МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ - СОФИЯ

МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ

КАТЕДРА ПО ОЧНИ БОЛЕСТИ

Д-р Кремена Огнянова Петрова

Оптична кохерентна томография при диагностика и проследяването на глаукомите

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

За присъждане на образователна и научна степен „доктор” по научна специалност „офталмология”, шифър 03.01.36

Научен ръководител: Доц. д-р Иван Танев, д.м.

София, 2016 г.

Дисетрационния труд съдържа 113 страници, 20 таблици и 23 фигури. Библиографията включва 252 литературни източника, от които 30 на кирилица и 222 на латиница.

Дисертационния труд е обсъден и насочен за публична защита на Катедрен съвет на Катедрата по очни болести при Медицински университет-София, проведен на 16.10.2015 г.

Публичната защита ще се проведе на 22.01.2016 г. от 14.30 часа в аудитория „Янко Добрев", II-ри хирургичен блок, УМБАЛ „Александровска", бул. „ Св. Георги Софийски" № 1, пред научно жури в състав:

1. Проф. д-р Ива Петкова, д.м.
2. Доц. Д-р Иван Танев, д.м.
3. Проф. д-р Чавдар Балабанов, д.м.
4. Доц. д-р Наталия Петкова, д.м.
5. Доц. д-р Марин Атанасов, д.м.

СЪДЪРЖАНИЕ

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

ВОН - Вътреочно налягане

ДЗН - Диск на зрителен нерв

ОХ - Очна хипертензия

ПГ - Периметрична глаукома

ПОЪГ - Първична откритоъгълна глаукома

ППГ - Преперименрична глаукома

AUROC - Area under the receiver operating characteristic curve

FLV - Focal loss volume

GCC- Ganglion cell complex (ганглийно-клетъчен комплекс)

GVL - Globul loss volume

HFA - Humphrey Field Analyzer (анализатор на зрителното поле Хъмфри)

MD - Mean Defect (среден дефект на ретинната светлочувствителност)

OCT - Optical coherence tomograph (оптичен кохерентен томограф)

PSD - Pattern standard deviation (стандартно отклонение на модела)

RNFL - Retinal nerve fiber layer (ретинен неврофибрилерен слой)

ROC - Receiver operating characteristic (приемно-операционна характеристика)

I. Въведение

Глаукомата е глобален проблем и заболяване с голяма социална значимост. Тя остава втора по честота като причина за слепота в света [Quiley H, 2006]. Отдавна тя не се възприема само като повишено вътреочно налягане и последиците от него. Сега говорим за комплексно заболяване, за много и различни видове глаукоми, със сложна и не дотам изяснена етиология. Първичната откритоъгълна е най-разпространения тип глаукома, характеризиращ се с безсимптомно начало и късно диагностициране [Tham Y, 2014].

Епидемиологични проучвания прогнозират нарастване на слепотата причинена от глаукома в бъдеще, предимно в развиващите се страни [Kayari F, 2013]. Приблизително половината от случаите с глаукома остават недиагностицирани, а голяма част от пациентите, лекуваните за глаукома реално нямат заболяване [Burr J, 2007]. При голям процент от болните патологичните промени се установява късно и въпреки терапията прогнозата остава лоша.

Загубата на зрение при глаукома е необратима, но може да бъде предотвратена при ранно откриване на заболяването и ефективно своевременно лечение. За избора на терапията и подходящата честота на проследяване е необходимо установяване на тежестта на глаукомните промени и стадия на заболяването. Критериите за това е необходимо да са точни и надеждни, отразяващи обективно структурните, от изследването на очното дъно и функционалните, от изследването на зрителното поле, изменения.

Оптичната кохерентна томография (ОСТ) е ценен и рутинно използван в офталмологичната практика образен метод. От създаването си преди повече от две десетилетия, той постоянно се усъвършенства и развива с цел подобряване качеството на образите и измерванията, както и разширяване на показанията за приложението му [Wojtkowski M, 2004]. ОСТ предоставя обективна количествена и качествена информация за очните структури, с висока възпроизводимост на резултатите, което го прави ценен метод при диагностика и проследяване на глаукома [Lange A, 2012]. Изследването на дебелината ганглийно-клетъчния комплекс (GCC) е относително нов показател за глаукомни промени, чиято роля все още се оценява и утвърждава, а за част от специалистите остава дискутабилна [Rolle T, 2011; Lisboa R, 2013].

Напредъкът на технологиите, иновациите и внедряването им в практиката е полезно в борбата със заболяванията, но крие и рискове. Необходимо е да се оцени ползата от употребата на всеки метод, точността и обективността на резултатите, възможностите за грешки породени от артефактите, неправилната интерпретация, вариабилността и недостатъците на самата методика. При диагностиката и проследяването на пациенти с глаукома е важно е да се знае дали диагностичните възможности на изследваните с ОСТ параметри са достатъчно високи за установяване на ранни и препериметрични глаукомни промени, както и приложимостта на GCC като структурен критерии за определяне тежестта на заболяването. Решението на част от тези проблеми е потърсено с разработването на настоящия научен труд.

II. Цел и задачи

Цел:

Да се определят възможностите на ганглийно-клетъчния комплекс (GCC) за диагностика на ранна и препериметрична глаукома, приложението му при развит и напреднал стадий на заболяването и изготвяне на клинично приложима методика за определяне стадия на заболяването, базирана на структурните промени в GCC, измерен с оптична кохерентна томография (OCT).

Задачи:

1. Да се изследва и определи средната стойност на GCC при здрави индивиди, пациенти с очна хипертензия, препериметрична, начална, развита и напреднала глаукома. (*Колмогоров-Смирнов, описателна статистика*)
2. Да се сравнят стойностите на GCC по групи и и да се установи, между кои от тях има статистически значима разлика. (*ANOVA - дисперсионен анализ*)
3. Да се определи наличие и степен на корелация с промените в зрителното поле - глобалните индекси MD и PSD. (*Корелационен анализ*)
4. Да се определи наличие и степен на корелация на GCC с промените в RNFL. (*Корелационен анализ*)
5. Да се изготвят регресионни модели на най-значимите корелационни връзки на GCC с MD, PSD и RNFL. (*Регресионен анализ*)
6. Да се определи чувствителност, специфичност и диагностични възможности на GCC във всяка изследвана група и да се сравнят с тези на RNFL. (*ROC анализ, ROC криви, AUROC*)
7. Да се определят вероятностните коефициенти за GCC и RNFL (positive/negative likelihood ratios).
8. Да се изготви клинично приложима методика за определяне стадия на заболяването, базирана на OCT данните от измерването на GCC.

III. Материал и методи

3.1.Клиничен материал

3.1.1. Брой и разпределение на пациентите по групи

В настоящото клинично проучване са включени общо 441 очи на 318 лица (на възраст от 50 до 79 години), като от тях 125 са мъже и 193 са жени. Те са разпределени в шест групи както следва: една контролна група от здрави доброволци, група с ОХ, с ППГ и три групи пациенти с периметрично доказана ПОЪГ, разделени според тежестта на техните изменения в зрителното поле. Определянето на стадия на заболяването е според периметричната находка и е базирано на класификацията на Hodapp-Parrish-Anderson (2003).

- 80 очи на здрави индивиди
- 48 очи с очна хипертензия (ОХ),
- 74 очи с преперимeтрична глаукома (ППГ),
- 119 очи с начална,
- 60 с развита,
- 60 с напреднала периметрична глаукома (ПГ)

3.1.2. Включващите критерии на пациентите в отделните групи на настоящето проучване отговарят на изискванията на EGS (2014).

3.1.2.1. Включващи критерии при здравите лица:

- Липса на фамилна анамнеза и на рискови фактори за развитие на глаукома
- Зрителна острота 1.0
- Рефракционна грешка не повече от ±5dsph и ±2dcyl;
- Прозрачни очни среди, липса на други очни заболявания
- Липса на патологични промени в очните дъна, екскавация отговаряща на правилото ISNT, без асиметрия между двете очи
- ВОН под 21mmHg

- Поне две изследвания на зрителното поле без патологични промени

3.1.2.2.Включващи критерии при лицата е очна хипертензия:

- Зрителна острота 1.0
- Рефракционна грешка не повече от ±5dsph и ±2dcyl
- Прозрачни очни среди, липса на други очни заболявания
- Липса на патологични промени в очните дъна, екскавация отговаряща на правилото ISNT, без асиметрия между двете очи
- ВОН >21mmHg без лечение при денонощно проследяване
- Поне две изследвания на зрителното поле без патологични промени
- Липса на други рискови фактори за развитие на глаукома

3.1.2.3.Включващи критерии на пациенти с препериметрична ПОЪГ:

- Максимално коригирана зрителна острота над 0.2
- Рефракционна грешка не повече от ±5dsph и ±2dcyl
- Прозрачни очни среди, липса на други очни заболявания
- Гониоскопия - открит преднокамерен ъгъл
- ВОН над 21 mmHg
- Наличие на белези за глаукомна фундоскопска патология: асиметрия между двете папили >0.2 PD, вертикално елонгирана екскавация, изтъняване на невроретиналния пръстен обратно на правилото ISNT, дефекти в RNFL
- Поне две изследвания на зрителното поле без патологични промени

3.1.2.4.Критерии за включване при лицата е начална, развита и напреднала периметрична ПОЪГ:

- Максимално коригирана зрителна острота над 0.2
- Рефракционна грешка не повече от ±5dsph и ±2dcyl
- Прозрачни очни среди, липса на други очни заболявания
- Гониоскопия - открит преднокамерен ъгъл
- ВОН над 21 mmHg
- Наличие на белези за глаукомна фундоскопска патология: асиметрия между

двете папили >0.2 PD, вертикално елонгирана екскавация, изтъняване на невроретиналния пръстен обратно на правилото ISNT, хеморагия на ДЗН, дефекти в RNFL

- типична за глаукома периметрична находка

3.1.3. Изключващи критерии, при подбора на пациентите са:

- възраст под 50 г. и над 79 г.
- максимално коригирана зрителна острота под 0.2
- рефракционни нарушения извън интервала ±5dsph и ±2dcyl
- закритоъгълна и нормотензивна глаукома
- неглаукомни оптиконевропатии, диабетна ретинопатия
- макулна патология
- предхождаща хирургична интервенция, различна от катарактна екстракция с имплантация на вътреочна леща

3.1.4. Продължителност на клиничното проучване

Клиничното проучване се проведе за период от четири години - от 28.03.2011 г. до 28.03.2015 г.

3.1.5. Клинична база

Основната част от дейностите по клиничното проучване са проведени в I-во очно отделение на Клиника по очни болести в УМБАЛ „Александровска“ ЕАД и приемен кабинет към същото отделение - глаукомен кабинет. Единствено изследването на пациентите с ОСТ е извършено в ОЛЦ „Вижън“ ООД.

3.2. Методи на изследване

По своя дизайн настоящото клинично проучване е обсервационно и проспективно. От всички пациенти се изиска информирано съгласие за включването им в него, като предварително са запознати с естеството на изследването. При всички включени пациенти се извърши пълен офталмологичен преглед, в следната последователност:

3.2.1. Анамнеза за общи и очни заболявания

3.2.2. Определяне на рефракция и максимално коригирана зрителна острота

3.2.3. Биомикроскопия

3.2.4. Контактна ултразвукова пахиметрия - извършена с автоматичен режим на апарата OcuScan RxP (Alcon, Forth Worth, Texas, USA).

3.2.5. Тонометрия по Goldmann - построяване на дневна крива на ВОН.

3.2.6. Индиректна гониоскопия - извършена с триогледална леща на Goldmann. За оценка на преднокамерния ъгъл бе приложена класификацията на Shaffer (1960 г.).

3.2.7. Индиректна фундусбиомикроскопия - използва се биомикроскоп и 90 dpt леща, при мидриаза.

3.2.8. Компютърна периметрия

При стандартизирани условия се извърши САП, SITA Standard 24-2 на HFA II (Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, USA). В клиничното пръчване са включени само достоверни периметрични изследвания - загуба на фиксация, фалшиво позитивни и фалшиво негативни резултати < 25%. Всеки пациент има поне две последователни компютърни периметрии с необходимата оптична корекция за близо, за потвърждение на периметричната находка.

3.2.9. ОСТ

В настоящото клинично проучване е използван RTVue-100 (Optovue, Fremont, CA, USA), софтуерна версия 5.1.0.9. Изследването е проведено при стандартизирани условия и умерена медикаментозна мидриаза. Ганглийно-клетъчния комплекс и ретинния неврофибрилерен слой при всеки пациент е измерен последователно с двата различни протокола на апарата - GCC map и ONH map (RNFL) в един и същи ден. В проучването са включени само изследвания с високо качество (SSI >50).

