

УДК 617.7-007.681-07
ГРНТИ 76.29.56
ВАК 14.01.07

АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ ПЕРВИЧНОЙ ОТКРЫТОУГОЛЬНОЙ ГЛАУКОМЫ НА ОСНОВЕ ИНФРАКРАСНОЙ СПЕКТРОМЕТРИИ СЛЕЗНОЙ ЖИДКОСТИ

© И. Б. Алексеев¹, Г. М. Зубарева², С. А. Сильченко¹, О. Н. Шиналиева¹, А. В. Алексеев²

¹ ГОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Росздрава, г. Москва

² Тверская государственная медицинская академия, г. Тверь

✧ **Цель.** Разработка алгоритма диагностики ПОУГ на основе спектральной информации слезной жидкости (СЖ). **Материал и методы:** проводили инфракрасную спектрометрию (ИКС) СЖ у больных первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ) с использованием отечественного 9-зонального спектрофотометра, работающего в диапазоне волн от 2 до 12 мкм ($3500-963\text{ см}^{-1}$), сопряженного с персональным компьютером. **Обработку результатов спектральных данных проводили с применением метода «дерево классификации».** **Результаты:** проведенное исследование показало, что разработанный алгоритм позволяет с высокой эффективностью диагностировать первичную открытоугольную глаукому. Данный метод обладает высокой чувствительностью, специфичностью и точностью, что делает возможным его применение в условиях общей лечебной сети при диагностике ПОУГ.

✧ **Ключевые слова:** алгоритм диагностики; глаукома; слезная жидкость; инфракрасная спектрометрия.

Глаукома имеет значительный удельный вес среди основных патологий в офтальмологии и отличается необратимостью исхода [9, 12]. По информации исследователей ВОЗ-глаукома в 13 % случаев является причиной слепоты в мире [14]. Первичной открытоугольной формой глаукомы (ПОУГ), как наиболее часто встречающейся, страдает около 1 % населения [2].

В настоящее время признанной считается приоритетность неинвазивных исследований биологических жидкостей того или иного органа. В данной ситуации первостепенное значение приобрели различные методы исследования слезной жидкости (СЖ) [1, 4, 10]. Инфракрасная спектрометрия (ИКС) является одним из современных и перспективных направлений в этой области [6].

Слеза является активной биологической средой организма, состав которой характеризуют обменные процессы, происходящие не только в омываемых тканях, но и в организме в целом [8, 11, 13].

В последнее время в диагностике заболеваний широко применяется метод ИКС, который основан на исследовании молекулярных особенностей водной составляющей биологической жидкости при воздействии на нее инфракрасным излучением с последующей обработкой полученных данных современными обучающимися алгоритмами [6].

В связи с этим целью настоящего исследования явилась разработка высокоэффективного алгоритма диагностики ПОУГ на основе спектральной информации СЖ.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследовании использовался отечественный 9-зональный спектрофотометр «Икар», работающий в диапазоне волн от 2 до 12 мкм ($3500-963\text{ см}^{-1}$), сопряженный с персональным компьютером [7]. Аппаратная часть комплекса сертифицирована Госстандартом России как средство измерений (сертификат № 5745 от 20 ноября 1998).

После раздражения окончаний тройничного нерва парами нашатырного спирта слезу забирали из нижнего конъюнктивального свода глаз обследуемых стерильным микрошприцем с одноразовой мягкой канюлей. Анализируемую жидкость объемом 20 мкл помещали в кювету из сплава хлористо-бромистого и йодисто-бромистого калия (KRS), прозрачного в средней спектральной области инфракрасного излучения. Затем осуществляли измерение показателей пропускания (ПП) в течение 30 секунд в девяти частотных диапазонах: D1-($3500-3200\text{ см}^{-1}$), D2-($3085-2832\text{ см}^{-1}$), D3-($2120-1880\text{ см}^{-1}$), D4-($1710-1610\text{ см}^{-1}$), D5-($1600-1535\text{ см}^{-1}$), D6-($1535-1425\text{ см}^{-1}$), D7-($1430-1210\text{ см}^{-1}$), D8-($1127-1057\text{ см}^{-1}$), D9-($1067-930\text{ см}^{-1}$), положение и число которых выбрано исходя из особенностей спектров поглощения воды и фундаментальных компонентов биологических жидкостей [5].

