

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.И. ПИРОГОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Баева Анна Борисовна

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

3.1.5. Офтальмология (медицинские науки)

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание учёной степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, доцент
Куроедов Александр Владимирович

Москва 2024

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	15
1.1 Эпидемиологические характеристики и этиопатогенез глаукомы	15
1.2 Морфофункциональные изменения при глаукоме	19
1.3 Методы диагностики глаукомы: прошлое и настоящее	22
1.3.1. Роль скрининговых и дополнительных методов в диагностики глаукомных изменений.....	22
1.3.2 Исторические и современные аспекты диспансерного наблюдения пациентов с глаукомой	26
1.4 Нейросети в диагностике глаукомы.....	29
1.4.1 Предпосылки внедрения технологий искусственного интеллекта.....	30
1.4.2 Современные модели принятия решений на базе нейросетей	31
1.4.2.1 Нейросети в глаукоматологии	33
1.4.3 Ограничения использования технологий искусственного интеллекта	46
1.5 Заключение по обзору литературы	47
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	50
2.1 Характеристика клинического материала	50
2.2 Характеристика заболеваемости и распространенности первичной открытоугольной глаукомы в Российской Федерации	56
2.3 Характеристика методов исследования.....	57
2.3.1 Стандартное офтальмологическое обследование.....	57
2.3.2 Характеристики разработанной искусственной нейронной сети	58
2.4 Статистические методы анализа	62
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	63

3.1 Прогнозирование заболеваемости и распространенности глаукомы в Российской Федерации на основе разработанной математической модели.....	63
3.2 Характеристики групп по данным статистической оценки и анализа нейросетью.....	72
3.3 Анализ эффективности работы искусственной нейросети.....	88
3.4 Сравнительный анализ стандартных методов обследования и использования технологии искусственного интеллекта.	89
3.5 Комплексный анализ диагностический исследований скрининга и мониторинга глаукомы.....	90
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ.....	92
ГЛАВА 5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	99
ВЫВОДЫ	104
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	106
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	108
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	110

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования и степень научной новизны

За последние годы поменялся взгляд на этиопатогенетические процессы глаукомных изменений. Мировые тенденции сместились в сторону рассмотрения глаукомы как нейродегенеративного заболевания с характерной оптиконеуропатией, специфическими изменениями поля зрения и повышения офтальмотонуса выше толерантных значений [31,42,70,113]. Несмотря на мультифакториальный характер заболевания, главным системным фактором риска развития и прогрессирования заболевания остается возраст [42]. Всемирной организацией здравоохранения не раз подчеркивается медико-социальная значимость глаукомы, так как ожидаемым исходом является необратимая потеря зрительных функций [19]. Учитывая вышеуказанные характеристики заболевания, проблема своевременного прогнозирования развития глаукомного процесса остается актуальной, а возможность идентификации минимальных изменений при ее прогрессировании первостепенной [70,107].

Развитие диагностических возможностей позволило изучить происходящие при глаукомном процессе изменения на структурном уровне, связав их с патогномичными функциональными проявлениями [24,59,70,113]. Однако, ключевым для соответствующей интерпретации полученных результатов становится оценка полученных параметров в динамике. При этом, целесообразно проводить контрольные тесты на одном и том же оборудовании, учитывать возможные ошибки машинного считывания при имеющихся сопутствующих изменениях органа зрения, способность обследуемого правильно понимать и выполнять поставленную задачу, возникающие и связанные с этим погрешности измерений. Такие нюансы создают определенные сложности для практикующих специалистов с учетом того, что требуется проведение нескольких обследований. Немаловажной составляющей является и корректная интерпретация протоколов проведенных исследований.

Диагностический машинный поиск совершенствуется с развитием техники. Новые индикаторы развития и прогрессирования глаукомного процесса все шире применяются и оцениваются в современной клинической практике [20,59,86,104,151,170]. Помимо оценки структурных изменений при глаукоме, исследователи пытаются проводить анализ изменения местного кровотока, его взаимосвязь с меняющимися параметрами оптической когерентной томографии (ОКТ) диска зрительного нерва (ДЗН), а также с функциональными изменениями [116,149,150,156,170]. Подобные исследования открывают новые горизонты для понимания развития и прогрессирования глаукомного процесса. В тоже время, каждый аппарат, обладающий вышеуказанной функцией, может по-своему «считывать» данные, ориентируясь на свои заданные эталонные значения. При этом, новый диагностический тренд взял курс на развитие и внедрение технологий искусственного интеллекта [53,118]. Возможно, именно это направление позволит уйти от необходимости зависеть от конкретного аппарата при проведении динамического наблюдения за пациентом. Опыт использования расчетных алгоритмов в офтальмологии уже неоднократно описан в мировой и отечественной литературе, что привело к некоторому изменению понимания диагностического поиска у больных глаукомой [25,100,119,141,157].

Применение технологий искусственного интеллекта в медицине может позволить автоматизировать этап оценки результатов проведенных исследований, которым должен заниматься специально обученный специалист с высшим медицинским образованием и соответствующим клиническим опытом для корректной их интерпретации. С одной стороны, это может решить вопрос недостатка высококвалифицированных кадров, но с другой, привести к сокращению имеющихся. Для этого необходимо понимать, что нейросети не должны заменить специалиста на рабочем месте, а их внедрение должно быть направлено на автоматизацию, оптимизацию и некоторую трансформацию работы, в частности, врача-офтальмолога. Благодаря способности к быстрому обучению, современные программы могут эффективно подстраиваться и совершенствоваться

в короткие сроки. Именно эти качества могут быть использованы в отношении ускоренного внедрения в ежедневную врачебную деятельность технологий искусственного интеллекта и применения их в обучении молодых специалистов.

Для правильной идентификации и интерпретации глаукомных изменений требуется не только наличие специального оборудования и понимания течения заболевания по стадиям, но и клинический опыт, которого нет у начинающих кадров системы здравоохранения, получивших последипломное медицинское образование. Если состояние ДЗН при продвинутых стадиях процесса не вызывает сомнений при выявлении таковых, то на этапе начальных изменений для разграничения нормы и патологии требуется обязательное проведение комплекса диагностических исследований с динамическим сравнением от исходных данных [24,70]. Разработано немало математических программ, позволяющих определить вероятность наличия глаукомного процесса, исходя из анализа функциональных и структурных показателей пациента [25,43,105,133]. При этом, не учитывается тот факт, что их использование также требует временных затрат и проведения нескольких аппаратных обследований. Для врача-клинициста подобное положение исключает широкое применение таких программ.

На сегодняшний день в качестве скрининга на глаукому обязательным является проведение ежегодной тонометрии у лиц старше 40 лет [75]. Опубликовано немало данных, подтверждающих эффективность такого подхода [36,44,76,87], однако неизвестно, какой процент от общего числа обследованных пациентов будут упущены из-под наблюдения по ряду причин. Расширение аппаратных обследований для скрининга на глаукому будет нести в себе соответствующие экономические и временные затраты, что может стать бременем для любого государства, даже с развитой экономикой. В тоже время возрастает нагрузка на одного специалиста, что в последующем потребует дополнительного привлечения подготовленных кадров, число которых ограничено, а обучение новых потребует времени. Ввиду всех перечисленных факторов тонометрия остается на сегодняшний день единственным методом скрининга глаукомы.

Альтернативным и перспективным направлением может стать оценка фотографий сетчатки и ДЗН с использованием сверточных нейронных сетей (НС), которые широко и эффективно применяются в других областях медицины [64,69]. Быстрый анализ изображения глазного дна с получением однозначного ответа упростит задачу раннего выявления заболевания. Помимо определения наличия глаукомных изменений, нейросети могут помочь в идентификации иных параметров, открывая новые перспективы в понимании диагностических маркеров развития и течения заболевания.

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

Для достижения цели были определены следующий **задачи:**

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 изменений (или без таковых) по данным тонометрии (с дополнительной оценкой состояния вязко-эластических свойств роговицы глаза), стандартной автоматизированной периметрии (САП), ОКТ и конфокальной лазерной сканирующей офтальмоскопии (КЛСО).

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

Доказана перспективность использования технологий искусственного интеллекта для диагностики глаукомного процесса по фотографии ДЗН и СНВС, не требующих 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 офтальмологического центра (с дневным стационаром) ФКУ ЦВКГ им. П.В. Мандрыка Минобороны России, офтальмологического отделения ОБУЗ «Ивановская областная клиническая больница», КГБУЗ «Красноярская краевая офтальмологическая клиническая больница им. проф. П.Г. Макарова», ОБУЗ «Офтальмологическая клиническая больница – офтальмологический центр» комитета здравоохранения Курской области, метод диагностики пациентов с ПОУГ по данным фотографии ДЗН и СНВС с использованием технологии ИИ. Высокая скорость проведения оценки изображения, а также показатели чувствительности и специфичности метода

позволяют снизить нагрузку на врача и пациента, сокращая время, требуемое для проведения исследования, и с высокой достоверностью выявлять пациентов с глаукомными изменениями при минимальных структурных и функциональных отклонениях.

Предмет исследования

Предметом исследования явилась оптимизация своевременной диагностики глаукомного процесса при помощи технологии искусственного интеллекта по данным фотографии ДЗН и перипапиллярной сетчатки.

Объект исследования

Объектом исследования явились 301 человек (572 глаза), из них в проспективную часть исследования был включен 91 пациент (165 глаз) в возрасте от 49 до 71 года (средний возраст $63,68 \pm 4,63$ лет), мужчин – 60 (66%), женщин – 31 (34%).

Методология и методы диссертационного 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. Использовались стандартные, специализированные и оригинальные методы офтальмологического обследования: визометрия, авторефрактометрия, биомикроскопия, офтальмоскопия, тонометрия с дополнительной оценкой вязко-эластических свойств роговицы глаза, САП, ОКТ, КЛСКО) и оценка фотографии ДЗН и СНВС с помощью разработанной ИНС (нейронная сеть, состоящая из пяти сверточных слоев). Проводился ретроспективный анализ эпидемиологических данных по заболеваемости и распространенности глаукомы в Российской Федерации (результатов

отечественных многоцентровых исследований) с использованием метода математического прогнозирования.

Проведение диссертационного исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.Н. Пирогова Минздрава России (Протокол №194 от 16.03.2020).

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.

Степень достоверности и апробации результатов исследования

Достоверность полученных результатов исследования определяется достаточным и репрезентативным объемом выборок материала (301 человек – 572 глаза, из них в проспективную часть исследования входили 91 пациент (165 глаз)), использованием современного сертифицированного офтальмологического оборудования (аппараты), проведением исследований в стандартизированных условиях. Анализ материала и статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием программного обеспечения Microsoft Excel 2013, программ статистического пакета SPSS версии 17. Сформулированные в диссертации положения, выводы и рекомендации аргументированы и являются результатом многоуровневого анализа.

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), XIX ежегодный конгресс Российского глаукомного общества (Москва, 2021), 1-й Всероссийский Саммит АИО (Artificial Intelligence in Ophthalmology) (Сочи, 2022), XII Международный симпозиум «Проблемные вопросы глаукомы: искусственный интеллект (ИИ) в диагностике и мониторинге» (Москва, 2023).

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

Внедрение результатов работы в практику

Результаты диссертационной работы внедрены в клиническую практику офтальмологического отделения ФКУ ЦВКГ им. П.В. Мандрыка Минобороны России, офтальмологического отделения ОБУЗ «Ивановская областная клиническая больница», КГБУЗ «Красноярская краевая офтальмологическая клиническая больница им. проф. П.Г. Макарова», ОБУЗ «Офтальмологическая клиническая больница – офтальмологический центр» комитета здравоохранения Курской области.

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. Доказана эффективность ее применения для дифференциации стадий глаукомного процесса и как скринингового метода, оцениваемая с помощью статистического анализа параметров обследованных глаз, полученных с помощью комплекса диагностических исследований (визометрия, авторефрактометрия, биомикроскопия, офтальмоскопия, тонометрия (с дополнительной оценкой вязко-эластических свойств роговицы глаза), САП, ОКТ, КЛСО). Доказана возможность определения ранних глаукомных изменения по данным фотографии ДЗН и перипапиллярной сетчатки. Определен эпидемиологический профиль глаукомного больного в Российской Федерации с возрастными характеристиками начала и идентификации патологического процесса, разработана математическая модель течения заболевания.

Область диссертационного исследования включает оценку эффективности применения разработанной модели нейросети в диагностике глаукомы. Изначально проводился анализ фотографии ДЗН и перипапиллярной сетчатки с получением ответа о наличии или отсутствии глаукомного процесса. Последующий статистический анализ параметров обследованных глаз, для сравнения отобранных нейросетью дисков с выбранными экспертами, подтверждает эффективность применения технологии искусственного интеллекта в диагностике глаукомы, что 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)».

Публикации

По теме диссертации опубликовано 7 научных работ, из них 5 - в журналах, входящих в перечень рецензируемых журналов и изданий, рекомендованных ВАК

РФ для публикации диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

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.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Многосложность этиопатогенетических процессов и мультифакториальный характер развития и прогрессирования глаукомного процесса ставят сложную задачу перед практикующими специалистами и исследователями. Необходимость своевременного выявления факторов риска и корректной интерпретации результатов диагностических исследований, при наблюдаемом увеличении заболеваемости и распространенности глаукомы в Российской Федерации за последние 10 лет, определяют новые направления для решения данной проблемы [19,42,79,83,92,98,99]. Вместе с тем, Всемирной организацией здравоохранения не раз подчеркивается медико-социальная значимость глаукомы, так как ожидаемым исходом является необратимая потеря зрительных функций [19].

Оценить текущие отечественные эпидемиологические показатели по глаукоме в РФ является сложной задачей, так как предоставление официальных данных в настоящее время ограничено. Вместе с тем, проведение тщательного анализа течения заболевания и определение масштабности проблемы, имея опубликованные показатели, весьма затруднительно [65,66]. Клинические характеристики течения заболевания оцениваются и прогнозируются на основании эпидемиологических показателей. На основании полученных результатов определяется объем требуемого диагностического обследования и лечения, что важно для социально значимых заболеваний [90]. Такой подход особенно важен в отношении глаукомы ввиду ожидаемого изменения демографических показателей в РФ, но в настоящее время невозможен. В ближайшие годы прогнозируется рост численности и средней продолжительности жизни населения [42,66,70,89].

1.1 Эпидемиологические характеристики и этиопатогенез глаукомы

Приказ Министерства здравоохранения РФ № 124н от 13 марта 2019 г. «Об утверждении порядка проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения» регламентировал

возрастные характеристики измерения уровня внутриглазного давления (ВГД) [74]. Изменение в законодательстве стало важным шагом к пересмотру порядка проведения скрининга на глаукому у данной категории граждан. Ранее, такой порядок осмотра был установлен приказом Министерства здравоохранения СССР № 925 от 22 сентября 1976 г. [9,52,76]. Несмотря на установленный возрастной критерий в 40 лет [74], необходимо понимать, что клинической диагноз устанавливается значительно позже (за исключением групп риска), а значит такой подход может и не быть экономически оправданным [9,52].

Понимая ожидаемую инвалидизацию данной группы пациентов в связи с неминуемой потерей зрительной функций, в число которых входит трудоспособное население, своевременная постановка диагноза и начало терапии будут являться важнейшей задачей [7,9,42,52,66,70,89]. Также стоит учитывать ожидаемые изменения продолжительности жизни и численности населения [89], которые также повлияют на эпидемиологические показатели. ПОУГ в настоящее время остается лидирующей патологией среди глазных патологий взрослого населения в РФ [6,8,9,11,12,15,16,42,52,66,70,89]. В динамике также отмечается рост числа впервые выявленных случаев заболевания [70], поэтому особое внимание стоит уделить анализу потенциальных тенденций развития заболевания и поиску способов их решения.

Проведенные за последние годы исследования позволили изучить эпидемиологические характеристики глаукомы. Проводилась оценка заболеваемости, распространенности и причин инвалидности вследствие патологии органа зрения. Главной задачей данных работ было выявить отдельные факторы риска развития глаукомы. Полученные результаты, по мнению авторов, должны были стать главными ориентирами для практикующих специалистов при выявлении заболевания. В свою очередь, это должно было повлиять на тактику ведения и лечения пациентов с глаукомой. Однако, полученные результаты исследований не были в полной мере использованы в клинической практике. Такое положение подтолкнуло продолжить проведение научных работ и последующих

организационно-профилактических мероприятий в этом направлении [70,87]. Возможность проведения исследований в нескольких медицинских учреждениях, объединенных общей целью в рамках одного исследования, открыла новые горизонты для решения проблемы получения достоверной информации. Данный подход позволяет собрать большой объем количественных и качественных данных за короткий промежуток времени, что дает право отследить как хорошо известные, так и новые тенденции. Анализ полученных результатов впоследствии способствует внедрению современных технологий в клиническую практику [27,28]. В РФ описанный метод получил научно-практическое продолжение в отношении развития и прогрессирования глаукомы. Полученные возрастные данные пациентов при выявлении заболевания (от 62 до 66 лет, независимо от стадии) и средняя продолжительность жизни после установления диагноза глаукомы (от 12,5 до 13,1 года) стали основой для пересмотра стратегии лечения при начале терапии [55,85,102]. При этом прослеживается связь с параметрами стадийности заболевания. Стадия заболевания на момент идентификации патологического процесса напрямую влияет на стабилизацию течения глаукомы. Это, в свою очередь, определяет последовательность диагностических и лечебных мероприятий, применяемых на различных этапах. Длительность одной стадии находится в диапазоне от 3 до 7 лет на фоне лечения. Контроль за течением глаукомы, как врачом, так и пациентом, играет решающее значение в следующих временных интервалах, которые отличаются в зависимости от стадии процесса. Для начальной стадии заболевания он составляет 3,1-4,5 лет, для развитой — 2,9-4,3 лет, а при далеко зашедшей — от 1,8 до 3,5 лет. При этом во всех случаях наблюдается неизбежное прогрессирование глаукомного процесса [1,2,5,22, 54,55,71].

Задача своевременной диагностики начальной стадии глаукомы остается сложной, зачастую неразрешимой на протяжении многих десятилетий. Современные специализированные диагностические методы открывают новые возможности для решения данной проблемы. Повысить эффективность раннего

обнаружения заболевания возможно при одновременном анализе ряда клинических показателей. При этом точность разграничения между подозрением на глаукому и началом заболевания может быть существенно повышена. Такой комплексный анализ нескольких специальных параметров может увеличить точность прогнозирования развития болезни [8,53,68,111]. Однако, согласно отечественным данным, в большинстве случаев глаукома продолжает диагностироваться на продвинутых стадиях [6,27,30]. Понимание имеющегося сценария обнаружения и течения болезни может стать хорошим поводом для оценки требуемого объема медицинской помощи и его финансовой поддержки. В тоже время, знание возрастных характеристик для каждой стадии ПОУГ побуждает пересмотреть стратегию поиска заболевания. Учитывая, что глаукома начинает манифестировать на несколько лет раньше клинического подтверждения диагноза (в среднем, на три года), ведущим ориентиром для проведения скрининга является возрастной диапазон от 55 до 60 лет. Нельзя забывать и о группах риска. Это пациенты с определенными и хорошо известными факторами риска. Их обследование необходимо проводить в возрастном диапазоне от 40 до 55 лет [9]. Ряд проведенных многоцентровых исследований с оценкой возрастных характеристик и активная работа отечественных профильных обществ врачей-офтальмологов стали важным шагом и причиной изменения подхода к скринингу на глаукому. На основании этих данных в рамках приказа МЗ РФ «Об утверждении порядка проведения профилактического медицинского осмотра в диспансеризации определенных групп взрослого населения» обозначено обязательное измерение уровня ВГД с 40-летнего возраста [74,75].

Нельзя не отметить имеющиеся ограничения для проведения таких исследований в достаточном объеме. Многоцентровые исследования характеризуются рядом особенностей. Одной из главных является сложность осуществления единого протокола ввиду различной диагностической оснащенности центров. В таких случаях наиболее корректно рассматривать вышеуказанные исследования как частный случай метаанализа. Только

возможность интеграции динамического наблюдения с широким охватом населения могут предоставить реальные данные о распространенности и закономерностях распространения глаукомы, что в свою очередь открывает новые возможности и способы борьбы с этим заболеванием [67].

1.2 Морфофункциональные изменения при глаукоме

Получив обширные результаты научных исследований в области изучения глаукомных процессов, собранных за последние столетия, пришло понимание причинно-следственных связей возникающих структурных и функциональных изменений, наблюдаемых у пациентов с данной нозологией. По этой причине становится важным не только сам факт постановки диагноза путем верификации ранних глаукомных изменений, но понимание вклада каждого «маркера» в своевременную постановку диагноза. Однако, для практикующих специалистов важнейшим ориентиром в постановке диагноза остается триада признаков, выдвинутая А.Graefe [42,43,70]. Необходимость пересмотра существующего подхода безусловно оправдана, так как в ближайшее десятилетие ожидается рост показателя заболеваемости глаукомой, что напрямую связано с изменением значения средней продолжительности жизни [51]. Для этого следует оценить каждую из составляющих указанной триады: уровень ВГД, состояние ДЗН и поля зрения [70].

Как уже указывалось ранее, изменения, внесенные в приказ Министерства здравоохранения РФ № 124н [75], в свое время уже имели положительный отечественный исторический опыт в отношении увеличения обнаружения числа новых случаев глаукомы. По ряду причин, в 1988 году приказом Министерства Здравоохранения СССР №925 они были отменены [80]. Одной из них была медицинская составляющая, снижающая эффективность такого обследования. Следует отметить, что к ней относится: необходимость оценки толщины роговицы в оптической зоне и наличия рефракционные аномалий у отдельно взятого пациента при проведении тонометрии, которые влияют на правильную

интерпретацию полученного уровня ВГД. Также необходимо учитывать, что изменения офтальмотонуса при глаукоме низкого давления (ГНД) не будут выявлены вовсе. Организационные проблемы также способны повлиять на эффективность исполнения действующего приказа [75]. В настоящее время существуют ряд медицинских составляющих, которые могут привести к упущению клинических значимых изменений или их недооценке. Диагностические кабинеты в медицинских организациях имеют разный уровень оснащения. С учетом регламентированного времени приема и различной квалификацией специалистов, а также ряда других причин, оценка результатов осмотра отдельно взятого пациента в различных медицинских организациях может в корне отличаться. Вышеуказанные составляющие подтолкнули к необходимости определения индивидуального значения ВГД для каждого обследуемого лица. В клинической практике проводится перерасчет уровня офтальмотонуса в зависимости от параметров глаза [29,33].

Осмотр заднего отрезка глаза зачастую является важнейшим этапом обследования пациентов. Стереоскопическая оценка состояния ДЗН должна проводиться с учетом нескольких критериев, анализом секторальной толщины СНВС. Важным и патогенетически значимым моментом в постановке диагноза является определение наличия асимметрии вышеуказанных параметров между парными глазами. При этом нельзя не учитывать, что корректное описание текущего состояния и интерпретация результатов специализированных методов исследования в значительной степени зависят от квалификации и опыта врача-офтальмолога [56,57]. Это не исключает важность комплексного подхода. Такой позиции придерживается профессор R.N. Wenreb et al., указывая в своих работах ее важность для снижения риска потери зрительных функций. Это является важным моментом для оценки скорости прогрессирования заболевания по данным структурных и функциональных изменений, а также их связи с продолжительностью жизни [113,165,168,171]. Таким образом, исследователи могут пропускать начало заболевания при отсутствии характерных изменений по

данным периметрии и повышения уровня офтальмотонуса по данным тонометрии. В свою очередь это будет влиять на последующую возможность оценки динамических изменений, своевременную постановку диагноза и начало терапии. Все это важно учитывать, понимая ожидаемый и хорошо известный исход глаукомного процесса.

Оценка наличия патогномоничных периметрических изменений до определенного момента считалась эталонным исследованием для идентификации патологического состояния. Со временем пришло понимание, что функциональные изменения не являются первостепенными. Изменения поля зрения при подозрении на глаукому и начальных проявлениях заболевания обычно вовсе отсутствуют или же расцениваются как клинически незначимые. Проведение самого исследования может быть затруднено по ряду причин. Помимо обязательного обучения обследуемых лиц для корректного проведения периметрии, проводится контроль ее выполнения, а также учитывается сопутствующая коморбидная и глазная патология, которые могут влиять на конечный результат и его достоверность [35,56].

Триада Грефе, без сомнения, несет в себе важные признаки глаукомного процесса. Понимание этиопатогенетических процессов развития и прогрессирования заболевания ставит под сомнение ее актуальность на сегодняшний день. Конечно, при обследовании пациентов стоит принимать во внимание эти диагностические признаки, не забывая о степени значимости каждого и применяя дополнительные диагностические индикаторы. Больше внимание следует уделить оценке состояния головки зрительного нерва по данным офтальмоскопии. Статическая автоматическая периметрия (САП) и периметрия с технологией удвоения пространственной частоты (Frequency Doubling Technology (FDT) perimetry) могут эффективно использоваться для оценки функциональных изменений. FDT-периметрия может использоваться в качестве скринингового метода исследования. Исследование структурных характеристик головки зрительного нерва также следует проводить с помощью оптической когерентной

томографии (ОКТ) и гейдельбергской ретинальной томографии (Heidelberg Retinal Tomography, HRT) [50,84,108]. Указанные методы исследования могут не только определить признаки начальной стадии глаукомы, но и оценить динамику прогрессирования процесса. Для повышения достоверности полученных результатов требуется проведение серии таких исследований в динамике.

Учитывая разнообразие проявлений одного признака в популяции, важно проводить анализ полученных протоколов сканирования заднего отрезка глаза исходя из возможной его вариабельности. Именно это подталкивает к продолжению поиска такого метода исследования, который будет учитывать вышеуказанные особенности и исключать субъективные факторы. Возможно, он будет оценивать только морфометрические составляющие или проводить комбинированный анализ. При этом нельзя не учитывать, что обнаружение заболевания также складывается из выделения факторов риска (групповых факторов, обследования отдельных групп и тотальной диспансеризации) [70,108].

1.3 Методы диагностики глаукомы: прошлое и настоящее

1.3.1. Роль скрининговых и дополнительных методов в диагностике глаукомных изменений

Исходя из опубликованных данных официальной отчетности, глаукома остается невыявленной в половине случаев среди населения развитых стран. Опираясь на эти показатели, можно судить о том, что таковые значения в регионах с низкими макроэкономическими показателями еще выше [146]. Все это послужило неким толчком для пересмотра действующего порядка обследования пациентов на глаукому, регламентировав обязательное проведение тонометрии с 40 лет [75]. Данная поправка должна способствовать повышению выявляемости глаукомы среди населения. В литературе описано достаточно данных о несоответствии выраженности изменений между различными тестами, как в рамках одной диагностической линии, так и разных (функциональных и структурных) [120,133].