Използваният оптичен кохерентен томограф (RTVue-100) е spectral domain-OCT със скорост на сканиране 26 000 A-scans/sec, разделителна способност 5 μm и дължина на вълната 840 nm. Протоколът за GCC измерва дебелината на вътрешните три слоя на ретината в макулата. Той е разработен за диагностика на глаукома, трае 0.6 sec и обхваща 15 000 точки. Той включва 15 вертикални линейни скана и един хоризонтален на площ от 7

mm^2, като центърът е 1 mm теморално от фовеята. Параметрите от картата на GCC са: AvgGCC (средната дебелина на GCC за цялата измервана площ); SupGCC (средната дебелина на GCC за зоната над хоризонталния меридиан); InfGCC (средната дебелина на GCC за зоната под хоризонталния меридиан); FLV (focal loss volume - отразява общия обем на статистически значимите загуби за цялата измервана площ в %); GLV (glaobal loss volume - отразява общия обем на всяка загуба на дебелина за цялата измервана площ в %).

RNFL 3.45 е по-стар протокол, използван и при time domain OCT (TD-OCT). Той е зависим от субективната оценка на оператора за определяне на границите на зрителния нерв и правилното центриране. Това може да стане източник на грешки. Измерването на RNFL, като част от протокола за диска на зрителния нерв (ONH map) е по-точно [28, 29]. Програмата ONH map е създадена за измерване, както на невробрилерния слой, така и за характеристиките на ДЗН. Тук данните от сканирането на диска и съпоставката им с данните от триизмерното изображение (3D-disk reference) дават възможност за автоматично определяне границите на зрителния нерв и центриране му. Така измерваният RNFL във всички посоки е на еднакво отстояние от ръба на диска.

Програмата ONH map, както бе посочено, е създадена за измерване, както на невробрилерния слой, така и на ДЗН. Правят се 13 циркулярни скана около папилата с диаметър от 1.3 до 4.9 mm и след анализ се изготвя карта на дебелината на RNFL в този участък. Следват 12 радиални скана с дължина 3.7 mm за определяне границите на ДЗН и неговите структурни параметри. При тази програма автоматично се определяне центъра на ДЗН и неговите граници, като се използват и данните от триизмерното изображение на ДЗН (3D-disk reference). Това повишава точността на измерването. При повторно сканиране центъра ще съвпада и отстоянието на измерваните точки от него ще е еднакво, т.е. ще се сканират едни и същи участъци от очното дъно при всяко посещение на пациента. Това води до висока възпроизводимост на измерванията (SD < 2.5 μm) и подобрява чувствителността и специфичността на метода за регистриране на прогресия. Измереният AvgRNFL отразява средната дебелина на слоя на 360º около ДЗН, SupRNFL - за горните 180º, а InfRNFL - за долните.

3.2.10. Статистически методи

Обработката на получените резултати е направена със софтуерна версия 17.0 на статистически пакет SPSS (SPSS, Inc, Ghicago, IL, USA). За графичен анализ и онагледяване на изучаваните явления с таблици, графики и хистограми е използвана програмата Microsoft Excel и Microsoft Word (MS Office 2007).

3.2.10.1 Описателна статистика

Тестът на Колмогоров-Смирнов определя нормално ли е разпределението на изследваните променливи. Определянето на средна аритметична и стандартно отклонение може да се изчислят само ако разпределението на изследваните променливи в една извадка е нормално

Средната аритметична стойност се изчислява като се сумират всички стойности на променливата и се разделят на техния брой. Стандартното отклонение е израз на средното отклонение на отделните наблюдения от средната им стойност и се пределя се посредством квадратно осредняване на отклоненията.

3.2.10.2. Дисперсионен анализ - Analysis of variance (ANOVA)

С дисперсионния анализ се установява дали определени факторни променливи от категориен тип предизвикват систематична вариация в дадена променлива от количествен тип. Еднофакторният дисперсионен анализ проверява хипотеза за наличие или отсъствие на статистически валидна зависимост между една зависима количествена променлива (Y) и една независима категорийна променлива (X). Формират определен брой групи на променливата Y и се изчисляват средните ѝ стойности за отделните групи. Разликите между средните стойности в различните категории (групи) определят дали съществува или отсъства факторно влияние. При статистически значими различия в средните стойности между групите се приема, че Y зависи от X. При две или повече независими променливи от категориен тип се прави многофакторен анализ. С помощта на дисперсионния анализ се установява зависимост, но не може да се определи точно нейната степен. Това се определя по-нататък чрез корелационния анализ.

3.2.10.3. Корелационен анализ

Корелационният анализ показва степента на връзката между изследваните показатели (количествени променливи). Чрез него се установява дали между явленията съществува статистически значима връзка, определя се се нейната сила и каква част от измененията в зависимата променлива (Y) се обуславят от настъпилите промени в независимата променлива (X). Корелациите могат да единични или множествени, в зависимост от броя на изследваните фактори и положителни или отрицателни.

Силата на проявление на зависимостта на Y от X се измерва, чрез коефицент или индекс на корелация. Коефицента на линейна корелация (коефицент на Пирсън - r) се прилага когато зависимостта е линейна. Стойностите на коефициента са в границите на от 0 до +1 (при положителна корелация) и от 0 до -1 (при отрицателна). При стойност близка до нулата, липсва връзка между двете променливи, а стойности близки до ±1 корелационните зависимости са силно изразени. При нелинейна зависимост се използва индекс на корелация (i). Коефициента на детерминация (R^2) се използва за по-пълно характеризиране на силата на статистическите зависимости. Той показва какъв процент от настъпилите изменения в Y се обуславят от промените в X. Той е равен на квадрата от стойността на корелационния коефицент на Пирсън и показва какъв процент от настъпилите промени в Y се обуславят от изменения в X.

3.2.10.4. Регресионен анализ

Основна задача на регресионният анализ е създаване на регресионни модели на статистически значимости между количествените променливи. Основната задача на регресионния анализ е създаването на регресионни модели на статистически зависимости между количествени променливи. Те се използват както за по-пълна оценка на силата на факторните въздействия, така и за предвиждане на стойностите на зависимата променлива (Y) при зададено значение на факторната променлива (X). Регресионните модели биват единични (еднофакторни) и множествени (многофакторни), в зависимост от броя на включените фактори и според формата си - линейни и нелинейни. При направените единични (еднофакторни) линейни модели с Y (зависима променлива) са означени MD или PSD, а с X (факторна променлива) - един от изследваните OCT параметри. Регресионната

линия е теоритичен израз на зависимостта на Y от X и съответното ѝ математическо уравнение се нарича регресионно уравнение ($Y=b_0+b_1X$).

3.2.10.5. ROC анализ

ROC анализът (Receiver Operating Characteristic Analysis) се използва за определяне диагностичните възможности на изследваните ОСТ показатели. Той е приложен за всеки показател във всяка от изследваните групи по отделно, като стойностите им се сравняват с тези на контролната група. Способността му да разделя болни от здрави очи, т.е. да диагностицира правилно, се определя по големината на площта под кривата - Area Under Receiver Operating Characteristic Curve (AUROC). За да се изчисли AUROC първо се определят чувствителността и специфичността на показателя.

Чувствителността характеризира способността на метода при наличие на заболяване да определя правилно болните индивиди, като болни.

$$\text{Чувствителност} = \frac{\text{Истински положителни}}{\text{Истински положителни + Фалшиво отрицателни}}$$

Специфичността характеризира способността на метода при отсъствие на заболяване да определя правилно здравите индивиди, като здрави.

$$\text{Специфичност} = \frac{\text{Истински отрицателни}}{\text{Истински отрицателни + Фалшиво положителни}}$$

AUROC със стойност 1.0 за даден показател представя неговата най-висока диагностична точност и дискриминационна възможност между здрави и болни. AUROC равна и по-ниска от 0.5 говори, че неговия потенциал за диагностика е слаб и е без клинично значение. От ROC кривите се намират и отрязващите (cut-off) стойности на показателите, т.е. стойностите, които с най-голяма вероятност класират наблюдаваните очи като глаукомни или здрави. Тези стойности се намират в точката от ROC кривата, която е най-близко до горния ляв ъгъл на графиката.

IV. Резултати

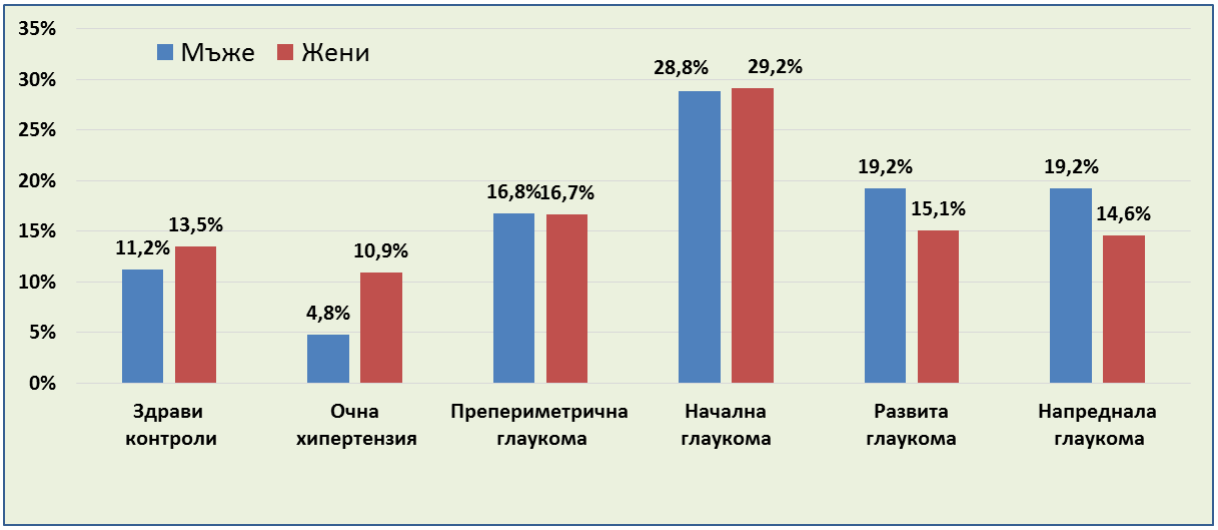
4.1. Описателна статистика

4.1.1. Възрастово-полова структура

В настоящото клинично проучване са включени общо 441 очи на 318 лица (на възраст от 50 до 79 години), като от тях 125 са мъже и 193 са жени (Табл. 4.1.1.1.). Те са разпределени в шест групи както следва:

1. Контролна група здрави доброволци
2. Очна хипертензия (ОХ),
3. Препериметрична глаукома (ППГ)
4. Начална периметрично доказана ПОЪГ
5. Развита периметрично доказана ПОЪГ
6. Напреднала периметрично доказана ПОЪГ

За всяка от шестте групи се провери наличието статистически значима връзка между пола и групата заболяване (Фиг. 4.1.1.1). Подобна връзка не се установи - $X^2(5)=5.43$, $p=0.366$.



