

УДК 617.7-007.681

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА СОВРЕМЕННЫХ МЕТОДОВ ПЕРИМЕТРИИ В ДИАГНОСТИКЕ НАЧАЛЬНОЙ СТАДИИ ОТКРЫТОУГОЛЬНОЙ ГЛАУКОМЫ

© А.В. Сухорукова, С.В. Шутова

Ключевые слова: глаукома; периметрия; диагностическая информативность; чувствительность и специфичность метода.

Статья посвящена актуальной на сегодняшний день проблеме – выявлению ранних признаков глаукомы до развития выраженной глаукомной оптиконейропатии. Рассматривается исследование периметрических характеристик у больных глаукомой и здоровых пациентов методами HFA и HEP с последующим сопоставлением полученных результатов. Проводится оценка диагностической информативности исследуемых методик периметрии общепринятыми в доказательной медицине математическими методами. Результаты проведенного анализа свидетельствуют о различной чувствительности и специфичности каждого из методов периметрии.

Глаукома – это заболевание с почти бессимптомным течением, при котором происходит повреждение зрительного нерва с характерным выпадением полей зрения, связанное, как правило, с повышенным внутриглазным давлением. Повреждение зрительного нерва при глаукоме носит необратимый характер и в итоге может привести к слепоте. Поэтому важно вовремя выявить глаукому для предотвращения ее прогрессирования.

Глаукома занимает первое место по числу случаев слепоты среди всех глазных заболеваний. От этого заболевания страдает около 67 млн пациентов во всем мире. В России насчитывается 1000 000 больных, и еще столько же пациентов больны, но не подозревают об этом. Подсчитано, что 4,5 млн людей в мире потеряли зрение из-за глаукомы, и это число вырастет до 11,2 млн к 2020 г.

Необходимость инновационного подхода к расширению знаний о глаукоме очевидна: процент заболеваемости глаукомой постоянно растет, поскольку доля пожилых людей в общей численности населения планеты стремительно увеличивается, а риск развития болезни с возрастом только повышается (особенно после 45 лет).

В связи с этим остаются актуальные вопросы выявления ранних признаков глаукомы до развития выраженной глаукомной оптиконейропатии.

На современном этапе существенная роль в ранней диагностике и динамическом наблюдении за состоянием зрительных функций у больных глаукомой принадлежит компьютерным методам оценки состояния поля зрения и диска зрительного нерва. В настоящее время «золотым стандартом» для раннего выявления глаукомы считается стандартная автоматизированная периметрия (SAP) – Humphrey Field Analyzer (HFA) [1–2]. Вместе с тем имеются ссылки на то, что структурные морфометрические изменения диска зрительного нерва нередко обнаруживаются до выявления функциональных глаукомных изменений при использовании ахроматической периметрии [3].

Несколько лет назад немецкой фирмой Heidelberg Engineering Company выпущен прибор для проведения контурной периметрии (HEP). В HEP используется новый тип стимула – flicker defined form (FDF) – иллюзионный контур, созданный миганием в противофазе фоновых изображений в виде черных и белых точек с частотой 15 Гц. Считается, что этот иллюзионный контур стимулирует крупные ганглиозные клетки сетчатки, которые прежде всего поражаются при глаукоме [4–5]. Контурный периметр HEP является периметром полного диапазона, в котором в одном устройстве совмещены FDF и SAP, использующим различные алгоритмы стратегии и исследования и объединенным с ретотомографом HRT-3 для анализа и вывода на принтер совмещенных структурных и функциональных данных. В научных исследованиях последних лет было показано, что метод контурной периметрии обладает большей чувствительностью, чем компьютерная периметрия по Humphrey, однако интерпретация получаемых результатов HEP при диагностике глаукомы не всегда однозначна и требует дальнейших исследований [3; 6].

Цель работы: оценить информативность современных методов периметрии HFA и HEP в диагностике начальной стадии открытоугольной глаукомы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами обследовано 56 пациентов (85 глаз), из них 16 мужчин и 40 женщин, в возрасте от 55 до 84 лет (средний возраст $64,9 \pm 6,4$ года), которые на основании экспертного заключения врачей-специалистов, основанного на результатах инструментальных методов, биомикроскопии, офтальмоскопии и динамического наблюдения, были разделены на 2 группы. В первую группу «здоровых» вошли 23 пациента (40 глаз), у которых не было выявлено признаков глаукомы. Вторую группу «больных» составили 33 пациента (45 глаз), которым был поставлен диагноз начальная стадия первичной открытоугольной глаукомы. Все пациенты обеих групп не имели сопутствующей патологии органа зрения и выраженных соматических заболеваний.