Из этого следует, что только сопоставление протоколов нескольких исследований будет наиболее клинически значимо. В этом случае встает вопрос об экономической составляющей такого подхода.

Проведение бесконтактной тонометрии имеет ряд преимуществ (быстрота проведения исследования, невысокая стоимость), за счет которых может использоваться в качестве скрининга на глаукому. Однако, оценивая полученные значения, необходимо помнить о низкой чувствительности данного метода. Она составляет всего 22,1%, в связи с чем число пропусков заболевания может быть значительным [24].

Проведение компьютерной периметрии обладает невысокой информативностью при однократном проведении для диагностики начальных изменений при глаукоме. Что касается САП, то в таком случае требуется отследить динамику при последовательном анализе шести протоколов исследований за два года [108]. Выполнение данной рекомендации возможно, однако потребует достаточных временных затрат. Техническое оснащение медицинских учреждений, готовность обследуемого выполнить неоднократно указанное обследование, а также комплаентность самого пациента могут вносить свой весомый вклад. Немаловажным является правильная интерпретация диагностических протоколов и наличие обученного специалиста [34,35]. В связи с этим, реализовать такую модель скрининга на глаукому в практическом здравоохранении маловероятно [110].

Изменение состояния ДЗН и СНВС, зачастую, является главным ориентиром при постановке диагноза ПОУГ. Как указывалось ранее, развитие патологического процесса может наблюдаться и при относительно нормальных значениях офтальмотонуса. Существует несколько методик оценки морфометрических характеристик ДЗН. Одной из ведущих и самых простых является офтальмоскопия, однако требует наличие определенного опыта у врача. Упростить процесс анализа может оценка фотографии заднего отрезка глаза (чувствительность 65-77% при

специфичности – 59-98%). Визуализации ДЗН с помощью компьютерных аппаратов (ОКТ, КЛСО) даст более детальный анализ структурных изменений. Проведение и оценка результатов КЛСО имеет ряд особенностей, связанных не только с анализом протоколов, требующее привлечение квалифицированного специалиста. Показатели чувствительности (46%) и специфичности (91%) методики указывают на возможность постановки диагноза ПОУГ преимущественно у лиц без признаков глаукомного процесса и низкой выявляемости у тех, у кого он присутствует [24].

Согласно большинству профильных исследований, спектральные модели ОКТ дают возможность идентифицировать ранние изменения при глаукомном процессе среди групп с высоким показателем уровня риска за счет большой чувствительности метода. В связи с этим, данное диагностическое исследование в настоящее время является наиболее значимым при анализе изменений ДЗН и макулы как для постановки диагноза, так и при динамическом наблюдении. Однако, разрешающие способности и возможности приборов могут отличаться между собой. Это связано с их программным обеспечением: например, не все аппараты настроены на построение графика изменения толщины СНВС на основании повторных исследований. Наличие рефракционных аномалий, сопутствующая глазная патология со снижением прозрачности оптических сред, нарушение фиксации взора могут ограничивать широкое использование данного метода для верификаций изменений заднего отрезка глаза. Указанные выше характеристики подчеркивают преимущество ОКТ перед КЛСО как для рутинной диагностики, так и потенциального использования в качестве скрининга. Методика позволяет идентифицировать структурные изменения еще до появления функциональных, а именно периметрических изменений. Такие диагностические возможности ОКТ дают ей преимущество над другими в отношении как раннего выявления заболевания, так и контроля состояния через заданные промежутки времени [24,59].

Программные составляющие ОКТ с каждым годом модернизируются. Помимо оценки состояния СНВС, широко используется анализ слоя ганглиозных клеток сетчатки (ГКС) макулярной области. В последние годы диагностическую значимость получило определение расстояния между 2 противоположными краями мембраны Бруха (МБ) (Bruch's membrane opening, BMO) и самого короткого расстояния от края мембраны до ближайшей точки внутренней пограничной мембраны. Последнее принято обозначать термином «минимальная ширина» (minimum rim width, MRW). Оценка указанных параметров проводится в различных комбинациях в зависимости от программного обеспечения прибора. При этом наблюдается необходимость поиска новых предикторов заболевания [20, 104,151].

Патогенетически, глаукомные изменения последовательно поражают ганглиозные клетки сетчатки, их дендриты (соответствует внутреннему плексиформному слою, inner plexiform layers, IPL) и в последнюю очередь затрагивает СНВС макулярной зоны (СНВС МЗ). С учетом указанных механизмов, при обследовании на ПОУГ следует оценивать изменение комплекса ганглиозных клеток (КГК), являющимся более информативным показателем. Этот собирательный показатель включает в себя три составляющие: СНВС МЗ, слой ГКС (ganglion cell layer, GCL) и IPL [86].

За последние годы появилось немало исследований, подчеркивающих важность сосудистого компонента в развитии и прогрессировании глаукомного процесса. Пришло понимание важности анализа не только структурных и функциональных изменений, но и изменения перфузионных механизмов. Для обследования на наличие глаукомных изменений, а также мониторинга заболевания, начала применяться ОКТ-ангиографии (ОКТ-А). С помощью данного диагностического метода подтвердилось нарушение микроциркуляции ДЗН при развитии и прогрессировании глаукомного процесса [106,116,123,163]. Снижение показателя плотности поверхностных сосудов в перипапиллярной области позволяет идентифицировать наличие глаукомы. Эти изменения соотносятся с истончением

CHBC в этой области. Данный показатель может использоваться и для оценки прогрессирования патологического процесса. В свою очередь, изменение плотности сосудов макулы сильно коррелирует с изменением (отклонение от нормы) показателя световой чувствительности сетчатки по данным периметрии. При этом, изменение параметров слоя ГКС может вовсе не наблюдаться и иметь большую диагностическую ценность у пациентов с развитой стадией глаукомы [156,170]. С другой стороны, имеются и противоречащие данному утверждению работы [149,150]. На это могут влиять программные составляющие используемых в исследовании приборов. Таким образом, в настоящее время оценку перфузии ДЗН и сетчатки стоит рассматривать лишь как дополнительный метод при обследовании и наблюдении пациентов с ПОУГ.

Резюмируя все вышесказанное, только динамическая и комплексная оценка нескольких параметров позволит с наибольшей вероятностью подтвердить или опровергнуть наличие глаукомных изменений. На сегодняшний день отсутствует отдельно взятый диагностический метод, способный «самостоятельно справиться» с этой задачей. Проведение всех необходимых исследований является экономически невыгодным, поэтому не может претендовать на роль скрининговой модели диагностики глаукомы. По итогу, остается актуальной задача поиска и внедрения в клиническую практику метода обследования, обладающего высокими показателями информативности при минимальной финансовой составляющей и быстрой обработке данных.

1.3.2 Исторические и современные аспекты диспансерного наблюдения пациентов с глаукомой

Появление амбулаториев в СССР в начале XX века заложило основы проведения профилактических мероприятий. В них также оказывалась медицинская помощь нуждающимся в ней пациентам. Такой подход был заложен в 1927 году Наркомздравом СССР. С этого момента начинается организация государственной системы организации медицинской помощи и всеобщая

диспансеризация населения [39]. Первые массовые профилактические осмотры для ранней диагностики глаукомы прошли в 1957 году [87]. Для этого был принят ряд мер, как организационных, так и законодательных.

Специальные лечебно-профилактические учреждения по наблюдению за пациентами с глаукомой были открыты в целом ряде городов СССР. Инструктивно-методического указания по диспансерному обслуживанию больных глаукомой появились лишь спустя 19 лет. Они регламентировали порядок работы таких диспансеров [48]. Понимание необходимости всеобщей диспансеризации больных глаукомой в медицинских учреждениях возникло позже. Законодательная база была заложена в 1952 году и также включала мероприятия по раннему выявлению глаукомы среди населения [48,60]. Специальный приказ, регламентирующий организационные меры, вышел в 1964 году [87].

Проведенные профилактические осмотры дали возможность детально изучить возрастные и половые особенности, а также влияние профессиональных вредностей и стажа работы на развитие заболевания, определить сроки начала заболевания и др. Основные результаты этой масштабной работы (охват составил более 19 тысяч населения 65 городов РСФСР) опубликованы в монографии Е.И. Удинцова в 1966 году [87].

Приказ МЗ СССР № 925 от 22.09.1976 г. «Об усилении мероприятий по раннему выявлению и активному наблюдению больных глаукомой» установил объем обследования и активное выявление заболевания путем массовых профосмотров лиц старше 40 лет раз в три года. В данном приказе также утвержден новый порядок работы офтальмологических кабинетов, что привело к увеличению числа обследований на глаукому в 3 раза. Ежегодно профилактический осмотр проходили 15-20 млн человек. Измерение внутриглазного давления проводилось в специальных доврачебных кабинетах. Принятые меры показали свою эффективность: при анализе с 3-мя предыдущими годами выявляемость глаукомы увеличилась на 70% [36,44]. В последующем, проведение профилактических

осмотров регламентировалось Приказом №1000 от 23.09.1981 г. и Приложением №9 к Приказу №770 от 30.05.1981 г. «Инструкция по диспансеризации больных, практически здоровых лиц с факторами риска в амбулаторно-поликлинических условиях» (раздел «Офтальмология»). Со временем он утратил силу ввиду социально-экономических и организационных изменений системы здравоохранения [80].

Полученный опыт эффективности мер массового осмотра населения с реорганизацией системы выявления и мониторинга пациентов с глаукомой на государственном уровне стала пусковым фактором для «возрождения» такого подхода. Во многом этому способствовала активная совместная работа Российского глаукомного общества, Ассоциации врачей-офтальмологов и Общества офтальмологов России. На основании проведенных многоцентровых исследований, анализа эпидемиологических показателей в стране [1,3,4,6,7,9,10, 11,12,18,23,27,32,42,47,49,70,71,107,122] и их профессиональному взаимодействию в приказе Министерства здравоохранения РФ от 13 марта 2019 г. № 124н был регламентирован новый порядок проведения скрининга на глаукому, обязующий ежегодно измерять уровень ВГД у лиц старше 40 лет [74,75].

Учитывая небольшой период времени, прошедший с момента внесения поправки в законодательство по проведению профилактических осмотров, в настоящее время нельзя в полной мере оценить реальную картину эпидемиологических показателей и характеристики течения глаукомы. За последнее столетие изменилось не только понимание этиопатогенетических процессов, лежащих в основе развития заболевания, но и течение самого заболевания. Эти изменения связаны с расширением фармакологического рынка лекарственных препаратов, расширением хирургических возможностей лечения глаукомы, изменившихся социально-экономических условий, а также рядом иных причин. Проведение масштабных систематических осмотров с оценкой факторов риска развития и прогрессирования глаукомы, меняющихся показателей распространенности и заболеваемости может показать имеющуюся картину

течения глаукомы в РФ и открыть новые пути и средства по борьбе с ней [82]. Для этого требуется не только своевременная диагностика наличия патологического процесса, но и новый порядок работы офтальмологических кабинетов с привлечением высококвалифицированных специалистов. Реализация данной задачи на сегодняшний день также может иметь свои сложности. Возможно, альтернативным подходом стало бы изменение диагностического подхода с применением новых методов и стандартов обследования.

1.4 Нейросети в диагностике глаукомы

Современная глаукоматология характеризуется несколькими особенностями. Имея широкие диагностические и лечебные возможности, развитие хирургического направления, продолжается поиск универсального маркера идентификации заболевания. В частности, для ПОУГ актуальным остается вопрос разграничения состояния между нормой и патологией за счет определения даже незначительных изменений, определяющих развития и прогрессирование патологического состояния. [14,17,26,73]. При этом, не смотря активное и динамичное развитие диагностических возможностей, для практикующих специалистов данный вопрос остается нерешенным [72,111].

За последние 30 лет становление и усовершенствование новых технологий всё больше направилось в сторону внедрения компьютерных технологий. Появились КЛСО (HRT) и параллельно развивавшаяся сканирующая лазерная поляриметрия [56]. Со временем началось широкое применение ОКТ, с ежегодным расширением своих диагностических возможностей и увеличением скорости сканирования [37].

Развитие неинвазивных методов диагностики, по праву, стало лидирующим направлением. Возможность исследования заднего отрезка глаза с получением нескольких протоколов, характеризующих состояние ДЗН и сетчатки весьма информативно и удобно, так как занимает мало времени. Однако, при проведении анализа результатов обследования необходимо понимать, что аппарат проводит оценку, опираясь на заложенную производителем базу данных, а диагностические

возможности различных устройств могут отличаться между собой. Из-за этого протоколы исследования, полученные из разных медицинских учреждений, могут отличаться друг от друга, как и их интерпретация. Оценивая только структурные изменения, нельзя в полной мере быть уверенным в точности постановки диагноза. Для подтверждения наличия глаукомных изменений все же требуется комплексный анализ нескольких параметров. Зачастую, важна и их динамическая оценка с соотносением наличия/отсутствия возможных факторов риска. Для такого подхода все же требуется больше затрат: временных и экономических.

1.4.1 Предпосылки внедрения технологий искусственного интеллекта

Одновременно с развитием имеющихся диагностических направлений появилось новое, а именно технологии искусственного интеллекта (ИИ). ИИ представляет собой обширную область, комплекс программных алгоритмов и технологических решений, которые позволяют имитировать когнитивные функции человеческого мозга в изменчивой вычислительной среде и получать результат при выполнении конкретной задачи, схожий с результатом мыслительной деятельности человека. Это понятие возникло при изучении протекающих в головном мозге процессов и попытке их смоделировать [131]. ИИ представляет собой «широкое семейство», которое включает машинное обучение и глубокое обучение. Он может проводить обработку большого объема информации, структурируя ее в зависимости от заданной цели, например, научные статьи, массивы медицинских данных. Далее, с помощью методов машинного обучения, проводится обработка полученного материала с последующим ее анализом [118,162]. Нейронная сеть является одним из составляющих ИИ, но никак не синонимом, и представляет собой математическую функцию, построенную по принципу организации человеческих нейронов и направленную на решение конкретной задачи. При этом ее необходимо обучать по заданным параметрам. Нейронные сети достаточно адаптивны, с чем могут быть связаны ошибочные результаты при их применении, поэтому важно контролировать процесс обучения, вводя точные данные. При этом

они способны экспериментально приобретать новые знания, самостоятельно устанавливать взаимосвязь между входными и выходными данными, а также обобщать их (Рисунок 1). Хорошо обученная нейронная сеть также может идентифицировать информацию, которая не была использована в процессе обучения.



Рисунок 1 – Процедура обучения. Слева – традиционная организация, справа – организация на основе ИИ-модели.

1.4.2 Современные модели принятия решений на базе нейросетей

Прототипы ИИ обучаются на большом массиве данных, используя информацию о различиях между фактическим и желаемым результатом. Модели принятия решения применяются в качестве инструмента или процесса для достижения заданной цели, при этом помогают объяснить факторы, влияющие на нее.

За счет использования направлений ИИ, в настоящее время уже имеется опыт применения автоматического анализа глазных патологий [45,109,162], в частности, анализ изображения глазного дна на предмет глаукомных изменений [93,136] и ОКТ-сканов [96,97].

В ряде работ, проведенных на кафедре офтальмологии им. ак. А.П. Нестерова, показана роль комплексного анализа различных показателей характеристик глаза (более 20) в ранней диагностике глаукомы [61,62,81]. Помимо разработки

алгоритмов оценки полученных данных для массовых и профилактических осмотров, разработаны диагностические правила, содержащие весовые коэффициенты и пороговые значения, позволяющие определить группы риска с вероятностью правильной диагностики наличия глаукомных изменений в среднем на 84-85% [62,81]. При этом впервые была изучена информативность оценки ДЗН в группе здоровых лиц и при начальной стадии глаукомы, при которой наиболее значимыми оказались характеристики экскавации и нейроретинального пояса при оценке профиля зрительного нерва методом стереофотографии [61,62]. Построение математической модели течения глаукомного процесса помогло бы иначе взглянуть на этиопатогенез развития и прогрессирования заболевания с точной идентификацией начальных изменений при запуске патологического состояния [95].

На сегодняшний день выделяют три типа ИИ: узкий (слабый), общий (сильный) и «суперинтеллект». Первый запрограммирован на выполнение одной задачи. В повседневной жизни он широко используется: спам-фильтры электронной почты, поисковые системы и социальные сети. При это выполняет поставленные задачи гораздо быстрее, чем человек. Второй тип, сильный, должен был быть сопоставим с человеческим интеллектом. Он направлен на решение интеллектуальных задач. Искусственный «суперинтеллект» должен превзойти когнитивные способности любого человека практически во всех областях. Его разработка и использование ожидаются в будущем.

Особый вид нейронных сетей, сверточные нейронные сети ИИ, могут распознавать графические данные, используя особую архитектуру. Они включают в себя различные слои: сверточные слои, слои пуллинга (объединения), полностью связанные слои и нелинейные слои. Сверточные слои играют ключевую роль в сети, а их задачей является изучение характеристик входного изображения. Они воспринимают изображение в виде сетки с набором близко расположенных друг другу пикселей, которые содержат данные, например, о яркости и цвете. Сверточные нейронные сети широко применяются в финансовой сфере, поисковых

системах, для распознавания лиц и других направлениях, так как быстро обучаются [143,155].

1.4.2.1 Нейросети в глаукоматологии

При становлении машинного анализа большинство проводимых исследований основывалось на проведении оценки одно интересующего признака. Конечно, развитие технологий на тот момент во многом уступало современному. К примеру, при попытке проведения анализа цвета ДЗН у пациентов с глаукомой не проводилась оценка иных важнейших параметров. Как уже указывалось ранее, для практикующих специалистов такой подход не является верным ввиду необходимости оценки сочетания клинических признаков заболевания, которые могут отличаться своим разнообразием в популяции [144].

На следующем этапе нейронные сети обучили проводить анализ результатов стандартной автоматизированной периметрии данных 100 пациентов с установленным диагнозом глаукомы. В группу сравнения вошли данные 116 здоровых лиц. Разработанная искусственная нейронная сеть продемонстрировала возможность использования ее как самостоятельного диагностического метода с высокими показателями чувствительности (93%) и специфичности (94%) [101]. В данном исследовании проводился анализ одного параметра, хотя и анализировались различные специфические периметрические дефекты.

Спустя время, для повышения эффективности диагностического поиска, начал проводиться анализ нескольких параметров. В исследование 2009 года вошли не только показатели состояния ДЗН по данным ОКТ и офтальмоскопии, но также гендерные и возрастные характеристики [141]. Особый интерес работа представляла тем, что ИИ проводил анализ не только структурных изменений, но и других показателей. В 2010 году проводилась сравнительная оценка работы ИИ и векторных машин, анализирующие ОКТ-сканы заднего отрезка глаза [100]. Достоверных отличий между двумя этими подходами не было выявлено. Получив

такие результаты, авторы подчеркнули большую важность правильного обучения нейросети, что оказалось важнее выбора метода автоматической обработки данных. В работе 2012 было проведено обучение ИИ по данным КЛСО. Суть работы состояла в оценке формы ДЗН. По итогу исследования, чувствительность и специфичность составили более 80% [119]. Не исключено, что в данных работах и для обучения, и для анализа были отобраны так называемые «эталонные» глаза. У вошедших в исследование пациентов диагноз глаукома уже был установлен ранее. Также были отобраны здоровые лица. Отсюда и были получены высокие показатели чувствительности и специфичности. Ввиду этого, вполне вероятно, что указанные модели ИИ не нашли бы своего широкого применения в реальной клинической практике из-за существующего полиморфизма признаков в популяции.

В 2013 году по результатам исследования группы авторов, проводивших анализ данных пациентов с глаукомой и здоровых лиц, установлено, что для обучения ИИ наиболее значимым является комбинация данных ОКТ и САП [157].

Два года спустя была опубликована работа, которая была направлена на поиск метода для дифференциальной диагностики глаукомы и офтальмогипертензии. При этом, в данной работе не проводилась периметрия [140]. В данное исследование вошли данные более 8500 обследованных. Исследователи оценивали ряд параметров (более 60), как офтальмологических, так и системных, по совокупности которых были разработаны несколько моделей ИИ для прогнозирования риска. Модель ИИ, проводившая анализ наибольшего количества факторов, показала лучший результат. Несмотря на то, что оценка периметрических изменений является важной частью обследования на глаукому, при проведении масштабных исследований ее проведение не оправдано. Как известно функциональные изменения при начальных глаукомных изменениях могут и вовсе отсутствовать, а их показатели наиболее информативны в динамике [108]. Поэтому использование ИИ как скринингового метода в этом случае наиболее оправдано.

В исследовании 2017 года К. Omodaka et al. разработали алгоритм классификации ДЗН у пациентов с ПОУГ на основе количественных параметров [142]. В исследование вошли данные 163 глаз 105 пациентов с ПОУГ. В обучающее подмножество вошли 114 глаз, в тестовое – 49. Тремя специалистами был проведен отбор и разделение обследованных глаз на 4 категории по состоянию ДЗН. Для обучения НС использовался 91 параметр (количественные данные), включая 7 характеристик пациента, 48 ОКТ-характеристик, топографию ДЗН и толщину перипапиллярного СНВС, 36 показателей кровотока, а также другие. Точность работы НС составила 87,8%. Среди важнейших характеристик, учитываемыми сетью при проведении классификации, были площадь ДЗН, возраст, толщина перепапиллярного СНВС в верхневисочном секторе. Предложенная система машинного обучения показала себя в качестве хорошего инструмента для классификации ДЗН у пациентов с ПОУГ. Такая модель НС может быть полезной при разработке тактики лечения пациентов.

Расширение диагностических возможностей ОКТ дало возможность провести анализ значимости этих параметров для диагностики глаукомы с помощью ИИ. В 2017 и 2019 годах этому были посвящены сразу несколько работ [135,161]. Рассмотрим одну из них.

В одном из исследований за основу оценки был взят параметр ВМО. Для этого НС обучили идентифицировать MRW, а именно определить точное его положение [135]. Данный метод был проверен на добровольцах с последующей ручной маркировкой данного показателя экспертами. Предложенная модель НС эффективно определяла заданные показатели. При этом количество ошибок, при сравнении с рутинной маркировкой MRW, было значительно меньше.

Параметр ВМО, безусловно, является важным показателем оценки состояния нейроретинального пояса. Благодаря нему можно с наибольшей точностью судить о состоянии ДЗН, так как офтальмоскопические характеристики носят, по большей части, субъективный характер и бывают сложны в описании (например, при

миопии высокой степени). Измерение ВМО, MRW, ВМО-MRW может проводиться ручным или автоматическим способом в зависимости от программного обеспечения прибора [20,104,151]. Учитывая возможные погрешности при проведении самостоятельной маркировки границ МБ и последующего некорректного обучением НС, вероятно возникновение ложноположительных и/или ложноотрицательных случаев на этапе тестирования ее работы. Ввиду указанных особенностей, широкое применение таких моделей НС с оценкой только заданных параметров ВМО не было бы удачным решением для клинической практики.

В 2018 году в Китае реализовано масштабное многоцентровое исследование под руководством группы авторов. Разработанная сверточная НС на основании протоколов САП должна была разграничить два состояния: норма и глаукома [125]. Все пациенты прошли тестирование для определения светочувствительности в центральной зоне (программы 30–2 и 24–2) с заданными критериями надежности потери фиксации. В исследование были включены данные периметрии 1352 обследованных. Полученный объем разделен на 2 подмножества: для обучения (3712 протоколов) и проверки (300 протоколов). В группе контроля точность сети ИИ достигла 87,6%. Она оказалась выше полученных результатов анализа протоколов, проведенного специалистами. Авторы работы также отметили, что разработанный ими алгоритм работы на основании сверточных НС [125] достиг более высокой точности, чем в схожих ранее проведенных исследованиях с анализом периметрических глаукомных изменений [103,160].

Пример использованной в исследовании сверточной НС [125] представлен на Рисунке 2. Числовые значения сверху обозначают формат изображения, вырезанного из исходного печатного периметрического отчета и используемого в процессе обучения НС (в пикселях); pool 1–5 указывает на последовательность изображений, представленных для обучения НС (сверточные слои); fc6/7/prob относится к окончательной последовательности изображений (результат) [160].

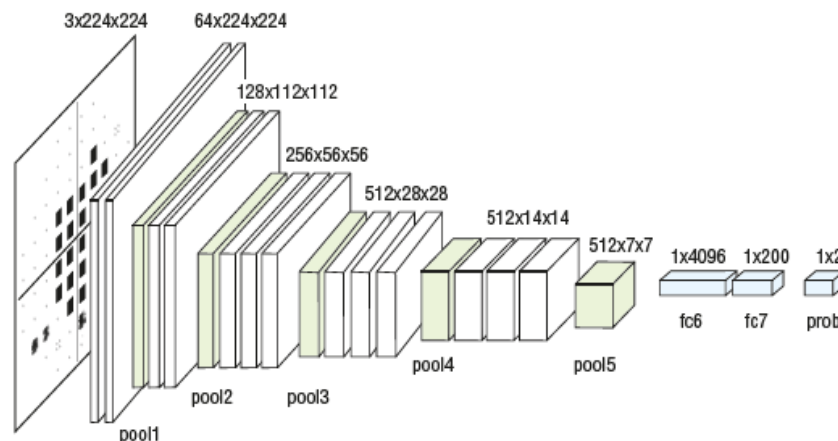


Рисунок 2 – Послойная динамика обучения нейронной сети на примере периметрических показателей больных глаукомой.

Проведение многоцентровых работ является весьма непростой задачей. Организация одинаковых условий, в которых будет проходить установленный протоколом исследования перечень обследования, не всегда реализуем на практике в полной мере. Например, это касается и освещения помещения, в котором будет проходить САП, и технической оснащенности диагностических кабинетов, а также корректной работы с программным обеспечением приглашенных специалистов.

Оценка состояния полей зрения является важным методом диагностики ПОУГ. Она имеет ряд особенностей, которые следует учитывать при проведении и оценке периметрических исследований. Во-первых, потеря ГКС при инициации глаукомных изменений происходит гораздо раньше снижения показателей светочувствительности, оцениваемых при проведении САП в программах 24-2 и 30-2. Таким образом, изменение состояния ДЗН И СНВС может быть своеобразным предиктором последующего изменения поля зрения. Во-вторых, роль исследователя, проводящего обучение пациентов перед проведением диагностического теста, а также последующий контроль за его выполнением, не менее важны. Только при правильном инструктаже обследуемых могут быть получены достоверные результаты [108,24]. Указанные выше особенности периметрического обследования могут влиять на правильность обучения НС и,

следовательно, появление последующих диагностических ошибок при выявлении начальных глаукомных изменений.