Фиг. 4.1.1.1. Пол и група заболяване

Табл. 4.1.1.1. Разпределение на пациентите по възраст и пол

Група	Пол	N	Възраст			
			Mean	SD	Min	Max
Здрави контроли	Мъже	14	59,6	9,3	50,0	79,0
	Жени	26	60,1	7,1	50,0	77,0
	Общо	40	59,9	7,8	50,0	79,0
Очна хипертензия	Мъже	6	60,0	8,0	52,0	70,0
	Жени	21	62,8	7,7	51,0	76,0
	Общо	27	62,1	7,7	51,0	76,0
Препериметрична глаукома	Мъже	21	65,0	9,3	50,0	79,0
	Жени	32	65,3	8,7	50,0	79,0
	Общо	53	65,2	8,9	50,0	79,0
Начална глаукома	Мъже	36	68,3	8,5	50,0	79,0
	Жени	56	67,0	8,8	50,0	79,0
	Общо	92	67,5	8,7	50,0	79,0
Развита глаукома	Мъже	24	71,0	7,6	57,0	79,0
	Жени	28	67,4	9,1	50,0	79,0
	Общо	52	69,1	8,6	50,0	79,0
Напреднала глаукома	Мъже	24	69,6	9,4	50,0	79,0
	Жени	29	67,8	9,1	50,0	79,0
	Общо	53	68,6	9,2	50,0	79,0

4.1.2. Средна аритметична и стандартно отклонение

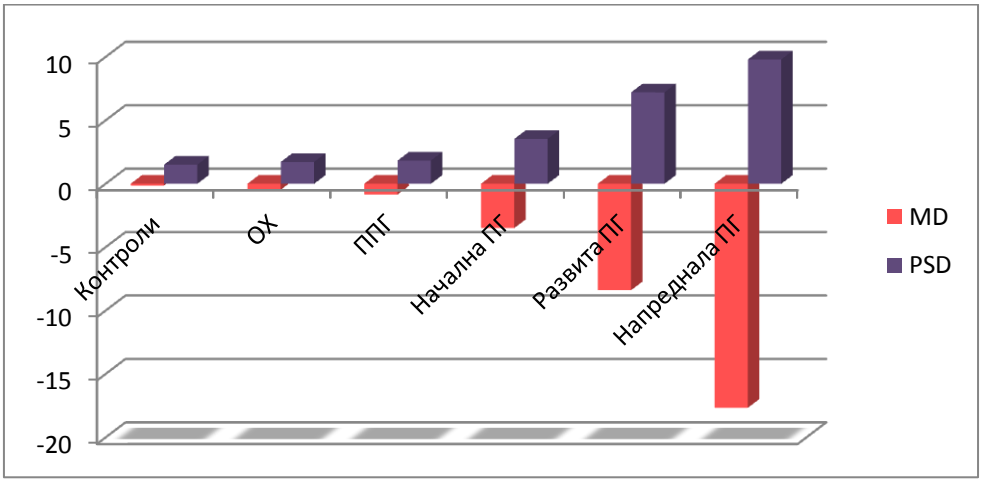
Направи се теста на Колмогоров-Смирнов за проверка нормалното рзпределението на променливата. Установи се нормално разпределение на стойностите на изследваните показатели ($p<0.001$), което позволи да се продължи със статистическата обработка на резултатите. Изчисли се средна аритметична стойност и стандартно отклонение за всеки показател в шестте групи. Те са представени на таблица 4.1.2.1.

Табл. 4.1.2.1. Описателна статистика.

	Контролна група		ОХ		ППГ		Начална глаукома		Развита глаукома		Напреднала глаукома	
	Mean	SD	**Mean**	SD	**Mean**	SD	**Mean**	SD	**Mean**	SD	**Mean**	SD
MD	**-0,14**	1,02	**-0,47**	1,26	**-0,85**	1,34	**-3,49**	1,26	**-8,39**	1,81	**-17,66**	4,05
PSD	**1,50**	0,33	**1,72**	0,46	**1,83**	0,43	**3,54**	1,36	**7,21**	2,47	**9,80**	2,28
AvgGCC µm	**104,1**	4,6	**94,8**	5,4	**88,7**	6,9	**84,9**	8,2	**76,5**	6,9	**71,1**	7,9
SupGCC µm	**103,4**	4,9	**95,0**	5,3	**88,3**	6,8	**85,7**	8,8	**78,1**	9,0	**72,0**	9,1
InfGCC µm	**104,8**	5,1	**94,5**	6,2	**89,0**	7,6	**83,5**	12,1	**75,1**	8,9	**70,5**	9,8
FLV %	**0,47**	0,44	**1,77**	1,73	**3,30**	2,64	**5,07**	3,01	**7,34**	3,85	**8,97**	3,30
GVL %	**0,96**	0,94	**4,85**	3,44	**9,41**	4,95	**13,05**	6,83	**20,06**	6,65	**25,33**	7,53
AvgRNFL µm	**109,7**	7,2	**101,8**	8,0	**93,6**	7,6	**88,7**	9,4	**78,8**	11,1	**68,7**	9,1
SupRNFL µm	**109,1**	7,6	**101,3**	9,0	**92,1**	8,7	**88,5**	11,0	**79,5**	12,1	**68,7**	9,8
InfRNFL µm	**110,5**	8,9	**102,2**	8,4	**95,3**	9,8	**88,8**	11,5	**78,1**	12,2	**68,7**	9,7

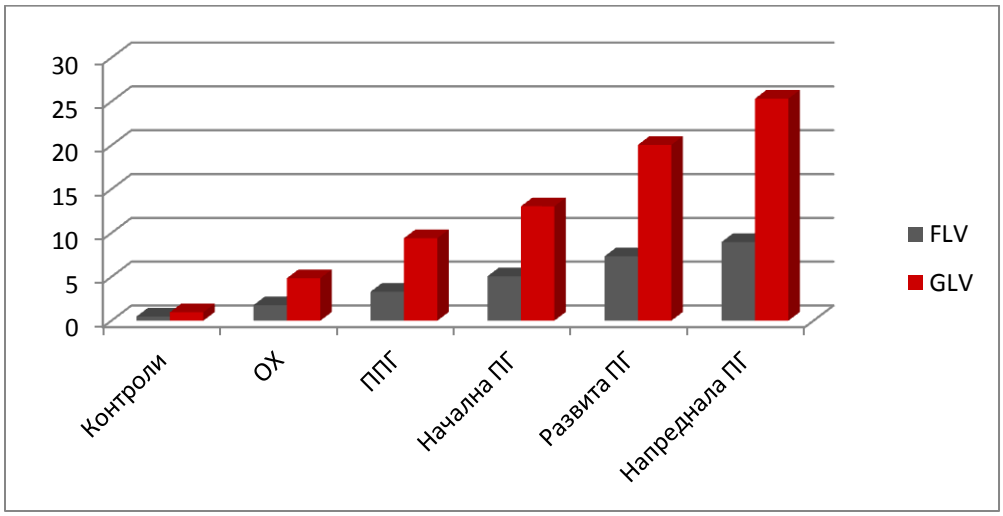
Дебелината на GCC и RNFL е най-голяма при контролната група. От таблицата се вижда, че с увеличаване на периметричните промени, от групата с ОХ и ППГ към напреднала ПГ, дебелината на тези слоеве намалява. Обратна е зависимостта при GLV и FLV, където говорим за процент загуба от дебелината и техните стойности нарастват с напредване на заболяването.

Фиг. 4.1.2.1. Средни стойности на MD и PSD по групи

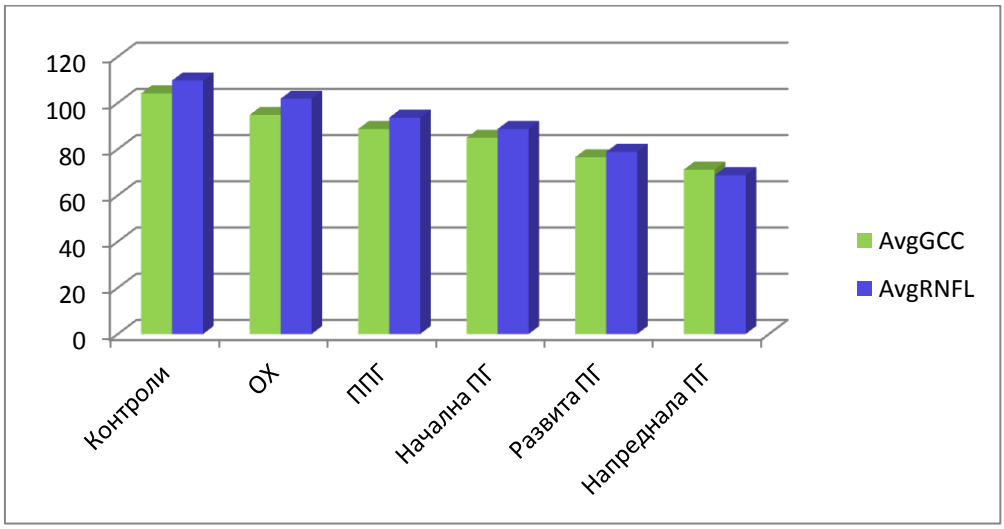


4.2. Дисперсионен анализ

Чрез проведения дисперсионен анализ се потърси при кои от изследваните параметри има статистически значими междугрупови различия. Направени са подвойкови сравнения с ANOVA анализ ($p<0.001$). Установи се наличието на статистически значима междугрупова разлика в изследваните ОСТ параметри (Фиг. 4.2.1 и Фиг. 4.2.2). Това показва наличието на сигнификантна промяна в стойностите на тези параметри в зависимост от фактора група, т.е. тежестта на заболяването.



Фиг. 4.2.1. Сравнени средните стойности на FLV и GLV между шестте групи



Фиг. 4.2.2. Сравнени средните стойности на AvgGCC и AvgRNFL между шестте групи

Възрастта се различава значимо между отделните групи F (5; 311) = 8.06), p<0.001. Поради това се наложи да направим analysis of covariance (ANCOVA) за контрол на възрастта, при който кавариатата е възрастта. Преизчислиха се средните стойности с контрол на възрастта. Изчисли се влиянието на възрастта и анализът показа, че въпреки него, междугруповата разликата в стойностите на изследваните ОСТ показатели е статистически значима (p<0.001).

С помощта на дисперсионния анализ се установява зависимост, но не може да се определи точно нейната степен. Това се извършва по-нататък чрез корелационния анализ.

4.3. Корелационен анализ

Корелационният анализ показва степента на връзката между изследваните показатели. Определи се корелационната връзка между изследваните ОСТ параметри от двете карти (GCC map и RNFL) и глобалните индекси MD и PSD от изследването на зрителното поле. При статистически значимите корелации се изчиски коефициент на Пирсън (r). Установи се статистически значима и добра корелация между периметричните промени и ОСТ параметри, като най-висока тя е за GLV и AvgRNFL, с коефициент на Пирсън с абсолютна стойност съответно r=0,675 и r=0,696 за MD и r=0,663 и r=0,654 за PSD (Табл. 4.3.1).

Табл. 4.3.1. Корелационна връзка (r) между ОСТ параметрите и глобалните индекси MD и PSD

		FLV	**GLV**	**AvgGCC**	**AvgRNFL**
MD	r	-0,551	-0,675	0,657	0,696
	p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
	N	361	361	361	361
PSD	r	0,607	0,663	-0,637	-0,654
	p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
	N	361	361	361	361

Определи се и корелационната връзка между AvgGCC и AvgRNFL в отделните групи. Установи се статистически значима умерена до висока корелация между двата параметъра, засилваща се с напредването на глаукомните изменения (Табл. 4.3.2).

Табл. 4.3.2. Корелационна връзка (r) между AvgGCC и AvgRNFL

AvgGCC ↔ AvgRNFL			
Group	r	p	N
Здрави контроли	0,524	<0,001	80
Очна хипертензия	0,566	<0,001	48
Препериметрична глаукома	0,669	<0,001	74
Начална глаукома	0,644	<0,001	119
Развита глаукома	0,643	<0,001	60
Напреднала глаукома	0,755	<0,001	60

4.4. Регресионен анализ

Основна задача на регресионният анализ е създаване на регресионни модели на статистически значимости между количествените променливи. Те биват единични (еднофакторни) и множествени (многофакторни), в зависимост от броя на включените фактори и според формата си - линейни и нелинейни.

4.4.1. Единични линейни модели

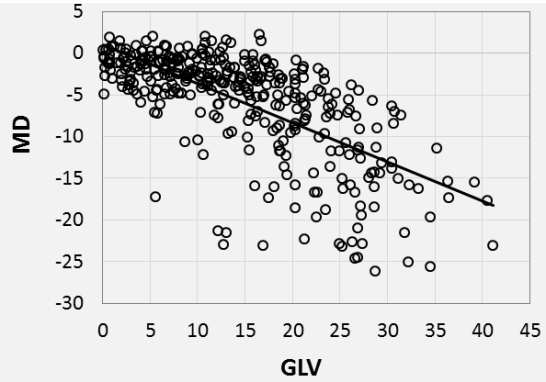
При направените единични (еднофакторни) линейни модели ($Y=b_0+b_1X$) с Y (зависима променлива) са означени MD или PSD, а с X (факторна променлива) - един от изследваните OCT параметри. Резултатите са представени на таблица 4.4.1.1, където F е критерий за проверка на адекватността на модела, t е критерий за проверка на значимостта на регресионните коефициенти, а R^2 - коефициент на детерминация.

