

БАЕВА АННА БОРИСОВНА

**ОПТИМИЗАЦИЯ СКРИНИНГА И МОНИТОРИНГА ЗАБОЛЕВАНИЯ
У ПАЦИЕНТОВ С ПЕРВИЧНОЙ ОТКРЫТОУГОЛЬНОЙ ГЛАУКОМОЙ
С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МОДЕЛИ ИСКУССТВЕННОЙ НЕЙРОННОЙ СЕТИ**

3.1.5. Офтальмология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2024

Работа выполнена в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент **Куроедов Александр Владимирович**

Официальные оппоненты:

Лоскутов Игорь Анатольевич, доктор медицинских наук, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», заведующий отделением офтальмологии

Кумар Винод, доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», профессор кафедры глазных болезней

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, г. Санкт-Петербург

Защита диссертации состоится «19» ноября 2024 года в 10:00 часов на заседании Диссертационного совета 21.3.054.03 на базе ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России по адресу: 125995, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России по адресу: 125445, г. Москва, ул. Беломорская, д. 19 и на сайте <http://www.rmapo.ru/>

Автореферат разослан «___» _____ 2024 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
д.м.н., профессор

Карпова Елена Петровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы диссертации

В настоящее время глаукому все чаще относят к группе нейродегенеративных заболеваний, а одним из главных системных факторов риска развития и прогрессирования заболевания является возраст пациента [Егоров Е.А., Еричев В.П., 2019; Клинические рекомендации — глаукома первичная открытоугольная, 2020; Егоров Е.А. и соавт., 2022;]. Медико-социальная значимость глаукомы неоднократно подчеркивается данными Всемирной организации здравоохранения [ВОЗ, 2020].

Проблема прогнозирования пограничного состояния между здоровьем и болезнью остается приоритетной для отечественной и мировой глаукоматологии, учитывая существующие сложности верификации диагноза [Егоров Е.А., Еричев В.П., 2019; European Glaucoma Society Terminology and Guidelines for Glaucoma, 2021]. В качестве рекомендованной скрининговой методики для обнаружения глаукомы обязательным является проведение ежегодной тонометрии у лиц старше 40 лет [Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 404н, 2021], однако неизвестно, какой процент от общего числа обследованных пациентов будет упущен из-под наблюдения по ряду причин. Наряду с этим, расширение аппаратных обследований органа зрения в рамках диспансеризации будет нести соответствующие экономические и временные затраты.

Альтернативным и перспективным направлением может стать оценка фотографий сетчатки и ДЗН с использованием СНС, которые уже эффективно применяются в других областях медицины [Морозов С.П. и соавт., 2022; Лыскова, Ю.А. и соавт., 2023]. Быстрый анализ изображения глазного дна с получением экспертного решения позволит повысить эффективность ранней диагностики заболевания. Помимо определения наличия глаукомных изменений, нейросети могут помочь в идентификации иных параметров, открывая новые перспективы в понимании диагностических маркеров развития и течения заболевания.

Степень разработанности темы исследования

Анализ литературных данных показал значимость внедрения технологий ИИ в качестве нового диагностического подхода. По данным мировой статистики, в развитых странах глаукома остается недиагностированной у 50% заболевших, тогда как в развивающихся странах данный показатель еще выше [Quigley H.A., Broman A.T., 2006]. Установленные характеристики возраста обследованных на момент обнаружения болезни (от 62 до 66 лет, независимо от стадии) и продолжительность жизни пациентов с глаукомой (от момента установления диагноза), составляющей в среднем от 12,5 до 13,1 года, уже стали предметом для пересмотра схем наблюдения и лечения [Собянин Н.А. и соавт., 2007; Broman A.T. et al., 2008; Куроедов А.В. и соавт., 2018]. По этой причине раннее выявление и своевременная диагностика глаукомы имеют решающее значение, что по-прежнему является непростой задачей.

Для решения данной задачи активно развивается направление внедрения технологии ИИ в клиническую практику путем анализа изображений заднего отрезка глаза [An G. et al., 2019; Thompson A.C. et al., 2019; Medeiros F.A. et al., 2019]. При этом сохраняет свою актуальность вопрос оптимизации ввода данных, а также усовершенствования метода усвоения полученной информации. В этом направлении также велись работы, связанные с улучшением качества, увеличением масштаба, изменением контрастности и яркости изображения при использовании алгоритмов глубокого обучения для последующего их анализа нейросетью [Ha A. et al., 2020]. В тоже время до сих пор не была предложена программа оптимизации скрининга и мониторинга первичной открытоугольной глаукомы с использованием технологии ИИ.

Цель настоящей работы: повысить эффективность скрининга и мониторинга первичной открытоугольной глаукомы, используя разработанную модель искусственной нейронной сети.

Задачи исследования:

1. Спрогнозировать изменение распространенности и заболеваемости первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) с учетом предполагаемого

изменения численности населения в Российской Федерации на основании текущих характеристик эпидемиологических и возрастных показателей, определить наиболее значимый возрастной диапазон для диагностики заболевания на начальной стадии.

2. Разработать и обучить искусственную нейронную сеть (ИНС) распознавать глаукомные изменения ДЗН и слоя нервных волокон перипапиллярной сетчатки у пациентов с разными стадиями ПОУГ, проанализировать ее работу при ранней диагностике заболевания.

3. Выделить наиболее значимые показатели развития и прогрессирования начальной стадии глаукомы на основании проведения комплексного анализа морфометрических параметров ДЗН и слоя нервных волокон сетчатки (СНВС) с применением стандартных, специализированных и оригинальных методов диагностики.

4. Провести сравнительный анализ данных рутинных методов диагностики и оригинальной ИНС, как самостоятельного исследования в диагностике ранних глаукомных изменений.

5. Разработать методику скрининга и мониторинга ПОУГ по результатам полученных возрастных характеристик начала развития заболевания, автоматизированной обработки данных морфометрических параметров ДЗН и СНВС и анализа работы ИНС.

Научная новизна

1. Определены отдельные клинико-эпидемиологические характеристики заболевания у пациентов с ПОУГ, свидетельствующие о целесообразности проведения диагностического поиска в возрастном диапазоне от 49 до 58 лет.

2. Разработана математическая модель предполагаемой продолжительности глаукомного процесса с определением течения отдельных стадий заболевания, прогнозированием распространенности и заболеваемости у пациентов в Российской Федерации.