Полученные данные формировались в математическую структуру, называемую матрицей, которая представляет собой таблицу и состоит из 30 строк (число наблюдений), 9 столбцов (число частотных диапазонов) и обрабатывались персональным компьютером с применением статистической системы STATISTICA 8.

Таблица 1

Характеристика обследованных групп

Группы	Число глаз	Число наблюдений
№ 1, контрольная	70	2100
№ 2, начальная стадия ПОУГ	87	2610
№ 3, развитая стадия ПОУГ	63	1890
№ 4, далекозашедшая стадия ПОУГ	40	1200
№ 5, терминальная стадия ПОУГ	11	330
Всего	271	8130

На основании полученных с помощью аппаратно-программного комплекса ИКАР данных методом «дерева классификации» построена математическая модель (алгоритм), предикторами в которой являлись показатели пропускания по 9 спектральным диапазонам, а зависимой переменной — стадия заболевания.

Дерево классификации является прекрасным инструментом в системе поддержки принятия решений в диагностике различных заболеваний. Это способ представления правил в иерархической последовательной структуре, где каждому состоянию пациента (здоров или болен) соответствует единственный узел, дающий решение, т. е. логическая конструкция, в виде «если..., то...». На сегодня наибольшее распространение получил алгоритм построения дерева CART (Classification and Regression Tree), в котором используется индекс Джинни, оценивающий «расстояние» между вероятностными распределениями классов. По этому алгоритму каждый узел дерева имеет только два потомка. При этом осуществляется последовательный полный перебор всех возможных вариантов ветвления дерева и выбирается оптимальный, что позволяет предсказать принадлежность наблюдений или объектов (пробы СЖ) к той или иной категории (клинической группе) в соответствии со значениями одной или нескольких переменных. Преимуществом метода дерева классификации является прозрачность и наглядность механизма принятия решения, а также простота интерпретации полученных данных [3].

Клинические наблюдения и исследования выполнены у 115 пациентов (в возрасте от 55 до 85 лет, средний возраст $70,54 \pm 6,63$ лет) с ПОУГ (201 глаз), проходивших обследование в поликлиническом отделении Московской офтальмологической клинической больницы (табл. 1). В контрольную группу вошли 35 лиц (70 глаз), без выраженной офтальмопатологии и сопутствующих соматических заболеваний, в возрасте от 42 до 82 лет, средний возраст $67,77 \pm 9,41$ лет.

Всем пациентам проводилось комплексное клиническое обследование. Офтальмологические методы включали в себя: визометрию, периметрию,

гониоскопию, тонометрию, тонографию, биомикроскопию, офтальмоскопию в прямом и обратном виде, эхобиометрию, исследование критической частоты слияния мельканий (КЧСМ). Физико-химическое исследование включало в себя инфракрасную спектрометрию слезной жидкости.

Критерии исключения из данной работы были следующими:

- 1) больные с сопутствующей офтальмопатологией, которая могла оказать влияние на результаты клиничко-функциональных исследований (выраженное помутнение хрусталика, выраженная макулярная дегенерация, сосудистые заболевания сетчатки и зрительного нерва, диабетическая ретинопатия);
- 2) пациенты, которым проводились хирургические вмешательства на глазном яблоке;
- 3) больные с тяжелой сопутствующей соматической патологией, требующей постоянного медикаментозного лечения.

При наличии у больного глаз с различными стадиями ПОУГ результаты проб относили к соответствующей группе.

В контрольную группу вошли лица без выраженной офтальмопатологии и сопутствующих соматических заболеваний, сопоставимые по возрасту и полу с основной группой.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В контексте этого исследования введены следующие определения (рис. 1):

- ПП — показатель пропускания инфракрасного излучения в частотном диапазоне;
- «начальн» — начальная стадия глаукомы,
- «развитая» — развитая стадия,
- «далекозаш» — далекозашедшая стадия ПОУГ,
- «контроль» — контрольная группа.