Табл. 4.4.1.1. Единични линейни модели и коефициент на детерминация (R^2)

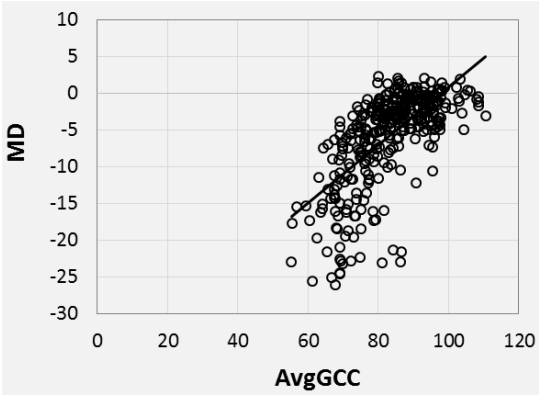
Зависима променлива	**Фактор**	**F**	**p**	**Коефициенти**		**t**	**P**	**R^2**
MD	FLV	156,82	<0,001	b_1	-0,912	-12,52	<0,001	0,304
				b_0	-0,888	-1,99	0,042	
	GLV	301,00	<0,001	b_1	-0,470	-17,35	<0,001	0,456
				b_0	1,059	2,30	0,022	
	AvgGCC	273,06	<0,001	b_1	0,393	16,52	<0,001	0,432
				b_0	-38,433	-19,26	<0,001	
	AvgRNFL	337,70	<0,001	b_1	0,319	18,38	<0,001	0,485
				b_0	-33,262	-21,92	<0,001	
PSD	FLV	209,90	<0,001	b_1	0,536	14,49	<0,001	0,369
				b_0	1,762	7,32	<0,001	
	GLV	281,19	<0,001	b_1	0,246	16,77	<0,001	0,439
				b_0	1,053	4,22	<0,001	
	AvgGCC	245,56	<0,001	b_1	-0,203	-15,67	<0,001	0,406
				b_0	21,507	19,77	<0,001	
	AvgRNFL	268,36	<0,001	b_1	-0,160	-16,38	<0,001	0,428
				b_0	18,391	21,57	<0,001	

Коефициента на детерминация (R^2) се използва за по-пълно характеризиране на силата на статистическите зависимости. Той показва какъв процент от настъпилите изменения в Y се обуславят от промените в X. В настоящото изследване коефициента на детерминация между MD и GLV е 0,456, което показва, че 45,6 % от промените в MD се предопределят от настъпилите промени в GLV. За AvgGCC и AvgRNFL R^2 е съответно 0,432 и 0,485. Това означава, че съответно 43,2 % и 48,5 % от измененията в глобалният индекс MD обуславят от тези два ОСТ параметъра. Върху PSD отново най-голямо влияние оказват GLV и AvgRNFL (респективно 43,9 и 42,8 %), следвани от AvgGCC (40,6 %).

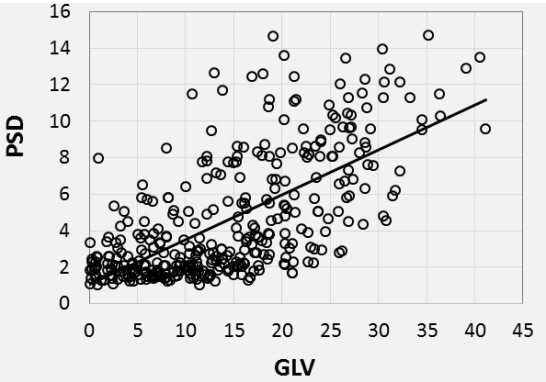
Регресионното уравнение за всеки показател може да се представи с регресионен модел. На фигура 4.4.1.1 и фигура 4.4.1.2 са представени регресионните модели на GLV AvgGCC, онагледяваши връзката им с глобалния индекс MD, а на фигура 4.4.1.3 и 4.4.1.4 - с PSD.



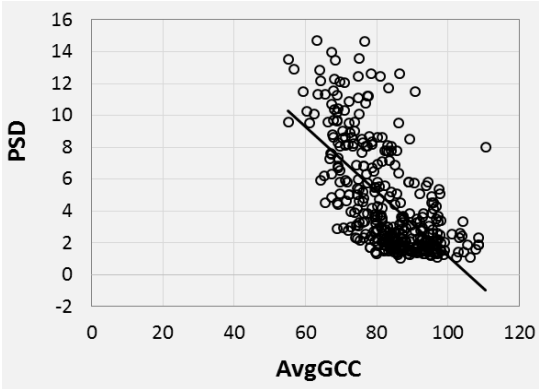
Фиг. 4.4.1.1. Регресионен модел GLV с MD



Фиг. 4.4.1.2. Регресионен модел . AvgGCC с MD



Фиг. 4.4.1.3. Регресионен модел GLV с PSD



Фиг. 4.4.1.4. Регресионен модел . AvgGCC с PSD

4.4.2. Множествени линейни модели

При направените множествена (многофакторна) регресия (стъпкова процедура) ($Y=b_0+b_1X_1+b_2X_2+\ldots+b_nX_n$) с Y (зависимата променлива) са означени MD или PSD, а с X_1,

$X_{2,...}X_n$ (факторните променливи) - няколко от изследваните ОСТ параметри. Резултатите за най-значимите корелации са представени на таблица 4.4.1.2, където отново F е критерий за проверка на адекватността на модела, t е критерий за проверка на значимостта на регресионните коефициенти, а R^2 – коефициент на детерминация.

Табл. 4.4.1.2. Множествени линейни модели и коефициент на детерминация (R^2)

Зависима променлива	**Фактор**	**F**	**p**	**Коефициенти**	**t**	**P**	**R^2**
MD	GLV	188,31	<0,001	0,200	6,45	<0,001	0,513
	AvgRNFL			-0,214	-4,53	<0,001	
	constant			-19,954	-6,07	<0,001	
PSD	GLV	113,42	<0,001	0,071	2,12	0,034	0,488
	AvgRNFL			-0,084	-4,96	<0,001	
	constant			9,841	5,46	<0,001	

Чрез множествена регресия са изследвани двете факторни променливи (X) GLV AvgRNFL, които обуславят в най-висока степен промените в MD и PSD. Резултатите показват, че когато има изменения в тези два ОСТ параметъра, съвместното им влияние върху глобалните индекси е по-голямо, отколкото по отделно.

4.5. ROC анализ I

ROC анализът (Receiver Operating Characteristic Analysis) е използван за определяне диагностичните възможности на изследваните ОСТ показатели. Той е приложен за всеки показател във всяка от изследваните групи по отделно, като стойностите им се сравняват с тези на контролната група. Способността му да разделя болни от здрави очи, т.е. да диагностицира правилно, се определя по големината на площта под кривата - Area Under Receiver Operating Characteristic Curve (AUROC).

4.5.1. Чувствителност и специфичност

За да се изчисли AUROC първо се определят чувствителността и специфичността на показателя. На таблица 4.5.1.1 те са отразени за всяка група по отделно.

В групата с ОХ най-висока чувствителност и специфичност се установи при GLV, AvgGCC и InfGCC (над 81%), а най-ниска - за RNFL параметрите (между 65% и 71%). В групата с ППГ най-високи те са за GLV, AvgGCC, SupGCC (над 90%), а най-ниски - за InfRNFL (около 80%). При ПГ най-висока чувствителност и специфичност в ранната ПГ има GLV, AvgGCC (над 92%), в развитата - GLV (100%), следван от AvgGCC (98%), а в напредналата - за за всички RNFL параметри те достигат 100%.

Табл. 4.5.1.1. Чувствителност и специфичност на параметрите от картата на GCC и RNFL

	Здрави vs ОХ		**Здрави vs ППГ**		**Здрави vs Начална ПГ**		**Здрави vs Развита ПГ**		**Здрави vs Напреднала ПГ**	
Показател	**Чувств.**	**Специф.**	**Чувств.**	**Специф.**	**Чувств.**	**Специф.**	**Чувств.**	**Специф.**	**Чувств.**	**Специф.**
FLV	0,667	0,700	0,838	0,838	0,916	0,850	0,967	0,988	1,000	0,988
GLV	**0,813**	**0,813**	**0,919**	**0,938**	**0,950**	**0,938**	**1,000**	**1,000**	1,000	1,000
AvgGCC	**0,875**	**0,854**	**0,913**	**0,905**	**0,925**	**0,950**	**0,988**	**0,983**	1,000	0,983
SupGCC	0,775	0,729	**0,900**	**0,932**	0,900	0,916	0,988	0,967	0,988	0,983
InfGCC	**0,838**	**0,833**	0,900	0,892	0,938	0,916	0,975	0,967	1,000	0,967
AvgRNFL	0,700	0,688	0,863	0,851	0,888	0,882	0,988	0,933	**1,000**	**1,000**
SupRNFL	0,650	0,646	0,838	0,838	0,900	0,891	1,000	0,933	**1,000**	**1,000**
InfRNFL	0,713	0,708	0,813	0,797	0,900	0,866	0,925	0,900	**1,000**	**1,000**

4.5.2. Вероятностни коефициенти

От стойностите за чувствителност и специфичност се определиха позитивните и негативни вероятностни коефициенти (positive likelihood ratio (PLR) и negaitive likelihood ratio (NLR)) (Табл. 4.5.2.1. и 4.5.2.2). Когато резултатът от изследването е положителен и PLR е близо до или над 10, това показва много висока вероятност за наличие на

заболяване. Обратно, когато резултатът е отрицателен, NLR < 0,1, това говори за голяма вероянос пациента наистина да е здрав. От представените резултати на таблица 4.5.2.1 стойностите на PLR за GLV, AvgGCC при ППГ и начална ПГ са над 10. В другите две групи ПГ PLR очаквано нараства значително.

Табл. 4.5.2.1. Positive likelihood ratio (PLR) за ОХ, ППГ и трите групи ПГ

	ОХ	**ППГ**	**Начална глаукома**	**Развита глаукома**	**Напреднала Глаукома**
Показател	**PLR**	**PLR**	**PLR**	**PLR**	**PLR**
FLV	2,222	5,073	6,106	77,333	80,000
GLV	4,333	12,252	15,193	-	-
AvgGCC	6,833	10,347	12,661	78,667	-
SupGCC	3,241	9,324	9,16	77,333	78,667
InfGCC	5,128	8,919	14,655	38,667	-
AvgRNFL	2,292	6,192	7,843	74,667	-
SupRNFL	1,845	5,156	8,908	-	-
InfRNFL	2,464	4,252	8,655	12	-

Табл. 4.5.2.2. Negative likelihood ratio (NLR) за ОХ, ППГ и трите групи ПГ

	ОХ	**ППГ**	**Начална глаукома**	**Развита глаукома**	**Напреднала Глаукома**
Показател	**NLR**	**NLR**	**NLR**	**NLR**	**NLR**
FLV	0,476	0,21	0,099	0,034	-
GLV	0,231	0,088	0,054	-	-
AvgGCC	0,167	0,104	0,055	0,017	0,017
SupGCC	0,349	0,075	0,093	0,034	0,017
InfGCC	0,199	0,12	0,09	0,034	0,033
AvgRNFL	0,446	0,172	0,133	0,068	-
SupRNFL	0,545	0,194	0,121	0,067	-
InfRNFL	0,409	0,249	0,149	0,108	-

Свидетелство за високата достоверност на метода са и ниските стойности на NLR, които достигат стойност под 0,1 (за GLV и SupGCC) още в групата с ППГ и под 0,06 (за GLV и AvgGCC) при начални глаукомни изменения. (Табл. 4.5.2.2). При развита и напреднала ПГ, NLR, като вероятностен коефициент пациента да е здрав, очаквано е с много по-ниски стойности.

4.5.3. Площ под кривата (AUROC) и ROC криви

Диагностичните възможности на параметрите от картите на GCC и RNFL са сравнени с ROC анализ, определени са стойностите на площта под кривата (AUROC или AUC) и са построени ROC криви за всеки един от тях (Табл. 4.5.3.1). AUC със стойност 1.0 за даден показател представя неговата най-висока диагностична точност и дискриминационна възможност между здрави и болни. AUC равна и по-ниска от 0.5 говори, че неговия потенциал за диагностика е слаб и е без клинично значение.

Табл. 4.5.3.1. Сравнение на диагностичните възможности (площ под кривата - AUC) на GCC и RNFL за ОХ, ППГ и трите групи ПГ

	ОХ	**ППГ**	**Начална глаукома**	**Развита глаукома**	**Напреднала Глаукома**
Показател	**AUC**	**AUC**	**AUC**	**AUC**	**AUC**
FLV	0,764	0,902	0,946	0,992	1,000
GLV	0,875	0,941	0,975	1,000	1,000
AvgGCC	0,896	0,947	0,976	0,999	0,999
SupGCC	0,870	0,953	0,964	0,997	0,987
InfGCC	0,891	0,939	0,969	0,995	0,994
AvgRNFL	0,779	0,943	0,958	0,980	1,000
SupRNFL	0,746	0,924	0,930	0,976	1,000
InfRNFL	0,758	0,889	0,929	0,969	1,000

При този анализ всяка група е сравнена с контролната. С най-висок диагностичен потенциал в групата с ОХ са AvgGCC (0,896), Inf.GCC (0,891) и GLV (0,875), а при ППГ - SupGCC (0,953) AvgGCC (0,947), следвани от AvgRNFL (0,943) и GLV (0,941). Най-ниска диагностична способност се установи за SupRNFL и InfRNFL (респ. 0,746 и 0,758) при ОХ, а при ППГ - InfRNFL (0,889) и FLV (0,902).