3. Впервые в качестве скрининга на глаукому проведена диагностика морфометрических характеристик с помощью разработанной модели ИНС на

основании оценки состояния ДЗН и СНВС с использованием изображения этих структур без ввода и учета дополнительных данных о пациенте.

4. Впервые в качестве инструмента оценки состояния ДЗН у пациентов с разными стадиями ПОУГ использовалась ИНС, архитектура которой состоит из пяти сверточных слоев.

5. Разработанная ИНС позволила верифицировать изменения морфометрических параметров глаз пациентов и подтвердить наличие заболевания, в тех случаях, когда результаты обследования с использованием других инструментальных исследований не установили абсолютных данных для постановки диагноза.

Теоретическая и практическая значимость

Теоретическая значимость работы заключается в определении начальных признаков глаукомного процесса при минимальном наборе структурных и функциональных изменениях (или без таковых) по данным тонометрии (с дополнительной оценкой состояния вязко-эластических свойств роговицы глаза), САП, ОКТ и КЛСО.

Установлено, что истинный возраст начала заболевания отличается от возраста выявления начальной стадии глаукомы. Данные получены путем ретроспективного анализа эпидемиологических данных по заболеваемости и распространенности глаукомы в Российской Федерации (результатов отечественных многоцентровых исследований) с использованием оригинального метода математического прогнозирования.

Доказана перспективность использования технологий ИИ для диагностики глаукомного процесса по фотографии ДЗН и СНВС, не требующая проведения дополнительных методов исследования.

Практическая значимость работы заключается в возможности обнаружения глаукомного процесса при его ранних проявлениях по данным фотографии ДЗН и СНВС для своевременного назначения лечебных схем.

Разработан и проверен в клинической практике метод диагностики пациентов с ПОУГ по данным фотографии ДЗН и СНВС с использованием технологии ИИ.

Высокая скорость проведения оценки изображения позволяет снизить нагрузку на врача и пациента и сократить время, требуемое для проведения исследования, показатели чувствительности и специфичности метода – с высокой достоверностью выявлять пациентов с глаукомными изменениями при минимальных структурных и функциональных отклонениях.

Методология и методы исследования

Клиническое исследование проводилось на базе кафедры офтальмологии имени академика А.П. Нестерова лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России в период с декабря 2019 года по март 2022 года. Работа выполнена в дизайне научно-аналитического комбинированного исследования, с использованием клинических, инструментальных, аналитических и статистических методов. Проводился ретроспективный анализа эпидемиологических данных по заболеваемости и распространенности глаукомы в Российской Федерации (результатов отечественных многоцентровых исследований) с использованием метода математического прогнозирования. Использовались стандартные, специализированные и оригинальные методы офтальмологического обследования: визометрия, авторефрактометрия, биомикроскопия, офтальмоскопия, тонометрия с дополнительной оценкой вязко-эластических свойств роговицы глаза, САП, ОКТ, КЛСО) и оценка фотографии ДЗН и СНВС с помощью разработанной ИНС (нейронная сеть, состоящая из пяти сверточных слоев).

Основные положения, выносимые на защиту

1. Разработана методика клинико-математического прогнозирования развития начальной стадии ПОУГ, основанная на многомерном анализе популяционно-эпидемиологических характеристик пациентов с разными стадиями заболевания, позволяющая рекомендовать ее в качестве дополнительного инструмента при диспансерном наблюдении здоровых лиц с целью обеспечения точности прогнозов.

2. Разработанная ИНС (по фотографии ДЗН и СНВС, без ввода дополнительных данных о пациенте, и без привлечения дополнительного

оборудования за счет быстрой обработки данных), состоящая из пяти сверточных слоев, является высокоэффективным инструментом для проведения скрининга морфометрических характеристик и анализа изменений при ПОУГ.

Апробация результатов исследования

Апробация диссертации состоялась 17 октября 2023 года на расширенном заседании кафедры офтальмологии им. А.П. Нестерова лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России и врачей офтальмологического и консультативного отделений ГБУЗ «ГВВ №2 ДЗМ» (Протокол № 2 от 17.10.2023г.).

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на научно-практических конференциях: XII съезд общества офтальмологов России (Москва, 2020); VIII междисциплинарный конгресс по заболеваниям органов головы и шеи в секции «Офтальмология» (Москва, 2021); Юбилейная конференция «Общая и военная офтальмология», посвященная 100-летию со дня рождения профессора В.В. Волкова (Санкт-Петербург, 2021); XIX ежегодный конгресс Российского глаукомного общества (Москва, 2021); 1-й Всероссийский Саммит AIO (Artificial Intelligence in Ophthalmology) (Сочи, 2022); XII Международный симпозиум «Проблемные вопросы глаукомы: искусственный интеллект (ИИ) в диагностике и мониторинге» (Москва, 2023).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 7 научных работ, из них 5 - в журналах, входящих в перечень рецензируемых журналов и изданий, рекомендованных ВАК Российской Федерации для публикации диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Соответствие диссертации Паспорту научной специальности

В соответствии с формулой специальности «3.1.5. Офтальмология (медицинские науки)» охватывающей проблемы изучения болезней, врожденной, посттравматической и прочей патологии глаза, зрительного нерва, орбиты, век и слезных органов, разработки методов их диагностики, лечения и профилактики, а также методов коррекции оптики глаза с помощью оптических

средств (очки, контактные линзы), хирургических и энергетических воздействий (диатермия, ультразвук, лазеры), область диссертационного исследования включает оценку эффективности разработанной модели нейросети в диагностике ПОУГ.

Область диссертационного исследования соответствует п. №2 «Усовершенствование известных и разработка новых методов диагностики органа зрения и его придаточного аппарата», №5 «Совершенствование методов диспансеризации и динамического наблюдения пациентов с хроническими и прогрессирующими видами патологии глаза» паспорта специальности «3.1.5. Офтальмология (медицинские науки)».

Внедрение результатов работы в практику

Результаты диссертационной работы внедрены в клиническую практику офтальмологического центра (с дневным стационаром) ФКУ ЦВКГ им. П.В. Мандрыка Минобороны России (Акт внедрения от 23.08.2023), офтальмологического отделения ОБУЗ «Ивановская областная клиническая больница» (Акт внедрения от 28.08.2023), КГБУЗ «Красноярская краевая офтальмологическая клиническая больница им. проф. П.Г. Макарова» (Акт внедрения от 04.09.2023), ОБУЗ «Офтальмологическая клиническая больница – офтальмологический центр» комитета здравоохранения Курской области (Акт внедрения от 18.09.2023).