Таблица 1

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

Группы	HFA		HEP		Возраст, годы
	MD, dB	PSD, dB	MD, dB	PSD, dB	
Больные ($n = 45$)	$-2,36 \pm 1,87$	$3,33 \pm 2,31$	$-5,18 \pm 2,64$	$3,81 \pm 1,41$	$65,09 \pm 7,04$
Здоровые ($n = 40$)	$-0,90 \pm 0,99$	$2,13 \pm 0,72$	$-2,24 \pm 1,05$	$1,93 \pm 1,05$	$64,8 \pm 5,78$
<i>t</i> -критерий Стьюдента	-4,39	3,15	-6,57	6,89	0,241
<i>p</i>	0,000	0,002	0,000	0,000	0,810

Каждому пациенту первой и второй групп проводили периметрию двумя способами: с использованием приборов HFA и HEP. HFA проводили на периметре Humphrey Field Analyzer II (Carl Zeiss Meditec Inc.) по программе «30-2 SITA standard», которая включает исследование 76 точек центрального поля зрения, расположенных в пределах 30° от точки фиксации с шагом 4°. HEP выполнялась на периметре Heidelberg Edge Perimeter (Heidelberg Engineering Company) по программе FDF, представляющей собой переход между «медленной» и «быстрой» системами получения контура с частотой 15 Гц, с использованием произвольного числа точек диаметром 1/3 градуса, что давало плотность порядка 3–5 точек/градус, фоновая освещенность – 50 кандел/м².

По результатам периметрии анализировали среднее отклонение (mean deviation – MD) и скорректированное в соответствии с возрастом среднее отклонение от образца (pattern standart deviation – PSD). Ввиду того, что данные показатели во многом аналогичны, одной из задач исследования являлось сопоставление их результативности между собой. Согласно рекомендациям д. м. н., профессора В.П. Еричева (2009 г.), наличие глаукомы считается периметрически доказанным при значениях отклонений более –2 dB для HFA.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета Statistica 10.0. Результаты проанализированы стандартными методами параметрической статистики с определением значимости различий по *t*-критерию Стьюдента и выраженности корреляционных взаимосвязей по Спирмену с критическим уровнем значимости 0,05. Также были рассчитаны параметры чувствительности, специфичности, диагностической точности и прогностической значимости положительного и отрицательного результатов, коэффициентов вариации по выборке в целом каждого из методов периметрии согласно классическим методам доказательной медицины [7]. Определение информативности анализируемых критериев MD/HEP, MD/HFA проводилось путем построения кривой операционных характеристик (ROC-кривой) с последующим сопоставлением площади под кривой (AUC), а также расчетом оптимальной точки отсечения диагностического показателя в рамках программы MedCalc версии 13.3.3.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Нами была произведена сравнительная оценка периметрических характеристик в исследуемых группах «больных» и «здоровых», описательные статистические результаты которой представлены в табл. 1.

Таблица 2

Корреляционные взаимосвязи исследуемых критериев HFA и HEP (по Спирману)

Критерии	MD/HFA	PSD/HFA	MD/HEP	PSD/HEP
MD/HFA	1,000	-0,695	0,584	-0,516
PSD/HFA	-0,695	1,000	-0,491	0,490
MD/HEP	0,584	-0,491	1,000	-0,847
PSD/HEP	-0,516	0,490	-0,847	1,000

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

Таблица 3

Сравнительная характеристика информативности методов периметрии в диагностике глаукомы по критерию MD

Критерии	HFA	HEP
Чувствительность, %	60	100
Специфичность, %	92,5	55
Диагностическая точность исследования, %	71,8	78,8
Предсказательная ценность положительного результата, %	90	68
Предсказательная ценность отрицательного результата, %	67,3	100
Коэффициент вариации выборки, %	100,7	66,27

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

Для оценки сопоставимости результатов HFA и HEP был проведен корреляционный анализ, который показал сильные взаимосвязи показателей, полученных при двух видах диагностики (табл. 2).

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

На следующем этапе исследования оценивались результаты анализа информативности методов HFA и HEP по критерию MD (табл. 3).