В 2020 году J. Martins et al. предложили иной подход для анализа изображений глазного дна: программу компьютерной диагностики фотографий сетчатки, способную работать в автономном режиме [130]. Для ее создания использовали сверточные НС, которые выполняли задачи сегментации и классификации. Замысел внедрения программы заключался в возможности массового проведения обследования на глаукому, который выдавал бы высокодостоверный результат, а также анализировал несколько параметров и проводил сегментацию соответствующих структур, что важно для правильной постановки диагноза. Для оценки работы данной НС, ее интегрировали в мобильное приложение. Такой подход должен был смоделировать возможные временные и пространственные сложности. Время обработки изображения на смартфоне составило 2 секунды, а точность классификации (AUC) 0,93. Авторы пришли к выводу, что использование такой системы позволит быстро и эффективно проводить масштабное обследование, способствуя более ранней диагностике заболевания, обеспечивает лучшие или сопоставимые результаты с современными методами в задачах классификации и сегментации.

В 2019 году использован новый подход для обучения модели ИИ. F.A. Medeiros et al. предложили использовать параметры ДЗН и СНВС, полученные по результатам сканирования спектрального ОКТ. Использованная сверточная НС глубокого обучения опиралась на полученные количественной характеристики. На основании этого оценивалась выраженность структурных изменений на фоне течения глаукомного процесса [132]. Также проводился прогноз изменения средней толщины СНВС. В исследование включено более 2000 глаз из разных субъектов (более 32 тысяч пар фотографий). Существовала значительная взаимосвязь между прогнозируемыми и имеющимися показателями толщины СНВС. Исследователи сделали вывод, что данный метод анализа изображений

глазного дна может быть применен для оценки состояния ДЗН на предмет глаукомных изменений.

Увеличение количество заданных параметров для оценки НС, безусловно, должно повышать диагностическую точность. Так, в одном из исследований 2018 года для обучения ИИ использовались различных факторы. Офтальмологические оценивались по изображению глазного дна. НС состояла из восемнадцати сверточных слоев. В исследование вошли данные здоровых лиц, а также пациентов с установленными начальной и развитой стадиями ПОУГ. Чувствительность и специфичность метода на тот момент достигла более 95% [148].

S. Phan et al. (2019) оценили возможность глубокой сверточной нейросети распознавать глаукомные изменения по цветным изображениям глазного дна [145]. В исследование вошли данные 3312 фотографий, из которых 369 имели установленный диагноз ПОУГ, 256 – подозрение на глаукому, 2687 – без глаукомных изменений. Ранжирование изображение проводилось экспертами-глаукоматологами. Кроме того, в исследовании проводился анализ влияния размера и качества изображения (дополнительно включено 465 снимков низкого качества) на эффективность работы НС. В работе дополнительно изучалась тепловая карта изображений для идентификация наиболее важной для сети области для диагностики глаукомы. По результатам анализа НС показала высокие диагностические характеристики (площадь под кривой составила 0,9 и более). При этом размер изображения не влиял на показатель эффективности ее работы, в то время как качество изображения вносило весомый вклад в дискриминационную способность. Анализ тепловой карты показал, что область ДЗН является наиболее важной областью для диагностики глаукомы.

В указанных выше работах НС обучались на основании маркировки, проведенной приглашенными экспертами вручную. Они выделяли области, которые на их взгляд носили признаки развития и/или прогрессирования патологического процесса. Учитывая возможности технологий ИИ, в

последующих работах задача идентификации, анализа и выделения таких зон уже стояла за самой программой.

В своей работе 2020 года R. Hemelings et al. проанализировали возможности технологии глубокого обучения идентифицировать глаукомные изменения на основании изображений заднего отрезка глаза, а также влияние стратегии активного обучения, минимизирующей затраты на маркировку, на эффективность определения патологических изменений [128]. В исследовании вошли данные 8433 ретроспективно собранные цветные фотографии глазного дна, центральным объектом которых была головка зрительного нерва. Метки, устанавливаемые программой самостоятельно, сравнивались с клинической оценкой экспертов. Обученная модель достигла чувствительности 98,0% (ДИ 95,5%-99,4%) и специфичности соответственно 91% (ДИ 84,0–96,0%) при отборе изображений с глаукомными изменениями и без таковых (здоровые лица). Использование предложенной технологии глубокого обучения с использованием активного обучения может оптимизировать производительность, минимизируя затраты на маркировку. При этом, эксперты могут использовать тепловые карты, построенные программой для оценки изменения толщины СНВС.

Y. George et al. (2020) для обучения нейросети использовали сканы ОКТ в режиме 3D (Cirrus SD-OCT, Carl Zeiss-Meditec Inc., Германия), то есть объемное изображение, центрированные на ДЗН [112]. В исследование пошли данные 555 добровольцев, из них 109 здоровых лиц и 446 с ПОУГ. Всем обследуемым была проведена компьютерная периметрия (протокол SITA Standard 24–2, Humphrey 750i, Carl Zeiss-Meditec Inc., Германия), результаты которой соотносили с изменениями ДЗН. Кроме того, также проведена оценка вклада различных слоев сетчатки, связанных с глаукомными изменениями, и фиксации внимания. Наибольшее влияние на решение НС оказали следующие слои: пигментный эпителий сетчатки, наружный фоторецепторный слой, внутренний фоторецепторный слой, СНВС, комплекс ГКС+внутренний плексиформный слой.

Модель обнаружения глаукомы достигла площади под кривой (AUC) 93,8%, по сравнению с 86,8% для базовой модели без компонента, ориентированного на внимание. По итогу, исследование по диагностике глаукомы и оценке поля зрения подтвердили эффективность и надежность предложенного подхода с использованием технологии глубокого обучения, которая способна обучаться по трехмерным изображениям высокого разрешения.

L. Li et al. (2021) разработали нейронную сеть, способную корректировать данные показатели толщины СНВС для диагностики глаукомы при миопии [126]. Авторы учли изменения ДЗН и сетчатке при изменении осевой длины глаза и связанную с ней сложность точной диагностики заболевания. Разработанная НС корректировала показатели толщины СНВС, исходя из следующих данных: возраст, пол и биометрические данные пациента. Эффективность такого подхода оценивалась в независимой группе из 254 пациентов с глаукомой и 254 участников без нее. Применение алгоритма компенсации показателя толщины СНВС для выявления глаукомы увеличило показатели площади под кривой (AUC) с 0,70 до 0,84, с 0,75 до 0,89, с 0,77 до 0,89 и с 0,78 до 0,87 в разных подгруппах, ранжированных в зависимости от осевой длины глаза, подтвердив улучшение диагностической точности такого подхода.

Указанные исследования основывались на выделении группы параметров или ведущего признака, анализируемых ИИ. При этом, сама НС выделяла область ДЗН как наиболее значимую для идентификации глаукомных изменений [145]. Со временем пришло понимание, что оценка фотографии глазного дна является наиболее простым и доступным вариантом для проведения скринингового теста, так как не все клинические центры оснащены требуемым объемом инструментальных методов исследования, что может затруднить внедрение технологий с многофакторным анализом данных в практическую медицину. При использовании простого и широкодоступного теста, алгоритмы ИИ, применяемые к фотографиям глазного дна в целях скрининга, могут дать хорошие результаты.

Они должны быть нацелены, в первую очередь, на анализ состояния ДЗН. Для точного диагностирования наличия глаукомных изменений требуются тесты с высокой чувствительностью и специфичностью. Имея такую модель ИИ возможно проведение обследования с охватом большого количества людей за небольшой промежуток времени [138]. Учитывая относительно низкую стоимость и простоту проведения такого исследования, перспективность ее использования не вызывает сомнений. В настоящее время имеются несколько моделей ИИ, оценивающие состояние заднего отрезка глаза на основании полученной фотографии. Они направлены на выявление изменений сетчатки при сахарном диабете и возрастной макулярной дегенерации. Обучение проводилось по данным ОКТ-исследования и изображениям сетчатки глаза. При этом сама модель ИИ проводила анализ на основании фотографии заднего отрезка глаза. В ее задачу входила не только идентификация патологического состояния, но и определение его стадии. Примером такой модели может служить предложенный инструмент подразделения «DeepMind Health» компании Google, которое стало использовать машинное обучение для распознавания сразу нескольких патологий глазного дна [164]. Такой подход весьма оправдан, хотя и сложен в отношении обучения ИИ. Попытки создания такой модели для обследования на предмет глаукомных изменений также имели место. Сложность, с которой столкнулись исследователи, была связана с программными алгоритмами: для точного анализа и подтверждения наличия патологического процесса требовалось проведение серии обследований для каждого пациента. Только в этом случае можно было получить окончательный диагноз.

Следующим этапом стало использование модели глубокого обучения для проведения обследования на наличие глаукомных изменений. Для ее обучения также было отобрано обучающее подмножество. На этапе тестирования были получены высокие показатели эффективности работы данной модели. В последующем у исследователей появились некоторые, неочевидные на первый взгляд, сложности. Они были связаны с обучением нейросети: машина повторяла

те же самые ошибки, что и исследователи. При этом надо понимать, что она не стала работать хуже. Вся проблема заключалась в глазах, которые были отобраны для обучающего подмножества. В одном из исследований разработанной диагностической моделью диагноз глаукома исключался у пациентов с миопией высокой степени [127]. Это привело к увеличению числа ложноотрицательных результатов. При этом нейросеть «определяла» наличие глаукомных изменений у пациентов с ДЗН, имеющих физиологически больший размер, что привело к росту числа ложноположительных результатов.

N.Y.Q. Tan et al. оценили влияние прохождения скрининга на глаукому на течение патологического процесса [158]. Исследователи подчеркнули, что ни одно исследование еще не зафиксировало улучшение долгосрочных результатов у людей, прошедших скрининг на глаукому, по сравнению с теми, кто этого не делал. При этом было отмечено, что достижения в области искусственного интеллекта и телемедицины приведут к более эффективному скринингу с меньшими затратами. В качестве надежного кандидата для проведения обследования предложены ОКТ-сканы или фотографии ДЗН, анализ которых должен проводиться с помощью модели глубокого обучения. Авторы работы уверены, что такой подход может повысить точность выявляемости глаукомы, по сравнению с работой экспертов, а визуализации глазного дна позволит проводить менее дорогостоящий скрининг, который может позволить обследовать людей с ограниченным доступом к медицинской помощи, тем самым расширив охват проведения обследования.

Проанализировав все сложности, связанные с обучением моделей глубокого обучения, был предложен иной подход. За основу также брались цветные фотографии заднего отрезка глаза пациентов с глаукомой. Отличительной чертой данного исследования было использование для обучения размеченных изображений глазного дна с указанными количественными данными средней толщины нервных волокон, измеренных с помощью ОКТ [132]. Такой подход получил название «межмашинный» (M2M). В этом случае, заложенные характеристики и программное обеспечение аппаратов ОКТ могут вносить свой

вклад на «правильность» оценки показателя средней толщины СНВС. Это ограничивает широкое внедрение такого метода ввиду различной оснащенности клинических центров, так как для каждого региона потребуется проведение обучения НС под имеющуюся модель томографа.

Другой подход, связанный с набором сверточных НС, каждая из которых выполняла поставленную задачу в рамках одной фотографии глазного дна, проводя «считывание» по конкретным ориентирам, был предложен в рамках системы Pegasus. Первая сверточная сеть распознает на изображении ДЗН и макулярную область, после этого передает следующим, которые определяют клинические признаки патологии и проводят ее классификацию. В исследовании 2019 года проводилась оценка работы такой системы [152,153]. Сравнительный анализ проводился с результатами работы офтальмологов и оптометристов различных медицинских учреждений. Одним из направлений была оценка изображений заднего отрезка глаза на предмет глаукомных изменений. Результаты работы системы Pegasus были сопоставимы с работой специалистов, точность диагностики составила более 80% [152].

В 2023 году была предложена система анализа EyeCNN, которая проводила анализ фотографий заднего отрезка глаза на несколько офтальмопатологий: диабетическая ретинопатия, глаукома и катаракта. Набор данных использовался для обучения 12 сверточных сетей, самой эффективной из которых оказалась EfficientNet B3, показав точность тестирования в 94,3% [147]. Авторы работы предполагают, что использование данной модели экономически оправдано, так как рутинная диагностика нескольких отдельно взятых глазных патологий является дорогостоящей и занимает достаточно времени. Данная система анализа должно помочь практикующим специалистам в ранней диагностике указанных заболеваний, изменению понимания их течения и созданию новых методов лечения.

Осознав необходимость тщательного отбора эталонных глаз для обучения нейросетей, перед исследователями встал еще один немаловажный вопрос, связанный с качеством используемых фотографий заднего отрезка глаза. Оценив важность данной проблемы, стали разрабатываться алгоритмы, улучшающие качество изображения. Для этого также были использованы технологии глубокого обучения, которые могли менять масштаб, контрастность и яркость фотографии до ее анализа нейросетью [115].

В тоже время нельзя не учитывать существующее популяционное разнообразие. Программы, разработанные в одном регионе, могут неправильно анализировать данные глаз пациентов в другом регионе. Из этого следует, что в настоящее время невозможно создание одной универсальной НС, которая может быть использована в любой стране мира. В свою очередь, это не ограничивает разработку универсального алгоритма для обучения такой программы.

Возможность проведения анализа изображений заднего отрезка глаза в автономном режиме [130] могла бы решить несколько организационных проблем. Для проведения фоторегистрации не требуется привлечения высококвалифицированных специалистов, достаточно обученного оператора. Анализ полученного изображения может проводиться в любом месте и в любое время. С учетом минимально затраченного времени для проведения такого исследования можно провести масштабное исследование в отдаленных от клинических центров регионах. Тем самым решается вопрос доступности медицинской помощи. Эксперт получает готовые фотографии сетчатки глаза и проводит анализ как самого изображения, так и автоматическую обработку с помощью НС. При этом, сам специалист-глаукоматолог, при наличии портативной фундус-камеры, может самостоятельно провести исследование. В свою очередь, здесь встает вопрос быстрого обмена данными. Так как качество полученной фотографии напрямую влияет на корректность «считывания» данных сетью ИИ, программу можно было бы дополнить алгоритмом, улучшающим качество изображения.

Возможность влиять на качество изображения для последующего корректного анализа помогло бы решить одну проблему, но не учитывает возможные «подводные камни». В большинстве исследований на этапе обучения НС для идентификации глаукомных изменений используются так называемые эталонные глаза (подмножество глаз без аномалий рефракции и дегенеративных изменений сетчатки), получая высокие показатели точности работы разработанного алгоритма. Однако неизвестно, как программа будет «считывать» изменения, при попытке расширения ее диагностических возможностей в отношении иных офтальмопатологий.

1.4.3 Ограничения использования технологий искусственного интеллекта

Использование технологий ИИ с годами будет все шире внедряться в систему оказания медицинской помощи населению. Возможно, это повлияет на изменение как диагностических, так и лечебных подходов, а также систему мониторинга в целом. Офтальмологическое направление лишь частный пример использования технологий ИИ, так как их возможности могут гораздо шире использоваться и в других отраслях медицины [117]. Однако, этап внедрения в клиническую практику может быть достаточно длительным, что может быть связано как с законодательным аспектом, так и иными причинами. Следует отдельно рассмотреть каждую из них.

Упрощение проведения диагностики с получением однозначного ответа о наличии/отсутствии патологии без необходимости проведения анализа данных врачом может негативно повлиять на формирование клинического мышления и опыта.

На сегодняшний день технологии ИИ еще не могут в полной мере оценивать клиническую картину течения заболевания. Они не учитывают социальные факторы и психологические аспекты, которые могут вносить свой весомый вклад при анализе состояния здоровья пациента.

Само обучение ИИ является непростой задачей, так как зависит от вводимых данных (так называемых, эталонных), а при начальных проявлениях заболевания признаки патологического процесса могут и вовсе отсутствовать.

Для повышения точности диагностики и качественного анализа вводимых данных, требуется корректное обучение ИИ, что будет зависеть от отобранного обучающего подмножества. В свою очередь, эти эталонные данные в большей степени зависят от человеческого фактора, что также не исключает ошибок.

Нельзя не отметить, что существующие программы ИИ в настоящее время не способны учесть все варианты клинического сценария течения болезни ввиду большого полиморфизма признаков в популяции. С этим зачастую и связаны существующие противоречия при трактовке проколов клинических исследований у практикующих специалистов, что особенно актуально для глаукомы.

Анализируя указанные выше особенности, нам предстоит большой путь перед широким внедрением технологий ИИ, так как это скажется не только на диагностике и лечении заболевания, но и может в корне реорганизовать систему организации медицинской помощи и работу самих специалистов. Внедрение таких изменений, безусловно, должно быть поэтапным.

1.5 Заключение по обзору литературы

Компьютерные технологии внесли весомый вклад в развитие многих медицинских направлений, как лечебных, так и диагностических. Данный процесс продолжается и в настоящее время. Попытки внедрения технологий ИИ также показали свою эффективность [171]. Современные возможности диагностики и мониторинга ПОУГ продолжают совершенствоваться. Это касается и модернизации приборной составляющей, и развития программного обеспечения, а также упрощения ввода данных и развития технологий ИИ. Последние показали свою эффективность при анализе протоколов периметрии, оценке структурных изменений ДЗН по данным ОКТ-сканов и фотографий глазного дна. Как

показывает практика, рутинная диагностика пропускает большое количество случаев с начальными глаукомными изменениями, а подходы к мониторингу и лечению при подозрении на глаукому разнятся, являясь предметом дискуссии. Это подтверждается высоким процентом обнаружения заболевания на продвинутых стадиях даже в тех регионах РФ, где нет проблем с доступностью медицинской помощи и специализированным оснащением офтальмологических кабинетов [29,33].

Несомненным преимуществом технологий ИИ является возможность анализа огромного числа данных, как глазных, так и системных. Это действительно является важным, учитывая множество факторов риска развития и течения ПОУГ. При этом, быстрая автоматическая обработка данных обследуемого позволяет специалисту больше времени уделить самому пациенту.

За последние годы были внесены существенные изменения в алгоритмы диагностики пациентов на предмет глаукомных изменений, но они, отнюдь, не стали проще. Были введены новые параметры оценки, которые ранее могли не учитываться ввиду своей неочевидности. Благодаря этому возросла эффективность автоматической обработки данных, не уступающая и даже превосходящая рутинную диагностику.

Как уже указывалось ранее, обучение ИИ является непростой, однако очень важной задачей для последующей ее корректной работы. Возможно, в последующих работах будут использоваться более надежные классификационные характеристики заболевания, на что в свою очередь будут влиять результаты работы нейросетей. Для упрощения взаимодействия с технологиями ИИ также необходимо оптимизировать ввод исследуемых параметров и анализ полученных результатов экспертами.

Решить поставленную задачу могла бы разработка новых программ на основе сверточных нейросетей, проводящая анализ на несколько заболеваний по результатам одного диагностического исследования. Такое направление обладает

большим потенциалом, в частности, для проведения скрининга на несколько офтальмопатологий у отдельного пациента. Проведение подобного обследования может основополагающе изменить понимание причин развития глаукомного процесса. И этому будут способствовать технологии ИИ.

Возможности ИИ в настоящее время пока оценены не полной мере: он обладает большими возможностями в диагностическом направлении благодаря возможности автоматического анализа внушительного объема результатов обследований и более раннему выявлению минимальных следов развития патологического процесса.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Характеристика клинического материала

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) (С.В. Подвигин, Ю.А. Рачинский) при участии Г.А. Остапенко (д.т.н., профессор, проректор по цифровизации ФГОБУ 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). При участии указанных экспертов разработана ИНС, состоящая из пяти сверточных слоев, в задачу которой входила обработка изображений ДЗН и перипапиллярной сетчатки базы данных офтальмологического отделения ФКУ ЦВКГ им. П.В. Мандрыка Минобороны России с последующим получением результата о наличии/отсутствии, а также стадийности глаукомного процесса.

Работа проведена в форме аналитического научного комбинированного исследования, которое состояло из трех этапов (Рисунок 3).

Первый этап (ретроспективный) включал отбор и верификацию снимков глазного дна пациентов ($n = 4900, 8600$ глаз) с разными стадиями глаукомы и без нее тремя квалифицированными экспертами со стажем работы от 5 до 25 лет на базе офтальмологического отделения 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. Проводилась оценка состояния ДЗН и СНВС, характерных для конкретной стадии заболевания, с обязательным анализом сопутствующей медицинской

документации, 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 международной классификации ПОУГ [42,70].

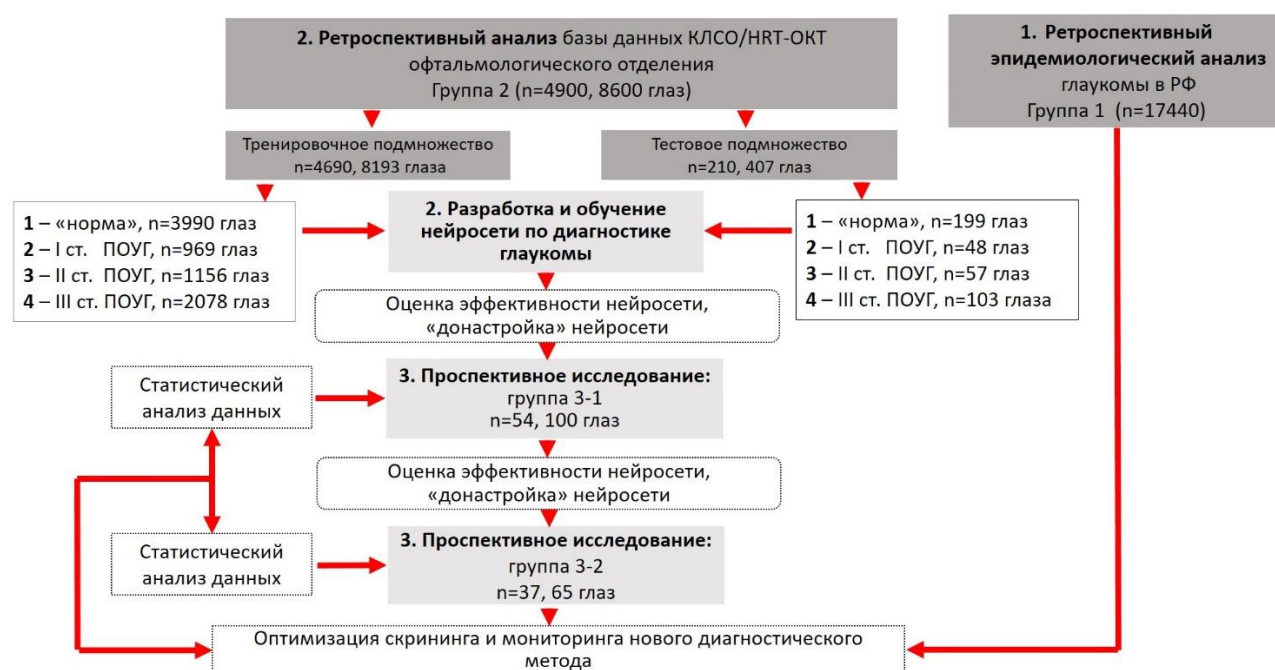


Рисунок 3 – Дизайн исследования.

Для ретроспективного этапа работы также проведен анализ эпидемиологических данных по заболеваемости и распространенности глаукомы в Российской Федерации (результаты отечественных многоцентровых исследований) при участии М.А. Архарова, В.В. Прохоренко, И.А. Чепурнова (ФГБОУ ВО МГТУ им. Н.Э. Баумана (национальный исследовательский университет)). 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). Специалистами МГТУ им. Н.Э. Баумана по предоставленным данным заболеваемости и распространенности глаукомы, меняющейся численности населения Российской Федерации спрогнозированы возможные ожидаемые изменения эпидемиологических показателей, а также изучен характер течения заболевания по стадиям, на основании чего разработана математическая модель течения глаукомного процесса.

Второй этап (проспективный) включал создание, обучение и тестирование ИНС на примере отобранных и верифицированных снимков глазного дна 4900 пациентов (группа 2, 8600 глаз) и продолжался 10 дней. Выгруженные из базы данных оптического когерентного томографа изображения заднего отрезка глаза, конвертированные в формате JPEG (Joint Photographic Experts Group), загружались на отдельный персональный компьютер, на котором была установлена разработанная нейросеть из пяти сверточных слоев. Далее проводилась обработка внесенных снимков с выдачей результата о наличии или отсутствии глаукомных изменений. Для обучения и оценки его качества множество данных (8600 изображений), полученных из базы данных офтальмологического отделения ФКУ ЦВКГ им. П.В. Мандрыка Минобороны России, было разбито на два подмножества: тренировочное (4203 снимков глазного дна пациентов с глаукомными изменениями ДЗН, 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). В исследование были включены только случаи с ранее установленным и подтвержденным диагнозом.

Продолжением работы стала оценка эффективности разработанной модели ИНС методом проспективного одномоментного исследования на базе ФКУ ЦВКГ

им. П.В. Мандрыка Минобороны России, которое проходило с ноября 2019 г. по февраль 2020 г. В первое вошли 54 здоровых пациента (группа 3-1, 100 глаз) в возрасте от 49 лет до 71 года: 36 мужчин (66%, 68 глаз) и 18 женщин (33%, 32 глаза). Учитывая возрастные характеристики выявления ПОУГ в РФ, стадию патологического процесса, при которой происходит постановка диагноза [8,21], и понимание того, что патологический процесс стартует гораздо раньше, для проспективной части исследования был выбран указанный возрастной диапазон.

При обследовании использовались стандартные, специализированные и оригинальные методы офтальмологического обследования: визометрия, авторефрактометрия, биомикроскопия, офтальмоскопия, тонометрия с дополнительной оценкой вязко-эластических свойств роговицы глаза, САП, ОКТ, КЛСКО) и оценка фотографии ДЗН и СНВС с помощью разработанной ИНС (нейронная сеть, состоящая из пяти сверточных слоев, установленная на отдельном персональном компьютере, проводила обработку внесенных снимков с выдачей результата о наличии или отсутствии глаукомных изменений). Средний возраст обследованных составил 63 (60;66) года.

Согласно критериям включения, участниками проспективного исследования являлись пациенты обоих полов с отсутствием в личном и семейном анамнезе диагноза «глаукома», с компенсированным внутриглазным давлением и сохранными зрительными функциями.

Критериями исключения стали:

- офтальмогипертензия любой этиологии;
- миопия больше 6 дптр и гиперметропия больше 5 дптр;
- астигматизм больше 3 дптр;
- нарушение прозрачности роговицы любой этиологии;
- кераторефракционные операции в анамнезе;
- патология зрительного нерва;

- перенесенные за последний год нарушения кровообращения в сетчатке (тромбоз, окклюзия сосудов);
- острая или хроническая воспалительная офтальмопатология;
- макулярная дегенерация любой этиологии;
- другие состояния, затрудняющие, по мнению врача-эксперта, участие в клиническом наблюдении.