Дифференцировать далекозашедшую и терминальную стадию этим методом не удалось ввиду минимальных различий предикторных переменных.

Узел — место проверки локального решающего правила. Терминальный узел — окончание ветви с финальным выбором группы классификации. Правило — условие в узле, с двумя возможными

Таблица 2

Оценка результатов диагностики ПОУГ методом «дерева классификации»

Истинный диагноз	Результат классификации	
	Решение «Есть глаукома»	Решение «Нет глаукомы»
Класс 1 — «Есть глаукома» (6030)	5850 (TP)	180 (FN)
Класс 2 — «Нет глаукомы» (2100)	120 (FP)	1980 (TN)
Примечание: TP (True Positive) — число правильных диагнозов «Глаукома»; TN (True Negative) — число правильных диагнозов «Нет глаукомы»; FP (False Positive) — число здоровых, ошибочно признанных больными; FN (False Negative) — число больных, ошибочно причисленных к здоровым [14].		

решениями. Использовался полный перебор деревьев классификации с одномерным ветвлением по методу CART для категоризирующих и порядковых предикторных переменных. В этом методе перебираются все возможные варианты ветвления по каждой предикторной переменной, и находится тот из них, который дает наибольший рост для критерия согласия.

Для обучающей выборки использовано 8130 исследований ИК-спектра. Распределение количества исследований по классам представлено в таблице 1 (см выше).

Рисунок № 1 см. в конце документа.

Данная схема похожа на перевернутую крону дерева, отсюда и название классификации. Каждый квадрат представляет собой решающее правило либо финальную классификацию. Формироваться дерево начинает от корневого узла 1 с правилом D2 (3085–2832 см⁻¹), при уровне ПП = 47,15 %.

Характерным в узле 1 является то, что при выполнении условия в узле D2 < 47,15 % дерево развивается влево, к узлу 2, частотный диапазон D5- (1600–1535 см⁻¹), с условием ПП < 7,75. Если условие в узле не выполняется, то переход осуществляется к правой ветви и т. д.

Проверку адекватности результатов дерева классификаций проводили с помощью параметров — цена кросс-проверки, ее стандартная ошибка, цена обучающей выборки.

Цены глобальной кросс-проверки (0,39) и ее стандартного отклонения (0,006) минимально отличаются от значений цены кросс-проверки (0,37) и ее стандартной ошибки (0,005) для выбранного дерева. Это значит, что использованный алгоритм смог создать дерево с минимальной ошибкой.

Диагностические возможности предлагаемого метода оценивались с помощью чувствительности, специфичности и точности. С учетом того, что каждый пациент в обучающей выборке представлен 30 сканированиями его пробы СЖ, которые можно рассматривать как отдельные объекты классификации, общее число наблюдений составляет 8130.

«Чувствительность» определяется как доля (процент), признанных больными по результатам классификации, т. е.

$$Sens = \frac{TP}{TP + FN} \times 100\% = 97,02 \%$$

«Специфичность» определяется как доля (процент) здоровых, признанных здоровыми в результате классификации, т. е.

$$SP = \frac{TN}{TN + FP} \times 100\% = 94,29 \%$$

$$\text{«Точность»} = \frac{TP + TN}{TN + TN + FN + FP} \times 100\% = 96,31 \%$$

Таким образом, чувствительность метода составила 97,02 %, специфичность — 94,29 %, точность — 96,31 %.

ПРИМЕР

Больной А, 46 лет. Диагноз: открытоугольная 1 «а» глаукома правого глаза.

Vis OD 0,6–0,7 sph — 1,0 Д = 0,9–1,0 Vis OS 0,9 sph + 0,5 Д = 1,0.

Из анамнеза: глаукома у матери.

Проведены следующие обследования.

Тонография:

OD P₀ = 16,7 мм. рт. ст., C = 0,06 мм³/мин/мм. рт. ст., F = 0,4 мм³/мин, КБ = 267.

OS P₀ = 17,5 мм. рт. ст., C = 0,23 мм³/мин/мм. рт. ст., F = 1,61 мм³/мин, КБ = 79.