При трите групи с периметрично доказана глаукома, малката разлика в диагностичния потенциал между GCC и RNFL намалява. С най-добри диагностични възможности при начална и развита ПГ е GLV (съответно 0,975 и 1,000) и AvgGCC (съответно 0,976 и 0,999), а за напреднала - AvgRNFL и InfRNFL (1,000). Най-ниска диагностична точност при начална глаукома има InfRNFL (0,908), докато при развита ПГ има SupRNFL (0,980), а при напреднала - SupGCC (0,987).

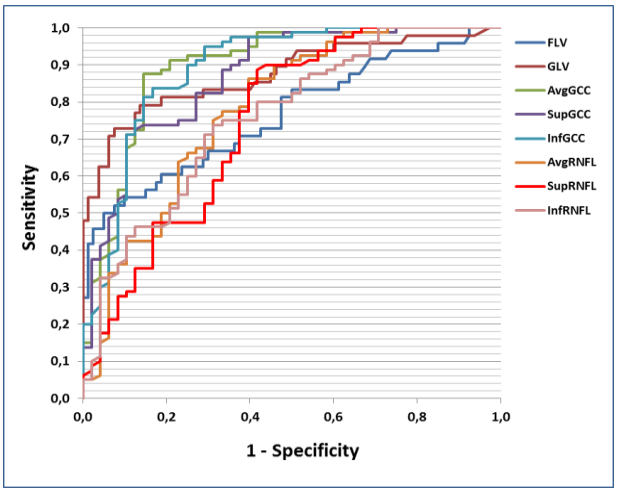
Стойностите на AUROC определят диагностичния потенциал на ганглийно-клетъчния комплекс като по-висок от този на неврофибрилерния слой в групите с ОХ, ППГ и начална глаукома и обратно при напреднала глаукома. Тези разлики в диагностичните възможности на GCC и RNFL са статистически значими ($p<0,05$) само в групата с ОХ и липсва статистически значима разлика в останалите изследваните групи (Табл. 4.5.3.2).

Табл. 4.5.3.2. Сравнение на диагностичните възможности на GCC и RNFL

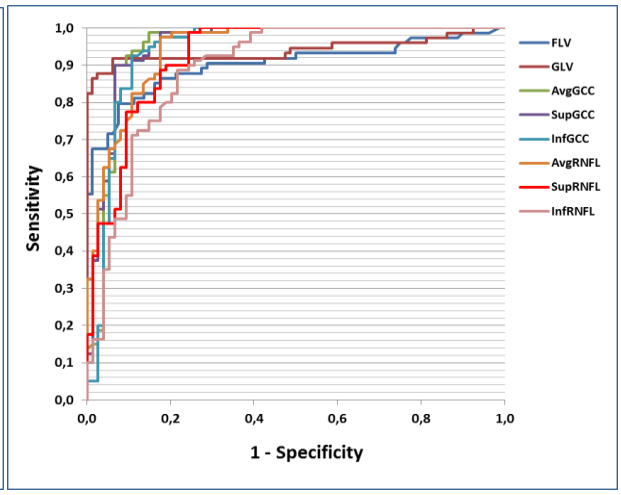
Сравнения на AUC		**ОХ**	**ППГ**	**Начална глаукома**	**Развита глаукома**	**Напреднала глаукома**
		p	p	p	p	P
AvgGCC	AvgRNFL	**0,031**	0,888	0,276	0,103	0,432
SupGCC	SupRNFL	**0,032**	0,305	0,129	0,111	0,370
InfGCC	InfRNFL	**0,015**	0,163	0,064	0,091	0,219

От стойностите на площта под кривата за всеки параметър се построиха ROC криви по групи, където на графиката са представени кривите на всички изследвани ОСТ показатели в дадената група Графичното им представяне по този начин онагледява вътрегруповата разлика в стойностите на AUROC за различните ОСТ параметри (Фиг. 4.5.3.1 - 4.5.3.5).

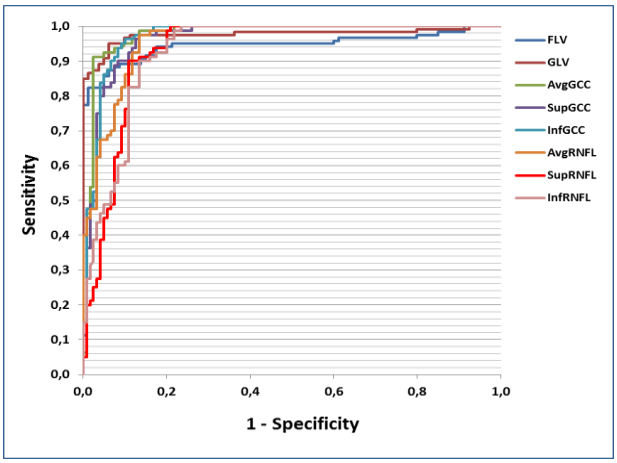
ROC криви по групи:



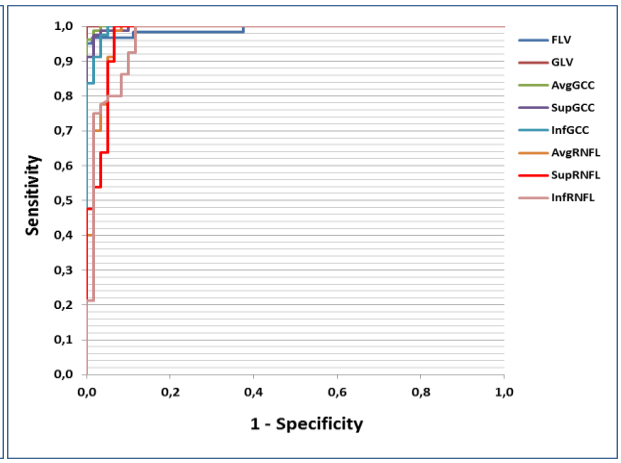
Фиг. 4.5.3.1. ОХ



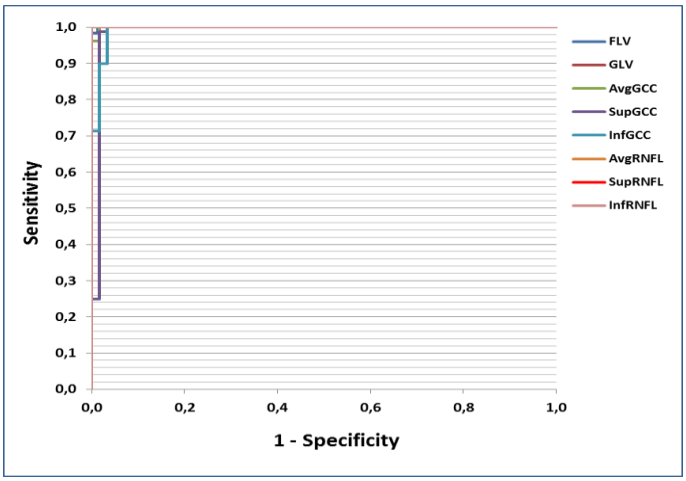
Фиг. 4.5.3.2. ППГ



Фиг. 4.5.3.3. Начална ПГ



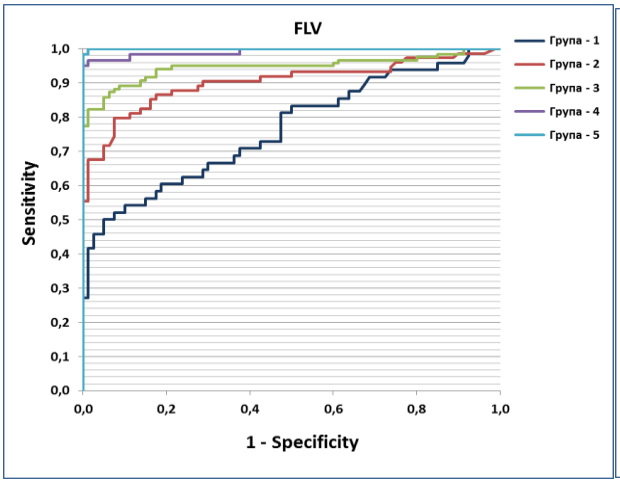
Фиг. 4.5.3.4 Развита ПГ



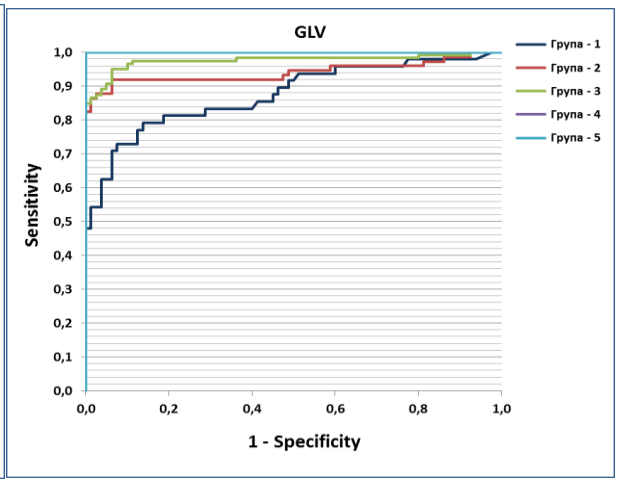
Фиг. 4.5.3.5. Напреднала ПГ

От стойностите на площта под кривата за всеки параметър се построиха ROC кривите, като на всяка графика са представени кривите на един и същи показател, но за всички групи (Фиг. 4.5.3.6 - 4.5.3.13). Графичното им представяне по този начин онагледява междугруповата им разлика.

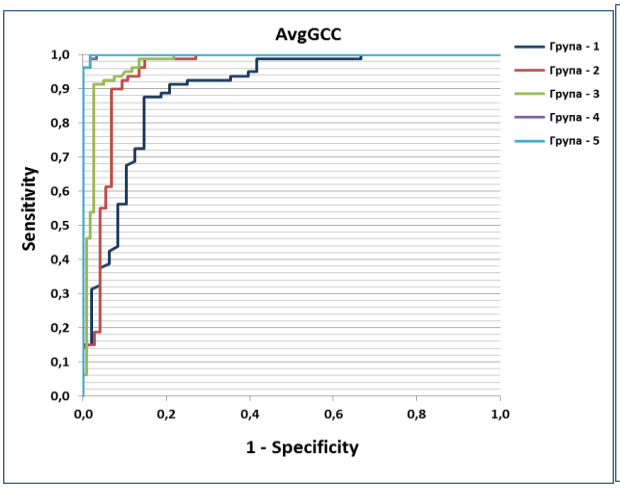
ROC криви по показатели:



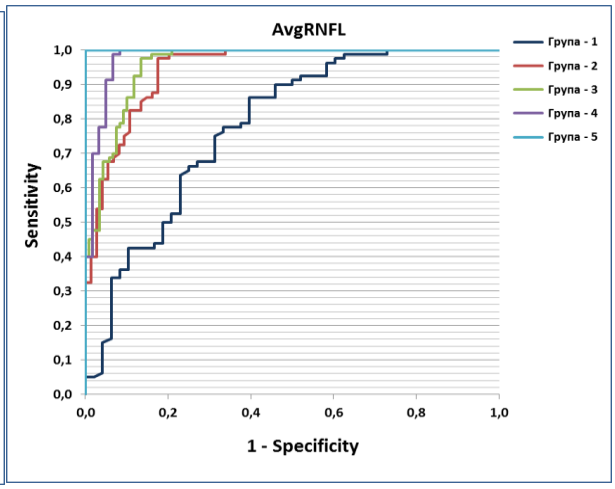
Фиг. 4.5.3.6. FLV



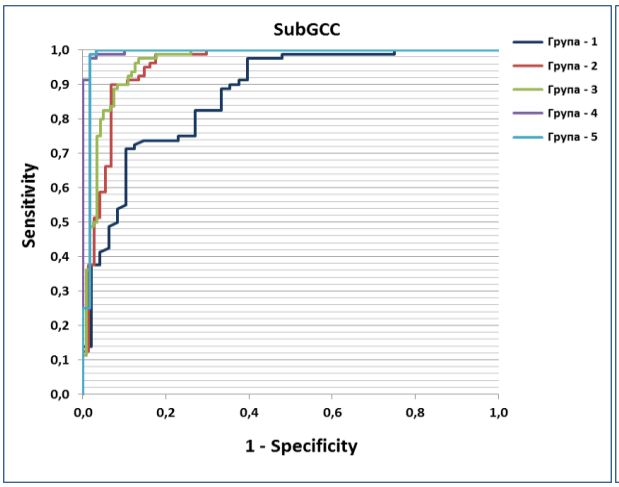
Фиг. 4.5.3.7. GLV



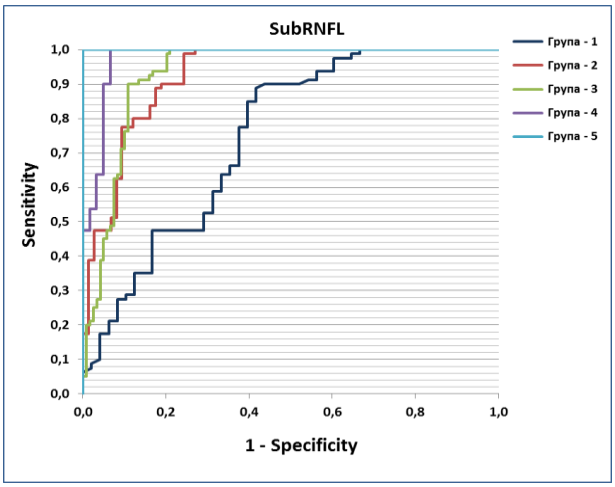
Фиг. 4.5.3.8. AvgGCC



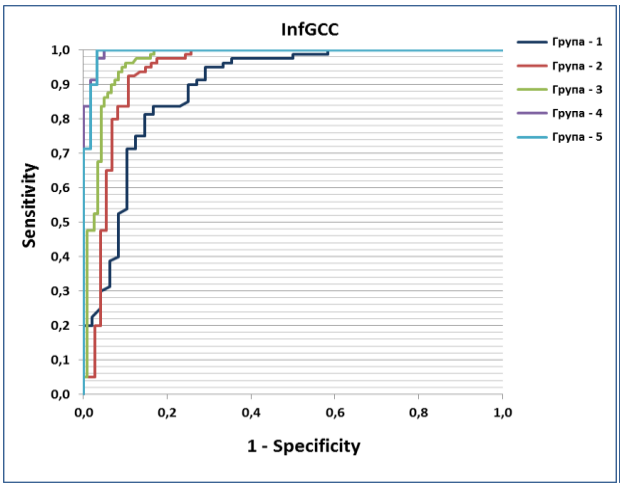
Фиг. 4.5.3.9. AvgRNFL



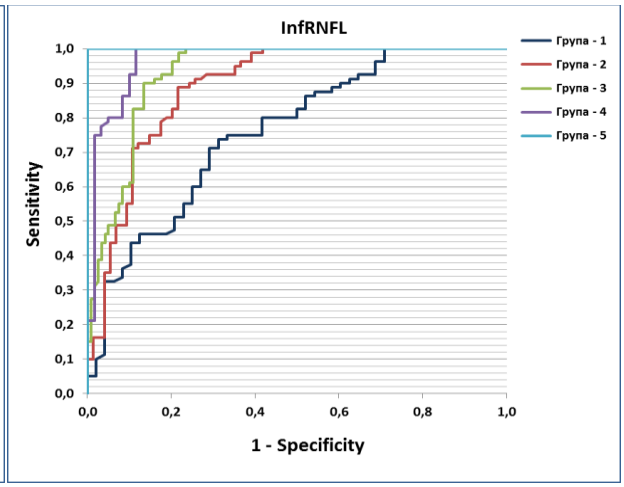
Фиг. 4.5.3.10. SupGCC



Фиг. 4.5.3.11. SupRNFL



Фиг. 4.5.3.12. InfGCC



Фиг. 4.5.3.13. InfRNFL

4.6. ROC анализ II

При втория ROC анализ всяка група е сравнена с предходната, а не с контролната (Табл. 4.6.1). Целта тук на този анализ е определяне на граничните стойности за всяка група по cut-off стойностите на всеки параметър (Табл. 4.6.2- 4.6.6). Cut-off стойностите са максималните микрометри или проценти (в зависимост от мерната единица на изследвания показател), определящи граница на всяка група. Този анализ позволява по стойностите на даден показател да се определи стадия на заболяването, т.е. към границите на коя група можем да да причислим резултата от едно изследване.

Табл. 4.6.1. AUROC при сравнение на всяка група с предходната

	0 vs 1	**1 vs 2**	**2 vs 3**	**3 vs 4**	**4 vs 5**
Показател	**AUC**	**AUC**	**AUC**	**AUC**	**AUC**
FLV	0,764	0,691	0,677	0,663	0,635
GLV	0,875	0,766	0,661	0,765	0,709
AvgGCC	0,896	0,783	0,641	0,780	0,718
SupGCC	0,870	0,789	0,576	0,721	0,694
InfGCC	0,891	0,741	0,645	0,749	0,664
AvgRNFL	0,779	0,769	0,668	0,768	0,764
SupRNFL	0,746	0,769	0,615	0,710	0,763
InfRNFL	0,758	0,719	0,680	0,762	0,735

Легенда:

0 - Здрави контроли
1 - Очна хипертензия
2 - Препериметрична глаукома
3 - Начална глаукома
4 - Развита глаукома
5 - Напреднала глаукома

Табл. 4.6.2. ОХ

Показател	**0 vs 1**		
	Cut-off	**Sensitivity**	**Specificity**
FLV	0,55	0,667	0,700
GLV	1,49	0,813	0,813
AvgGCC	99,20	0,875	0,854
SupGCC	99,05	0,775	0,729
InfGCC	99,45	0,838	0,833
AvgRNFL	105,78	0,700	0,688
SupRNFL	104,64	0,650	0,646
InfRNFL	104,39	0,713	0,708

Табл. 4.6.3. ППГ

Показател	1 vs 2		
	Cut-off	Sensitivity	Specificity
FLV	1,86	0,662	0,625
GLV	6,65	0,703	0,708
AvgGCC	91,35	0,708	0,689
SupGCC	91,54	0,729	0,716
InfGCC	90,26	0,729	0,716
AvgRNFL	97,23	0,708	0,757
SupRNFL	94,90	0,750	0,703
InfRNFL	98,18	0,688	0,649

Табл. 4.6.4. Начална ПГ

Показател	2 vs 3		
	Cut-off	Sensitivity	Specificity
FLV	3,74	0,613	0,622
GLV	11,09	0,613	0,622
AvgGCC	85,32	0,622	0,580
SupGCC	86,62	0,554	0,513
InfGCC	86,47	0,622	0,571
AvgRNFL	89,91	0,662	0,647
SupRNFL	89,11	0,608	0,580
InfRNFL	92,24	0,662	0,655

Табл. 4.6.5. Развита ПГ

Показател	3 vs 4		
	Cut-off	Sensitivity	Specificity
FLV	6,09	0,617	0,605
GLV	17,03	0,700	0,697
AvgGCC	79,83	0,723	0,717
SupGCC	81,90	0,655	0,650
InfGCC	79,22	0,706	0,700
AvgRNFL	83,73	0,731	0,717
SupRNFL	84,28	0,639	0,650
InfRNFL	82,08	0,723	0,700

Табл. 4.6.6. Напреднала ПГ

Показател	4 vs 5		
	Cut-off	Sensitivity	Specificity
FLV	7,69	0,633	0,617
GLV	23,40	0,667	0,667
AvgGCC	73,14	0,667	0,667
SupGCC	73,32	0,650	0,650
InfGCC	71,42	0,650	0,633
AvgRNFL	72,00	0,717	0,667
SupRNFL	72,43	0,683	0,700
InfRNFL	71,40	0,650	0,700

4.7. Клинично приложима методика за определяне стадия на заболяването, базирана на ОСТ данните от измерването на GCC

За изготвянето на лесна и клинично приложима методика за определяне стадия на заболяването, която да е базирана на ОСТ данните от измерването на GCC се използва ROC II анализа. Чрез него се установяват граничните стойности за всяка група по cut-off стойностите на параметрите (Табл. 4.7.1). Така се определят минималните и максималните микрометри или проценти, определящи долната и горна граница на всяка група.

Табл 4.7.1. Гранични стойности на показателите във всяка група

Показател	ОХ		ППГ		Начална глаукома		Развита глаукома		Напреднала глаукома
	Max	Min	Max	Min	Max	Min	Max	Min	
FLV %	0,553	1,861	1,861	3,745	3,745	6,091	6,091	7,690	> 7,690
GLV %	1,491	6,650	6,650	11,091	11,091	17,034	17,034	23,395	> 23,395
AvgGCC µm	99,200	91,345	91,345	85,320	85,320	79,830	79,830	73,140	< 73,140
SupGCC µm	99,045	91,535	91,535	86,620	86,620	81,895	81,895	73,315	< 73,315
InfGCC µm	99,450	90,260	90,260	86,470	86,470	79,220	79,220	71,420	< 71,420
AvgRNFLµm	105,780	97,230	97,230	89,905	89,905	83,725	83,725	72,000	< 72,000
SupRNFLµm	104,640	94,895	94,895	89,105	89,105	84,280	84,280	72,425	< 72,425
InfRNFL µm	104,385	98,175	98,175	92,235	92,235	82,075	82,075	71,400	< 71,400

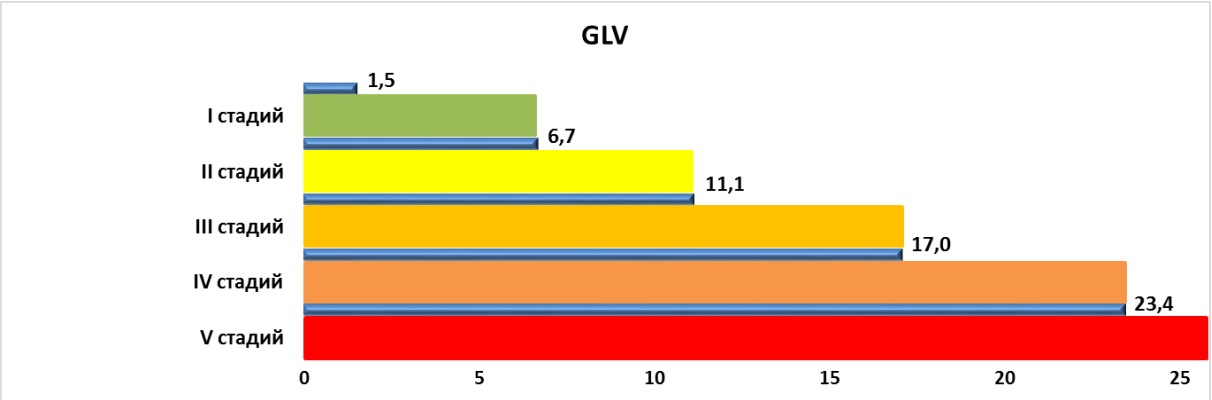
GLV и AvgGCC са с най-висок, или сред показателите с най-висок, диагностичен потенциал във всички изследвани групи. Това ги прави универсално приложими за всички групи. Това е причината техите стойности да бъдат избрани като определящи стадия на заболяването (Табл. 4.7.2 и Табл. 4.7.3). На фигура 4.7.1 и 4.7.2 са представени графично интервалите на всеки стадий за GLV и AvgGCC.