После анализа полученных результатов и дополнительной настройки ИНС, проведено второе проспективное исследование состояния органа зрения 37 здоровых пациентов (группа 3-2, 65 глаз): 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

Исследование проводилось с июня 2020 года по март 2022 года. Всеми пациентами подписано информированное добровольное согласие на проведение

обследования, которое включало проведение авторефрактометрии, визометрии, офтальмоскопии, тонометрии и оценки вязко-эластических свойств роговицы, САП, ОКТ, сканирование зрительного нерва с помощью КЛСО. В последующем проводилась оценка полученной фотографии ДЗН и СНВС перипапиллярной сетчатки предварительно обученной ИНС, установленной на отдельном персональном компьютере, куда загружались полученные изображения. По завершении исследования проведен анализ полученных результатов с использованием статистической обработки полученных параметров глаза и сравнение их с анализом работы нейросети.

Подготовленная ИНС провела анализ всех изображений, среди которых ею были отобраны отличающиеся от нормы, с вероятными глаукомными изменениями: подгруппы 1.2 (12 изображений) (Рисунок 4) из первого проспективного исследования и 2.2 (18 изображений) 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 изображений) из первого проспективного исследования и 2.4 (8 изображений) из второго проспективного исследования (Таблица 1).

Из подгрупп 1.2, 2.2 отобраны снимки, 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.

2.2 Характеристика заболеваемости и распространенности первичной открытоугольной глаукомы в Российской Федерации

Для проведения исследования был использован научно-аналитический дизайн, включающий литературно-статистический анализ официальных данных эпидемиологических показателей глаукомы в РФ, полученных вследствие официальной отчетности и многоцентровых исследований, на основании которых был проведен прогноз по заболеваемости и распространенности глаукомы в трех возможных вариантах развития, а также разработана математическая модель, определяющая время начала заболевания и длительность его течения. Для разработки данной модели за основу был взят Марковский процесс, то есть процесс без последствия, когда для любого момента времени вероятность какого-либо состояния системы в будущем может зависеть лишь от ее текущего состояния и не имеет зависимости от того, как система попала в данное состояние [38].

С учетом заданной цели и представленной по годам численности населения страны [16], на первом этапе проведен регрессионный анализ опубликованных данных заболеваемости и распространенности глаукомы среди взрослого населения РФ с 2009 по 2019 гг. [66] (Таблица 2). На основании официальных данных об ожидаемом изменении численности населения в виде трех видов прогнозов («низкий», «средний», «высокий») [89] и регрессионного анализа, выстроены соответствующие проспективные модели изменения указанных эпидемиологических показателей глаукомы среди взрослого населения страны.

С целью определения истинного возраста пациентов на момент начала «нулевой» стадии ПОУГ (условная временная точка начала изменений до манифестации I стадии глаукомы), был проведен анализ результатов ряда многоцентровых исследований [1,3,4,6,7,9,10,11,12,18,23,27,32,47,49,71] (Таблица 2). Определение данного показателя позволяет указать период жизни пациентов, когда проведение скрининговых исследований на предмет ПОУГ является наиболее экономически оправданным.

Таблица 2 - Распространенность и заболеваемость глаукомы среди взрослого населения РФ, 2009-2019 гг.

Годы	Распространенность		Заболеваемость		Средняя продолжительность жизни (мужчины и женщины)
	общая	на 100 тыс. населения	общая	на 100 тыс. населения	
2009	1063476	917,7	121595	104,9	68.7
2010	1102777	948,4	124318	106,9	68.94
2011	1113923	955,2	127172	109,1	69.83
2012	1142546	980,8	127227	109,2	70.24
2013	1180708	1014,1	132315	113,6	70.76
2014	1242084	1053,4	137455	116,6	70.93
2015	1279520	1085,2	141797	120,3	71,39
2016	1314281	1119,7	140060	119,3	71,87
2017	1328748	1133,5	133389	113,8	72,7
2018	1334625	1143,3	126030	108,0	72,91
2019	1336496	1146,6	131644	112,9	73,34

2.3 Характеристика методов исследования

2.3.1 Стандартное офтальмологическое обследование

Всем пациентам на этапе проспективного исследования проведен комплекс стандартного офтальмологического обследования, который включал проведение:

- Авторефрактометрия – авторефрактометр Торсон RM 8800 (Торсон, Япония);
- Визометрия стандартным методом с использованием проектора опто типов Huvitz ССР-3100 (Huvitz, Ю. Корея) и набора корректирующих линз Carl Zeiss (Carl Zeiss, Германия);
- Офтальмоскопия - щелевая лампа Торсон SL-2G (Торсон, Япония);

- Измерение офтальмотонуса - бесконтактный пневмотонометр Nidek NT-4000 (Nidek, Япония);
- Измерение офтальмотонуса - контактный аппланационный тонометр PASCAL Dynamic Contour (Ziemer Ophthalmic Systems AG, Швейцария);
- Оценка вязко-эластических свойств роговицы и тонометрия с помощью аппарата тонометрии и оценки вязко-эластических свойств роговицы с – аппарат ORA (Ocular Response Analyzer, Reichert Inc., США);
- САП (тест «SITA-standard central 24-2 threshold») – периметр Humphrey 750i (Humphrey Field Analyzer, Humphrey-Zeiss, Германия);
- ОКТ – спектральный томограф Spectralis (версия программного обеспечения Glaucoma Module Premium Edition 6.0, Heidelberg Engineering, Германия);
- КЛСО зрительного нерва - Гейдельбергский ретинальный томограф (HRT, Heidelberg Engineering, Германия).

2.3.2 Характеристики разработанной искусственной нейронной сети

Методика обучения нейронной сети

Для первого этапа обучения была использована база данных HRT и ОКТ офтальмологического отделения ФКУ ЦВКГ им. П.В. Мандрыка Минобороны России, включающие данные здоровых пациентов и больных глаукомой с верифицированной диагнозом открытоугольной глаукомы длительностью более 6 месяцев по данным анамнеза и инструментальных исследований (ОКТ, САП, КЛСО). Критериями исключения были любые изменения центральной области сетчатки и сопутствующие изменения глаза, препятствующие хорошей визуализации заднего сегмента и проведению качественного ОКТ-сканирования.

Перед разрабатываемой НС стояла задача не только дифференцировки состояний норма и глаукома, но и разделение изображений с глаукомными изменения по стадиям (начальная, развитая и далеко зашедшая, согласно действующей классификации ПОУГ [42]). Итого, было выделено 4 категории

изображений. Все множество данных было разбито на 2 подмножества: тренировочное и тестовое. Первое использовалось для обучения нейросети, второе – для оценки. На первом этапе все изображения делились на 2 категории: «норма» и «глаукома». Данные пациентов с глаукомными изменениями, вошедшие в обучение и тестирование НС, имели ранее подтвержденный диагноз по данным стандартных и специальных методов исследования.

Разделение снимков с глаукомными изменениями по стадиям осуществлялось тремя врачами-офтальмологами, занимающимися обследованием и лечением пациентов с ПОУГ. Они оценивали снимки заднего отрезка глаза, в которых область интереса представляла область ДЗН и перипапиллярной сетчатки. Стаж работы приглашенных специалистов составлял от 5 до 25 лет. На изображении отмечались координаты, ограничивающие область изучения. Оригинальные фотографии с выделенной областью ДЗН и перипапиллярной сетчатки были считаны в NumPy массивы, переведены в логарифмическую шкалу и нормализованы.

Из общего количество фотографий (8600) случайным образом были отобраны изображения для тестового подмножества (407 снимков). Они изначально не входили в тренировочное число данных. До начала обучения сверточной НС эти фотографии ДЗН и перипапиллярной сетчатки были выведены из общего числа. Такой подход был выбран для исключения влияния на последующую оценку точности анализа разработанной модели.

Для обучения НС использовались только те изображения, в которых хорошо идентифицировались области ДЗН и перипапиллярной сетчатки. Общее количество данных было разделено на 4 класса согласно заданной цели (норма, начальная стадия глаукомы, развитая стадия глаукомы, далеко зашедшая стадия глаукомы), а количество отличалось для каждого подмножества. Большее количество (4690) вошло в тренировочное, а оставшиеся (407) - в тестовое, составляя 3990/199 тренировочных/тестовых изображений для класса 1, 969/48 для

класса 2, 1156/57 для класса 3 и 2078/103 для класса 4. Размер подаваемых в модель изображений составлял 256 x 256 пикселей. С целью повышения точности прогнозов обучаемой модели НС, производилась аугментация данных: размеры изображения могли быть увеличены/уменьшены от оригинального размера, отражены по горизонтали либо повернуты.

Поскольку разработанная НС модель обучалась для выполнения задачи бинарной сегментации, для оценки эффективности алгоритма использовалась матрица ошибок (TP - истинно положительные, TN - истинно отрицательные, FP - ложноположительные, FN - ложноотрицательные) и связанные с ней показатели - чувствительность, специфичность, точность, F1-мера. Это значения рассчитывались следующим образом: «Чувствительность = TP / P », «Специфичность = TN / N », «Точность = $TP / (TP + FP)$ », «F1 мера = $2TP / (2TP + FP + FN)$ ». Для оценки работы НС не использовались показатели ROC-кривой и площади под кривой (AUC) из-за существенного дисбаланса классов.

По итогу, были получены следующие результаты работы разработанной НС (на тренировочном подмножестве): 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.

Нейронные сети для анализа данных

Анализ изображений подразумевает два основных подхода: классификация и сегментация. При решении задачи классификации модель делает вывод об изображении в целом, определяя наличие или отсутствие определенного признака. Например, при классификации патологий модель может отнести входные сканы к категории патологических или же к нормальным.

Сегментации представляет собой более сложную задачу, поскольку принятие решения о наличии или отсутствии определенного признака происходит не на основе обобщенных данных, а на уровне каждого отдельного пикселя входного

изображения. При этом конечный результат в наибольшей степени будет определяться точностью данного этапа. Сегментация позволяет визуализировать функционирование нейронной сети, поскольку на выходе получается изображение (маска), аналогичное входному, однако с выделенными областями, которые модель идентифицировала как патологические.

За выполнение каждой задачи отвечала специализированная нейронная сеть, которая решала задачу выделения патологических областей. Для вычисления дополнительных статистических показателей результаты сегментации были преобразованы в бинарную классификацию. Например, если в изображении есть патологические пиксели после сегментации, то данное изображение будет отнесено к классу с положительным результатом.

Архитектура нейронной сети

С целью сегментации патологии на фотографиях ДЗН и перипапиллярной сетчатки выбрана архитектура U-Net. Такая сверточная нейронная сеть часто используется для обработки изображений с целью диагностики заболеваний [63].

Нейронная сеть состоит из пяти сверточных слоев (182–384–768–768–512 фильтров размером 11×11 - 5×5 - 3×3 - 3×3 - 3×3 пикселей), чередующихся операциями подвыборки после первого, второго и пятого слоев свертки, и двух последующих полносвязных слоев 8192 – 8192. Она оценивала следующие параметры: размер и форма ДЗН, размер и форма его экскавации ДЗН, наличие перипапиллярной атрофии хориоидеи, объем и площадь перипапиллярной атрофии, а также цвет (степень побледнения) ДЗН. После первой операции, повышающей дискретизацию к признакам, извлеченным в предыдущем слое, добавляется информация из начальных сверточных слоев. Завершается процесс сегментации двумя дополнительными сверточными слоями (32-1 фильтров размером 3×3 пикселей). В качестве функции активации во внутренних слоях применяется ReLU, выходной слой Softmax.

2.4 Статистические методы анализа

Для заполнения базы данных были использованы лицензированные персонализированные возможности технологии (программа Office, Microsoft, США) с предварительной кодировкой результатов, для исключения нарушения норм действующего законодательства несколькими сотрудниками, прошедшими дополнительное обучение в данной области. Обработка полученных данных проводилась с использованием лицензионного программного обеспечения Statistica (версия 12,0, StatSoft Inc., США) с последующей независимой проверкой полученных результатов. Все исследуемые параметры представлены в формате $Me (Q_{25\%}; Q_{75\%})$, где Me - медиана, а $Q_{25\%}$ и $Q_{75\%}$ - квартили. Для попарного сравнения двух независимых выборок использовался U-критерия Манна-Уитни, для внутригрупповых сравнений - T-критерия Вилкоксона. Для проверки равенства медиан нескольких независимых выборок применяли H-критерий Краскела-Уоллеса. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался меньшим 0,05.

Обработка цифровых массивов для эпидемиологического анализа первичной открытоугольной глаукомы в Российской Федерации проводилась с использованием лицензионного программного обеспечения MATLAB R2020b (The MathWorks, США, 2020) и Microsoft Excel (Microsoft, США, 2019) с последующей системной проверкой полученных результатов. Для составления прогноза по распространенности и заболеваемости применялось квадратичное приближение. Рассчитаны средние показатели изучаемых величин, которые представлены в виде числового значения с $Q_{25\%}$, $Q_{75\%}$, где $Q_{25\%}$ и $Q_{75\%}$ - квартили. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался $\leq 0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

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

По результатам литературно-статистического анализа рассчитано время течения «нулевой» стадии (условной временной точки начала изменений до манифестации I стадии глаукомы время, а именно перехода от нормы к начальной стадии ПОУГ), что стало возможным благодаря подсчету средних значений продолжительности каждой стадии глаукомы на основании опубликованных отечественных исследований за период с 2005 по 2019 гг. [1,3,4,6,7,9,10,11,12,18,23,27,32,47,49,71] (Таблица 3). Для этого были использованы следующие характеристики пациентов, представленные в статье: количество обследованных, средний возраст на момент постановки диагноза, возрастной диапазон обследованных пациентов, продолжительность заболевания (длительность болезненности) по стадиям в годах, значение уровня ВГД, периметрические индексы.

Во всех работах учитывались сопоставимые параметры глаз разных пациентов. В связи с этим, данные обследованных, чьи результаты были взяты из этих публикации, в настоящем исследовании считались находящимися в одной временной точке, а их общее количество суммировалось для получения репрезентативных результатов с учетом многоцентрового характера сбора данных. Для анализа использованы следующие данные, указанные в статьях: среднее значение уровня ВГД, возраст на момент постановки диагноза, длительность течения заболевания и характеристики периметрических индексов. Согласно этим данным установлено, что начальная стадия ПОУГ верифицируется в диапазоне от 59 лет до 61 года, что не противоречит результатам ранее проведенных многоцентровых исследований [8,9,27,28,51]. Однако хорошо известно, что глаукома диагностируется на несколько лет позже.

Таблица 3 - Характеристики пациентов с ПОУГ по стадиям заболевания по результатам многоцентровых исследований, n=17440

Номер исследования	Количество обследованных пациентов с установленным диагнозом глаукомы	Средний возраст на момент постановки диагноза, лет	Возрастной диапазон обследованных пациентов, лет	Продолжительность заболевания (длительность болезненности) по стадиям, годы					Ссылки
				0-I	I-II	II-III	III-IV	I-IV	
1.	1389	-	17-87	-	7,40	7,30	6,40	-	[32]
2.	348	66,3	-	-	3,0-5,0	-	-	-	[27]
3.	373	68;59,5 - 74	35-87	-	2,0-3,0	-	-	-	[4]
4.	11408	63,9±9,2	60-75	2,50	6,00	6,00	6,00	7,0-9,0	[71]
5.	184	67,96±9,8	32-91	-	-	-	-	-	[6]
6.	87	52,92±0,58	55-81	-	7,50	-	-	-	[12]
7.	120	61,6 (58,4; 66,9)	45-80	-	7,57	4,78	5,24	17,59	[49]
8.	637	66,4±0,29	65-79	-	7,20	6,50	3,80	-	[1]
9.	611	63,90±0,36	40-89	-	5,60	6,85	-	-	[3]
10.	398	68,14±0,42	62-75	-	4,20	4,20	5,00	4,20	[10]
11.	136	63,73±0,63	59-68	7,70	-	-	-	7,60	[11]
12.	155	62,4 (57,2; 67,9)	57-67	3,24	-	-	1,35	9,24	[7]
13.	918	66,63±0,29	61-72	3,18	4,19	-	-	-	[18]
14.	616	60,63±0,38	54-67	-	4,00	4,00	4,00	-	[47]
15.	60	64 (58,5; 69,5)	57-69	-	7,60	7,30	7,40	-	[23]
ВСЕГО	17440								

При установлении показателя «истинный возраст» были использованы допущения: «истинный возраст» пациентов начала первой стадии ПОУГ был определен исходя из предположения, что пациент, находящийся в данном состоянии, пребывает там совершенно случайно (вследствие известных сложностей верификации начальной стадии болезни). Это также означает, что плотность распределения вероятности обнаружения для начальной стадии является равномерной. Математическое ожидание равномерного распределения было принято, как середина отрезка распределения. Для равномерного распределения значений возрастных характеристик математическое ожидание и медианы соответствуют середине носителя (отрезка, в котором плотность вероятности отлична от нуля). Исходя из этого был построен график плотности распределения вероятности обнаружения глаукомы пациента (Рисунок 4), где по оси абсцисс задается показатель его возраста.

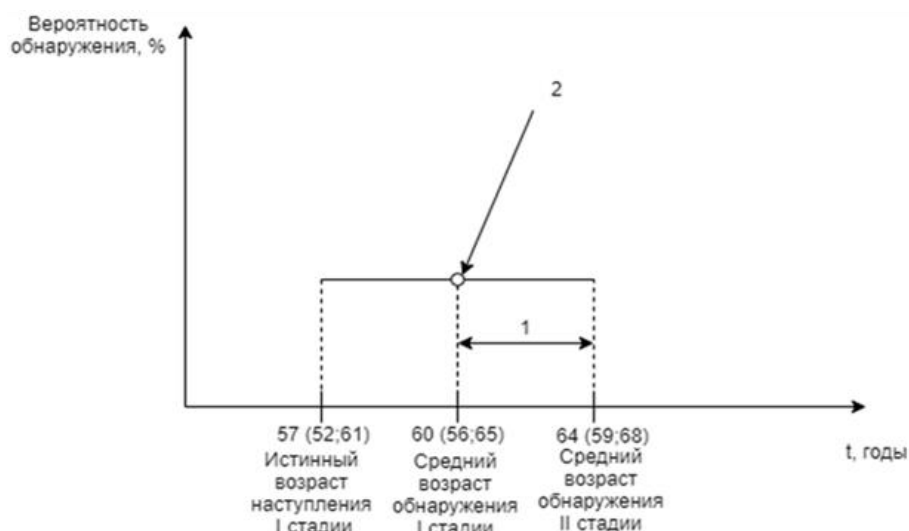


Рисунок 4 – Расчетные возрастные характеристики для начальной и развитой стадий глаукомы

Примечание: 1 – рассчитав данные о времени перехода и возрасте обнаружения первой и второй стадий, был рассчитан возраст истинного наступления начальной стадии; 2 – середина отрезка является математическим ожиданием равномерного распределения. Средний возраст обнаружения II стадии представлен с ее истинным возрастом наступления. Указаны средние показатели полученных значений в годах, которые представлены в виде числового значения с $Q_{25\%}$, $Q_{75\%}$, где $Q_{25\%}$ и $Q_{75\%}$ - квантили.

По данным описанных подсчетов был получен «истинный возраст» наступления I стадии, соответствующий 57 (52;61) годам. В результате, было установлено, что время, прошедшее с момента клинического обнаружения до конца I стадии, равно времени, прошедшему от времени «истинного начала» I стадии до клинического обнаружения болезни. Для проверки этих предположений использовались значения параметра периметрического индекса MD, характеризующего начальную стадию ПОУГ (-2,0; -6,0 дБ) [1,3,4,6,7,9,10,11,12,18,23,27,32,47,49,71].

Для второй стадии ПОУГ параметр MD имеет устойчиво выраженное отклонение от нормальных значений, и в таком случае стадия заболевания определяется с наименьшей погрешностью обнаружения, что дополнительно подтверждается и клинической картиной болезни. Вместе с тем, даже в этом случае, следует учитывать, что глаукома протекает без достаточных субъективных проявлений. По этой причине, важно оценивать данные большой выборки пациентов, которых на сегодняшний день отсутствуют. Для первой стадии глаукомы провести такой расчет было невозможным, так как выявление пациентов на «нулевой» стадии ранее не проводилось, в принципе.

Возраст пациентов с «нулевой» стадией высчитывали исходя из данных, представленных в публикациях 2004-2020 гг. [1,3,4,6,7,9,10,11,12,18,23,27,32,47,49,71], по которым были изначально рассчитаны средние значения продолжительности каждой стадии глаукомы. Для определения «истинного возраста» начала «нулевой» стадии изначально был определен «истинный возраст» возникновения первой стадии, из которого вычли опытно рассчитанное время прохождения нулевой стадии (по данным графика плотности распределения вероятности обнаружения глаукомы и на основании математического ожидания равномерного распределения). Он составил 54 (49;58) года.

На основе анализа ряда результатов многоцентровых исследований, проведенных под эгидой Российского глаукомного общества и международных организаций [1,3,4,6,7,9,10,11,12,18,23,27,32,42,47,49,70,71,107,122], с указанными данными о возрастном составе пациентов с глаукомой, возрасте постановки диагноза, данных о возрасте потере зрительных функций была разработана математическая модель течения глаукомного процесса (Рисунок 5). Данная модель является своеобразным «инструментом», позволяющим определить время начала заболевания, с учетом имеющихся данных о пациенте на момент его обращения, и длительность заболевания до наступления слепоты.

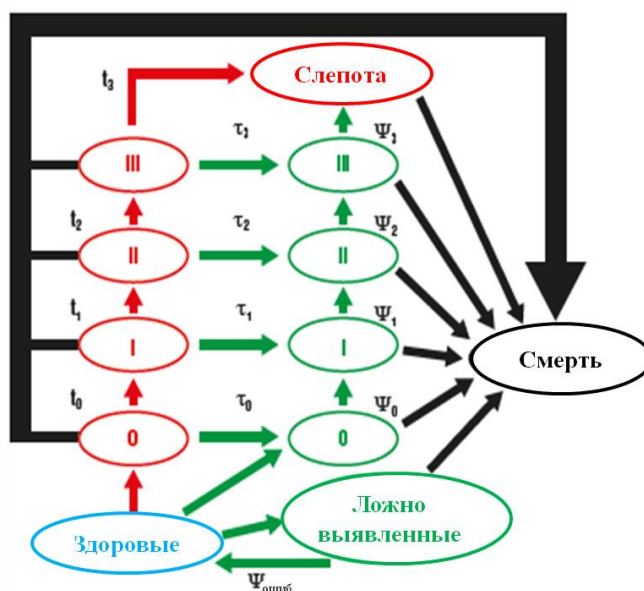


Рисунок 5 - Математическая модель течения глаукомного процесса

Примечание: красным цветом отмечены неустановленные случаи глаукомы, зеленым – 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

Для анализа была использована классическая модель Маркова, которая позволяет предсказывать вероятность перехода из одного состояния в другое на основе текущего [38]. Ее применение было допустимым по ряду причин: болезнь носит неинфекционный характер, переход из одной стадии в другую является плавным и последовательным (невозможно перейти от I стадии к III стадии, минуя

II стадию), отсутствует последствие. Таким образом, существует связь прошлых состояний с будущими исключительно через текущее. Отдельные характеристики течения болезни до лечения не влияют на скорость прохождения следующей стадии, протекающей на фоне лечения: она будет такой же, как если бы больной оказался в данном состоянии в результате лечения [13,41,88].

В данной модели (Рисунок 5) каждый срез представляет собой Марковский процесс, то есть процесс без последствия, когда для любого момента времени вероятность какого-либо состояния системы в будущем может зависеть лишь от ее текущего состояния и не имеет зависимости от того, как система попала в данное состояние [38]. Для описания процессы введены следующие переменные: t_i — время прохождения стадий без лечения, ψ_i — время прохождения стадий при лечении, τ_i — время, прошедшее с момента заболевания на i -й необнаруженной стадии до обнаружения на i -й стадии.

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.

Формульное описание зависимости при заданном возрасте обнаружения сложнее и выражается формулой:

$$\begin{aligned} t_{наст_слеп}(B) &= t_i \times \underbrace{\frac{B-t_{i_ист}}{t_{i+1_ист}-t_{i_ист}}}_{=D_B} + \psi_i \times \left(1 - \frac{B-t_{i_ист}}{t_{i+1_ист}-t_{i_ист}} \right) + \sum_{j=i+1}^4 \psi_j = \\ &= t_i \times D_B + \psi_i \times (1 - D_B) + \sum_{j=i+1}^4 \psi_j \end{aligned}$$

Здесь D_B — доля времени, которое прошло с момента начала заболевания до его обнаружения (доля от того времени, за которое в среднем человек переходит с i -й стадии на следующую), ψ_i — время прохождения i -ой стадии процесса при лечении, t_i — время прохождения i -ой стадии без лечения, B — возраст, в котором предполагается обнаружение заболевания.

Имея официальные данные по изменению численности населения Российской Федерации в виде трех видов прогнозов («низкий», «средний», «высокий») [89] и проведенного регрессионного анализа опубликованных данных заболеваемости и распространенности глаукомы среди взрослого населения РФ с 2009 по 2019 гг. [66] (Таблица 2), выстроены проспективные модели изменения указанных эпидемиологических показателей до 2035 года. По результатам подсчетов, при низком (1), среднем (2) и высоком (3) видах прогнозах ожидается рост заболеваемости и распространенности глаукомы (Рисунок 6,7; Таблица 4).

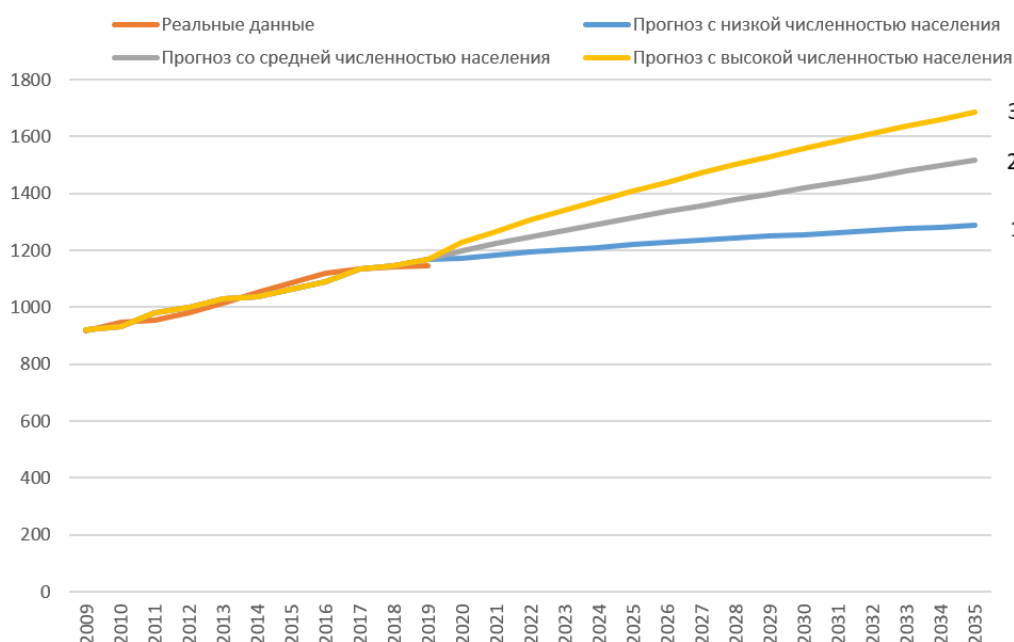


Рисунок 6 - Распространенность глаукомы в РФ на 100 тыс. человек с учетом низкого (1), среднего (2) и высокого (3) прогнозов по ожидаемой численности населения до 2035 года

Примечание: по оси ординат — число случаев глаукомы на 100 тыс. человек, по оси абсцисс — годы.