В соответствии с полученными данными, максимально возможные показатели чувствительности и

предсказательной ценности отрицательного результата (100 %) получены при НЕР исследовании. Это означает, что данный метод обладает наиболее высокой способностью диагностировать заболевание и идеально подходит для исключения глаукомы, однако метод НЕР не обладает высокой специфичностью, которая составила всего 55 %. Другими словами, метод НЕР дает много ложноположительных результатов, т. е. может показать положительный результат при каком-либо другом заболевании.

Метод HFA показал относительно низкую чувствительность – 60 %, однако его специфичность гораздо выше – 92,5 %. Следовательно, при использовании метода HFA получение ложноположительных результатов маловероятно, однако из-за низкой чувствительности вероятность пропуска начальной стадии заболевания при данном виде диагностики достаточно высока.

В итоге диагностическая точность методов HFA и НЕР, т. е. доля правильных результатов теста среди всех обследованных пациентов оказалась в пределах 71,8 и 78,8 % соответственно. При этом их предсказательные ценности отличаются прогнозируемо: в методе HFA выше ценность положительного результата, в методе НЕР – отрицательного. Согласно результатам табл. 2, если начальная стадия глаукомы выявлена методом HFA, то вероятность подтверждения данного диагноза 90 %, в случае НЕР – всего 68 %. С другой стороны, если диагностические результаты утверждают отсутствие заболевания, то в случае HFA это будет истинно в менее чем 70 % случаев, а в случае НЕР – абсолютно (на 100 %).

Еще одним заключением сравнительного анализа информативности методов HFA и НЕР является факт, что результаты НЕР диагностики более стабильны. Данное утверждение основано на более низких значениях коэффициента межиндивидуальной вариации (табл. 2).

В целом, результаты проведенного анализа свидетельствуют о различной чувствительности и специфичности каждого из методов периметрии. Представляется, что метод HFA более предпочтителен ввиду его высокой чувствительности, а также большей стабильности получаемых характеристик.

Существенный недостаток метода НЕР, а именно, его низкая специфичность, может быть несколько нивелирован пересчетом пороговых значений. Современным удобным средством оценки эффективности (полезности) диагностических тест-систем является метод, основанный на анализе операционной характеристической кривой (ROC, Receiver Operating Characteristic

curve) [8]. Для построения ROC-кривой для каждого значения точки отсечения с определенным шагом рассчитывались значения чувствительности и специфичности теста и строился график их взаимозависимости для однофакторных моделей с факторами MD/НЕР, MD/HFA, PSD/НЕР и PSD/HFA (рис. 1).

Анализ ROC-кривой позволяет не только определить оптимальное соотношение чувствительности и специфичности, соответствующее некоторой пороговой величине диагностического критерия (cut-off value), но и дает возможность сопоставить информативность нескольких диагностических характеристик между собой. Это осуществляется путем определения площади под ROC-кривой (area under the curve – AUC), которая может изменяться в диапазоне от 0,5 (полное отсутствие информативности диагностического критерия) до 1,0 (максимальная информативность).

Таким образом, при диагностике начальной стадии глаукомы наиболее информативным является критерий MD/НЕР, однако, как уже указывалось выше, он имеет один существенный недостаток – низкую специфичность, или гипердиагностичность, причиной чего, возможно, является некорректное применение порогового предела (2 dB), изначально рекомендованных для HFA. С целью повышения информативности НЕР-диагностики мы осуществили поиск оптимального соотношения чувствительности-специфичности при разных пороговых значениях MD (табл. 5).

В результате анализа было установлено, что 100 %-ная чувствительность характерна не только для порога –2 dB, но и для более низких критических значений MD вплоть до –2,31 dB. При этом наблюдалась максимальная величина суммы значений чувствительности и специфичности (165 %, приведена в последнем столбце), что является одним из основных критериев определения критической точки отсечения [7]. Следовательно, при диагностике глаукомы с использованием критерия MD/НЕР следует опираться на новую пороговую величину $MD \leq -2,31$ dB.

Выполненный пересчет показателей информативности диагностического теста для новой критической величины (табл. 6) подтверждает значимость смещения пороговых значений диагностического критерия MD/НЕР.

Как видно из табл. 6, при сохранении максимальных значений чувствительности и предсказательной ценности отрицательного результата оптимизация критерия MD/НЕР способствует увеличению специфичности (на 10 %), диагностической точности (на 5 %) и предсказательной ценности положительного результата (на 8 %).