КЧСМ OD = 38, OS = 39.

При проведении пороговой периметрии дефицита световой чувствительности не выявлено, незначительное расширение слепого пятна. Биомикроскопия ОУ: глаза спокойные, эписклеральные сосуды умеренно расширены на OD, роговица прозрачная, передняя камера средней глубины, влага прозрачная, строма радужки субатрофична на OD, пигментная кайма не изменена, хрусталики прозрачные, деструкция стекловидного тела. Гониоскопия OD: угол передней камеры открыт, среднеширокий, грубая смешанная

Таблица 3

Показатели пропускания СЖ больного А., полученные методом ИК-спектрометрии

№ диапазона	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	D8	D9
Показатель пропускания OD (%)	1	54,6	72,4	46,9	13,9	48,5	52,0	49,1	45,3
Показатель пропускания OS (%)	0,63	42,03	61,45	36,6	7,85	36,9	37,72	37,1	31,4

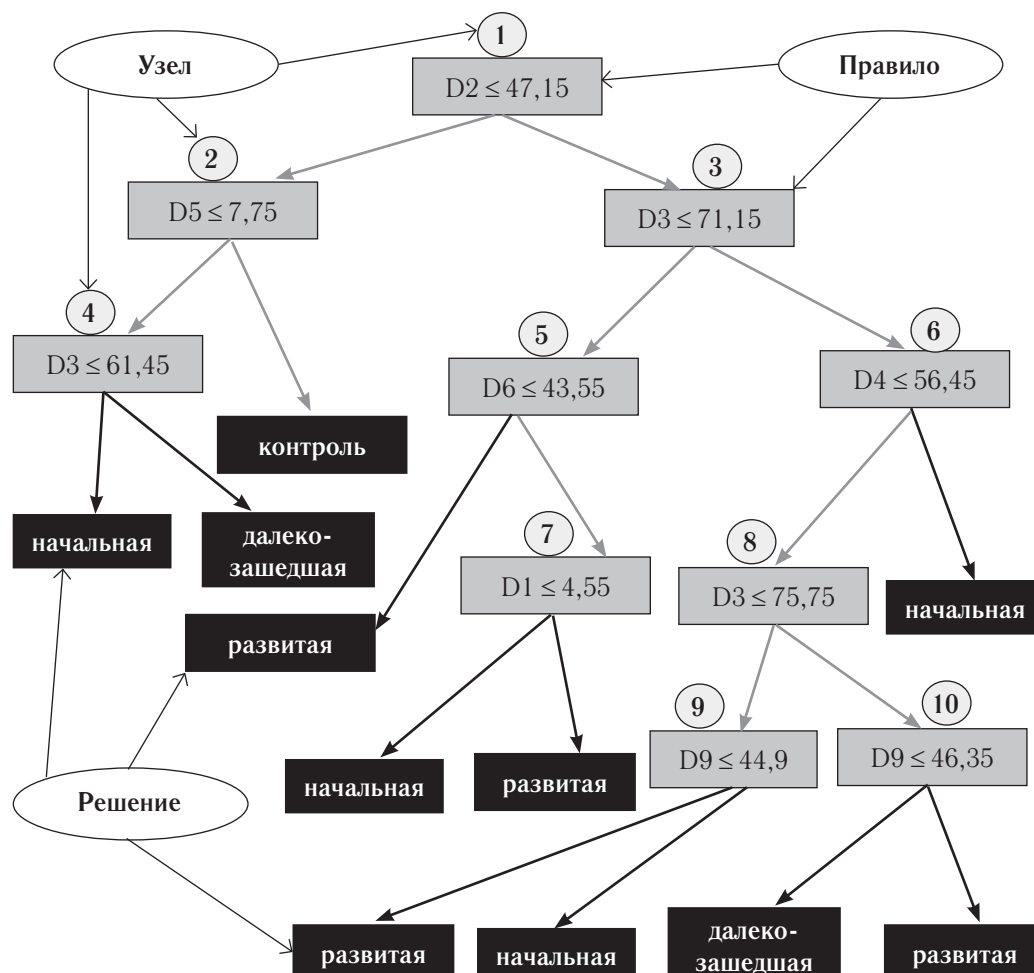


Рис. 1. Дерево классификации, полученное методом ИК-спектрометрии СЖ пациентов с ПОУГ и контрольной группы