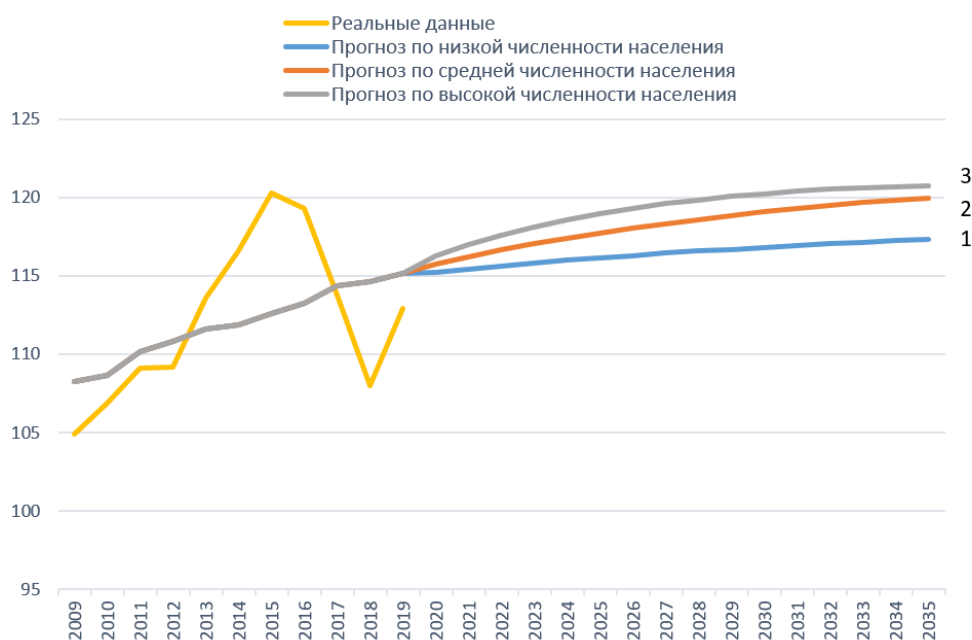


Рисунок 7 - Заболеваемость глаукомой в РФ на 100 тыс человек с учетом низкого (1), среднего (2) и высокого (3) прогнозов по ожидаемой численности населения до 2035 года в РФ

Примечание: по оси ординат – число случаев глаукомы на 100 тыс. человек, по оси абсцисс – годы.

Таблица 4 - Прогноз эпидемиологических показателей глаукомы в РФ по годам на 100 тыс. человек с учетом низкого, среднего и высокого прогнозов по ожидаемой численности населения до 2035 года

Прогноз эпидемиологических показателей глаукомы в РФ по годам	Распространенность (на 100 тыс. человек)			Заболеваемость (на 100 тыс. человек)		
	низкий	средний	высокий	низкий	средний	высокий
2020	1173,1	1199,8	1226,8	115,2	115,8	116,3
2021	1183,3	1223,9	1266,9	115,4	116,2	116,9
2022	1192,9	1247,1	1305,4	115,4	116,6	117,6

Продолжение таблицы 4.

2023	1202,1	1269,9	1341,3	115,8	117,0	118,1
2024	1211,2	1291,7	1375,3	115,9	117,4	118,6
2025	1219,3	1313,7	1408,5	116,1	117,7	118,9
2026	1227,4	1335,3	1440,1	116,3	118,0	119,3
2027	1235,5	1356,4	1470,8	116,4	118,3	119,6
2028	1242,4	1377,1	1500,6	116,6	118,6	119,8
2029	1249,4	1397,9	1529,4	116,7	118,8	120,1
2030	1255,8	1418,3	1557,8	116,8	119,1	120,2
2031	1262,9	1438,9	1584,5	116,9	119,3	120,4
2032	1269,3	1458,9	1610,7	117,0	119,5	120,5
2033	1275,8	1478,4	1635,9	117,1	119,7	120,6
2034	1282,3	1497,4	1660,5	117,2	119,8	120,7
2034	1288,8	1516,6	1684,7	117,3	119,9	120,8

Резюме

По данным описанных подсчетов был получен «истинный возраст» наступления I стадии глаукомного процесса, соответствующий 57 (52;61) годам, а «нулевой» стадии составил 54 (49;58) года. Проспективные модели изменения эпидемиологических показателей показали рост заболеваемости и распространенности глаукомой при трех вариантах прогноза изменения численности населения. Разработанная математическая модель течения глаукомного процесса является своеобразным «инструментом», позволяющим

определить время начала заболевания, с учетом имеющихся данных о пациенте на момент его обращения, и длительность заболевания до наступления слепоты.

3.2 Характеристики групп по данным статистической оценки и анализа нейросетью

После создания, обучения и тестирования ИНС на примере отобранных снимков глазного дна 4900 пациентов (группа 2, 8600 глаз) проведена оценка эффективности разработанной модели ИНС методом проспективного одномоментного исследования на базе ФКУ ЦВКГ им. П.В. Мандрыка Минобороны России, которое проходило с ноября 2019 г. по февраль 2020 г. В первое исследование вошли данные 54 пациентов (100 глаз), при обследовании использовались стандартные, специализированные и оригинальные методы офтальмологического обследования: визометрия, авторефрактометрия, биомикроскопия, офтальмоскопия, тонометрия с дополнительной оценкой вязко-эластических свойств роговицы глаза, САП, ОКТ, КЛСКО) и оценка фотографии ДЗН и СНВС с помощью разработанной ИНС (нейронная сеть, состоящая из пяти сверточных слоев).

По полученным показателям первого этапа проспективного анализа были установлены средние значения всех 100 обследованных дисков, которые не противоречили общепринятым значениям нормы для каждого из параметров и соответствовали средним показателям ранее проведенных исследований ДЗН здоровых лиц (Таблица 5,6) [21,26,167]. ИНС провела анализ всех изображений, среди которых ею были отобраны 12 (подгруппа 1.2) (Рисунок 8) отличающихся от нормы, с вероятными глаукомными изменениями. Из этих 12 глаз по результатам обследования экспертами были отобраны 5 (подгруппа 1.5), отличающихся от нормы по ряду признаков. Сравнение групп 88 (подгруппа 1.1) и 12 (подгруппа 1.2), а также 95 (подгруппа 1.3) и 5 (подгруппа 1.4) глаз показали наличие достоверных отличий между этими группами ($p < 0,05$). В первом случае, где ИНС были выделены 12 глаз с вероятными глаукомными изменениями, достоверное отличие

было выявлено в толщине СНВС в нижнем назальном отделе (Таблица 7) и минимальном расстоянии от края МБ до ближайшей точки внутренней пограничной мембраны в верхнем носовом и назальном отделах по данным ОКТ (Таблица 7).

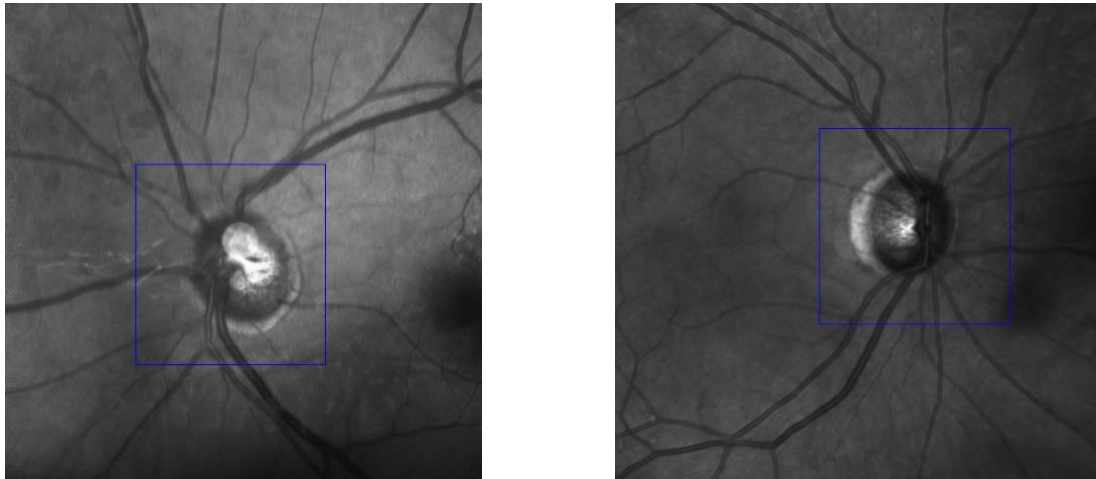


Рисунок 8 – Примеры отобранных ИНС изображений глазного дна с вероятными глаукомными изменениями, выделены анализируемые области ДЗН и перипапиллярной сетчатки.

Во втором случае, при сравнении 95 и 5 отобранных глаз, достоверное отличие по данным КЛСО в отношении площади к объёму экскавации, а по данным ОКТ - в общей средней толщине СНВС и толщине СНВС в назальном секторе, а также минимальном расстоянии от края мембраны Бруха до ближайшей точки внутренней пограничной мембраны в верхнем носовом отделе; по данным КЛСО – в значении отношения площади к объёму экскавации (Таблица 7). Также был проведен статистический анализ между 5 отобранными исследователями изображениями (подгруппа 1.5) и 7 оставшимися из подгруппы 2 (подгруппа 1.6), отобранными ИНС, который также показал наличие достоверных отличий между ними: в средней толщине СНВС в верхнем темпоральном и назальном секторах по данным ОКТ, значения роговично-компенсированного уровня ВГД.

Таблица 5 - Средние показатели параметров ДЗН у обследованной группы здоровых лиц по данным КЛСО, n=100 глаз, Me (Q25%; Q75%),

среднеквадратичного отклонения (SD), стандартной ошибки (SE) (первое проспективное исследование)

Параметры	Статистический анализ данных		
	Me (Q ₂₅ %; Q ₇₅ %)	SD	SE
disc area [mm ²]	1,88 (1,59; 2,06)	0,34	0,03
cup area [mm ²]	0,30 (0,11; 0,49)	0,27	0,03
rim area [mm ²]	1,50 (1,29; 1,73)	0,30	0,03
cup/disc area ratio	0,17 (0,05; 0,25)	0,12	0,01
rim/disc area ratio	0,82 (0,74; 0,94)	0,12	0,01
linear cup/disc ratio	0,91 (0,86; 0,97)	0,07	0,01
cup volume [mm ³]	0,03 (0,00; 0,09)	0,09	0,01
cup area/volume	5,53 (0,00; 8,63)	5,21	0,52
rim volume [mm ³]	0,40 (0,31; 0,53)	0,16	0,02
rim area/volume	3,80 (3,05; 4,44)	1,10	0,11
mean cup depth [mm]	0,16 (0,11; 0,21)	0,08	0,01
height variation contour [mm]	0,38 (0,30; 0,47)	0,10	0,01
cup shape measure	-0,18 (-0,23; -0,14)	0,06	0,01
mean RNFL thickness [mm]	0,25 (0,21; 0,29)	0,07	0,01
horizontal cup/disk ratio	0,37 (0,22; 0,50)	0,20	0,02
vertical cup/disk ratio	0,21 (0,00; 0,46)	0,24	0,02

Продолжение таблицы 5.

horizontal/vertical cup/disc	0,93 (0,00; 1,33)	3,45	0,34
------------------------------	----------------------	------	------

Примечание: disc area – площадь ДЗН, cup area – площадь экскавации, rim area – площадь нейроретинального пояска (НПП), cup/disc area ratio - соотношение площадей экскавации и ДЗН, rim/disc area ratio – отношение площадей НПП к ДЗН, linear cup/disc ratio – соотношение линейных размеров экскавации и ДЗН, cup volume – объем экскавации, cup area/volume – отношение площади к объему экскавации, rim volume – объем НПП, rim area/volume – отношение площади к объему НПП, mean cup depth – средняя глубина экскавации, height variation contour - высота вариации поверхности сетчатки вдоль контурной линии, cup shape measure - числовое выражение трехмерной формы экскавации ДЗН, mean RNFL thickness - средняя толщина слоя нервных волокон сетчатки (CHVC), horizontal cup/disk ratio - горизонтальное соотношение экскавации к ДЗН, vertical cup/disk ratio - вертикальное соотношение экскавации к ДЗН, horizontal/vertical cup/disc – соотношение вертикального и горизонтального отношений экскавации к ДЗН.

Таблица 6 - Средние показатели параметров ДЗН у обследованной группы здоровых лиц по данным ОКТ (мкм), тонометрии (ВГД, мм рт.ст.), САП (средняя светочувствительности сетчатки (MD, дБ), ее стандартное отклонение (PSD, дБ)), n=100 глаз, Me (Q25%; Q75%), среднеквадратичного отклонения (SD), стандартной ошибки (SE) (первое проспективное исследование)

Параметры	Статистический анализ данных		
	Me (Q ₂₅ %; Q ₇₅ %)	SD	SE
G	98,00 (91,5; 106,00)	12,88	1,28
TI	147,00 (132,00; 162,00)	22,49	2,25
T	67,00 (61,00; 76,50)	12,38	1,24
TS	131,00 (117,00; 141,00)	21,66	2,17
NS	115,00 (104,00; 133,00)	21,51	2,15

Продолжение таблицы 6.

N	81,00 (73,00; 89,00)	10,45	1,04
NI	118,00 (100,00; 133,00)	22,23	2,22
GB	328,00 (304,50; 368,50)	49,35	4,93
TIB	344,00 (300,50; 382,50)	64,66	6,47
TB	229,50 (206,50; 259,00)	44,82	4,48
TSB	304,00 (265,50; 345,00)	362,64	36,26
NSB	364,00 (332,00; 412,50)	70,65	7,06
NB	381,50 (341,50; 425,50)	65,35	6,53
NIB	412,00 (376,00; 459,50)	61,84	6,18
IOPcc	15,90 (14,00; 17,75)	2,70	0,27
IOPg	15,60 (12,35; 17,35)	3,46	0,34
MD	-2,25 (-3,58; -1,24)	2,01	0,20
PSD	1,59 (1,42; 1,94)	1,03	0,10

Примечание: сектора ДЗН обозначены начиная со средних/общих значений (G, мкм): G — общие средние значения, TI — нижний темпоральный сектор, T — темпоральный сектор, TS — верхний темпоральный сектор, NS — верхний назальный сектор, N — назальный сектор, NI — нижний назальный сектор; сектора ДЗН с минимальным расстоянием от края мембраны Бруха до ближайшей точки внутренней пограничной мембраны пронумерованы начиная со средних/общих значений (GB, мкм): GB — общие средние значения, TIB — нижний темпоральный сектор, TB — темпоральный сектор, TSB — верхний темпоральный сектор, NSB — верхний назальный сектор, NB — назальный сектор, NIB — нижний назальный сектор; IOPcc - роговично-компенсированный уровень ВГД, IOPg - значение уровня ВГД, соотнесенное с тонометрией по Гольдману.

Таблица 7 - 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, тонометрии (ВГД, мм рт.ст.), n=100 глаз, Ме (Q25%; Q75%) (первое проспективное исследование)

-	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
TI	147,50 (132,00; 162,50)	142,00 (130,00; 158,50)	147,00 (132,00; 163,00)	147,00 (124,00; 150,00)	нд ^{1,2} нд ^{3,4}
T	66,00 (60,50; 77,50)	68,00 (63,00; 72,00)	66,00 (61,00; 77,00)	70,00 (67,00; 76,00)	нд ^{1,2} нд ^{3,4}
TS	131,00 (115,50; 141,00)	131,50 (123,00; 138,00)	131,00 (118,00; 142,00)	120,00 (114,00; 131,00)	нд ^{1,2} нд ^{3,4}
NS	116,00 (105,50; 133,00)	102,00 (85,00; 127,00)	116,00 (105,00; 134,00)	85,00 (85,00; 114,00)	нд ^{1,2} нд ^{1,2}
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}

Продолжение таблицы 7.

GB	329,00 (304,50; 371,50)	317,50 (304,50; 337,00)	329,00 (306,00; 371,00)	304,00 (248,00; 346,00)	НД ^{1,2} НД ^{3,4}
TIB	344,00 (303,00; 388,50)	340,00 (292,00; 363,00)	345,00 (304,00; 386,00)	295,00 (271,00; 328,00)	НД ^{1,2} НД ^{3,4}
TB	229,50 (205,00; 263,50)	232,00 (216,00; 244,00)	229,00 (205,00; 263,00)	241,00 (223,00; 244,00)	НД ^{1,2} НД ^{3,4}
TSB	306,50 (265,50; 350,00)	297,50 (263,50; 313,50)	306,00 (269,00; 347,00)	253,00 (228,00; 301,00)	НД ^{1,2} 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}
NIB	415,00 (376,00; 462,50)	400,50 (360,00; 435,50)	413,00 (376,00; 462,00)	386,00 (297,00; 404,00)	НД ^{1,2} НД ^{3,4}
IOPcc	15,90 (14,15; 17,80)	16,45 (12,55; 17,35)	15,90 (14,00; 17,70)	15,9 (17,20; 19,0)	НД _{1,2} НД _{3,4}
IOPg	15,60 (12,45; 17,30)	15,00 (10,35; 17,85)	15,50 (12,20; 17,30)	12,70 (17,30; 17,90)	НД _{1,2} НД _{3,4}

Примечание: Подгруппа 1.1¹ – группа глаз здоровых пациентов за вычетом отобранных ИНС; Подгруппа 1.2² – группа лиц с подозрением на глаукому, отобранная ИНС из общего числа наблюдений; Подгруппа 1.3³ – группа глаз здоровых пациентов за вычетом отобранных исследователями; Подгруппа 1.4⁴ – группа лиц с подозрением на глаукому, отобранная исследователями из общего числа наблюдений; sup area/volume – отношение площади к объему

экскавации; сектора ДЗН обозначены начиная со средних/общих значений (G, мкм): G — общие средние значения, TI — нижний темпоральный сектор, T — темпоральный сектор, TS — верхний темпоральный сектор, NS — верхний назальный сектор, N — назальный сектор, NI — нижний назальный сектор; сектора ДЗН с минимальным расстоянием от края мембраны Бруха до ближайшей точки внутренней пограничной мембраны пронумерованы начиная со средних/общих значений (GB, мкм): GB — общие средние значения, TIB — нижний темпоральный сектор, TB — темпоральный сектор, TSB — верхний темпоральный сектор, NSB — верхний назальный сектор, NB — назальный сектор, NIB — нижний назальный сектор; нд — недостоверно; IOPcc - роговично-компенсированный уровень ВГД, IOPg - значение уровня ВГД, соотнесенное с тонометрией по Гольдману.

После анализа полученных результатов первого этапа проспективного исследования и дополнительной настройки ИНС, проведен второй, включающий оценку данных условно здоровых, без ранее установленного диагноза глаукома, 37 пациентов (65 глаз). По полученным данным второго проспективного анализа были установлены средние показатели полученных данных всех 65 обследованных дисков, которые также, как и при первом анализе (данные 100 ДЗН), не противоречили общепринятым значениям нормы для каждого из параметров и соответствовали средним показателям ранее проведенных исследований ДЗН здоровых лиц (Таблица 8,9) [21,26,167]. На этом этапе исследования дополнительно проводилась оценка толщины слоя ГКС.

Таблица 8 - Средние показатели параметров ДЗН у обследованной группы здоровых лиц по данным КЛСО, n=65 глаз, Me (Q25%; Q75%), среднеквадратичного отклонения (SD), стандартной ошибки (SE) (второе проспективное исследование)

Параметры	Статистический анализ данных		
	Me (Q ₂₅ %; Q ₇₅ %)	SD	SE
disc area [mm ²]	1,85 (1,61; 2,19)	0,39	0,04
cup area [mm ²]	0,41 (0,15; 0,79)	0,38	0,03

Продолжение таблицы 8.

rim area [mm ²]	1,37 (1,25; 1,59)	0,27	0,03
cup/disc area ratio	0,24 (0,1; 0,34)	0,15	0,01
rim/disc area ratio	0,76 (0,65; 0,90)	0,15	0,01
linear cup/disc ratio	0,91 (0,86; 0,97)	0,18	0,02
cup volume [mm ³]	0,07 (0,01; 0,19)	0,11	0,01
cup area/volume	3,74 (3,22; 8,38)	4,75	0,59
rim volume [mm ³]	0,38 (0,30; 0,44)	0,16	0,02
rim area/volume	3,80 (3,27; 4,52)	1,70	0,21
mean cup depth [mm]	0,21 (0,12; 0,27)	0,09	0,01
height variation contour [mm]	0,35 (0,31; 0,46)	0,12	0,01
cup shape measure	-0,17 (-0,21; -0,12)	0,12	0,01
mean RNFL thickness [mm]	0,22 (0,18; 0,27)	0,06	0,01
horizontal cup/disc ratio	0,51 (0,28; 0,50)	0,24	0,03
vertical cup/disc ratio	0,46 (0,01; 0,60)	0,27	0,03
horizontal/vertical cup/disc	0,96 (0,00; 1,25)	2,49	0,30

Примечание: disc area – площадь ДЗН, cup area – площадь экскавации, rim area – площадь нейроретинального пояска (НПП), cup/disc area ratio - соотношение площадей экскавации и ДЗН, rim/disc area ratio – отношение площадей НПП к ДЗН, linear cup/disc ratio – соотношение линейных размеров экскавации и ДЗН, cup volume – объем экскавации, cup area/volume – отношение к площади к объему экскавации, rim volume – объем НПП, rim area/volume – отношение площади к объему НПП, mean cup depth – средняя глубина экскавации, height variation contour - высота вариации поверхности сетчатки вдоль контурной линии, cup shape measure - числовое выражение

трехмерной формы экскавации ДЗН, mean RNFL thickness - средняя толщина слоя нервных волокон сетчатки (CHBC), horizontal cup/disk ratio - горизонтальное соотношение экскавации к ДЗН, vertical cup/disk ratio - вертикальное соотношение экскавации к ДЗН, horizontal/vertical cup/disc – соотношение вертикального и горизонтального отношений экскавации к ДЗН.

ИНС провела анализ всех изображений, среди которых ею были отобраны 18 отличающихся от нормы с вероятными глаукомными изменениями. Из этих 18 по результатам обследования экспертами были отобраны 4, отличающихся от нормы по ряду признаков. Сравнение групп 47 (подгруппа 2.1) и 18 (подгруппа 2.2), а также 57 (подгруппа 2.3) и 8 (подгруппа 2.4) глаз показали наличие достоверных отличий между этими группами ($p < 0,05$).

Таблица 9 - Средние показатели параметров ДЗН у обследованной группы здоровых лиц по данным ОКТ (мкм), тонометрии (ВГД, мм рт.ст.), САП (средняя светочувствительности сетчатки (MD, дБ), ее стандартное отклонение (PSD, дБ)), $n=65$ глаз, Me (Q25%; Q75%), среднеквадратичного отклонения (SD), стандартной ошибки (SE) (второе проспективное исследование)

Параметры	Статистический анализ данных		
	Me (Q ₂₅ %; Q ₇₅ %)	SD	SE
G	100,00 (95,0; 105,00)	15,00	1,86
TI	153,00 (141,00; 163,00)	20,40	2,53
T	71,00 (63,00; 79,50)	11,12	1,37
TS	136,00 (125,50; 150,00)	20,77	2,57
NS	113,00 (97,00; 129,00)	22,62	2,80
N	83,00 (73,00; 90,00)	15,00	1,86
NI	111,00 (96,50; 131,00)	19,21	2,38

Продолжение таблицы 9.

GB	319,00 (279,50; 362,00)	58,55	7,26
TIB	329,00 (301,00; 389,50)	61,62	7,64
TB	236,00 (195,50; 262,00)	43,35	5,37
TSB	307,00 (254,00; 347,00)	62,21	7,71
NSB	354,00 (300,50; 409,50)	78,22	9,70
NB	361,00 (286,00; 409,00)	76,04	9,43
NIB	388,00 (330,50; 447,00)	78,29	9,71
GLC	291,00 (281,50; 299,00)	12,53	1,55
IOPcc	16,20 (13,60; 18,15)	3,27	0,40
IOPg	14,60 (11,75; 17,60)	3,81	0,47
MD	-2,87 (-3,94; -1,37)	1,96	0,24
PSD	1,69 (1,49; 2,03)	0,48	0,06

Примечание: сектора ДЗН обозначены начиная со средних/общих значений (G, мкм): G — общие средние значения, TI — нижний темпоральный сектор, T — темпоральный сектор, TS — верхний темпоральный сектор, NS — верхний назальный сектор, N — назальный сектор, NI — нижний назальный сектор; сектора ДЗН с минимальным расстоянием от края мембраны Бруха до ближайшей точки внутренней пограничной мембраны пронумерованы начиная со средних/общих значений (GB, мкм): **GB** — общие средние значения, **TIB** — нижний темпоральный сектор, **TB** — темпоральный сектор, **TSB** — верхний темпоральный сектор, **NSB** — верхний назальный сектор, **NB** — назальный сектор, **NIB** — нижний назальный сектор; IOPcc - роговично-компенсированный уровень ВГД, IOPg - значение уровня ВГД, соотнесенное с тонометрией по Гольдману.

В первом случае, где ИНС были выделены 18 глаз с вероятными глаукомными изменениями, достоверное отличие от оставшихся из общего числа, вошедших во

второй проспективный анализ (47 изображений), было выявлено по площади экскавации, соотношению размеров площадей экскавации и ДЗН, соотношению размеров площадей нейроретинального пояса и ДЗН, средней глубине экскавации, общей средней толщине СНВС, а также в верхнем и нижнем назальном и темпоральном отделах, и минимальном расстоянии от края мембраны Бруха до ближайшей точки внутренней пограничной мембраны по общему среднему значению, в назальных отделах, а также верхнем и нижнем темпоральных секторах по данным ОКТ (Таблица 10).