Табл 4.6.8. Гранични стойности на GLV на всеки стадий

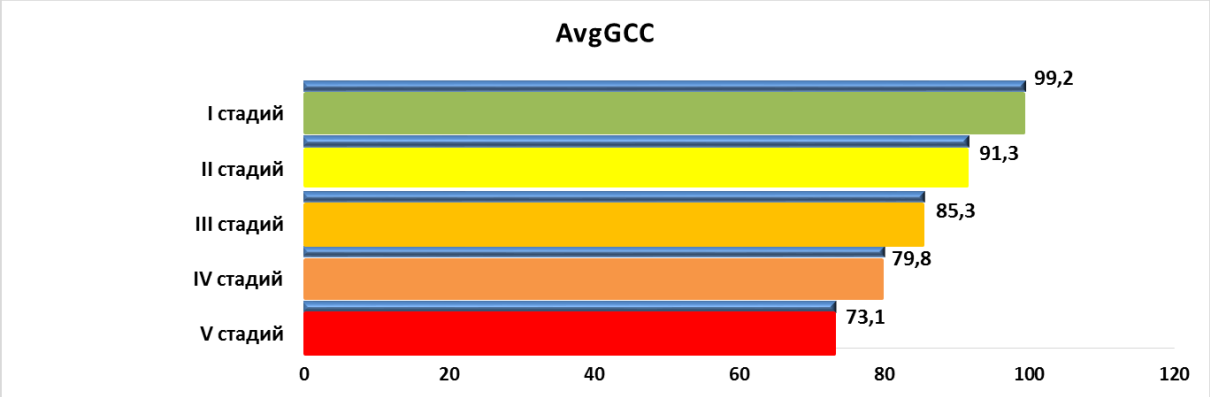
Показател	I стадий	II стадий	III стадий	IV Стадий	V стадий
GLV	1,49-6,650	6,650-11,091	11,091-17,034	17,034-23,395	>23,395

Табл 4.6.9. Гранични стойности на AvgGCC на всеки стадий

Показател	I стадий	II стадий	III стадий	IV Стадий	V стадий
AvgGCC	99,200-91,345	91,345-85,320	85,320-79,830	79,830-73,140	<73,140



Фиг. 4.7.1. Графично представяне на интервалите на всеки стадий за GLV



Фиг. 4.7.1. Графично представяне на интервалите на всеки стадий за AvgGCC

V. Обсъждане

Глаукомата, в това число и ПОЪГ, е социално значимо заболяване с нарастващо значение. Епидемиологичната картина, която проучванията прогнозират в бъдеще е свързана не само със застаряването на населението на Земята, но и с увеличаването на средната продължителност на живот, особено в развиващите се страни [Tham YCl, 2014]. Въпреки, многобройните усилия, инициативи, кампании от специалисти и организации и добрите световни практики за профилактика на заболяването, както и приложението на различни иновативни методи при диагностиката и проследяването на пациентите с глаукома, все още остават редица нерешени проблеми.

ПОЪГ има дълък латентен период преди поява на периметричните промени и още по-дълъг до появата на субективните оплаквания. Тази особеност на заболяването прави скрининга на пациентите, определянето на рискови групи сред тях, редовното проследяване на тези групи и методите, които се прилага за диагностика, изключително важни, за да не се пропуснат ранните глаукомни изменения. Открито в този начален стадий, заболяването не води до промяна в ежедневието на пациента, на способността му да работи и да се грижи за себе си. Ранната диагностика на глаукомата е предпоставка за пълноценен живот. Не са за подценяване и икономическите ползи за една здравна система, защото стойността на лечението при напреднал стадий на глаукома е значително по-висока [Lorenz K, 2013]. При откриване на заболяването в ранен стадий и своевременно ефективно лечение, по-малко пациенти ще достигат до терминални глаукомни увреждания и слепота, което ще доведе до намаляване и на средствата отделяни за социално им подпомагане.

Оптичната кохерентна томография (ОСТ) дава възможност за качественото оценяване и количественото определяне на структурните промени при глаукома. Тя е познат, утвърден и вече рутинно използван метод за различни очни заболявания. Многобройни са проучванията за диагностичните възможности на метода и параметрите, които изследва за откриване на ранни структурни промени в ретинните слове, както и доказателствата за добрата възпроизводимост на резултатите [Garas A, 2010; Kim M, 2014; Sumg MS, 2014].

Още първите ОСТ апарати (TD-OCT) изследват промените в топографските особености на ДЗН, RNFL и макулната дебелина при глаукома. Те установяват предимствата в диагностичния потенциал на първите два параметъра пред този на макулните изменения [Medeiros F, 2005; Wallstein G, 2004]. В хода на глаукомния процес настъпва загуба на ганглийни клетки със загуба на аксони, водеща до изтъняване RNFL и на невроретиналния пръстен на ДЗН. Логично е да се предположи тогава, че когато търсим много ранни глаукомни промени, то те ще се наблюдават първо във вътрешните три слоя на ретината, заемани от тези клетки и формиращи ганглийно-клетъчния комплекс (GCC) [Tan O, 2009].

За първи път сред българската популация се провежда изследване и подробен анализ на GCC параметрите при здрави индивиди, пациенти с очна хипертензия, суспектни за глаукома и пациенти с периметрично доказана ПОЪГ. Целта е да се оцени до колко изследването на тези параметри е полезно и колко ранни структурни промени могат да се потвърдят с ОСТ. За това се определиха техните диагностични възможности в различните по тежест групи, направи се съпоставка с RNFL и с промените в зрителното поле. Това служи за проверка дали показателя се променя достатъчно закономерно с тежестта на глаукомните изменения и притежава ли потенциала за отразяване на тези патологични промени.

5.1. Обсъждане на дисперсионния анализ и установените корелационни връзки

Ретинните слоеве изтъняват с напредване на дегенеративния процес. Редица изследвания показват, че редукцията на дебелината на ретината се дължи на изтъняване на вътрешните слоеве на ретината [Tan O, 2008], където са разположени ганглийните клетки, като външните почти не се засягат от дегенеративния процес. Още през 1995 г. Kendell и Quigley (1995) доказват, че фоторецепторите остават незасегнати при глаукома.

При настоящото изследване се установи, че дебелината на GCC и RNFL е най-голяма при контролната група. С напредване на периметричните промени и тежестта на заболяването, от групата с ОХ и ППГ към напреднала ПГ, дебелината на тези слоеве намалява. Обратна е зависимостта при GLV и FLV, където говорим за процент загуба от дебелината и техните стойности нарастват с напредване на заболяването. С дисперсионния анализ се потърси при кои от изследваните параметри има статистически значими

междугрупови различия. Направени са подвойкови сравнения с ANOVA анализ и се установи наличието на статистически значима междугрупова разлика в изследваните ОСТ параметри ($p<0.001$). Това показва сигнификантна промяна в стойностите на тези параметри в зависимост от тежестта на заболяването. С напредване на глаукомните промени изследваните с ОСТ ретинни слоеве изръняват все повече, което се набюдава и от други автори [Medeiros F, 2006, Kim M, 2010].

С помощта на приложения дисперсионния анализ се установяви зависимост между двете променливи - структурния параметър и глобалния индекс, но не може да се определи точно нейната степен. Това се определя от проведения корелационен анализ.

Настоящото проучване установи статистически значима и висока корелация между глобалните индекси MD и PSD от изследването на зрителното поле и ОСТ параметрите, като най-висока тя е за GLV и AvgRNFL, с коефициент на Пирсън с абсолютна стойност съответно r=0,675 и r=0,696 за MD и r=0,663 и r=0,654 за PSD. Още Zeimer et al. (1998) установяват, че при глаукома се наблюдава намаляване на макулната дебелина и установяват добра корелация с периметричните промени и тежестта на заболяването. Lederer et al. (2003), при изследване на макулния обем при здрави, суспектни и болни с начална и напреднала глаукома също се установяват, че при глаукома обемът на макулата намалява и той корелира с тежестта на периметричните промени. Greenfield et al. (2003) доказват наличието на корелация между макулната дебелина и Mean Deviation (MD, HFA) и установяват, че макулната дебелина, съответстваща на полусферата със скотом е по-малка. Редица по-съвременни проучвания установяват, че когато изследват само вътрешните три слоя на ретината (GCC), корелацията с промените в зрителното поле е още по-добра, от случаите когато се измерва цялата макулна дебелина [Sung K, 2010; Le P, 2013].

Доказа се, че измененията GCC параметрите при ПОЪГ корелират статистически значимо с промените в зрителното поле и се определи влиянието на независимата променцива (ОСТ параметъра) върху зависимата променлива (гобалните периметрични индекси). Така стойностите на структурните показатели могат да се използват за прогнозиране появата на периметричните дефекти при ОХ и ППГ, а при вече доказана

глаукома, по степента на структурните промени би могло да се прогнозира прогресията на измененията в зрителното поле.

Направеното проучване установи статистически значима силна корелация между AvgGCC и AvgRNFL, засилваща се с напредването на глаукомните изменения и с коефициент на Пирсън от 0,566 при ОХ до 0,755 при напреднала глаукома. Повечето проучвания по темата също показват, че корелацията между GCC и RNFL е силна и с напредване на дегенеративния процес нараства още повече [Schulze A, 2011, Nacatani Y, 2011]. Данните от направения многофакторен регресионен анализ показват, че съвместното изследване на двата структурни показателя допринася по-точното описване на връзката с настъпилите функционалните промени.

5.2. Обсъждане на диагностичните възможности на изследваните ОСТ параметри

За всеки прилаган метод трябва да има оценка на точността и обективността на резултатите, вариабилността му, недостатъците и потенциалните източници на грешки. Необходимо е да се знае дали диагностичните възможности на изследваните с ОСТ параметри са достатъчно високи, за установяване на ранни и препериметрични глаукомни промени, както и приложимостта на GCC като структурен критерии за определяне тежестта на заболяването.

За да се определи диагностичния потенциал на параметрите и тяхната площ под кривата (AUROC), първо се изчислиха чувствителността и специфичността на всеки от тях в отделните групи. В групата с ОХ с най-висока чувствителност и специфичност са GLV, AvgGCC и InfGCC (над 81%), а най-ниска - за RNFL параметрите (между 65% и 71%). В групата с ППГ най-високи те са за GLV, AvgGCC, SupGCC (над 90%), а най-ниски - за Inf.RNFL (около 80%). Това покава добрата способност на метода да диагностицира правилно пациентите със заболяване и да отдиференцира правилно тези, които са здрави. Установената висока чувствителност и специфичност в тези групи е доказателство за смисъла от провеждане на ОСТ при пациентите с ОХ и ППГ.

Очаквано чувствителността и специфичността нарастнаха със задълбочаване на тежестта на глаукомата. Най-висока чувствителност и специфичност при ранната ПГ има

GLV и AvgGCC (над 92%), в развитата - GLV (100%), следван от AvgGCC (98%), а при напредналата - всички RNFL параметри те достигат 100%. Подобни високи стойности са установени и от други автори [Huang J, 2011, Loewen N, 2015].

От стойностите за чувствителност и специфичност се определиха позитивните и негативни вероятностни коефициенти. Както бе посочено, когато резултатът от изследването е положителен и PLR е близо до или над 10, това показва много висока вероятност за наличие на заболяване, а когато резултатът е отрицателен и NLR < 0,1, това говори за голяма вероятност пациента наистина да е здрав. В изложеното проучване стойностите на PLR за GLV, AvgGCC при ОХ са около 5, а при ППГ и начална ПГ са над 10, което доказва голямата полза от провеждането на диагностичното изследване още при ранни и препериметрични глаукомни промени. В другите две групи ПГ, PLR очаквано нараства значително. Свидетелство за високата достоверност на метода са и ниските стойности на NLR, които за някои параметри са под 0,1 (за GLV и SupGCC) още в групата с ППГ и под 0,06 (за GLV и AvgGCC) при начална глаукома. При развита и напреднала ПГ, NLR, като вероятностен коефициент пациента да е здрав, очаквано е с много по-ниски стойности.

Площ под кривата (AUROC/AUC) със стойност 1.0 за даден показател представя неговата най-висока диагностична точност и дискриминационна възможност между здрави и болни. AUC равна и по-ниска от 0.5 говори, че неговия потенциал за диагностика е слаб и е без клинично значение.

Настоящото проучване установи, че изследването с ОСТ при ОХ е оправдано поради наличието на статистически значими различия ($p < 0.001$) в стойностите на GCC при ОХ и при здрави доброволци и установената добра диагностичната точност на изследваните параметри. С най-висок диагностичен потенциал в групата с ОХ са AvgGCC (0,896), InfGCC (0,891) и GLV (0,875), а при ППГ - SupGCC (0,953) AvgGCC (0,947), следвани, с малка разлика от AvgRNFL (0,943) и GLV (0,941). Най-нисък потенциал за диагностика имат SupRNFL и InfRNFL (съответно 0,746 и 0,758) при ОХ, а при ППГ - InfRNFL (0,889) и FLV (0,902). Установените добри диагностични възможности в групата с очна хипертензия и високи такива в групата с ППГ са доказателство за смисъла от това да се търсят с ОСТ ранни структурни промени при пациенти с нормален периметър. В тези две групи параметрите от картата на GCC са с по-добър диагностичен потенциал от RNFL,

но разликата между тях е статистически значима само в групата с ОХ ($p<0.001$). Представените резултати са сходни с тези на други публикации, които също доказват, че ранни структурни глаукомни изменения често се наблюдават първо в GCC, а на по-късен етап и в перипапиларния RNFL. Na et al. (2013) установяват, че дебелината на GCC е сигнификантно по-малка при пациенти с ППГ, в сравнение със здрави индивиди, като най-високи стойности на AUC (0,84) имат GLV и SupGCC. Други изследвания, сред пациенти в различен стадий на глаукома, също утвърждава GCC и GLV като параметри за установяване на предпериметрични глаукомни изменения [Takagi S, 2012, Oli A, 2015].