пигментация. Гониоскопия OS: угол передней камеры открыт, среднеширокий, слабовыраженная пигментация эндогенным пигментом. Офтальмоскопия OD: ДЗН монотонный, границы четкие, экскавация округлой формы 0,6 углублена, артерии умеренно сужены, вены незначительно полнокровны. Офтальмоскопия OS: ДЗН бледно-розовый, границы четкие, экскавация округлой формы 0,3 средней глубины, височный край пологий, артерии умеренно сужены, вены незначительно полнокровны. Проведено исследование образца СЖ на аппаратно-программном комплексе и получены следующие результаты (см. табл. 3).

Используя метод дерева классификации для правого глаза, проверяли условие в узле 1 с правилом D2 (3085–2832 см⁻¹)–54,6 больше 47,15 — перешли вправо к узлу 3 с правилом D3 (2120–1880 см⁻¹)

–72,4 больше 71,15 — перешли вправо к узлу 6 D4 (1710–1610 см⁻¹)–46,9 меньше 56,45, перешли влево к узлу 8 D3 (2120–1880 см⁻¹)–72,4 меньше 75,75, перешли влево к узлу 10 D9 (1067–930 см⁻¹)–45,3 больше 44,9, что соответствовало терминальному узлу с меткой «начальная».

Для левого глаза: провели аналогичную проверку и получили результат–«контроль».

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработанный алгоритм позволяет с высокой эффективностью диагностировать первичную открытоугольную глаукому. Данный метод обладает высокой чувствительностью, специфичностью и точностью, что делает возможным его применение в условиях общей лечебной сети при диагностике ПОУГ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Акопян Л. О. Сравнительная характеристика кристаллографической картины слезы у здоровых и у больных с глаукомой // Глаукома. — 2005. — №1. — С. 10–15.
- Алексеев В. Н., Мартынова Е. Б. Новые подходы к гипотензивной терапии первичной открытоугольной глаукомы // Consilium Medicum. Приложение журнала Офтальмология. — М., 2001. — С. 3–9.
- Андреев И. М. Описание алгоритма CART. Exponenta Pro. Математика в приложениях. — 2004. — №3–4: 48–53.
- Аникина А. Ю. Неинвазивные методы определения риска прогрессирования глаукомной оптической нейропатии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / А. Ю. Аникина. — М.: 2006. — 24 с.
- Аскоченская Н. А., Петин Н. С. Структура воды и ее роль в биологических системах // Успехи современной биологии. — 1972. — Т. 73, №2. — С. 288–306.
- Каргаполов А. В., Зубарева Г. М. Новые подходы к определению целостного состояния биологически активных систем. — Тверь, 2006. — 184 с.
- Каргаполов А. В., Плигин А. М., Зубарева Г. М., Шматов Г. П. Способ исследования биологических жидкостей и устройство для его осуществления. — Патент Российской Федерации № 2137126 от 10.09.1999 г.
- Колединцев М. Н. Клинико-экспериментальная разработка системы скринингового анализа слезной жидкости для диагностики, прогноза и контроля эффективности проводимого лечения при различных формах патологии глаз: Дис. ... д-ра мед. наук, М., 2005. — 260 с.
- Краморенко Ю. С. Клинико-биохимические аспекты патогенеза первичной глаукомы // Автореф. дисс. докт. мед. наук. М.: 1992. — С. 38.
- Кулешова О. Н., Трунов А. Н., Чехова Т. А., Черных В. В. Сравнительный анализ иммунобиохимических показателей в слезной жидкости на стадии преглаукомы и развитой открытоугольной глаукомы // Актуальные проблемы офтальмологии: Тезисы докл. междунар. конф. — Кемерово, 2003. — С. 135–136.
- Кушнир В. Н. Клинико-иммунологические и биохимические изменения органа зрения при активном гепатите и циррозе печени: Автореферат дисс. ... канд. мед. наук. М., 1993 — 23 с.
- Либман Е. С., Шахова Е. В. Тезисы докладов VIII Съезда офтальмологов России. — М., 2005. — С. 78–79.
- Майчук Н. В., Колединцев М. Н. Изменение биохимических показателей слезной жидкости при офтальмологических проявлениях системной патологии // Офтальмология. — 2004. — Т. 1, №3 — С. 63–68.
- Resnikoff S. // Материалы Российского межрегионального симпозиума «Ликвидация устранимой слепоты: Всемирная инициатива ВОЗ». — М., 2003. — С. 11–25.