Таблица 10 - 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 ОКТ (мкм), КЛСО, тонометрии (ВГД, мм рт.ст.), n=65 глаз, Me (Q25%; Q75%) (второе проспективное исследование)

-	Подгруппа 2.1 ¹ , n=47	Подгруппа 2.2 ² , n=18	Подгруппа 2.3 ³ , n=57	Подгруппа 2.4 ⁴ , n=8	Достоверность отличий, p/Z
cup area	0,33 (0,12; 0,66)	0,83 (0,36; 0,94)	0,41 (0,16; 0,76)	0,30 (0,10; 0,99)	$p^{1,2}<0,0$, $Z^{1,2} = -2,90$ нд ^{3,4}
cup area/volume	4,75 (3,10; 8,50)	5,00 (3,70; 6,65)	4,75 (3,17; 8,45)	4,64 (3,74; 6,52)	нд ^{1,2} нд ^{3,4}
cup/disc area ratio	0,18 (0,08; 0,31)	0,33 (0,21; 0,44)	0,24 (0,10; 0,34)	0,19 (0,07; 0,42)	$p^{1,2}<0,00$, $Z^{1,2} = -2,88$ нд ^{3,4}

Продолжение таблицы 10.

rim/disc area ratio	0,82 (0,69; 0,92)	0,66 (0,56; 0,79)	0,76 (0,65; 0,90)	0,80 (0,58; 0,93)	$p^{1,2} < 0,00$, $Z^{1,2} = -2,88$ НД ^{3,4}
mean cup depth	0,16 (0,11; 0,25)	0,25 (0,19; 0,32)	0,21 (0,12; 0,27)	0,23 (0,11; 0,27)	$p^{1,2} < 0,00$, $Z^{1,2} = -2,88$ НД ^{3,4}
linear cup disk ratio	0,42 (0,28; 0,56)	0,58 (0,45; 0,66)	0,49 (0,32; 0,59)	0,44 (0,26; 0,64)	$p^{1,2} < 0,00$, $Z^{1,2} = -2,88$ НД ^{3,4}
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)	$p^{1,2} < 0,01$, $Z^{1,2} = -2,65$ $p^{3,4} < 0,01$, $Z^{3,4} = -2,43$
T	72,00 (63,00; 80,00)	70,50 (61,00; 80,25)	72,00 (63,00; 79,00)	66,50 (61,25; 84,00)	НД ^{1,2} НД ^{3,4}
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)	$p^{1,2} < 0,00$, $Z^{1,2} = -3,27$ $p^{3,4} < 0,02$, $Z^{3,4} = -2,40$
NS	121,00 (103,00; 131,00)	100,50 (87,00; 107,75)	115,00 (97,00; 132,00)	107,50 (85,00; 125,50)	$p^{1,2} < 0,00$, $Z^{1,2} = -3,27$ НД ^{1,2}

Продолжение таблицы 10.

N	84,00 (74,00; 93,00)	77,00 (66,25; 87,00)	83,00 (73,50; 90,00)	77,50 (69,75; 90,75)	НД ^{1,2} НД ^{3,4}
NI	116,00 (102,00; 134,00)	100,00 (85,75; 110,25)	112,00 (97,00; 132,00)	104,00 (94,00; 119,00)	$p^{1,2} < 0,00$, $Z^{1,2} = -3,22$ НД ^{3,4}
GB	343,00 (295,00; 369,00)	275,50 (236,25; 305,50)	324,00 (272,00; 363,00)	299,00 (287,00; 349,75)	$p^{1,2} < 0,00$, $Z^{1,2} = -3,82$ НД ^{3,4}
TIB	348,00 (315,00; 409,00)	304,50 (259,25; 327,00)	334,00 (272,00; 363,00)	315,00 (303,25; 342,25)	$p^{1,2} < 0,00$, $Z^{1,2} = -3,37$ НД ^{3,4}
TB	244,00 (209,00; 266,00)	198,00 (170,50; 239,25)	233,00 (194,50; 265,50)	247,00 (203,75; 257,50)	НД ^{1,2} НД ^{3,4}
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)	$p^{1,2} < 0,00$, $Z^{1,2} = -3,88$ $p^{3,4} < 0,04$, $Z^{3,4} = -2,02$
NSB	373,00 (337,00; 424,00)	330,50 (291,50; 362,00)	364,00 (318,00; 413,50)	287,00 (239,75; 393,50)	$p^{1,2} < 0,00$, $Z^{1,2} = -3,84$ НД ^{3,4}
NB	376,00 (311,00; 418,00)	299,00 (243,50; 361,25)	361,00 (286,00; 411,50)	349,00 (275,50; 396,50)	$p^{1,2} < 0,00$, $Z^{1,2} = -2,96$ НД ^{3,4}

Продолжение таблицы 10.

NIB	410,00 (349,00; 464,00)	339,00 (294,75; 369,00)	388,00 (328,00; 447,00)	378,00 (336,00; 449,00)	$p^{1,2} < 0,00$, $Z^{1,2} = -3,69$ нд ^{3,4}
GCL	293,00 (284,00; 301,00)	283,00 (275,50; 294,00)	292,00 (281,50; 300,00)	287,00 (280,50; 294,25)	нд ^{1,2} нд ^{3,4}
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: Группа 2.1¹ – группа глаз здоровых пациентов за вычетом отобранных ИНС; Группа 2.2² – группа лиц с подозрением на глаукому, отобранная ИНС из общего числа наблюдений; Группа 2.3³ – группа глаз здоровых пациентов за вычетом отобранных исследователями; Группа 2.4⁴ – группа лиц с подозрением на глаукому, отобранная исследователями из общего числа наблюдений; cup area – площадь экскавации; cup area/volume – отношение площади к объему экскавации; cup/disc area ratio – соотношение размеров площадей экскавации и ДЗН; rim/disc area ratio – соотношение размеров площадей нейроретинального пояса и ДЗН; mean cup depth – средняя глубина экскавации; linear cup/disc ratio – соотношение линейных размеров экскавации и ДЗН; сектора ДЗН обозначены начиная со средних/общих значений (G, мкм): G – общие средние значения, TI – нижний темпоральный сектор, T – темпоральный сектор, TS – верхний темпоральный сектор, NS – верхний назальный сектор, N – назальный сектор, NI – нижний назальный сектор; сектора ДЗН с минимальным расстоянием от края мембраны Бруха до ближайшей точки внутренней пограничной мембраны пронумерованы начиная со средних/общих значений (GB, мкм): GB – общие средние значения, TIB – нижний темпоральный сектор, TB – темпоральный сектор, TSB – верхний темпоральный сектор, NSB – верхний назальный сектор, NB – назальный сектор, NIB – нижний назальный сектор; IOPcc – роговично-компенсированный уровень ВГД; IOPg – уровень ВГД, соотнесенный с тонометрией по Гольдману; GLC – слой ганглиозных клеток сетчатки; нд – недостоверно.

Во втором случае, при сравнении 57 и 8 отобранных глаз, получено достоверное отличие по данным КЛСО по площади экскавации, отношению площади к объему экскавации, соотношению размеров площадей экскавации и ДЗН, соотношению размеров площадей нейроретинального пояса и ДЗН, средней глубине экскавации, соотношению линейных размеров экскавации и ДЗН; по данным ОКТ - по общей средней толщине СНВС, а также в верхнем и нижнем темпоральных, верхнем и нижнем назальных отделах, минимальном расстоянии от края мембраны Бруха до ближайшей точки внутренней пограничной мембраны по общему значению, в верхнем и нижнем темпоральных, назальных секторах; роговично-компенсированному уровню ВГД и значению уровня ВГД, соотнесенное с тонометрией по Гольдману (Таблица 10).

Также был проведен статистический анализ между 4 отобранными исследователями изображениями (подгруппа 2.5) и 14 (подгруппа 2.6) оставшимися из подгруппы 2.2, отобранными ИНС, как и в первом анализе между 5 отобранными исследователями изображениями (подгруппа 1.5) и 7 оставшимися из подгруппы 2 (подгруппа 1.6), отобранными ИНС (Таблица 11), который также выявил наличие достоверных отличий между ними: по площади ДЗН и значению уровня ВГД, соотнесенное с тонометрией по Гольдману (Таблица 11).

Таблица 11 – 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 = 65 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.

Резюме

Средние показатели морфометрических параметров ДЗН и СНВС у пациентов с различными стадиями глаукомы и полученных результатов обследований 165 глаз (первоначально считающаяся группой здоровых лиц) сопоставим с результатами ранее проведенных исследований. 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.

3.3 Анализ эффективности работы искусственной нейросети.

Анализ работы сверточной НС проводился по параметрам чувствительности и специфичности для каждого из этапов исследования.

На этапе обучения и оценки работы разработанной ИНС на тренировочном подмножестве (разграничение здоровых дисков от таковых с глаукомными изменениями без деления по стадиям) получены следующие показатели: чувствительность – 0,91, специфичность – 0,93. Чувствительность метода при классификации при делении по стадиям имела следующие значения: для нормы – 0,93, для начальной стадии глаукомы – 0,71, для развитой стадии глаукомы – 0,98, для далеко зашедшей стадии глаукомы – 0,99. Учитывая невысокие показатели чувствительности для начальной стадии глаукомы, дальнейшее обучение нейросети было направлено на разграничение состояния «норма-глаукома». Исходя из этого, последующая работа была направлена на идентификацию этих пограничных изменений разработанной ИНС на основании проспективного исследования состояния дисков зрительных нервов здоровых пациентов и статистического анализа параметров глаз пациентов. По итогу, после первого

проспективного исследования чувствительность 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 ($p<0,01$), что связано со сплошным характером исследования. Во второй выборке наблюдалось больше отклонений по рефракции и ниже прозрачность оптических сред.

3.4 Сравнительный анализ стандартных методов обследования и использования технологии искусственного интеллекта

Средние показатели полученных результатов обследований 100 глаз (первоначально считающаяся группой здоровых лиц) первого проспективного анализа не противоречили результатам ранее проведенных исследований и общепринятым показателям нормы. При последующем сравнении выделенных подгрупп оказалось значимым определение минимального расстояния от края мембраны Бруха до ближайшей точки внутренней пограничной мембраны, что уже было описано в литературе [151,104,21]. Выделенные из этой подгруппы 12 глаз с «подозрением на глаукому» имели достоверные отличие при сравнении с 88 остальными, что говорит о высокой эффективности разработанной и обученной ИНС. В то же время, нами были выделены 5 глаз из 12, которые субъективно и по данным инструментальных исследований имели некоторое отличие от остальных 95 обследованных, при этом отличие было достоверным по результату статистического анализа. Несмотря на то, что отобранные нейросетью 7 изображений (подгруппа 1.5) имели достоверное отличие от отобранной исследователями 5 глазами, на данном этапе полученные результаты можно считать достаточно успешными, так как анализ проводился без учета дополнительных данных о пациенте, однако требуется дальнейшее обучение разработанной ИНС путем расширения группы обследованных здоровых лиц. Все пациенты, у которых по результатам диагностики ИНС установлены отклонения от нормы, были взяты на учет, с целью продолжения динамического наблюдения.

Схожие данные получены по результатам второго проспективного исследования 65 глаз. При этом при сравнении подгрупп, отобранные нейросетью 14 изображений имели достоверное отличие от отобранной исследователями 4 глазами, значимым оказались значения тонометрии и площади ДЗН. Полученные данные двух последовательных проспективных исследований подчеркивают значимость инструментальных исследований в диагностике и мониторинге глаукомы (ОКТ, КЛСО, определение показателя истинного ВГД), а также подтверждает отставание функциональных изменений от структурных.

3.5 Комплексный анализ диагностический исследований скрининга и мониторинга глаукомы

Проведение и анализ результатов стандартного комплекса диагностических исследований показал, что каждое отдельно взятое исследование не может опровергнуть или подтвердить наличие глаукомного процесса, в частности, при начальной стадии заболевания. Весомую роль также вносит возможность врача-исследователя провести грамотный анализ изменения состояния диска зрительного нерва по данным офтальмоскопии, для чего требуется наличие определенного клинического опыта и временного ресурса, также немаловажную роль имеет комплаентность пациента. Наиболее экономически эффективным и результативным в отношении скрининга остается проведение тонометрии, что позволяет выделить значительную группу пациентов, однако уже с продвинутыми стадиями глаукомного процесса. Дополнительное проведение периметрии и оптической когерентной томографии могло бы расширить скрининговые возможности выявления патологического процесса, но легло бы дополнительным экономическим и временным бременем на государство и первичное врачебное звено.

Допустимость выборки кандидатов на глаукому из общего числа обследуемых упростила бы задачу. На сегодняшний день такой возможностью без привлечения дополнительных специалистов обладают обученные нейросети. При правильной

их настройке, потребуется привлечение оператора, проводящего исследование. Вопрос необходимости дальнейшего дообследования будет решаться по результатам анализа нейросети. Такой вектор поможет сократить нагрузку на первичное звено и компенсировать нехватку высококвалифицированных специалистов. При этом, перспектива проведения одного исследования для скрининга нескольких глазных заболеваний с возможностью сохранения данных пациента для оценки в динамике открывает новые возможности для скрининга и мониторинга, в частности, социально значимых офтальмопатологий.

Резюме

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. 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.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ

В текущей работе проведен проспективный анализ состояния органа зрения здоровых пациентов с последующей оценкой фотографии диска зрительного нерва и СНВС перипапиллярной сетчатки с помощью модели разработанной ИНС на предмет глаукомы. С учетом хронического течения патологического процесса, эпидемиологических показателей заболеваемости и распространенности в РФ [27,16,70], выявления заболевания на продвинутых стадиях процесса [27,28], требуется продолжить поиск универсального диагностического исследования и/или маркера для своевременного обнаружения глаукомы. Опубликовано большое количество работ, подтверждающих опережение запуска нейродегенеративного процесса на медиаторном (доклиническом) уровне до проявления структурных и функциональных изменений [31,57,70,91]. Возможно, ранние структурные изменения пока недостаточно идентифицируются при аппаратной диагностике, либо упускаются исследователями. Немаловажен комплексный анализ функциональных и структурных изменений: для оценки минимальных отклонений от нормы требуется соответствующая квалификация, опыт и узкопрофильная специализация, а анализ нескольких параметров глаза повышает вероятность своевременного выявления патологического процесса.

Внедрение в офтальмологическую практику новых диагностических инструментов, включающих использование технологий искусственного интеллекта, дает возможность изучить и оценить структурные изменения при глаукомном процессе на новом уровне, без необходимости проведения стандартного комплекса обследований и с наименьшими временными затратами. По результатам опубликованных работ, нейросети достаточно эффективно справляются с задачей обучения и идентификации заболеваний заднего отрезка глаза, выявления ранних маркеров прогрессирования патологического процесса [115,129,138,142,152, 161,171]. Одним из перспективных направлений может стать использования данных технологий в оценке прогрессирования заболевания по

данным динамического контроля. Своевременное определение начала заболевания и его прогрессирования позволит повлиять и на эффективность назначения и коррекции терапии.

Полученные результаты работы разработанной модели искусственной нейронной сети показывают успешную идентификацию и высокую точность разграничения состояний норма/патология. Однако, в отношении определения начальной стадии глаукомы на данном этапе исследования чувствительность нейросети остается еще недостаточно высокой, что требует ее дальнейшей «настройки». Разграничение здоровых ДЗН и ДЗН с начальной стадией глаукомы является первоочередной задачей для нейросети, так как проблема своевременного и точного разграничения нормы и патологии при диагностике ПОУГ, а также определения следов даже минимального прогрессирования заболевания, является приоритетным направлением в современной клинической практике [51,70,80,113].

Снижение толщины СНВС в верхнем темпоральном секторе, как диагностического маркера раннего выявления глаукомы по результатам текущего исследования, не противоречит ранее проведенным фундаментальным трудам. Неоднократно указывалось, что повреждение перипапиллярного СНВС в нижнем и верхнем квадрантах является предиктором начальных глаукомных изменений, связанных с изменением слоя ГКС преимущественно в нижнем височном и верхнем височном секторах макулы [58,121,139]. В свою очередь, истончение СНВС в нижней гемисфере патогномонично для инициации и прогрессирования глаукомного процесса, а для мониторинга - изменения толщины СНВС в ниже-темпоральном и выше-темпоральном отделах [58]. Полученные результаты снижения толщины СНВС в назальном секторе как маркера раннего выявления глаукомы требуют дальнейшего изучения.

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

параметра. Вероятно, при секторальной оценке данного параметра, а не общего среднего значения, который использовался в работе, были бы получены соответствующие значимые различия между отобранными группами, как при оценке СНВС.

В настоящее время диагностический скрининг ограничен проведением тонометрии без оценки состояния диска зрительного нерва. Выбор способа проведения тонометрии также может играть решающее значение: оценка толщины роговицы при аппланационной тонометрии [42,46,70], правильность проведения измерений [2,33,42,46,70]. В тоже время, при начальных стадиях глаукомного процесса, ввиду отсутствия субъективных зрительных изменений, могут быть упущены первые признаки заболевания из-за позднего обращения пациентов. С другой стороны, некорректная интерпретация данных специалистами при проведении диагностических исследований тоже может отсрочить постановку соответствующего диагноза.

Возможность проведения стандарта диагностического исследования всем пациентам старше 57 лет, с учетом полученных данных ретроспективного анализа, ограничена не только на законодательном уровне [42], но и временными рамками приема на уровне первичного звена, квалификационной подготовкой специалистов, а также аппаратной оснащенностью лечебных учреждений. Согласно новому образовательному стандарту [77], проведение оптической когерентной томографии не входит в программу подготовки кадров высшей квалификации по специальности «офтальмология» [77,78]. Впоследствии, будущим специалистам требуется прохождение курсов повышения квалификации, что несет за собой соответствующие временные и экономические затраты, но является неотъемлемой частью обучения кадров, проводящих комплекс обязательных обследований на глаукому.

Представленные в настоящей научно-исследовательской работе результаты использования разработанной модели нейросети для диагностики глаукомы

показывают достижение поставленной цели – разработка инновационного метода для диагностики и мониторинга глаукомы. Полученные итоги аналитической и статистической обработки материалов показали диагностическую эффективность разработанной ИНС. При анализе снижения показателей чувствительности и специфичности для разграничения пограничного состояния (0-I стадия) после второго проспективного исследования, выявлена достоверная разница между группами 3.1 ($n=54$, 100 глаз) и 3.2 ($n=37$, 65 глаз) в показателях остроты зрения: во второй выборке больше отклонений по рефракции, ниже прозрачность оптических сред), - что связано со сплошным характером исследования. Из этого следует, что для обучения ИНС требуются «эталонные глаза», большой массив данных, а для правильной оценки состояния глаза достаточная прозрачность оптических сред, учет рефракционных изменений и соответствующее качество получаемого изображения ДЗН и перипапиллярной сетчатки. Практическая часть диссертационной работы и анализ результатов обработки нейросетью фотографии ДЗН и перипапиллярной сетчатки показали необходимость проведения обучения программы с использованием более строгих критериев отбора глаз, так как зачастую ложноположительные случаи глаукомы были отобраны ошибочно на миопичных глазах, имеющих характерные структурные особенности. В то же время, требуется ее дополнительная «донастройка» в отношении глаз с аномалиями рефракции, в частности, пациентов с гиперметропией и миопией, которые также нередко встречаются в клинической практике и имеют ряд трудностей в отношении оценки имеющихся изменений по данным аппаратной диагностики (Рисунок 9).

Оценивая показатели чувствительности и специфичности разработанной ИНС, нельзя не учитывать, что высокочувствительные тесты, являясь эффективными идентификаторами патологии, дают больше ложноположительных результатов, что потребует дополнительных затрат на дальнейшее обследование, а применение высокоспецифичных исследований сопровождается значительным числом пропусков заболевания. Чувствительный тест наиболее информативен при отрицательном его результате (в таком случае врач больше уверен в том, что не

пропустил заболевание), а специфичный помогает понять, не пропущено ли заболевание. В реальной клинической практике не бывает теста с одновременно высокими обоими показателями. При получении таковых необходимо обратить внимание на характер выборки, а именно на использование отобранного материала в исследовании [15].

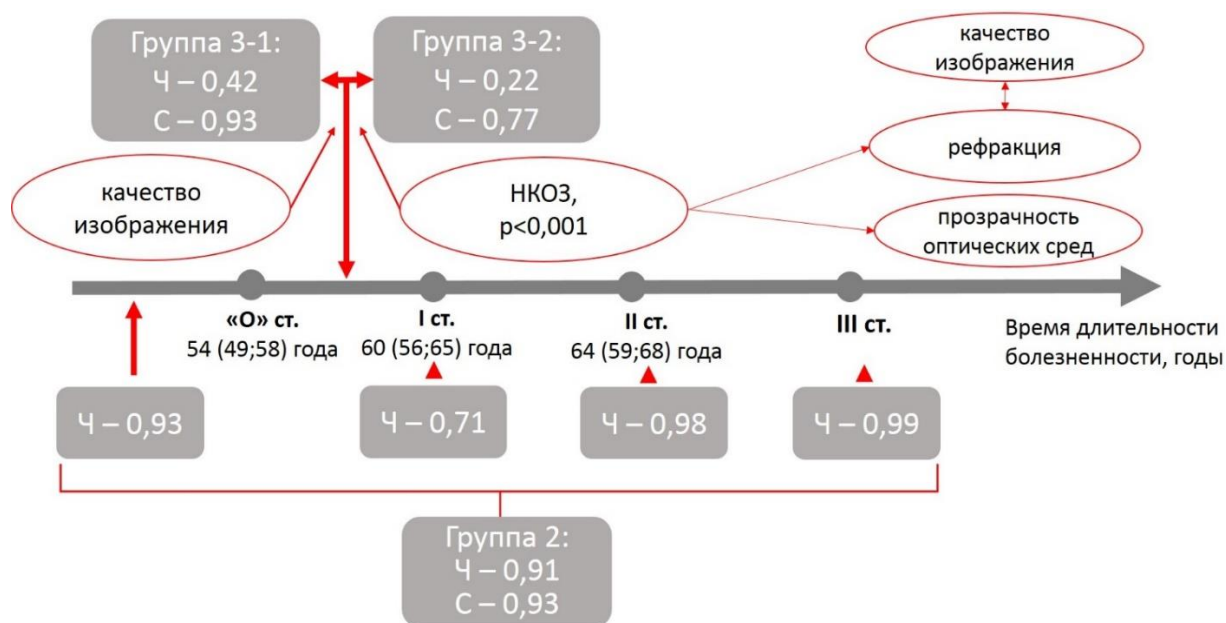


Рисунок 9 – Оценка работы разработанной ИНС.

Примечание: Ч – чувствительность, С – специфичность, НКОЗ - некорректируемая острота зрения

Таким образом, разработанная нейросеть показала хороший результат для оценки пограничного состояния, но пока недостаточный для использования как самостоятельного метода диагностики глаукомы. С учетом низкой выявляемости глаукомы в возрастном диапазоне от 40 до 50 лет (015%) [73] и оценкой работы ИНС, в алгоритме скрининга и мониторинга ПОУГ важно приведение тонометрии + оценки фотографии ИНС (Рисунок 10) в возрастном диапазоне от 49 до 59 лет.

Преимуществом разработанной ИНС является отсутствие привязки к какому-либо аппарату и возможность автономной работы за счет оценки только загруженных фотографий дисков ДЗН и СНВС перипапиллярной сетчатки. В мировой практике достаточно примеров эффективного дистанционного

мониторинга изменений сетчатки по данным двух- и однополюсных фотографий, что было продемонстрировано у пациентов с сахарным диабетом [94,114,124,154,169]. Для этого не требуется привлечения узкоспециализированных специалистов, а достаточно получение одной фотографии глазного дна для дальнейшей ее обработки нейросетью. При этом, полученные данные могут использоваться и для оценки других заболеваний заднего отрезка глаза, снимая нагрузку с амбулаторного звена в отношении скрининга нескольких офтальмологических заболеваний. В этом случае привлечение высокоспециализированных врачей будет более обоснованным и целенаправленным. При этом потребуется последующая «донастройка» модели ИНС для идентификации глаукомных изменений у пациентов с различными вариантами рефракционных изменений.

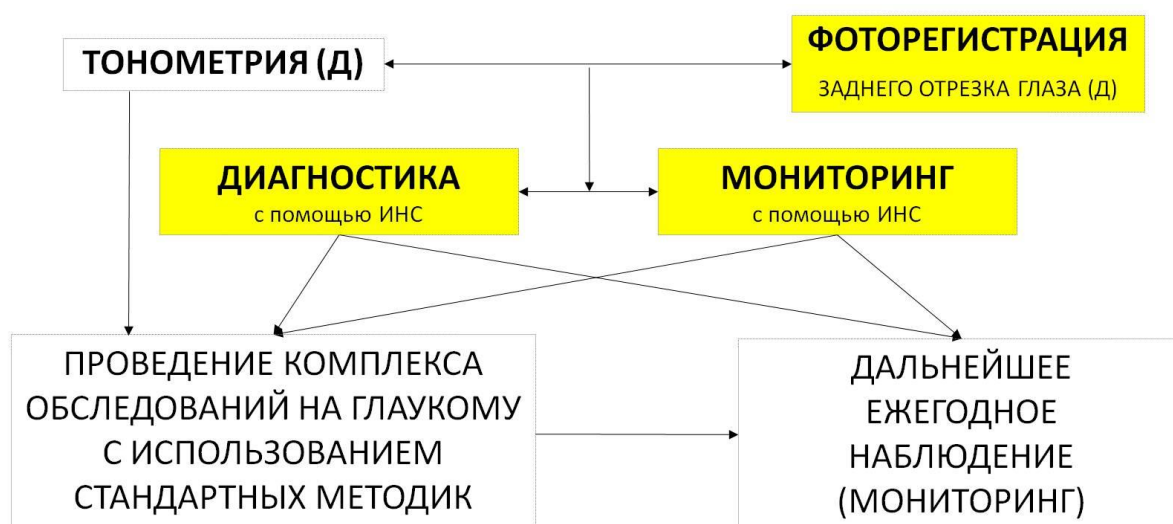


Рисунок 10 – Возможный алгоритм скрининга и мониторинга ПОУГ с использованием искусственной нейронной сети.

Примечание: Д – диспансеризация.

Резюме

Разработанная модель ИНС, оценивающая фотографию ДЗН и СНВС, показала хорошие результаты, но пока недостаточные для использования в качестве самостоятельного метода диагностики глаукомы в отношении разграничения нормы и начальной стадии глаукомы. Снижение показателей выявляемости глаукомных изменений может быть связано с рядом факторов, например,

снижением прозрачности оптических сред, что повлияет на качество полученного изображения. В связи с этим, не стоит исключать проведение тонометрии при проведении скрининга на ПОУГ. С учетом проведенного анализа популяционно-эпидемиологических характеристик пациентов с разными стадиями глаукомы, анализ фотографий ДЗН и СНВС с помощью разработанной модели ИНС наиболее обоснован в возрастном диапазоне от 49 до 58 лет в дополнение к оценке уровня ВГД в рамках диспансеризации взрослого населения.