Личный вклад автора

Личный вклад автора состоит в непосредственном участии в проведении большинства этапов клинического исследования: постановке цели и задач, разработке методик их решения, ретроспективной оценке ДЗН и СНВС, отборе пациентов для проведения исследования, проведении диагностических исследований, апробации результатов исследования, подготовке докладов и публикаций по теме диссертации. Обработка первичной информации, статистический анализ и интерпретация полученных результатов выполнены лично автором.

Объем и структура диссертационной работы

Диссертация изложена на 131 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, обсуждения результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка использованной литературы, включающего 172 источника: 92 отечественных и 80 зарубежных. Работа иллюстрирована 10 рисунками, содержит 11 таблиц, 2 формулы.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа основана на анализе базы данных и результатов диагностических исследований, проведенных с 2019 по 2022 г. в офтальмологическом отделении ФКУ ЦВКГ им. П.В. Мандрыка Минобороны России на базе кафедры офтальмологии им. А.П. Нестерова лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.Н. Пирогова Минздрава России. Для разработки нейросети были привлечены специалисты из компании ООО «Ангелы АйТи» (Воронеж) при участии Г.А. Остапенко (д.т.н., профессор, проректор по цифровизации ФГБОУ ВО «Финансовый университет при Правительстве Российской Федерации» (Финансовый университет) и С.Н. Ланина (к.м.н., заведующий офтальмологическим диагностическим отделением Красноярской краевой офтальмологической клинической больницы имени П.Г. Макарова).

Работа проведена в форме аналитического научного комбинированного исследования, которое состояло из трех этапов (Рисунок 1).

Первый этап (ретроспективный) включал отбор и верификацию снимков глазного дна пациентов (8600 глаз) с разными стадиями глаукомы и без нее тремя квалифицированными экспертами со стажем работы от 5 до 25 лет. Проводилась оценка состояния ДЗН и СНВС, характерных для конкретной стадии заболевания, с обязательным анализом сопутствующей медицинской документации, и его продолжительность составила 90 суток. Морфометрический анализ базы данных пациентов, с установленным диагнозом

ПОУГ и здоровых лиц, использовался для обучения разработанной ИНС, для которой были заданы четыре диагноза: 1 – норма, 2 – начальная стадия глаукомы, 3 – развитая стадия глаукомы, 4 – далеко зашедшая стадия глаукомы. Классификация осуществлялась на основе снимков глазного дна, из которых была взята область ДЗН с перипапиллярной сетчаткой. Входные данные делились на два класса: «норма» и «глаукома». Стадии заболевания верифицировались согласно действующей классификации ПОУГ [Егоров Е.А., Еричев В.П., 2019; Клинические рекомендации — глаукома первичная открытоугольная, 2020].

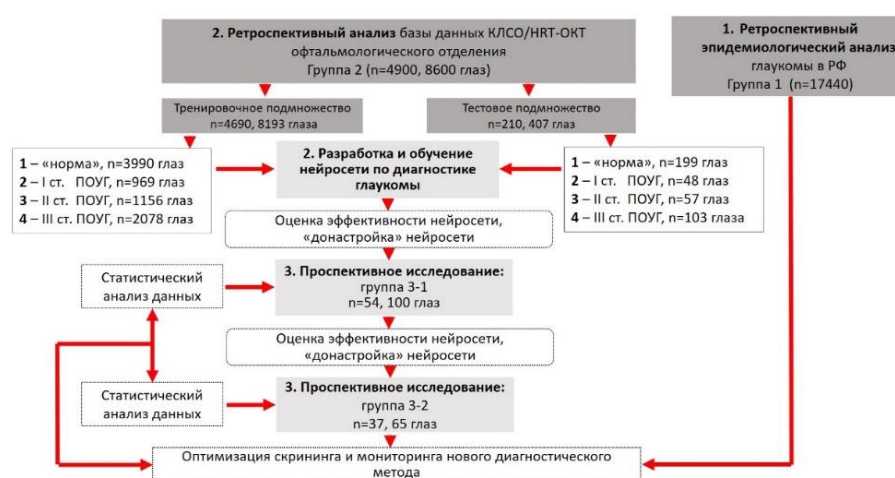


Рисунок 1 – Дизайн исследования.

Для ретроспективного этапа работы также проведен анализ эпидемиологических данных по заболеваемости и распространенности глаукомы в Российской Федерации (результатов отечественных многоцентровых исследований) при участии М.А. Архарова, В.В. Прохоренко, И.А. Чепурнова (МГТУ им. Н.Э. Баумана). Был использован научно-аналитический дизайн, включающий литературно-статистический анализ официальных данных эпидемиологических показателей глаукомы в стране, полученных вследствие официальной отчетности и многоцентровых исследований (группа 1, n=17440), на основании которых был проведен прогноз по заболеваемости и распространенности глаукомы в Российской Федерации в трех возможных вариантах развития, а также разработана математическая модель, определяющая время начала заболевания и длительность его течения.

С целью определения истинного возраста пациентов на момент начала «нулевой» стадии ПОУГ (условная временная точка начала изменений до манифестации I стадии глаукомы) для идентификация возрастных характеристик групп риска, требующих проведения скрининга на глаукому, проведен анализ результатов ряда многоцентровых исследований [Курзаева Н.С. и соавт., 2004; Егоров Е.А. и соавт., 2005, 2011; Нероев В.В. и соавт., 2013; Абышева Л.Д. и соавт., 2015, 2016; Авдеев Р.В. и соавт., 2012, 2014, 2018, 2019; Волкова Н.В. и соавт., 2019; Корнеева А.В. и соавт., 2020; Гусаревич А.А. и соавт., 2020]. Определение данного возрастного показателя позволяет указать период жизни пациентов, когда проведение скрининговых исследований по поводу ПОУГ является наиболее экономически оправданным.