Таблица 4

Параметры ROC-кривых для исследуемых диагностических критериев

Критерий	AUC	Доверительный интервал 95 %	Уровень значимости различий с AUC = 0,5	Достоверность различий (p)			
				MD/НЕР	MD/HFA	PSD/НЕР	PSD/HFA
MD/НЕР	0,898	от 0,813 до 0,953	0,000	–	0,017	0,074	0,001
MD/HFA	0,758	от 0,653 до 0,844	0,000	0,017	–	0,091	0,275
PSD/НЕР	0,864	от 0,772 до 0,929	0,000	0,074	0,091	–	0,006
PSD/HFA	0,692	от 0,582 до 0,787	0,001	0,001	0,275	0,006	–

Таблица 5

Пороговые значения критерия MD/HEP
и координаты ROC-кривой

Пороговое значение, dB	Чувствительность, %	Специфичность, %	Чувствительность + специфичность, %
<-13,87	0,00	100,00	100,00
≤-5,38	37,78	100,00	137,78
≤-5,36	37,78	97,50	135,28
≤-5,13	42,22	97,50	139,72
≤-4,97	42,22	95,00	137,22
≤-3,97	60,00	95,00	155,00
≤-3,93	60,00	92,50	152,50
≤-3,83	62,22	92,50	154,72
≤-3,73	62,22	87,50	149,72
≤-3,53	66,67	87,50	154,17
≤-3,49	66,67	82,50	149,17
≤-3,32	71,11	82,50	153,61
≤-3,26	71,11	80,00	151,11
≤-2,76	82,22	80,00	162,22
≤-2,73	84,44	77,50	161,94
≤-2,64	86,67	77,50	164,17
≤-2,56	86,67	70,00	156,67
≤-2,53	88,89	70,00	158,89
≤-2,50	88,89	67,50	156,39
≤-2,48	91,11	67,50	158,61
≤-2,42	91,11	65,00	156,11
≤-2,31	100,00	65,00	165,00 (!)
≤-0,96	100,00	0,00	100,00

Таблица 6

Сравнительная характеристика информативности
методов периметрии в диагностике глаукомы

Критерии	HFA	HEP с порогом -2,0 dB	HEP с порогом -2,31 dB
Чувствительность, %	60,0	100,0	100,0
Специфичность, %	92,5	55,0	65,0
Диагностическая точность исследования, %	71,8	78,8	83,5
Предсказательная ценность положительного результата, %	90,0	68,0	76,3
Предсказательная ценность отрицательного результата, %	67,3	100,0	100,0

Следует отметить, что полученные результаты подтверждают заключения других исследований, указывавших как на недостаточную диагностическую информативность классического метода периметрии HFA [9–10], так и предположения о вероятных преимуществах метода HEP [2], в частности на высокую чувствительность этого относительно нового метода периметрии

[1; 6]. В то же время мы существенно дополнили имеющиеся данные, т. к. доказали сопоставимость результатов HFA и HEP, сравнили основные диагностические характеристики исследуемых методов, а главное – определили наиболее информативный диагностический критерий (MD/HEP) и выявили его оптимальное пороговое значение ($\leq -2,31$ dB), при котором наблюдаются максимально высокие чувствительность и предсказательная ценность отрицательного результата диагностики (на уровне 100 %) и одновременно увеличиваются специфичность (до 65 %), диагностическая точность (до 83,5 %) и предсказательная ценность положительного результата (до 76,3 %).

ВЫВОДЫ

Результаты проведенного анализа свидетельствуют о различной чувствительности и специфичности каждого из методов периметрии.

Контурная периметрия HEP позволяет проводить периметрическое исследование глаукомы на начальных стадиях и получать результаты, сравнимые с результатами традиционных периметрических исследований, в частности с HFA.

Метод гейдельбергской контурной периметрии обладает наиболее высокой способностью диагностировать заболевание, и он идеально подходит для исключения глаукомы.

Недостатком метода HEP является его низкая специфичность, который может быть несколько нивелирован пересчетом пороговых значений.

Метод HFA показал относительно низкую чувствительность – 60 %, однако его специфичность гораздо выше – 92,5 %. Следовательно, при использовании метода HFA получение ложноположительных результатов маловероятно, однако, из-за низкой чувствительности вероятность пропуска начальной стадии заболевания при данном виде диагностики достаточно высока.

