004. - Vol. 61.

164. Wesselink, C. Glaucoma progression detection with frequency doubling technology (FDT) compared to standard automated perimetry (SAP) in the Groningen Longitudinal Glaucoma Study / C. Wesselink, N. M. Jansonius // *Ophthalmic and Physiological Optics* - 2017. - Vol. 37, № 5. - P. 594-601.

165. Wojtkowski, M. Tree-dimensional retinal imaging with high-speed ultrahigh-resolution optical coherence tomography // *Ophthalmology*. - 2005. - Vol. 112, № 10. - P. 1734-1746.

166. Wood, J. M. Visual fields in glaucoma: a clinical overview / J. M. Wood, P. G. Swann // *Clin. Exp. Optom*. - 2000. - Vol. 83, № 3. - P. 128-135.

167. Yang, B. Optic disc imaging with spectral-domain optical coherence tomography: variability and agreement study with Heidelberg retinal tomograph // *Ophthalmology*. - 2012. - Vol. 119, № 9. - P. 1852-1857.

168. Yaqub, M. Visual fields interpretation in glaucoma: a focus on static automated perimetry / M. Yaqub // *Community Eye Health J*. - 2012. - Vol. 25, № 79-80. - P. 1-8.

169. Zeppieri, M. Pulsar perimetry in the diagnosis of early glaucoma / M. Zeppieri, P. Brusini, L. Parisi, C. A. Johnson [et al.] // *Amer. J. Ophthalmol.* - 2010. - Vol. 149. - P. 102-112.