Второй этап (проспективный) включал создание, обучение и тестирование ИНС на примере отобранных снимков глазного дна 4900 пациентов (группа 2, 8600 глаз) и продолжался 10 дней. Для обучения и оценки его качества множество данных (8600 изображений) было разбито на два подмножества: тренировочное (8193 снимков глазного дна пациентов с глаукомными изменениями ДЗН, из них 969 (11,82%) - с начальной, 1156 (14,10%) - развитой, 2078 (25,36%) - далеко зашедшей стадиями ПОУГ и «нормой» (3990 (48,70%) снимков), что составило 95,27% от общего числа) и тестовое (407 снимков, включая 199 (48,88%) изображений - здоровых лиц, 48 (11,79%) - пациентов с начальной стадией ПОУГ, 57 (14,00%) - с развитой, 103 (26,78%) - с далеко зашедшей стадией глаукомы, что составило 4,73% от общего числа множества данных).

Продолжением работы стала оценка эффективности разработанной модели ИНС методом проспективного одномоментного исследования на базе ФКУ ЦВКГ им. П.В. Мандрыка Минобороны России с ноября 2019 г. по февраль 2020 г. органа зрения 54 здоровых пациентов (группа 3-1, 100 глаз): 36 мужчин (66%, 68 глаз) и 18 женщин (33%, 32 глаза). Средний возраст обследованных составил 63(60;66) года. После анализа полученных результатов и дополнительной настройки ИНС был проведен второй этап проспективного анализа состояния

органа зрения, продолжавшийся с июня 2020 года по март 2022 года, и включавший 37 здоровых пациентов (группа 3-2, 65 глаз), из них 24 мужчин (65%, 47 глаз) и 13 женщин (35%, 18 глаз), средний возраст которых составил 66(61;69) года, - с дополнительной оценкой толщины слоя ганглиозных клеток сетчатки (Таблица 1).

Таблица 1 – Группы сравнения первого (n=100 глаз) и второго (n=65 глаз) проспективных исследований

Первое проспективное исследование (n=100 глаз)		Второе проспективное исследование (n=65 глаз)	
Группы сравнения		Группы сравнения	
Отобранные ИНС	Оставшиеся	Отобранные ИНС	Оставшиеся
Подгруппа 1.2, n=12 глаз	Подгруппа 1.1, n=88 глаз	Подгруппа 2.2, n=18 глаз	Подгруппа 2.1, n=47 глаз
Отобранные экспертами	Оставшиеся	Отобранные экспертами	Оставшиеся
Подгруппа 1.4, n=5 глаз	Подгруппа 1.3, n=95 глаз	Подгруппа 2.4, n=8 глаз	Подгруппа 2.3, n=57 глаз
Отобранные экспертами (из группы 1.2)	Оставшиеся	Отобранные экспертами (из группы 2.2)	Оставшиеся
Подгруппа 1.5, n=5 глаз	Подгруппа 1.6, n=7 глаз	Группа 2.5, n=4 глаз	Подгруппа 2.6, n=14 глаз

Всеми пациентами подписано информированное добровольное согласие на проведение обследования. Подготовленная ИНС провела анализ всех изображений, среди которых ею были отобраны отличающиеся от нормы, с вероятными глаукомными изменениями: подгруппы 1.2 (12 глаз) из первого проспективного исследования и 2.2 (18 глаз) из второго проспективного исследования (Таблица 1). Экспертами по результатам обследования из общего числа также отобраны изображения, отличающиеся от нормы по ряду признаков: подгруппы 1.4 (5 глаз) из первого проспективного исследования и 2.4 (8 глаз) из второго проспективного исследования (Таблица 1).

Из подгрупп 1.2, 2.2 экспертами отобраны глаза, отличающиеся от оставшихся по ряду признаков по результатам обследования (подгруппы 1.5 из первого проспективного исследования и 2.5 из второго проспективного исследования) (Таблица 1). Между сформированными подгруппами проведен сравнительный анализ данных. Статистическое сравнение проводилось с целью оценки эффективности работы разработанной ИНС и выделения наиболее значимых изменений морфометрических параметров глаза.

Статистическую обработку полученных результатов выполнялась при помощи программ Statistica (версия 12,0, StatSoft Inc., США), Microsoft Excel (Microsoft, США, 2019) и MATLAB R2020b (The MathWorks, США, 2020). Параметры, имеющие распределение отличное от нормального, представлены в формате: Me (Q25%;Q75%), где Me – медиана, Q25% и Q75%- квантили. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался $\leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

1. Прогнозирование заболеваемости и распространенности глаукомы в Российской Федерации на основе разработанной математической модели.

По результатам литературно-статистического анализа было установлено, что время прошедшее со времени клинического обнаружения до конца I стадии равно времени, прошедшему от времени «истинного начала» I стадии до клинического обнаружения болезни. По данным подсчетов был получен «истинный возраст» наступления I стадии ПОУГ, соответствующий 57 (52;61) годам, построен график плотности распределения вероятности обнаружения глаукомы у пациентов (Рисунок 2).

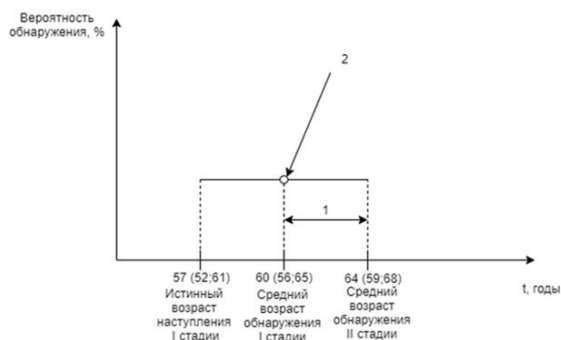


Рисунок 2 - Длительность болезненности для начальной и развитой стадий глаукомы.

Примечание: 1 – рассчитав данные о времени перехода и возрасте обнаружения начальной и развитой стадий, был рассчитан возраст истинного наступления I стадии ПОУГ; 2 – середина отрезка является математическим ожиданием равномерного распределения. Средний возраст обнаружения II стадии ПОУГ совпадает с его истинными значениями, установленными в опубликованных исследованиях.