Наиболее информативным критерием в диагностике глаукомы является MD/HEP, его оптимальное пороговое значение ($\leq -2,31$ dB), при котором наблюдаются максимально высокие чувствительность и предсказательная ценность отрицательного результата диагностики (на уровне 100 %) и одновременно увеличиваются специфичность (до 65 %), диагностическая точность (до 83,5 %) и предсказательная ценность положительного результата (до 76,3 %).

ЛИТЕРАТУРА

1. Hasler S., Stürmer J. First experience with the Heidelberg Edge Perimeter® on patients with ocular hypertension and preperimetric glaucoma // Klin. Monbl. Augenheilkd. 2012. № 229 (4). P. 319-322.
2. Mulak M., Szumny D., Sieja-Bujewska A., Kubrak M. Heidelberg edge perimeter employment in glaucoma diagnosis-preliminary report // Adv. Clin. Exp. Med. 2012. № 21 (5). P. 665-670.
3. Мачехин В.А. Гейдельбергская контурная периметрия – новый психофизический тест при глаукоме // Глаукома. 2013. № 2. С. 10-16.
4. Rogers-Ravachandran D., Ramachandran V.S. Psychophysical evidence for boundary and surface system in human vision // Vis. Res. 1998. V. 38. № 1. P. 71-77.
5. Quaid P., Flanagan J.G. Defining the limits of flicker defined form: effect of stimulus size, eccentricity and number of random dots // Vision Research. 2005.
6. Мачехин В.А. Одномоментные исследования поля зрения и параметров диска зрительного нерва у больных глаукомой на оборудовании HRT+HEP // Ерошевские чтения: сб. науч. тр. Самара, 2012. С. 195-198.

7. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины // пер. с англ. М.: Медиа Сфера, 1998. 352 с.
8. Файнзильберг Л.С., Жук Т.Н. Гарантированная оценка эффективности диагностических тестов на основе усиленного ROC-анализа // Управляющие системы и машины. 2009. № 5. С. 3-13.
9. Ratra V., Ratra D., Gupta M., Vaitheeswaran K. Comparison between Humphrey Field Analyzer and Micro Perimeter 1 in normal and glaucoma subjects // Oman. J. Ophthalmol. 2012. № 5 (2). P. 97-102.
10. Чеченина Н.Г., Шапошникова И.В., Фролова Е.А., Лемберг О.В. Основные источники выявления глаукомы на амбулаторном приеме // Русский медицинский журнал. 2008. № 4. URL: http://www.рмж.рф/articles_6256.htm (дата обращения: 11.01.2015).

Поступила в редакцию 6 февраля 2015 г.

Sukhorukova A.V., Shutova S.V. COMPARATIVE ESTIMATION OF THE MODERN PERIMETRY METHODS IN THE DIAGNOSIS OF PRIMARY OPEN-ANGLE GLAUCOMA

The paper is dedicated to the urgent problem at present – an exposure of the glaucoma early signs up to the development of the marked glaucoma optic neuropathy. The examination of the perimetry characteristics in glaucoma patients and healthy subjects by means of HFA and HEP methods followed by the comparison of the obtained results are reviewed. The assess of the diagnostic information content of the examined perimetry methods by the mathematical methods generally accepted in the demonstrative medicine is made. The results of the conducted analysis indicate the different sensitivity and specificity of every perimetry method.

Key words: glaucoma; perimetry; diagnostic information content; sensitivity and specificity of the method.

Сухорукова Алена Валерьевна, Тамбовский филиал МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова, г. Тамбов, Российская Федерация, врач-офтальмолог, e-mail: naukatmb@mail.ru

Sukhorukova Alyona Valerievna, Academician S.N. Fyodorov FSBI IRTC “Eye Microsurgery”, Tambov branch, Tambov, Russian Federation, Ophthalmologist, e-mail: naukatmb@mail.ru

Шутова Светлана Владимировна, Тамбовский филиал МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова, г. Тамбов, Российская Федерация, научный сотрудник; Тамбовский государственный университет им. Г.Р. Державина, г. Тамбов, Российская Федерация, кандидат биологических наук, доцент кафедры физиологии, e-mail: naukatmb@mail.ru

Shutova Svetlana Vladimirovna, Academician S.N. Fyodorov FSBI IRTC “Eye Microsurgery”, Tambov branch, Tambov, Russian Federation, Scientific Worker; Tambov State University named after G.R. Derzhavin, Tambov, Russian Federation, Candidate of Biology, Associate Professor of Physiology Department, e-mail: naukatmb@mail.ru