ГЛАВА 5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Глаукома в настоящее время и в обозримом будущем будет оставаться ведущей причиной потери зрения среди взрослого населения. Проблема своевременной диагностики для предотвращения быстрого прогрессирования заболевания с учетом хронического ее течения остается и по сей день актуальной. Модификация современного оборудования и проведенные фундаментальные исследования в отношении этиопатогенеза заболевания позволили выявить новые маркеры для оценки структурных и функциональных изменений. Все они показали высокую информативность и воспроизводимость [24,35,108,113]. Однако, поиск универсального инструментального метода продолжается по ряду причин: экономическая составляющая (дороговизна предложенных стандартных методов диагностики), длительность проведения исследования и временные затраты на оценку полученных результатов, низкая информативность каждого из представленных методов для начальной стадии глаукомы [24,108,113]. Кроме того, сохраняется проблема своевременной обращаемости пациентов и правильной интерпретации полученных результатов, а также их воспроизводимости. Действующий приказ Министерства здравоохранения РФ от 13 марта 2019 г. № 124н «Об утверждении порядка проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения» позволяет проводить скрининг на глаукому только на основании данных тонометрии. При этом зачастую не оценивается, что уровень офтальмотонуса может быть в пределах нормальных значений уже при наличии глаукомных изменений [24,70,113,108].

Согласно действующим клиническим рекомендациям «Глаукома открытоугольная» [42], проведение оптической когерентной томографии не входит в обязательный перечень исследований, который необходимо проводить пациентам на этапе амбулаторного обследования. С учетом отставания функциональных изменений от структурных, могут быть упущены случаи заболевания на начальной стадии. В тоже время оценка состояния ДЗН по данным

офтальмоскопии носит субъективный характер, что повышает риск пропуска первичных случаев заболевания, а снижение прозрачности оптических сред глаза по ряду причин может вносить дополнительный вклад в затруднение ее проведения. При этом, проведение САП тоже несёт в себя ряд особенностей: необходимость подготовки специального помещения, предварительное обучение обследуемого, контроль за выполнением диагностической процедуры. В клинической практике это все может усложнять оценку текущего статуса пациента.

Необходимость обновления имеющегося диагностического оборудования с учетом новых маркеров для повышения выявляемости глаукомы, например такого, как толщина КГК, также требует экономических затрат со стороны медицинских учреждений, находящихся в системе здравоохранения. Зачастую, установка обновления на имеющееся диагностическое оборудование может носить в себе ряд сложностей, связанных как с необходимостью привлечения соответствующего специалиста по медицинскому оборудованию, что также подразумевает дополнительные денежные затраты, как и само обновление, так и возможностями программного обеспечения самого аппарата, которые могут быть ограничены.

Указанные выше проблемы привели к необходимости смены вектора поиска диагностического направления. Потребность в ускорении проведения и оценке полученных результатов исследований востребована и в других областях медицины. Необходимость внедрения методики ИИ для быстрого анализа результатов компьютерной томографии органов грудной клетки впервые появилась в период пандемии новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 [64,69]. Показав свою диагностическую, временную и экономическую эффективность, система оценки результатов томографии с помощью нейросетей была внедрена в ряд медицинских учреждений города Москвы, что не потребовало дополнительных аппаратных оснащений и ускорило процесс обработки данных [69].

Применение методики искусственного интеллекта в офтальмологии в мировой практике широко известно [137,159]. Пройдя путь от математической обработки числовых данных параметров глаза до оценки фотографии сетчатки глаза, она показала свои широкие возможности не только в отношении идентификации патологических состояний, но классификации по стадиям, например, при диабетической ретинопатии [40,166]. При этом оценка фотографии глазного дна как скринингового метода показала свою эффективность в системах здравоохранения разных стран [114,124,154]. Для фотофиксации не требовалось привлечение врачебного состава, их участие происходило на этапе оценки широкопольных снимков. На основании заключения специалистов происходила дальнейшая маршрутизация пациента, однако это занимало определенное время [124,154]. Применение технологии искусственного интеллекта с классификацией на стадии позволило бы исключить субъективный подход к постановке диагноза и получить быстрый ответ о наличии/отсутствии изменений с дальнейшим направлением на соответствующее дообследование и/или лечение без необходимости повторного обращения в медицинское учреждение.

Таким образом, с учетом эпидемиологических данных по заболеваемости глаукомой, социальной значимости заболевания и трудностей в постановке диагноза на начальной стадии процесса, требовалось внедрение новых технологий, позволяющих также сократить время от постановки диагноза до начала лечения, а именно искусственного интеллекта. Помимо разработки, было необходимо обучить нейросеть, а в последующем оценить ее возможности. Получив высокие показатели на этапе тестирования, был проведен проспективный анализ ее работы.

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. Полученные данные всех обследованных лиц не отличались от

среднестатистических принятых показателей нормы. При этом анализ полученных снимков ИНС выявил ДЗН с возможными глаукомными изменениями, которые статистически по морфометрическим данным достоверно отличались от оставшихся. 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 дисков зрительных нервов ключевыми оказались следующие: толщина СНВС в назальном и верхнем темпоральном секторах, значение офтальмотонуса (истинного и роговично-компенсированного), площадь ДЗН. Согласно полученным результатам, проведение оптической когерентной томографии и тонометрии должны быть неотъемлемой частью обследования пациентов на глаукому. 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. С учетом полученного по результатам ретроспективного анализа истинного возраста начала заболевания, 57 лет, и имеющихся данных о постановке диагноза преимущественно на развитой и далеко зашедших стадиях заболевания, требуется изменение диагностического подхода для своевременной постановки диагноза. Одним из таких направлений может стать использование технологий искусственного интеллекта с возможностью дальнейшего расширения объема обследования отобранных лиц с подозрением на глаукому.

Нельзя не учитывать, что полученный возраст истинного начала заболевания может быть меньше, так как указанный в работе показатель получен путем

ретроспективного анализа ранее проведенных мультицентровых исследований, в которых возраст пациентов на момент постановки диагноза был известен. 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, что может изменить понимание диагностического подхода в отношении скрининга и мониторинга заболевания, а также лечебного подхода с целью сохранения зрительных функций, в частности, у лиц трудоспособного возраста.

Одним из перспективных направлений может стать мультимодальный подход, а именно изучение широкопольной фотографии заднего отрезка глаза с проведением оценки нейросетью скринингового анализа на несколько офтальмопатологий сетчатки и зрительного нерва. При выявлении изменений потребуются дальнейшая маршрутизация к соответствующим узкопрофильным специалистам и проведение дополнительных исследований только у ограниченного числа отобранных лиц, что снизит экономическую нагрузку, так как одно исследование позволит обследовать пациента на ряд заболеваний, и не потребует привлечения дополнительных кадров, а лишь обученного оператора. Также методика подойдет для динамического контроля пациентов, особенно при выявлении каких-либо изменений.

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. Система искусственного интеллекта, обработав большой массив данных, поможет выделить участки, требующие особого внимания при проведении офтальмоскопии, что также может сыграть ключевую роль в понимании патогенеза заболевания.

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 СОКРАЩЕНИЙ

ВГД – внутриглазное давление

ГКС – ганглиозные клетки сетчатки

ГНД – глаукома низкого (нормального, псевдонормального) давления

ГОН – глаукомная оптическая нейропатия

ДЗН – диск зрительного нерва

ДИ – доверительный интервал

ИИ – искусственный интеллект

ИНС – искусственная нейронная сеть(и)

КГК – комплекс ганглиозных клеток

КЛСО – конфокальная лазерная сканирующая офтальмоскопия

МБ – мембрана Бруха

НРП – нейроретинальный пояс

ОКТ – оптическая когерентная томография

ОКТ-А – оптическая когерентная томография-ангиография

ПМС – плотность макулярных (сети) сосудов

ПОУГ – первичная открытоугольная глаукома

САП – стандартная автоматизированная периметрия

СНВС – слой нервных волокон сетчатки

СНВС МЗ – слой нервных волокон сетчатки макулярной зоны

НС – нейронная сеть

ЦТР – толщина роговой оболочки в центральной зоне

Э/Д – вертикальное отношение максимального размера экскавации к диаметру ДЗН

AROC (Area Under Curve) – площадь под ROC-кривой, статистический показатель точности

ВМО – расстояния между 2 противоположными краями мембраны Бруха, диаметр отверстия мембраны Бруха

ВМО-MRW – площадь поверхности от края мембраны Бруха до внутренней пограничной мембраны

GCL – слой ганглиозных клеток сетчатки

FDT – Frequency Doubling Technology (метод периметрии с удвоением пространственной частоты)

FDT – Frequency Doubling Technology

IOPg – уровень ВГД, соотнесенный с тонометрией по Гольдману

IOPcc – роговично-компенсированный уровень ВГД

IPL – внутренний плексиформный слой

JPEG - Joint Photographic Experts Group (формат изображения)

M2M – «межмашинный» метод обучения моделей глубокого обучения для оценки изображений

MD – среднее отклонение (периметрический индекс)

MRW – самое короткое расстояние от края мембраны Бруха до ближайшей точки внутренней пограничной мембраны

PSD – паттерн стандартного отклонения (периметрический индекс)

VFI – индекс изменения поля зрения (периметрический индекс)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абышева, Л.Д. Многоцентровое исследование по изучению показателей офтальмотонуса у пациентов с продвинутыми стадиями первичной открытоугольной глаукомы на фоне проводимого лечения / Р.В. Авдеев, А.С. Александров, А.С. Басинский [и др.]. // Офтальмологические ведомости. – 2015. – № 8(1). – С. 43-60.
2. Абышева, Л.Д. Оптимальные характеристики верхней границы офтальмотонуса у пациентов с развитой стадией первичной открытоугольной глаукомы с точки зрения доказательной медицины / Л.Д. Абышева, Р.В. Авдеев, А.С. Александров [и др.]. // РМЖ. Клиническая офтальмология. – 2015. – № 16(3). – С. 111-123.
3. Абышева, Л.Д. Оптимизация лечебно-диагностического процесса у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой / Л.Д. Абышева, А.С. Александров, М.У. Арапиев [и др.]. // Национальный журнал Глаукома. – 2016. – №15(2). – С. 19–35.
4. Авдеев, Р.В. Факторы риска, патогенные факторы развития и прогрессирования по результатам многоцентрового исследования Российского глаукомного общества / Р.В. Авдеев, А.С. Александров, А.С. Басинский [и др.]. // Медико-биологические проблемы жизнедеятельности. – 2012. – №2(8). – С. 57-69.
5. Авдеев, Р.В. Клинико-эпидемиологическое исследование факторов риска развития и прогрессирования глаукомы / Р.В. Авдеев, А.С. Александров, А.С. Басинский [и др.]. // Российский офтальмологический журнал. – 2013. – № 6(3). – С. 9-16.
6. Авдеев, Р.В. Клиническое многоцентровое исследование эффективности синусотрабекулэктомии / Р.В. Авдеев, А.С. Александров, А.С. Басинский [и др.]. // Национальный журнал Глаукома. – 2013. – № 2. – С. 53-60.

7. Авдеев, Р.В. Менеджмент прогрессирования глаукомы / Р.В. Авдеев, Н.А. Бакунина, А.С. Басинский [и др.]. // Национальный журнал Глаукома. – 2019. – №18(1). – С. 45-58.
8. Авдеев, Р.В. Подозрение и начальная стадия глаукомы: дифференциальнодиагностические критерии / Р.В. Авдеев, А.С. Александров, М.У. Арапиев [и др.]. // Российский офтальмологический журнал. – 2017. – № 10(4). – С. 5-15.
9. Авдеев, Р.В. Прогнозирование продолжительности сроков заболевания и возраста пациентов с разными стадиями первичной открытоугольной глаукомы / Р.В. Авдеев, А.С. Александров, Н.А. Бакунина [и др.]. // Национальный журнал Глаукома. – 2014. – №13(2). – С. 60-69.
10. Авдеев, Р.В. Сопоставление режимов лечения больных первичной открытоугольной глаукомой с характеристиками прогрессирования заболевания. Часть 1. Состояние показателей офтальмотонуса / Р.В. Авдеев, А.С. Александров, Н.А. Бакунина [и др.]. // Национальный журнал Глаукома. – 2018. – №7(1). – С.14-28.
11. Авдеев, Р.В. Сопоставление режимов лечения больных первичной открытоугольной глаукомой с характеристиками прогрессирования заболевания. Часть 2. Эффективность инициальных режимов гипотензивного лечения / Р.В. Авдеев, А.С. Александров, Н.А. Бакунина [и др.]. // Национальный журнал Глаукома. – 2018. – №17(2). – С.65-83.
12. Авдеев, Р.В. Степень взаимного влияния и характеристики морфофункциональных взаимоотношений между первичной открытоугольной глаукомой и макулодистрофией / Р.В. Авдеев, А.С. Александров, А.С. Басинский [и др.]. // Офтальмологические ведомости. – 2014. – №7(1) – С. 19-27.
13. Авксентьева, М.В. Экономическая оценка эффективности лекарственной терапии (фармакоэкономический анализ) / М.В. Авксентьева, П.А. Воробьев, В.Б. Герасимов, С.Г. Горохова, С.А. Кобина; под ред. проф. П.А. Воробьева. – М.: Ньюдиамед, 2000. – 80 с.

14. Баевский, Р.М. Прогнозирование состояний на грани нормы и патологии / Р.М. Басинский. – М.: Медицина, 1979. – 295 с.
15. Васильев, А. Ю. Анализ данных лучевых методов исследования на основе принципов доказательной медицины / А.Ю. Васильев, А.Ю. Малый, Н.С. Серов – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 34 с.
16. Витрина статистических данных. [Электронный ресурс]. - Режим доступа: <https://showdata.gks.ru/report/278928/> (дата обращения: 03.05.2021).
17. Волков, В.В. Глаукома, преглаукома, офтальмогипертензия: Дифференц. диагностика / В.В. Волков, Л.Б. Сухинина, Е.И. Устинова. - Ленинград: Медицина, 1985. – 216 с.
18. Волкова, Н.В. Роль гипотензивного режима в достижении целевого уровня офтальмотонуса у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой (результаты многоцентрового аналитического исследования) / Н.В. Волкова, П.Ч. Завадский, А.В. Куроедов [и др.]. // Национальный журнал Глаукома. – 2019. – №18(4). – С. 44-59.
19. Всемирный доклад о проблемах зрения [Электронный ресурс]. - Женева: Всемирная организация здравоохранения, 2020. – 202 с. Режим доступа: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/328717/9789240017207-rus.pdf> (дата обращения: 26.06.2021).
20. Гапонько, О.В. Новые морфометрические маркеры диагностики глаукомы / О.В. Гапонько, А.В. Куроедов, В.В. Городничий [и др.]. // РМЖ. Клиническая офтальмология. – 2016. – №1. – С. 1-6.
21. Гапонько, О.В. Традиционные и современные морфометрические характеристики нейроретинального пояска в диагностике начальной стадии глаукомы / О.В. Гапонько, А.В. Куроедов, В.В. Городничий [и др.]. // Национальный журнал Глаукома. – 2018. – №17(3). – С. 3-14.
22. Городничий, В.В. Факторы риска, патогенные факторы развития и прогрессирования по результатам многоцентрового исследования Российского глаукомного общества / В.В. Городничий, Д.А. Дорофеев, П.Ч. Завадский [и

др.]. // Медико-биологические проблемы жизнедеятельности. – 2012. – № 2(8). – С. 57-69.

23. Гусаревич, А.А. Актуальность выбора монотерапии аналогами простагландинов/простаминов на старте лечения впервые выявленной глаукомы (результаты многоцентрового исследования) / А.А. Гусаревич, П.Ч. Завадский, А.В. Куроедов [и др.]. – Национальный журнал Глаукома. – 2020. - №19(3). – С. 43-57.

24. Диагностика первичной открытоугольной глаукомы. 10-й Консенсус Всемирной глаукомной ассоциации / ред. R.N. Weinreb., D. Garway-Heath, Ch. Leung, F. Medeiros, J. Leibmann; пер. с англ А.Б. Галимова; науч. ред. Е.А. Егоров, А.В. Куроедов. – М.: Издательство Офтальмология, 2019. – 252 с.

25. Дорофеев, Д.А. Искусственный интеллект в офтальмологии. Нужны ли нам калькуляторы риска развития и прогрессирования глаукомы? / Д.А. Дорофеев, В.Е. Корелина, А.А. Витков [и др.]. // Национальный журнал Глаукома. – 2023. – №22(2). – С. 29-37.

26. Егоров, Е.А. Национальное руководство по глаукоме для практикующих врачей / Е.А. Егоров, Ю.С. Астахов, В.П. Еричев. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 456 с.

27. Егоров, Е.А. Отдельные клинико-эпидемиологические характеристики глаукомы в странах СНГ и Грузии. Результаты многоцентрового открытого ретроспективного исследования (часть 1) / Е.А. Егоров, А.В. Куроедов // РМЖ. Клиническая офтальмология. – 2011. – № 12(3). – С. 97-100.

28. Егоров, Е.А. Отдельные клинико-эпидемиологические характеристики глаукомы в странах СНГ и Грузии. Результаты многоцентрового открытого ретроспективного исследования (часть 2) / Е.А. Егоров, А.В. Куроедов // РМЖ. Клиническая офтальмология. – 2012. – № 13(1). – С. 19-22.

29. Егоров, Е.А. Показатели офтальмотонометрии в здоровой популяции / Е.А. Егоров, В.П. Еричев, А.В. Куроедов [и др.]. // Национальный журнал Глаукома. – 2018. – 17(2). – С. 91-98.

30. Егоров, Е.А. Ранние и отдаленные результаты хирургического лечения глаукомы (результаты многоцентрового исследования стран СНГ) / Е.А. Егоров, А.В. Куроедов, В.В. Городничий [и др.]. // РМЖ. Клиническая офтальмология. – 2017. – № 1. – С. 25-34.
31. Егоров, Е.А. Роль нейровоспаления в патогенезе глаукомной оптической нейропатии / Е.А. Егоров, В.Е. Корелина, Д.В. Чередниченко, И.Р. Газизова // Клиническая офтальмология. – 2022. – №22(2). – С. 116-121.
32. Егоров, Е.А. Российский клинический опыт по изучению эффективности и безопасности 0,004% раствора травопроста (Траватан) в лечении открытоугольной глаукомы / Е.А. Егоров, Т.Е. Егорова, Ж.Г. Оганезова // РМЖ. Клиническая офтальмология. – 2005. – №6(3). – С. 118-123.
33. Егоров, Е.А. ТонOMETрическое внутриглазное давление у взрослого населения: популяционное исследование / Е.А. Егоров, С.Ю. Петров, В.В. Городничий [и др.]. // Национальный журнал Глаукома. – № 2020. – № 19(2). – С. 39-50.
34. Еричев, В.П. Базовые методы диагностики глаукомы / В.П. Еричев, А.А. Антонов, А.А. Витков. – М: Апрель, 2021. – 147 с.
35. Еричев, В.П. Клиническая периметрия в диагностике и мониторинге глаукомы / В.П. Еричев, А.А. Антонов. – М: Апрель, 2016. – 89 с.
36. Ерошевский, Т.И. Глаукома: основные достижения, нерешенные вопросы.V Всесоюзный съезд офтальмологов. Тезисы докладов / Т.И. Ерошевский, А.П. Нестеров. – Москва, 1979. – С. 3–13.
37. Захарова, М.А. Оптическая когерентная томография: технология, ставшая реальностью / М.А. Захарова, А.В. Куроедов // Клиническая офтальмология. – 2015. – №4. – С. 204-211.
38. Калинин, А.В. Марковский процесс эпидемии Вейса и ветвящиеся процессы / А.В. Калинин, А.В. Мاستихин // Вестник Московского государственного технического университета им. Н.Э. Баумана. Серия «Естественные науки». – 2006. – №2(21). – С. 3-16.

39. Карайланов, М.Г. Исторические аспекты реформирования первичной медико-санитарной помощи в России / М.Г. Карайланов, И.Т. Русев, С.А. Федоткина, И.Г. Прокин // Социальные аспекты здоровья населения (электронный научный журнал). – 2016. – №3(49). – С. 1-9.

40. Каталевская, Е.А. Алгоритм сегментации визуальных признаков диабетической ретинопатии и диабетического макулярного отека на цифровых фотографиях глазного дна / Е.А. Каталевская, Д.Ю. Каталевский, М.И. Тюриков [и др.]. // Российский журнал телемедицины и электронного здравоохранения. – 2021. – №7(4). – С. 17-26.

41. Клинико-экономический анализ / под ред. П. А. Воробьева. - [Изд. 3-е, доп., с прил.]. – М.: Ньюдиамед, 2008. – 778 с

42. Клинические рекомендации — глаукома первичная открытоугольная [Электронный ресурс]. - Утверждены Министерством здравоохранения Российской Федерации, 2020. – 89 с. - Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/96_1 (дата обращения: 08.09.2021).

43. Клинические рекомендации — подозрение на глаукому [Электронный ресурс]. - Утверждены Министерством здравоохранения Российской Федерации, 2021. – 71 с. - Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/628_1 (дата обращения: 08.09.2021).

44. Козлова, Л.П. О мерах по дальнейшему улучшению диспансерной помощи больным первичной глаукомой. V Всесоюзный съезд офтальмологов. Тезисы докладов / Л.П. Козлова, В.О. Анджелов, П.Д. Соколова [и др.]. – Москва, 1979. – С.39-41.

45. Комаровских, Е.Н. Обоснование нового подхода к ранней диагностике первичной открытоугольной глаукомы : автореферат дис. ... доктора медицинских наук : 14.00.08 / Комаровских Елена Николаевна. – Красноярск, 2002. – 56 с.

46. Корнеева, А.В. Использование показателей центральной толщины роговицы для коррекции результатов тонометрии / А.В. Корнеева, А.В.

Куроедов, Д.Н. Ловпаче [и др.]. // Клиническая офтальмология. – 2020. – №20(1). – С.15-20.

47. Корнеева, А.В. Приверженность гипотензивной терапии при глаукоме: мнение пациентов о ключевых факторах низкой степени комплаенса. Результаты многоцентрового интерактивного научно-аналитического исследования / А.В. Корнеева, А.В. Куроедов, П.Ч. Завадский [и др.]. // Национальный журнал Глаукома. – 2020. – №19(3). – С. 12-21.

48. Котелянская, К.Е. Развитие в советском здравоохранении идеи академика В.П. Филатова о профилактике слепоты от глаукомы методом диспансеризации. Реабилитация больных с патологией органа зрения: Тезисы докладов конференции с участием иностранных специалистов / К.Е. Котелянская. – Одесса, 1986. – С. 317-318.

49. Курзаева, Н.С. Динамика течения первичной глаукомы и ее использование в прогнозе эффективности диспансеризации. / Н.С. Курзаева, Н.А. Коновалова // Конф. «Глаукома: проблемы и решения»: Сб.научных статей. – М. 2004. – С. 422-423

50. Куроедов, А.В. Компьютерная ретинотомография (HRT): диагностика, динамика, достоверность / А.В. Куроедов, В.В. Городничий. – М.: Издательский центр МНТК «Микрохирургия глаза», 2007. – 236 с.

51. 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 [и др.]. // Национальный журнал Глаукома. – 2021. – № 20(1). – С. 3-15.

52. 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 [и др.]. // Национальный журнал Глаукома. – 2021. – №20(2). – С. 31-42.

53. Куроедов, А.В. Современная диагностика глаукомы: нейросети и искусственный интеллект / А.В. Куроедов, Г.А. Остапенко, К.В. Митрошина, А.Б. Мовсисян // Клиническая офтальмология. – 2019. – № 19(4). – С. 230-237.
54. Куроедов, А.В. Тактика ведения пациентов с первичной открытоугольной глаукомой на практике: варианты медикаментозного, лазерного и хирургического лечения / А.В. Куроедов, Л.Д. Абышева, А.С. Александров [и др.]. // Медико-биологические проблемы жизнедеятельности. – 2016. – № 15(1). – С. 170-185.
55. Куроедов, А.В. Целесообразность применения дифференцированных («ступенчатых») подходов к лечению больных с разными стадиями глаукомы / А.В. Куроедов, А.Ю. Брежнев, Дж.Н. Ловпаче [и др.]. // Национальный журнал Глаукома. – 2018. – № 17(4). – С. 25-54.
56. Куроедов, А.В. Офтальмоскопическая характеристика изменений диска зрительного нерва и слоя нервных волокон при глаукоме (пособие для врачей) / А.В. Куроедов, В.В. Городничий, В.Ю. Огородникова [и др.]. – М.: Дом печати «Столичный бизнес», 2011. – 48 с.
57. Курышева, Н.И. Глаукомная оптическая нейропатия / Н.И. Курышева. – М: МЕДпресс-информ, 2006. – 136 с.
58. Курышева, Н.И. Оптическая когерентная томография в диагностике глаукомной оптиконеуропатии. Часть 1 / Н.И. Курышева, О.А. Паршунина // Национальный журнал Глаукома. – 2016. – №15(1). – С. 86-96.
59. Курышева, Н.И. Оптическая когерентная томография в диагностике глаукомной оптиконеуропатии. Часть 2 / Н.И. Курышева // Национальный журнал Глаукома. – 2016. – №15(3). – С. 60-70.
60. Левтюх, В.И., Анина Е.И., Степанюк Г.И. Состояние диспансерного наблюдения больных глаукомой в УССР. Реабилитация больных с патологией органа зрения: Тезисы докладов конференции с участием иностранных специалистов / В.И. Левтюх, Е.И. Анина, Г.И. Степанюк. – Одесса, 1986. – С. 325-326.

61. Листопадова Н.А. Глаукомная нейропатия зрительного нерва: ранняя и дифференциальная диагностика, особенности клиники и лечения: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.08 / Листопадова Наталия Александровна. – М., 2000. – С. 45.
62. Листопадова Н.А. Комплексная оценка состояния диска зрительного нерва в диагностике начальной глаукомы и гипертензии глаза: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.08 / Листопадова Наталия Александровна. – М., 1982. – С. 22.
63. Лукашик Д.В. Анализ современных методов сегментации изображений / Д.В. Лукашик // Экономика и качество систем связи. – 2022. – №2(24). – С. 57-65.
64. Лыскова, Ю.А. Программы искусственного интеллекта лучевой диагностики в оценке нарушения кровообращения при внебольничной пневмонии до и во время пандемии COVID-19 / Ю.А. Лыскова, А.А. Сперанская, В.П. Золотницкая [и др.]. // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2023. – №22(1). – С. 16-23.
65. Малишевская, Т.Н. Региональный регистр пациентов с глаукомой. Методологические аспекты построения, возможности использования в клинической практике / Т.Н. Малишевская, С.М. Косакян, Д.Б. Егоров [и др.]. // Российский офтальмологический журнал. – 2020. – №13(S4). – С. 7-35.
66. Медицинская статистика [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://mednet.ru/napravleniya/medicziinskaya-statistika> (дата обращения: 03.05.2021).
67. Многотомное руководство по глазным болезням. Кн. 2. Заболевания хрусталика сосудистого тракта стекловидного тела. / Глаукома. Том 2; Под ред. В. Н. Архангельского. – М.: Медгиз, 1960. – 649 с.
68. 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 [и др.]. // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2020. – № 3(81). – С. 43-47.