Возраст пациентов с «нулевой» стадией высчитывали исходя из полученных ранее результатов, характеризующих наступление начальной стадии и глаукомы и данных, представленных в отечественных публикациях 2004-2020 гг.,

посвященных клинико-эпидемиологическим характеристикам заболевания [Курзаева Н.С. и соавт., 2004; Егоров Е.А. и соавт., 2005, 2011; Нероев В.В. и соавт., 2013; Абышева Л.Д. и соавт., 2015, 2016; Авдеев Р.В. и соавт., 2012, 2014, 2018, 2019; Волкова Н.В. и соавт., 2019; Корнеева А.В. и соавт., 2020; Гусаревич А.А. и соавт., 2020], по которым были изначально рассчитаны средние значения продолжительность каждой стадии глаукомы. Установленный возраст т.н. «нулевой стадии» составил 54(49;58) года. На основе этих же данных была разработана математическая модель течения глаукомного процесса (Рисунок 3).

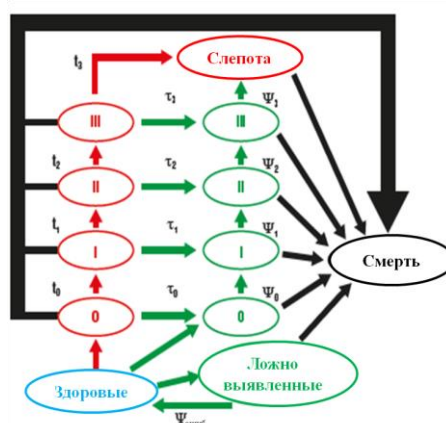


Рисунок 3 - Математическая модель течения глаукомного процесса.

Примечание: красным цветом отмечены неустановленные случаи глаукомы, зеленым – случаи с подтвержденным диагнозом глаукомы, 0 – начало течения болезни без клинических проявления, I – начальная стадия глаукомы, II – развитая стадия глаукомы, III – далеко зашедшая стадия глаукомы, «слепота» - потеря предметного зрения; t_i — время прохождения стадий без лечения, ψ_i — время прохождения i -ой стадий при лечении, τ_i — время, прошедшее с момента заболевания на i -й необнаруженной стадии до обнаружения на i -й стадии.

Данная модель является «инструментом», позволяющим определить время начала заболевания с учетом имеющихся данных о пациенте на момент его обращения и длительность болезненности до наступления слепоты.

Для определения возраста наступления слепоты была использована формула:

$$t_{i_наст_слеп} = t_{i_ист} + \sum_{j=i}^4 \psi_j$$

Здесь $t_{i_наст_слеп}$ – возраст возникновения слепоты, если глаукома будет обнаружена на i -той стадии; $t_{i_ист}$ – истинное время наступления i -той стадии, ψ_i – времена прохождения стадии при лечении.

На основании официальных эпидемиологических данных выстроены проспективные модели изменения заболеваемости и распространенности

глаукомы до 2035 года. По результатам подсчетов, при низком (1), среднем (2) и высоком (3) видах прогнозах ожидается рост указанных показателей (Рисунок 4).

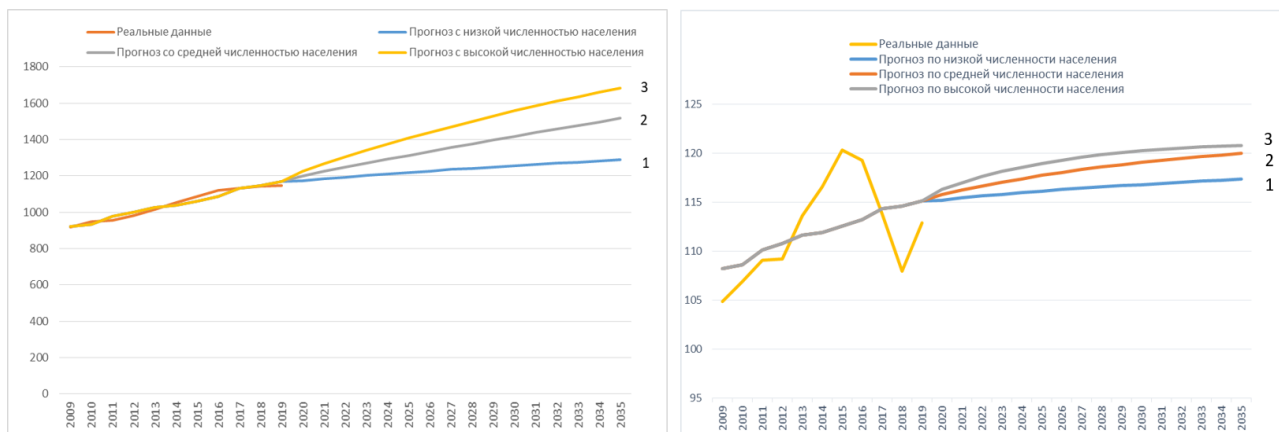


Рисунок 4 - Распространенность (слева) и заболеваемость (справа) глаукомы в Российской Федерации на 100 тыс. человек с учетом низкого (1), среднего (2) и высокого (3) прогнозов по ожидаемой численности населения до 2035 года. Примечание: по оси ординат – число случаев глаукомы на 100 тыс. человек, по оси абсцисс – годы.

2. Характеристики групп по данным статистической оценки и оценки ИНС. Анализ эффективности работы разработанной ИНС.

По полученным данным ретроспективного анализа (8193 снимков глазного дна) средняя чувствительность метода (без деления по стадиям) составила 0,91, специфичность – 0,93. В свою очередь, чувствительность классификации для группы «норма» равнялась 0,93, для начальной стадии глаукомы – 0,71, для развитой стадии – 0,98 и для далеко зашедшей стадии – 0,99. Исходя из этого, дальнейшая работа была направлена на обучение и оценку эффективности применения разработанной ИНС на основании проспективного исследования состояния ДЗН и СНВС здоровых лиц и пациентов с глаукомой, и статистического анализа параметров. Было установлено, что чувствительность метода для разграничения нормы и начальной стадии глаукомы после первого проспективного исследования составила 0,44, а специфичность – 0,93, а после второго – 0,22 и 0,77 соответственно. Анализ снижения показателей выявил достоверную разницу между группами 3.1 (n=54, 100 глаз) и 3.2 (n=37, 65 глаз) по остроте зрения ($p<0,01$): во второй выборке больше отклонений по рефракции, ниже прозрачность оптических сред, - что связано со сплошным характером исследования.