THE PRIMARY OPEN-ANGLE GLAUCOMA DIAGNOSTIC ALGORITHM BASED ON THE TEAR INFRA-RED SPECTROMETRY

Alekseev I. B., Zubareva G. M., Silchenko S. A.,
Shinalieva O. N., Alekseev A. V.

✧ **Summary.** *Aim:* to elaborate primary open-angle glaucoma (POAG) diagnostic algorithm based on spectral characteristics of tears. *Methods:* Tears' infra-red spectrometry was performed in patients with POAG by a home-made 9-zonal spectrophotometer (wavelength 2–12 μm ; 3500–963 cm^{-1}) linked to personal computer. We applied methods of the Classification and Regression Tree (CART) to evaluate the results of our study. *Results:* The study showed that worked-out algorithm allows high efficacy primary open-angle glaucoma diagnosis. This method has high sensitivity, specificity and accuracy, and it allows using it in common medical facilities for primary open-angle glaucoma diagnosis.

✧ **Key words:** diagnostic algorithm; glaucoma; tear; infra-red spectrometry.

Сведения об авторах:

Алексеев Игорь Борисович — д. м. н., профессор. ГОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования Росздрав». 103001, Москва, Мамоновский пер., д. 7. E-mail: ialekseev63@mail.ru.

Зубарева Галина Мефодьевна — д. б. н., профессор, заведующая кафедрой общей и биоорганической химии. Тверская государственная медицинская академия. 170100, г. Тверь, ул. Советская, д. 4. E-mail: gmzubareva@yandex.ru.

Сильченко Светлана Александровна — аспирант кафедры офтальмологии. ГОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования Росздрав». 103001, Москва, Мамоновский пер., д. 7. E-mail: ssvet82@mail.ru.

Шиналиева Ольга Николаевна — аспирант кафедры офтальмологии. ГОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования Росздрав». 103001, Москва, Мамоновский пер., д. 7. E-mail: ssvet82@mail.ru.

Алексеев Александр Владимирович — аспирант. Тверская государственная медицинская академия. 170100, г. Тверь, ул. Советская, д. 4. E-mail: ssvet82@mail.ru.

Alekseev Igor Borisovich — doctor of medical sciences, professor. Department of Ophthalmology of Russian Medical Academy of the Post-Diploma Education. 103001, Moscow, Mamonovsky per., 7. E-mail: ialekseev63@mail.ru.

Zubareva Galina Mefodievna — doctor of biological sciences, professor, head of department. Department of General and Bioorganic Chemistry. Tver State Medical Academy. 170100, Sovetskaya street, 4, Tver, Russia. E-mail: gmzubareva@yandex.ru.

Silchenko Svetlana Alexandrovna — ophthalmologist, aspirant. Department of Ophthalmology of Russian Medical Academy of the Post-Diploma Education. 103001, Moscow, Mamonovsky per., 7. E-mail: ssvet82@mail.ru.

Shinalieva Olga Nikolaevna — ophthalmologist, aspirant. Department of Ophthalmology of Russian Medical Academy of the Post-Diploma Education. 103001, Moscow, Mamonovsky per., 7. E-mail: ssvet82@mail.ru.

Alekseev Alexandr Vladimirovich — aspirant. Department of General and Bioorganic Chemistry. Tver State Medical Academy. 170100, Sovetskaya street, 4, Tver, Russia. E-mail: ssvet82@mail.ru.