69. Морозов, С.П. Влияние технологий искусственного интеллекта на длительность описаний результатов компьютерной томографии пациентов с COVID-19 в стационарном звене здравоохранения / С.П. Морозов, А.В. Гаврилов, И.В. Архипов [и др.]. // Профилактическая медицина. – 2022. - №25(1). – С. 14-20.

70. Национальное руководство по глаукоме: для практикующих врачей/ Под ред. Е.А. Егорова, В.П. Еричева. – 4-е изд., испр. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 381 с.

71. Нероев, В.В. Основные результаты мультицентрового исследования эпидемиологических особенностей первичной открытоугольной глаукомы в Российской Федерации / В.В. Нероев, О.А. Киселева, А.М. Бессмертный // Российский офтальмологический журнал. – 2013. – № 3(6). – С. 4-7.

72. Нестеров, А.П. Глаукомная оптическая нейропатия / А.П. Нестеров // Вестник офтальмологии. – 1999. - №115(4) – С.3-6.

73. Нестеров, А.П. Глаукома / А.П. Нестеров. – М.: Медицина; 1995. – 254 с.

74. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 13.03.2019 № 124н «Об утверждении порядка проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения» [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001201904250016> (дата обращения: 08.08.2021).

75. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 27.04.2021 № 404н «Об утверждении порядка проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения» [Электронный ресурс]. – Режим доступа:

<http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202106300043> (дата обращения: 08.08.2021).

76. Приказ Министерства здравоохранения СССР от 22 сентября 1976 г. № 925 «Об усилении мероприятий по раннему выявлению и активному наблюдению больных глаукомой» (утратил силу) [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://base.garant.ru/4184302/> (дата обращения: 10.08.2021).

77. Приказ Министерства науки и высшего образования Российской Федерации от 02.02.2022 № 98 "Об утверждении федерального государственного образовательного стандарта высшего образования - подготовка кадров высшей квалификации по программам ординатуры по специальности 31.08.59 Офтальмология" [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202203150009> (дата обращения: 15.09.2022).

78. Реестр профессиональных стандартов. Врач-офтальмолог [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://profstandart.rosmintrud.ru/obshchiy-informatsionnyy-blok/natsionalnyy-reestr-professionalnykh-standartov/reestr-professionalnykh-standartov/index.php?ELEMENT_ID=68082 (дата обращения: 15.09.2022).

79. Репринцев, А.В. Сравнительный анализ распространенности глаукомы в ряде регионов России / А.В. Репринцев, В.Н. Рыжаева // Актуальные проблемы гуманитарных и естественных наук. – 2019. – № 6. – С.189-192.

80. Романова, Т.Б. Диспансеризация глаукомы: прошлое и настоящее / Т.Б. Романова, И.А. Романенко // РМЖ. Клиническая офтальмология. – 2007. – № 2. – С. 75-78.

81. Романова Т.Б. Комплексный метод ранней диагностики глаукомы: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.08 / Романова Татьяна Борисовна. – М., 1980. – С. 24.

82. Романовский М.М. (в кн. Руководство по глазным болезням/ под ред. А.Я. Самойлова). – М.: «Медгиз»; 1960: с. 649.

83. Сахнов, С.Н. Организация раннего выявления глаукомы и прогнозирования с учетом компьютерного скрининга медико-социальных факторов риска / С.Н. Сахнов // Здравоохранение Российской Федерации. – 2018. – Том 62, № 4. – С.197-200.
84. Симакова, И.Л. Эффективность различных методов компьютерной периметрии в диагностике первичной открытоугольной глаукомы. Часть 2 / И.Л. Симакова, М.В. Сухинин, А.Ф. Соболев, С.А. Сердюкова // Национальный журнал Глаукома. – 2016. – №15(2). – С.44-53.
85. Собянин, Н.А. Методика оценки длительности болезненности на примере заболеваний глаукомой / Н.А. Собянин, А.Г. Максимов, Т.В. Гаврилова // Военно-медицинский журнал. – 2007. – № 328(2) – С. 62-63.
86. Страхов, В.В. Структурно-функциональные изменения слоев сетчатки при первичной глаукоме и возможные пути ретинопротекции / В.В. Страхов, А.В. Ярцев, В.В. Алексеев [и др.]. // Вестник офтальмологии. – 2019. – № 2. – С. 70-82.
87. Удинцов, Е.И. Успехи отечественной офтальмологии и профилактика глазных заболеваний / Е.И. Удинцов. – М.: Наука, 1966. – 238 с.
88. Фармакоэкономические исследования в здравоохранении / Под ред. Б.И. Гельцера. - Владивосток: Дальнаука, 2002. – 270 с.
89. Федеральная служба государственной статистики. Демография [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://rosstat.gov.ru/folder/12781> (дата обращения: 03.05.2021).
90. Флетчер, Р. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины / Р. Флетчер, С. Флечер, Э. Вагнер. – М.: Медиасфера, 1998. – 347 с.
91. Фомин, Н.Е. Диагностика глаукомы на этапе доклинической манифестации / Н.Е. Фомин, А.В. Куроедов // Клиническая офтальмология. – 2020. – №20(3). – С. 152-158.
92. Шараф, В.М. Эпидемиологические особенности клинического течения глаукомы в зависимости от социальных, экономических, этнических

и географических факторов / В.М. Шараф, В.И Сипливый // Национальный журнал Глаукома. – 2014. – №13(1). – С. 68-76.

93. Al-Bander, B. Multiscale sequential convolutional neural networks for simultaneous detection of fovea and optic disc / B. Al-Bander, W. Al-Nuaimy, B.M. Williams, Y. Zheng // Biomed Signal Process Control. – 2018. – Vol. 40. – P. 91-101.

94. Andonegui, J. Agreement among ophthalmologists and primary care physicians in the evaluation of retinographies of diabetic patients / J. Andonegui, L. Berástegui, L. Serrano [et al.]. // Arch Soc Esp Oftalmol. – 2008. – Vol. 83, № 9. – P. 527-531.

95. Anil, S. Detection of glaucoma with deep learning / S. Anil, E. Isaac // International Journal of Scientific Research in Computer Science, Engineering and Information Technology – 2018. – Vol. 3, № 5. – P. 520-525.

96. Antony, B.J. Automated summarisation of SDOCT volumes using deep learning: Transfer learning vs de novo trained networks / B.J. Antony, S. Maetschke, R. Garnavi // PLoS ONE. – 2019. – Vol. 14, №5. – P. e0203726.

97. Asaoka, R. Validating the usefulness of the “random forests” classifier to diagnose early glaucoma with optical coherence tomography / R. Asaoka, K. Hirasawa, A. Iwase [et al.]. // American Journal of Ophthalmology. – 2017. – Vol. 174. – P. 95-103.

98. Bikbov, M.M. Intraocular Pressure and Its Associations in a Russian Population: The Ural Eye and Medical Study / M.M. Bikbov, G.M. Kazakbaeva, R.M. Zainullin [et al.]. - DOI 10.1016/j.ajo.2019.02.030 // American Journal of Ophthalmology. – 2019. – Vol. 204. – P. 130-139.

99. Bikbov, M.M. Prevalence and associated factors of glaucoma in the Russian Ural Eye and Medical Study. / M.M. Bikbov, T.R. Gilmanshin, R.M. Zainullin [et al.]. - DOI: 10.1038/s41598-020-77344-z // Scientific Reports. – 2020. – Vol. 10, №1. – P. 20307.

100. Bizios, D. Machine learning classifiers for glaucoma diagnosis based on classification of retinal nerve fibre layer thickness parameters measured by Stratus

OCT / D. Bizios, A. Heijl, J.L. Hougaard, B. Bengtsson // *Acta Ophthalmologica*. – 2010. – Vol. 88. – P. 44-52.

101. Bizios, D. Trained artificial neural network for glaucoma diagnosis using visual field data: a comparison with conventional algorithms / D. Bizios, A. Heijl, B. Bengtsson // *Journal of Glaucoma*. – 2007. – Vol. 16, № 1. – P. 20-28.

102. Broman, A.T. Estimating the rate of progressive visual field damage in those with open-angle glaucoma, from cross-sectional data / A.T. Broman, H.A. Quigley, S.K. West, J. Katz J. [et al.]. – DOI 10.1167/iovs.07-0866. – *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. – 2008. – Vol. 49, №1. – P. 66-76.

103. Brusini, P. Enhanced Glaucoma Staging System (GSS 2) for classifying functional damage in glaucoma / P. Brusini, S. Filacorda // *Journal of Glaucoma*. – 2006. – Vol. 15, №1. – P. 40-46.

104. Chauhan, C.B. From Clinical examination of the optic disc to clinical assessment of the optic nerve head: a paradigm change / C.B. Chauhan, C.F. Burgoyne // *American Journal of Ophthalmology*. – 2013. – Vol. 156, №2. – P. 218-227.

105. De Moraes, C.G. A validated risk calculator to assess risk and rate of visual field progression in treated glaucoma patients / C. G. De Moraes, M. Sehi, D. S. Greenfield [et al.]. // *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. – 2012. - Vol. 53, №6. – P. 2702-2707.

106. De Moraes, C.G. Risk factors for visual field progression in the low-pressure glaucoma treatment study / C.G. De Moraes, J.M. Liebmann, D.S. Greenfield [et al.] // *American Journal of Ophthalmology*. – 2012. – Vol. 154. – P. 702-711.

107. European Glaucoma Society Terminology and Guidelines for Glaucoma / 5th Ed. – DOI 10.1136/bjophthalmol-2021-egsguidelines // *British Journal of Ophthalmology*. – 2021. – №105 (Suppl 1). – P. 1-169.

108. European Glaucoma Society. Terminology and Guidelines for Glaucoma. 5th ed. – Savona, Italy: PubliComm, 2020. – 172 p.

109. Fauw, J.De. Clinically applicable deep learning for diagnosis and referral in retinal disease / J.De. Fauw, J.R. Ledsam, B. Romera-Paredes [et al.]. // *Nature Medicine*. – 2018. – Vol. 24, № 9. – P. 1342-1350.
110. Fung, S.S. Are practical recommendations practiced? A national multicentre cross-sectional study on frequency of visual field testing in glaucoma / S.S. Fung, C. Lemer, R.A. Russell [et al.]. // *British Journal of Ophthalmology*. – 2013. – Vol. 97. – P. 843-847.
111. Gazizova, I. Multicenter study of intraocular pressure level in patients with moderate and advanced primary open-angle glaucoma on treatment / I. Gazizova, R. Avdeev, A. Aleksandrov [et al.]. // *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. – 2016. – Vol. 57, №12. – P. 64-70.
112. George, Y. Attention-Guided 3D-CNN Framework for Glaucoma Detection and Structural-Functional Association Using Volumetric Images / Y. George, B.J. Antony, H. Ishikawa [et al.]. // *IEEE J Biomed Health Inform*. – 2020. – Vol. 24, № 12. – P. 3421-3430.
113. Glaucoma diagnosis: structure and function: the 1th consensus report of the world glaucoma association / Ed. by R.Weinreb, E. Greve. - Amsterdam, the Netherlands: Kugler Publications, 2004. – 162 p.
114. Guigui, S. Screening for diabetic retinopathy: review of current methods / S. Guigui, T. Lifshitz, J. Levy // *Hosp Pract (1995)*. – 2012. – Vol. 40, №2. – P.64-72.
115. Ha, A. Deep-learning-based enhanced optic-disc photography / A. Ha, S. Sun, Y. K. Kim [et al.]. // *PLoS One*. – 2020. – Vol. 15, №10. – P. e0239913.
116. Harris, A. The role of optic nerve blood flow in the pathogenesis of glaucoma / A. Harris, E. Rechtman, B. Siesky [et al.]. // *Ophthalmology clinics of North America*. – 2005. – Vol. 18. – P. 345-353.
117. Kapoor, R. Artificial intelligence and optical coherence tomography imaging / R. Kapoor, B.T. Whigham, L.A. Al-Aswad // *Asia-Pacific Journal of Ophthalmology*. – 2019. – Vol. 8, № 2. – P. 187-194.

118. Kapoor, R. The current state of artificial intelligence in ophthalmology / R. Kapoor, S.P. Walters, L.A. Al-Aswad // *Survey of Ophthalmology*. – 2019. – Vol. 64, №2. – P. 233-240.
119. Karthikeyan, S. A thorough investigation on automated diagnosis of glaucoma / S. Karthikeyan, N. Rengarajan // *International Journal of Advanced Research in Computer Science and Software Engineering*. – 2012. – Vol. 3, № 4. – P. 294-302.
120. Kass, M.A. The Ocular Hypertension Treatment Study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma / M.A. Kass, D.K. Heuer, E.J. Higginbotham [et al.]. // *Archives of Ophthalmology*. – 2002. – Vol. 120. – P. 701-713.
121. Kim, K.E. Topographic localization of macular retinal ganglion cell loss associated with localized peripapillary retinal nerve fiber layer defect / K.E. Kim., K.H. Park., B.W. Yoo [et al.]. // *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. – 2014. – Vol. 55. – P. 3501-3508.
122. Kreft, D. Prevalence, incidence, and risk factors of primary open-angle glaucoma — a cohort study based on longitudinal data from a German public health insurance / D. Kreft, G. Doblhammer, R.F. Guthoff, S. Frech // *BMC Public Health*. – 2019. – Vol. 19, № 1. – P. 851.
123. Leske, M.C. Risk factors for open-angle glaucoma. The Barbados Eye Study / M.C. Leske, A.M. Connell, S.Y. Wu [et al.]. // *Archives of Ophthalmology*. – 1995. – Vol. 113. – P. 918-924.
124. Levy, J. Screening for diabetic retinopathy with a mobile non-mydratic digital fundus camera in southern Israel / J. Levy, T. Lifshitz, D. Goldfarb [et al.]. // *Isr Med Assoc J*. – 2011. – Vol. 13, №3. – P. 137-140.
125. Li, F. Automatic differentiation of glaucoma visual field from non-glaucoma visual field using deep convolutional neural network / F. Li, Z. Wang, G. Qu [et al.]. // *BMC Medical Imaging*. – 2018. – Vol. 18. – P. 35.

126. Li, L. Neural Network-Based Retinal Nerve Fiber Layer Profile Compensation for Glaucoma Diagnosis in Myopia: Model Development and Validation / L. Li, H. Zhu, Z. Zhang [et al.]. // *JMIR Med Inform.* – 2021. – Vol. 9, №5. – P.e22664.
127. Li, Z. Efficacy of a deep learning system for detecting glaucomatous optic neuropathy based on color fundus photographs / Z. Li, Y. He, S. Keel [et al.]. // *Ophthalmology.* – 2018. – Vol. 125. – P. 1199-1206.
128. Hemelings, R. Accurate prediction of glaucoma from colour fundus images with a convolutional neural network that relies on active and transfer learning / R. Hemelings, B. Elen, J. Barbosa-Breda [et al.]. // *Acta Ophthalmol.* – 2020. – Vol. 98, № 1. – P. 94-100.
129. Huang, X. An Objective and Easy-to-Use Glaucoma Functional Severity Staging System Based on Artificial Intelligence / X. Huang, F. Saki, M. Wang [et al.]. // *J Glaucoma.* – 2022. – Vol. 31, № 8. – P. 626-633.
130. Martins, J. Offline computer-aided diagnosis for Glaucoma detection using fundus images targeted at mobile devices / J. Martins, J.S. Cardoso, F. Soares // *Comput Methods Programs Biomed.* – 2020. – Vol. 192. – P. 105341.
131. McCulloch, W.S. A logical calculus of the ideas immanent in nervous activity / W.S. McCulloch, W. Pitts // *Bulletin of Mathematical Biology.* – 1990. – Vol. 52, № 1-2. – P. 99-115.
132. Medeiros, F.A. From machine to machine: an OCT-trained deep learning algorithm for objective quantification of glaucomatous damage in fundus photographs / F.A. Medeiros, A.A. Jammal, A.C. Thompson // *Ophthalmology.* – 2019. – Vol. 126. – P. 513-521.
133. Medeiros, F.A. Validation of a predictive model to estimate the risk of conversion from ocular hypertension to glaucoma / F.A. Medeiros, R.N. Weinreb, P.A. Sample [et al.]. // *Arch Ophthalmol.* – 2005. – Vol. 123. – P. 1351-1360.
134. Miglior, S. Results of the European Glaucoma Prevention Study / S. Miglior, T. Zeyen, N. Pfeiffer [et al.] // *Ophthalmology.* – 2005. – Vol. 1123. – P. 66-75.

135. Miri, M.S. A machine-learning graph-based approach for 3D segmentation of Bruch's membrane opening from glaucomatous SD-OCT volumes / M.S. Miri, M.D. Abramoff, Y.H. Kwon [et al.]. – Medical Image Analysis. – 2017. – Vol. 39. – P. 206-217.
136. Mookiah, M.R.K. Local configuration pattern features for age-related macular degeneration characterization and classification / M.R.K. Mookiah, U.R. Acharya, H. Fujita [et al.]. // Computers in biology and medicine. – 2015. – Vol. 63. – P. 208-218.
137. Moraru, A.D. Artificial intelligence and deep learning in ophthalmology - present and future (Review) / A.D. Moraru, D. Costin, R.L. Moraru, D.C. Branisteanu // Experimental and Therapeutic Medicine. – 2020. – Vol. 20, №4. – P. 3469-3473.
138. Muramatsu, C. Detection of retinal nerve fiber layer defects on retinal fundus images for early diagnosis of glaucoma / C. Muramatsu, Y. Hayashi, A. Sawada [et al.]. // Journal of Biomedical Optics. – 2010. – Vol. 15. – P.016021.
139. Mwanza, J.C. Diagnostic performance of optical coherence tomography ganglion cell – inner plexiform layer thickness measurements in early glaucoma / J.C. Mwanza, D.L. Budenz, D.G. Godfrey [et al.]. // Ophthalmology. – 2014. – Vol. 121. – P. 849-854.
140. Oh, E. Artificial neural network approach for differentiating open-angle glaucoma from glaucoma suspect without a visual field test / E. Oh, T.K. Yoo, S. Hong // Investigative Ophthalmology and Visual Science. – 2015. – Vol. 56. – P. 3957-3966.
141. Oliveira, D.A.B. Application of neural networks in aid for diagnosis for patients with glaucoma / D.A.B. Oliveira, M.B.R. Vellasco, M.B. Oliveira, R. Yamane // International Conference on Bio-Inspired Systems and Signal Processing. – 2009. – Vol. 1, № 1. – P. 139-145.
142. Omodaka, K. Classification of optic disc shape in glaucoma using machine learning based on quantified ocular parameters / K. Omodaka, G. An, S. Tsuda [et al.]. // PLoS One. – Vol. 12, № 12. – P.e0190012.

143. Pence, I. Deep Learning in Marble Slabs Classification / I. Pence, M.S. Cesmeli // *Techno-Science*. – 2019. – Vol. 2, № 1. – P. 21-26.
144. Pluhacek, F. Statistical and neural net methods for automatic glaucoma diagnosis determination / F. Pluhacek, J. Pospisil // *Central European Journal of Physics*. – 2004. – Vol. 2, № 1. – P. 12-24.
145. Phan, S. Japan Ocular Imaging Registry Research Group. Evaluation of deep convolutional neural networks for glaucoma detection / S. Phan., S. Satoh, Y. Yoda [et al.]. // *Jpn J Ophthalmol*. – 2019. – Vol. 63, №3. – P. 276-283.
146. Quigley, H.A. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020 / H.A. Quigley, A.T. Broman // *British Journal of Ophthalmology*. – 2006. – Vol. 90. – P. 262-267.
147. Rafay, A. EyeCNN: exploring the potential of convolutional neural networks for identification of multiple eye diseases through retinal imagery / A. Rafay, Z. Asghar, H. Manzoor, W. Hussain // *Int Ophthalmol*. – 2023. – Vol.43, №10. – P. 3569-3586.
148. Raghavendra, U. Deep convolution neural network for accurate diagnosis of glaucoma using digital fundus images / U. Raghavendra, H. Fujita, S.V. Bhandary [et al.]. // *Information Sciences*. – 2018. – Vol. 1, № 441. – P. 41-49.
149. Rao, H.L. A comparison of the diagnostic ability of vessel density and structural measurements of optical coherence tomography in primary open angle glaucoma / H.L. Rao, Z.S. Pradhan, R.N. Weinreb [et al.] // *PLoS One*. – 2017. – Vol. 12. – P. e0173930.
150. Rao, H.L. Optical coherence tomography angiography vessel density measurements in eyes with primary open-angle glaucoma and disc hemorrhage / H.L. Rao, Z.S. Pradhan, R.N. Weinreb [et al.] // *Journal of Glaucoma*. – 2017. – Vol. 26. – P. 888-895.
151. Reis, A.S. Influence of clinically invisible, but optical coherence tomography detected, optic disc margin anatomy on neuroretinal rim evaluation / A.S. Reis, N. O'Leary, H. Yang [et al.]. // *IOVS*. – 2012. – Vol. 53, № 4. – P. 1852-1860.

152. Rogers, T.W. Evaluation of an AI system for the automated detection of glaucoma from stereoscopic optic disc photographs: the European Optic Disc Assessment Study / T.W. Rogers, N. Jaccard, F. Carbonaro [et al.]. // *Eye (Lond)*. – 2019. – Vol. 33. – P. 1791-1797.
153. Rogers, T.W. Evaluation of an AI system for the detection of diabetic retinopathy from images captured with a handheld portable fundus camera: the MAILOR AI study / T.W. Rogers, J. Gonzalez-Bueno, R. Garcia Franco [et al.]. // *Eye (Lond)*. – 2021. – Vol. 35, №2. – P. 632-638.
154. Russo, A. Comparison of smartphone ophthalmoscopy with slit-lamp biomicroscopy for grading diabetic retinopathy / A. Russo, F. Morescalchi, C. Costagliola [et al.]. // *American Journal of Ophthalmology*. – 2015. – Vol. 159, №2. – P. 360-364.
155. Schmidhuber, J. Deep Learning in Neural Networks: An Overview / J. Schmidhuber // *Neural Networks*. – 2015. - Vol. 61. – P. 85-117.
156. Shoji, T. Progressive macula vessel density loss in primary open-angle glaucoma: a longitudinal study / T. Shoji, L.M. Zangwill, T. Akagi [et al.]. // *American Journal of Ophthalmology*. – 2017. – Vol. 182. – P. 107-117.
157. Silva, F.R. Sensitivity and specificity of machine learning classifiers for glaucoma diagnosis using Spectral Domain OCT and standard automated perimetry / F.R. Silva, V.G. Vidotti, F. CremaSco [et al.]. // *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia*. – 2013. – Vol. 76, № 3. – P. 170-174.
158. Tan, N.Y.Q. Glaucoma screening: where are we and where do we need to go? / N.Y.Q. Tan, D.S. Friedman, I. Stalmans [et al.]. // *Curr Opin Ophthalmol*. – 2020. - Vol. 31, № 2. – P. 91-100.
159. Thakoor, K.A. Robust and Interpretable Convolutional Neural Networks to Detect Glaucoma in Optical Coherence Tomography Images / K.A. Thakoor, S.C. Koorathota, D.C. Hood., P. Sajda // *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*. – 2021. – Vol. 68, № 8. – P. 2456-2466.

160. The Advanced Glaucoma Intervention Study Investigators. Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 2. Visual field: method of scoring and reliability. *Ophthalmology*. – 1994. – Vol. 101. – P. 1445-1455.

161. Thompson, A.C. A deep learning algorithm to quantify neuroretinal rim loss from optic disc photographs / A.C. Thompson, A.A. Jamma, F.A. Medeiros // *American Journal of Ophthalmology*. – 2019. – Vol. 201. – P. 9-18.

162. Ting, D.S.W. Development and validation of a deep learning system for diabetic retinopathy and related eye diseases using retinal images from multiethnic populations with diabetes / D.S.W. Ting, C.Y.-L. Cheung, G. Lim [et al.]. // *JAMA*. – 2017. – Vol. 318, № 22. – P. 2211-2223.

163. Tobe, L.A. The role of retrobulbar and retinal circulation on optic nerve head and retinal nerve fibre layer structure in patients with open-angle glaucoma over an 18-month period / L.A. Tobe, A. Harris, R.M. Hussain [et al.]. // *British Journal of Ophthalmology*. – 2015. – Vol. 99. – P. 609-612.

164. Using AI to predict retinal disease progression [Электронный ресурс]. - Режим доступа: https://deepmind.com/blog/article/Using_ai_to_predict_retinal_disease_progression (access date: 27.05.2021).

165. Varma, R. An Assessment of the Health and Economic Burdens of Glaucoma / R. Varma, P. Paul, P.P. Lee [et al.]. // *American Journal of Ophthalmology*. – 2011. – Vol. 152, № 4. – P. 515-522.

166. Wang, Y. Screening Referable Diabetic Retinopathy Using a Semi-automated Deep Learning Algorithm Assisted Approach / Y. Wang, D. Shi, Z. Tan Z. [et al.]. // *Front Med (Lausanne)*. – 2021. – Vol. 8 – P. 740987.

167. Weinreb, R.N. Diagnosis of primaryopen glaucoma: WGA consensus series-10 / R.N. Weinreb, T. Garway-Heath, C. Leung [et al.]. – Amsterdam: Kugler Publications, 2017. – 228 p.

168. Weinreb, R.N. Primary open-angle glaucoma / R.N. Weinreb, P.T. Khaw // *Lancet*. – 2004. – Vol. 363, № 9422. – P.1711-1720.

169. Wilson, P.J. Screening for diabetic retinopathy: a comparative trial of photography and scanning laser ophthalmoscopy / P.J. Wilson, J.D. Ellis, C.J. MacEwen [et al.]. // *Ophthalmologica*. – 2010. – Vol. 224, №4. – P. 251-257.

170. Yarmohammadi, A. Relationship between optical coherence tomography angiography vessel density and severity of visual field loss in glaucoma / A. Yarmohammadi, L.M. Zangwill, A. Diniz-Filho [et al.]. // *Ophthalmology*. – 2016. – Vol. 123. – P. 2498-2508.

171. Zeiss Mastering GPA. Инструкция по эксплуатации [Электронный ресурс]. - Режим доступа: <https://manuals.plus/ru/%D0%A6%D0%B5%D0%B9%D1%81%D1%81/zeiss-mastering-gpa-manual-pdf> (access date: 08.08.2021).

172. Zheng, C. Artificial intelligence in glaucoma / C. Zheng, T. Johnson, A. Garg, M.V. Boland // *Current Opinion in Ophthalmology*. – 2019. – Vol. 30, №2. – P. 97-103.