По полученным данным двух проспективных анализов были установлены средние показатели полученных данных всех 165 обследованных ДЗН, которые не противоречили общепринятым значениям нормы для каждого из параметров и соответствовали средним показателям ранее проведенных исследований у здоровых лиц [Егоров Е.А., Астахов Ю.С., Еричев В.П., 2015; Weinreb, R.N. et al., 2017; Гапонько О.В. и соавт., 2018]. Сравнение подгрупп показало наличие достоверных отличий между ними ($p < 0,05$) (Таблица 2,3).

Второе проспективное исследование включало также оценку толщины слоя ГКС. При статистической обработке данных достоверных отличий ни в одной из групп по данному показателю получено не было, что, однако не исключает значимость данного параметра.

Таблица 2 - Средние показатели глаз пациентов, отобранных ИНС из общего числа наблюдений (группа 1.2, $n = 12$ глаз) и оставшихся из группы здоровых лиц (группа 1.1, $n = 88$ глаз), отобранных исследователями (группа 1.4, $n=5$ глаз) и оставшейся группы здоровых пациентов (группа 1.3, $n = 95$ глаз) по данным ОКТ (мкм), КЛСО, $n=100$ глаз, Ме (Q25%; Q75%) (первое проспективное исследование, $n = 54$)

-	Подгруппа 1.1 ¹ , $n=88$	Подгруппа 1.2 ² , $n=12$	Подгруппа 1.3 ³ , $n=95$	Подгруппа 1.4 ⁴ , $n=5$	Достоверность отличий, p/Z
cup area/ volume	4,92 (0,00; 8,10)	7,58 (2,47; 12,2)	4,94 (0,00; 8,20)	10,4 (8,00; 14,00)	нд ^{1,2} $p^{3,4} < 0,02$, $Z^{3,4} = -2,50$
G	101,00 (93,00; 106,00)	93,50 (91,00; 95,00)	100,00 (93,00; 106,00)	91,00; (91,00; 93,00)	нд ^{1,2} $p^{3,4} < 0,04$, $Z^{3,4} = 2,11$
N	81,00 (73,00; 89,50)	80,50 (73,50; 84,00)	81,00 (73,00; 90,00)	73,00 (68,00; 78,00)	нд ^{1,2} $p^{3,4} < 0,05$, $Z^{3,4} = 1,98$
NI	120,50 (103,00; 133,50)	96,00 (92,50; 109,50)	119,00 (100,00; 133,00)	107,00 (95,00; 112,00)	$p^{1,2} < 0,01$, $Z^{1,2} = 2,74$ нд ^{3,4}
NSB	372,00 (338,50; 425,50)	330,50 (291,50; 362,00)	367,00 (336,00; 416,00)	280,00 (261,00; 318,00)	$p^{1,2} < 0,02$, $Z^{1,2} = 2,57$ $p^{3,4} < 0,01$, $Z^{3,4} = 2,57$
NB	386,50 (344,50; 432,00)	357,50 (334,00; 380,50)	385,00 (343,00; 428,00)	353,00 (252,00; 369,00)	$p^{1,2} < 0,04$, $Z^{1,2} = 2,11$ нд ^{3,4}

Примечание: сектора ДЗН пронумерованы начиная со средних/общих значений (G, мкм): G — общие средние значения, NI — нижний назальный сектор, N — назальный сектор; сектора ДЗН с минимальным расстоянием от края мембраны Бруха до ближайшей точки внутренней пограничной мембраны пронумерованы начиная со средних/общих значений (мкм): NSB — верхний назальный сектор, NB — назальный сектор.

Таблица 3 - Средние показатели глаз пациентов, отобранных ИНС из общего числа наблюдений (группа 2.2, n = 18 глаз) и оставшихся из группы здоровых лиц (группа 2.1, n = 47 глаз), отобранных исследователями (группа 2.4, n=8 глаз) и оставшейся группы здоровых пациентов (группа 2.3, n = 57 глаз) по данным КЛСО, ОКТ (мкм), тонометрии (ВГД, мм рт.ст.), n=65 глаз, Me (Q25%; Q75%) (второе проспективное исследование, n=37).

Показатели/ подгруппы	Подгруппа 2.1 ¹ , n=47 глаз	Подгруппа 2.2 ² , n=18 глаз	Подгруппа 2.3 ³ , n=57 глаз	Подгруппа 2.4 ⁴ , n=8 глаз	Достоверность отличий, p/Z
G	102,00 (98,00; 107,00)	92,50 (87,50; 96,00)	101,00 (95,00;106,00)	94,00 (86,50; 102,75)	p _{1,2} <0,00, Z _{1,2} = -4,52 p _{3,4} <0,02, Z _{3,4} = -2,25
TI	156,00 (143,00; 166,00)	144,00 (123,75; 153,00)	155,00 (143,00; 164,50)	136,50 (121,50;144,50)	p _{1,2} <0,01, Z _{1,2} = -2,65 p _{3,4} <0,01, Z _{3,4} = -2,43
TS	139,00 (129,00; 152,00)	125,50 (111,50; 138,00)	136,00 (127,00; 150,00)	123,00 (104,50; 148,50)	p _{1,2} <0,00, Z _{1,2} = -3,27 p _{3,4} <0,02, Z _{3,4} = -2,40
TSB	317,00 (292,00; 363,00)	245,00 (220,00; 300,50)	311,00 (262,00; 347,00)	262,50 (234,00; 347,25)	p _{1,2} <0,00, Z _{1,2} = -3,88 p _{3,4} <0,04, Z _{3,4} = -2,02
IOPcc	16,00 (13,10; 18,00)	16,90 (14,85; 19,00)	16,00 (13,45; 17,65)	19,25 (17,15; 21,67)	нд _{1,2} p _{3,4} <0,01, Z _{3,4} = -2,59
IOPg	14,00 (11,40; 17,30)	15,60 (13,47; 19,07)	14,20 (11,70; 16,80)	19,70 (18,42; 22,20)	нд _{1,2} p _{3,4} <0,00, Z _{3,4} = -3,00

Примечание: сектора ДЗН пронумерованы начиная со средних/общих значений (G, мкм): G — общие средние значения, TI — нижний темпоральный сектор, TS — верхний темпоральный сектор; сектора ДЗН с минимальным расстоянием от края мембраны Бруха до ближайшей точки внутренней пограничной мембраны пронумерованы начиная со средних/общих значений (мкм): TSB — верхний темпоральный сектор; IOPcc – роговично-компенсированный уровень ВГД; IOPg – уровень ВГД, соотнесенный с тонометрией по Гольдману; нд – недостоверно.

Наиболее значимые различия между выделенными внутри выборки подгрупп (1.5 и 1.6, 2.5 и 2.6, Таблица 1) указаны в Таблице 4.

Таблица 4 – Статистически значимые отличия параметров глаз пациентов, отобранных исследователями изображениями и оставшимися из группы, отобранной ИНС.

-	N	TS	disc area	IOPcc	IOPg
Выборка №1	p<0,01, Z = -2,43	p<0,04, Z = -2,03	нд	p<0,02, Z = 2,27	нд
Выборка №2	нд	нд	p<0,01, Z = -2,76	нд	p<0,01, Z = -2,65

Примечание: Выборка 1 – первое проспективное исследование (n = 100 глаз); Выборка 2 – второе проспективное исследование (n = 100 глаз); disc area – площадь ДЗН; сектора ДЗН в отношении оценки СНВС: TS — верхний темпоральный сектор, N — назальный сектор, NI — нижний назальный сектор; IOPcc – роговично-компенсированный уровень ВГД; IOPg – уровень ВГД, соотнесенный с тонометрией по Гольдману; нд – недостоверно.

Полученные данные подтверждают значимость проведения таких инструментальных исследований у пациентов в отношении скрининга на глаукому, а также свидетельствуют об отставании функциональных изменений от структурных.

Таким образом, разработанная ИНС показала хороший результат для оценки пограничного состояния, но пока недостаточный для использования как самостоятельного метода диагностики глаукомы, поэтому в алгоритме скрининга и мониторинга ПОУГ важно приведение тонометрии и оценки фотографии ИНС в возрастном диапазоне от 49 до 59 лет (Рисунок 5).



Рисунок 5 – Возможный алгоритм скрининга и мониторинга ПОУГ с использованием искусственной нейронной сети.

Примечание: Д – диспансеризация.

Заключение

Получив данные 100 глаз здоровых пациентов, в соответствии с поставленными задачами в ходе настоящей работы, был проведен морфометрический анализ данных ДЗН пациентов с глаукомой и здоровых лиц. Согласно полученным результатам, оценка изменений параметров ДЗН и значений истинного ВГД имеет ключевое значение для правильной интерпретации наличия и стадии глаукомного процесса. После «донастройки» разработанной ИНС был проведен второй проспективный анализ 65 обследованных ДЗН здоровых лиц, который также показал достоверные статистически значимые различия отобранных случаев от основной группы.

При анализе параметров ДЗН ключевыми оказались следующие: толщина СНВС в назальном и верхнем темпоральном секторах, значение офтальмотонуса (истинного и роговично-компенсированного), площадь ДЗН. При этом,

разработанная ИНС, выделяя ДЗН с возможными глаукомными изменениями, оценивала только фотографию головки зрительного нерва и перипапиллярной сетчатки, что показывает ее большой потенциал и возможность применения как скринингового метода диагностики.

Эпидемиологический прогноз с учетом трех ожидаемых вариантов изменения численности населения показал неизбежный рост заболеваемости и распространенности глаукомы, что требует изменения диагностического подхода для своевременной постановки диагноза. Разработанная математическая модель течения глаукомного процесса, при наличии данных о возрастном составе пациентов с глаукомой в РФ, может служить инструментом для расчета показателя реального возраста начала заболевания. Это может послужить толчком к изменению понимания диагностического подхода в отношении скрининга и мониторинга заболевания, а также лечебного подхода с целью сохранения зрительных функций, в частности, у лиц трудоспособного возраста.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Предполагается последующая усовершенствование модели ИНС для идентификации глаукомных изменений у пациентов при различных вариантах рефракции, а также определении локализации первичных структурных изменений. В перспективе: применение мультимодального подхода, а именно оценка широкопольной фотографии заднего отрезка глаза с проведением ИНС скринингового анализа на несколько офтальмопатологий сетчатки и зрительного нерва. Предложенная методика может быть использована для динамического контроля (мониторинга).

Понимая возрастные характеристики развития и прогрессирования глаукомного процесса, имея возможность использования ИНС на других приборах, широкую базу снимков глазного дна и проведя статистических анализ параметров ДЗН у отобранных нейросетью лиц, можно проводить не только улучшение свойств ее работы, но и проводить анализ на предмет дополнительных диагностических маркеров.

ВЫВОДЫ

1. При всех видах вероятных сценариев эпидемиологического прогнозирования изменения численности населения Российской Федерации, ожидается рост заболеваемости и распространенности глаукомы. По данным анализа данных многоцентровых исследований был получен «истинный возраст» наступления I стадии ПОУГ, соответствующий 57(52;61) годам, при этом переход от одной стадии к последующей составляет около 4-х лет. Возраст пациентов с т.н. «нулевой» стадией составляет 54(49;58) года.

2. Разработанная и обученная ИНС не уступает рутинным методам диагностики в отношении распределения по стадиям предложенных ей для анализа ДЗН с установленным диагнозом ПОУГ, что обеспечивает эффективность ее использования в качестве верификации и мониторинга глаукомных изменений по стадиям процесса: чувствительность классификации для группы «норма» составила - 0,93; для начальной стадии глаукомы - 0,71, для развитой стадии - 0,98, для далеко зашедшей стадии - 0,99.

3. Идентифицированы следующие наиболее значимые показатели развития и прогрессирования глаукомного процесса на основании анализа групп сравнения: площадь ДЗН, средняя толщина СНВС в верхнем темпоральном и назальном секторах, значения роговично-компенсированного уровня ВГД и значения уровня ВГД, соотнесенное с тонометрией по Гольдману. Полученные данные подтверждают значимость проведения таких инструментальных исследований, как ОКТ, КЛСО и тонометрия у пациентов в отношении скрининга и мониторинга глаукомы.

4. Результаты исследования продемонстрировали диагностическую эффективность модели ИИ для использования как самостоятельного метода диагностики в отношении разграничения нормы и начальной стадии глаукомы (скрининга) – ИНС, состоящей из пяти сверточных слоев, обладающей чувствительностью 0,22-0,44 и специфичностью 0,77-0,93.

5. Использование ИНС является современным и быстро развивающимся направлением, демонстрирует эффективность и перспективность применения в

отношении диагностики глаукомы. Выделение из группы здоровых глаз с глаукомными изменениями исключительно по фотографии ДЗН и СНВС без ввода дополнительной информации о пациенте еще до клинических проявлений заболевания обосновано проводить в возрастном диапазоне от 49 до 58 лет в дополнение к проведению тонометрии в рамках диспансеризации взрослого населения, позволив решить поставленную задачу раннего выявления ПОУГ с ожидаемым итогом и возможностью дальнейшего расширения объема обследования отобранных лиц с подозрением на глаукому.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Эпидемиологический анализ данных по глаукоме следует проводить ежегодно с целью мониторинга изменения характера течения данной офтальмопатологии в Российской Федерации и оценки эффективности действующей скрининговой программы, в первую очередь для групп риска.

2. Для определения точного прогноза по эпидемиологической ситуации и определения тактики и объема скринингового обследования в Российской Федерации с помощью разработанной математической модели прогноза течения глаукомного процесса, следует регистрировать случаи заболеваемости глаукомой с указанием стадии процесса, гендерных и возрастных характеристик пациентов.

3. Скрининг пациентов на предмет глаукомы следует расширить для лиц в возрасте 49-58 лет. С учетом полученных результатов исследования и литературных данных, целесообразно добавить определение толщины СНВС и ГКС по данным ОКТ, в частности, для групп риска.

4. Применение технологии ИНС в глаукоматологии возможно в качестве диагностического метода как в отношении скрининга, так и мониторинга заболевания. Для повышения выявляемости глаукомы следует обучать нейросеть с использованием более строгих критериев. Рекомендовано применять ИНС на этапе первичного звена с проведением тонометрии, с учетом данных ее чувствительности и специфичности при разграничении состояния «норма-патология», и привлечением обученного оператора для получения качественного

изображения, с возможностью дообследования и маршрутизации к профильным специалистам при выявлении изменений.

5. Диагностическое направление в офтальмологии следует развивать в сторону мультимодального подхода, а именно оценки широкопольной фотографии заднего отрезка глаза с проведением оценки ИНС скринингового анализа на несколько социально значимых патологий сетчатки и зрительного нерва. При выявлении изменений рекомендовано дальнейшее дообследование у узкопрофильных специалистов. Такой подход может быть эффективно использован для снятия временной и экономической нагрузки с первичного звена оказания медицинской помощи.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Куроедов, А.В. Современная диагностика глаукомы: нейросети и искусственный интеллект / А.В. Куроедов, Г.А. Остапенко, К.В. Митрошина, А.Б. Мовсисян // РМЖ. Клиническая офтальмология. – 2019. – Т.19. – №4. – С. 230-237. – DOI: 10.32364/2311-7729-2019-19-4-230-237 (ИФ – 0,680, 8/20 с.)

2. Мовсисян, А.Б. Оценка эффективности технологии нейронных сетей при анализе состояния диска зрительного нерва и перипапиллярной сетчатки у здоровых лиц, обследованных на глаукому / **А.Б. Мовсисян**, А.В. Куроедов, В.В. Городничий, Г.А. Остапенко, С.В. Подвигин, Ю.А. Рачинский, С.Н. Ланин // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2020. – Т.3. – №81. – С. 43-47. – DOI: 10.34215/1609-1175-2020-3-43-47 (ИФ – 0,638, 5/0,7 с.)

3. **Куроедов, А.В. Профиль пациентов с первичной открытоугольной глаукомой в Российской Федерации (предварительные результаты многоцентрового популяционного исследования). Часть 1** / А.В. Куроедов, А.Б. Мовсисян, Е.А. Егоров, В.П. Еричев, В.В. Городничий, А.Ю. Брежнев, И.Р. Газизова // Национальный журнал Глаукома. – 2021. – Т.20. – №1. – С. 3-15. – DOI: 10.25700/NJG.2021.01.01 (К-2, ИФ – 0,773, 13/1,9 с.)

4. **Куроедов, А.В. Профиль пациентов с первичной открытоугольной глаукомой в Российской Федерации (предварительные результаты многоцентрового популяционного исследования). Часть 2** / А.В. Куроедов,

А.Б. Мовсисян, Е.А. Егоров, В.П. Еричев, В.В. Городничий, А.Ю. Брежнев, И.Р. Газизова // Национальный журнал Глаукома. – 2021. – Т.20. – №2. – С. 31-42. – DOI: 10.25700/2078-4104-2021-20-2-31-42 (К-2, ИФ – 0,773, 12/1,7 с.)

5. Мовсисян, А.Б. Эпидемиологический анализ заболеваемости и распространенности первичной открытоугольной глаукомы в Российской Федерации / А.Б. Мовсисян, А.В. Куроедов, М.А. Архаров, В.В. Прохоренко, И.А. Чепурнов // Клиническая офтальмология. – 2022. – Т.22. – №1. – С. 3-10. – DOI: 10.32364/2311-7729-2022-22-1-3-10 (К-2, ИФ – 0,680, 8/1,6 с.)

6. Дорофеев Д.А. Искусственный интеллект и нейросети в диагностике глаукомы / Д.А. Дорофеев, С.Ю. Казанова, А.Б. Мовсисян, Р.П. Полева // Национальный журнал Глаукома. – 2023. – Т.22. – №1. – С. 115-128. – DOI 10.53432/2078-4104-2023-22-1-115-128 (К-2, ИФ – 0,773, 14/3,5 с.)

7. Мовсисян, А.Б. Диагностика глаукомы на современном этапе / А.Б. Мовсисян, А.В. Куроедов // РМЖ. Клиническая офтальмология. – 2023. – Т.23. – №1. – С. 47-53. – DOI: 10.32364/2311-7729-2023-23-1-47-53 (К-2, ИФ – 0,680, 9/4,5 с.)

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВГД – внутриглазное давление

ГКС – ганглиозные клетки сетчатки

ДЗН – диск зрительного нерва

ИИ – искусственный интеллект

ИНС – искусственная нейронная сеть

КЛСО – конфокальная лазерная сканирующая офтальмоскопия

ОКТ – оптическая когерентная томография

ПОУГ – первичная открытоугольная глаукома

САП – стандартная автоматизированная периметрия

СНВС – слой нервных волокон сетчатки

СНС – сверточные нейронные сети

ИОРсс – роговично-компенсированный уровень ВГД

ИОРg – уровень ВГД, соотнесенный с тонометрией по Гольдману