При трите групи с периметрично доказана глаукома, малката разлика в диагностичния потенциал между GCC и RNFL намалява. С най-добри диагностични възможности при начална и развита ПГ е GLV (съответно 0,975 и 1,000) и AvgGCC (съответно 0,976 и 0,999), а за напреднала - AvgRNFL и InfRNFL (1,000). Най-ниска диагностична точност при начална глаукома има InfRNFL (0,908), при развита ПГ - SupRNFL (0,980), а при напреднала - SupGCC (0,987).

В настоящото изследване, при ранна и развита ПГ параметрите от картата на GCC, включително и GLV и FLV, са с по-добър диагностичен потенциал от RNFL, докато при напреднала ПГ - обратното. Нито в единия, нито в другия случай, обаче тази разлика е статистически значима. Както и при други изследвания и тук се наблюдава повишаване на диагностичния потенциал на ОСТ параметрите с напредване на глаукомните промени [Medeiros F, 2006]. Kim et al. (2010) също откриват, че GCC е по-добър диагностичен показател при начална глаукома от RNFL (съответно 0.834 и 0.782 за средната дебелина), но разликата и тук не е статистически значима. В тяхното проучване GLV също е с най-висока диагностична точност при начални промени. Те също установяват, че при средно развита и напреднала глаукома потенциала на GCC и RNFL за диагностика е сходен и стойностите на AUC са по-високи (съответно, 0,95 GCC/0,893 RNFL и 0,916 GCC/0,961 RNFL). Leite et al. (2010) също намират разлика в диагностичната точност на RNFL в различните глаукомни стадии, с AUC при ранни изменения около 0,822, при средно развити - 0,932 и при напреднали – 0,962. И те дават заключението, че образният метод е с по-добри диагностични възможности, когато периметричните промени са по-напреднали.

Не всички изследователски екипи достигат до подобни на изложените по-горе заключения. За разлика от настоящото проучване, някои от тях откриват, че при ППГ, RNFL е с по-високи диагностични възможности (AUC 0.890) от параметрите на ДЗН и GCC (съответно, 0.720 and 0.790) [Lisboa R, 2013]. Друг екип намират по-нисък диагностичен потенциал за същите OCT периметри и те оспорват възможностите на метода за установане на ранни структурни промени в очното дъно при липса на промени в зрителното поле. Според тях, високата чувствителност и високите стойности на PLR за GCC и RNFL правят метода добър само за скрийнинг, ниската му специфичност ограничава възможността за приложение му при ППГ и ОХ [Rao H, 2011; Rolle T, 2011].

Въпреки наличието на подобни противоречия между различни публикации, повечето проучвания потвърждават установените в настоящата научна разработка висока чувствителност, специфичност и добрите диагностични възможности на изследваните OCT параметри.

5.3. Обсъждане на методиката за определяне стадия на заболяването, базирана на ОСТ данните от измерването на GCC

До сега възможностите за класификация по структурните промени са базирани предимно на фундоскопския образ на ДЗН. Недостатък е субективността на метода и някои особеностите на ДЗН, като големи, малки, наклонени папили, ППА, друзи и др., които затрудняват оценката. Измерването на RNFL също се влияе се от размера на ДЗН, наличие на друзи, тракции, ППА, което може да се отрази на резултата.

Направените анализи в настоящото проучване показват, че GCC параметрите могат да се използват за определяне на стадия на ПОЪГ поради наличието на статистически значими различия ($p < 0.001$) в техните стойности между отделните групи и добра корелация с периметричните промени. GLV и AvgGCC са с най-висок, или сред показателите с най-висок диагностичен потенциал във всички изследвани групи. Това прави тези показатели универсално приложими, независимо от тежестта на заболяването. Това е и причината техите стойности да бъдат избрани като определящи стадия на глаукома.

Представената структурна класификация, основана на промените в GCC е с акцент към ранните глаукомни промени. Това има по-голямо практическо значение в полза на

ранната диагностика и е едно от основните предимства на изследванията с ОСТ. Повечето класификации на база структурни промени в ДЗН имат повече на брой стадии в напредналите фази на заболяването, отколкото в началните [Тошев А, 2013, Shampolezi R, 2003]. Причината е, че промените стават отчетливо видими и все по категорични когато вече заболяването е напреднало. Ранни глаукомни промени не винаги модат да се установят по характеристиките на ДЗН [Zangwill L. 2000, Medeiros F, 2009].

Различните ОСТ апарати имат различна отправна точка за измерванията си. За едни това е вътрешната лимитираща мембрана (RTVue, iVue, Cirrus, OCT-3000), за други (Spectralis) пигментния епител. Апаратите имат и различни алгоритми за сегментация. Тези особености в начина на сканиране и сегментация при различните томографи се отразяват върху съпоставимостта на резултатите от измерените ретинни слоеве. Когато се използва друг вид ОСТ апарат се препоръчва проверка на приложимостта на предложената структурна класификация, базирана на измерването на GCC. В тези случаи могат да се сравнят резултатите от изследването на контролна група здрави доброволци на същата възраст с контролната група от настоящото проучване.

Предложеният метод за структурна класификация на глаукома е обективен, с конкретни стойности, позволява бърза ориентация в промените и е сравнително лесен за приложение в ежедневната клинична практика. Добрата възпроизводимост на резултатите, доказана от други автори, прави сравними резултатите със следващи изследвания. Може да се прилага в комбинация с данните от изследването на зрителното поле за по-лесно и точно определяне на стадия. Класификация на базата на GCC има и прогностичен характер в случаите когато, периметричните дефекти класират глаукомата в по-ранен стадии от структурните промени. Подходяща е и за случаите, когато не можем напълно да се доверим на компютърната периметрия, поради: голям процент грешки, загуба на фиксация, голяма вариабилност за резултатите, лош къмплаянс на пациента, деменция, артритни промени и др. Допълнителното структурно класифициране на тежестта на промените е необходимо още при съмнение в реалността на периметрично установената прогресия и за изключване възможността функционалните промени да се дължат на друго очно или неврологично заболяване. Всичко изложено по-горе би повлияло върху решението за необходимостта от започване на нова антиглаукомна терапия, или

интензифициране на вече прилаганото лечение, както и на каква честота да е проследяването. За пациента, правилното решение води до ниска скорост на прогресия на заболяването му и отлагане или предодвратяване на годините в неравностойно положение.

Изборът на терапевтична стратегия се базира основно на стадия на заболяването, но също и на наличните рискови фактори, темпът на прогресия, очакваната продължителност на живот, къмплаянса на пациента и възможността му за редовни очни прегледи. Оценката на ползата и приложимостта в клиничната практика на предложената методика за определяне на тежестта на структурните глаукомни изменения, базирана на измерването на GCC с OCT е обект на бъдещи научни разработки.

Изводи

- С ОСТ могат да се открият максимално рано начални структурни изменения, още преди появата на функционални промени при пациенти с ОХ и пациенти със суспектно изглеждащ ДЗН (ППГ).
- GCC параметрите (особено GLV и AvgGCC) са приложими за ранна диагностика на ПОЪГ поради наличието на статистически значими различия ($p < 0.001$) в техните стойности между групите с пациенти и здравите индивиди и високия им диагностичен потенциал при ППГ и начална ПОЪГ.
- Изследването с ОСТ при ОХ е оправдано поради наличието на статистически значими различия ($p < 0.001$) в стойностите на GCC при ОХ и при здрави индивиди и установената добра диагностичната точност на изследваните параметри.
- Измененията в стойностите на GLV определят в най-висока степен периметричните промените. Установи се висока корелация на GCC параметрите с глобалните индекси от изследването на зрителното поле.
- Корелацията между GCC и RNFL е силна и расте с напредване на заболяването.
- GCC показва по-високи диагностични възможности от RNFL във всички групи, с изключение на напреднала глаукома, като разликата между двата параметъра е статистически значима единствено при групата с ОХ.
- GCC параметрите могат да се използват за определяне на стадия на ПОЪГ поради наличието на статистически значими различия ($p < 0.001$) в техните стойности между отделните изследвани групи.
- GLV и AvgGCC са сред показателите с най-висок диагностичен потенциал при всички групи и за това именно техните стойности могат да се използват за определяне на стадия на заболяването.

Приноси

Приноси с познавателен характер:

- Направи се задълбочен преглед и анализ на голям брой източници по отношение на изследването на макулната дебелина при глаукома.
- Направи се подробен литературен обзор за възможностите за изследване на очното дъно с ОСТ при глаукома и анализ на информация, която методът дава.
- Извършен е преглед на данните в литературата по отношение на възможностите за определяне стадия на функционалните и структурни изменения при глаукома.

Приноси с научно-приложен характер:

- Проведе се проспективно, обсервационно проучване на 441 очи на 318 лица. Извърши се оценка на диагностичните възможности на GCC и тяхната връзка с периметричните промени и RNFL.
- Изследване и анализ на GCC параметрите при здрави индивиди, пациенти с очна хипертензия, суспектни за глаукома и пациенти с периметрично доказана ПОЪГ с цел оценка на техните диагностични възможности, се прави за първи път сред българската популация.
- За първи път е разработена клинично приложима методика за определяне стадия на заболяването, базирана на измерването на GCC с ОСТ.

Приноси с потвърдителен характер:

- Получени са доказателства в подкрепа на факта, че с ОСТ могат са се открият ранни, преперициметрични глаукомни промени. Това прави метода приложим и при пациени с ППГ и ОХ.
- Доказа се, че измененията GCC параметрите при ПОЪГ корелират статистически значимо с промените в зрителното поле и техните стойности могат да се използват за прогнозиране появата или прогресията на периметричните дефекти.
- Доказа се, че измененията GCC параметрите при ПОЪГ могат да се използват за определяне степента на глаукомно увреждане и стадия на заболяването.

Списък на публикациите, свързани с дисертационния труд

1. Ангелов Б, Петрова К, Тошев А, Даков Н. Изследване на корелацията между параметрите от картата на ганглийно-клетъчния комплекс, измерени с оптичен кохерентен томограф и някои периметрични показатели при първична откритоъгълна глаукома. Български форум глаукома, 2011, 1 (1): 31-36.
2. Ангелов Б, Тошев А, Петрова К, Даков Н. Корелация между дебелината на ретинния неврофибрилерен слой и дебелината на ганглийно-клетъчния комплекс, измерени с оптичен кохерентен томограф при първична откритоъгълна глаукома. Български форум глаукома 2011, 1 (1): 24-30.
3. Ангелов Б, Петрова К. Принципи на оптичната кохерентна томография и приложение в глаукомната диагностика. Български форум глаукома 2012, 2 (3): 4-9.
4. Ангелов Б, Петрова К. Оценка на глаукомните макулни промени с оптичната кохерентна томография. Български форум глаукома 2012, 2 (6): 26-31.
5. Петрова К, Ангелов Б, Стойчева М. Сравнение между две програми за измерване на дебелината на ретинния неврофибрилерен слой с оптична кохерентна томография (RTVue-100) при първична откритоъгълна глаукома. Български форум глаукома, 2013, 3 (2): 72-78.
6. Петрова К, Ангелов Б, Стойчева М. Роля на промените в дебелината на ганглийно-клетъчния комплекс при глаукома и корелация с измененията в ретинния неврофибрилерен слой. Български форум глаукома, 2013, 3 (3): 138-147.
7. Петрова К, Ангелов Б. Диагностична точност на параметрите на ганглийно-клетъчния комплекс при първична откритоъгълна глаукома. Български форум глаукома, 2013, 3 (6): 53-8. Частично финансиране по проект „Млад изследовател 2013" на МУ-София, договор № 17Д/2013 г., проект № 8Д/2013 г.
8. Петрова К, Ангелов Б. Диагностична точност на параметрите на ганглийно-клетъчния комплекс при начална, средно развита и напреднала глаукома. Български форум глаукома, 2014, 4 (2): 53-58.
9. Петрова К, Ангелов Б. Диагностичен потенциал на ганглийно-клетъчния комплекс при очна хипертензия и преперимет рична глаукома. Български форум глаукома, 2014, 4 (3): 53-58.

10. Anguelov B, Petrova K. Diagnostic accuracy of the parameters from ganglion cell complex map, evaluated with SD-OCT in primary open-angle glaucoma. Ophthalmology in Russia 2014, 11 (3): 28-32.
11. Ангелов Б, Петрова К. Оптическая когерентная томография и её роль в диагностике глазной гипертензии, препериметрической и периметрической глаукомы. Журнал Офтальмология 2015, 12 (1): 46-56.

Участията в научни форуми, свързани с дисертационния труд

1. К. Петрова, Б Ангелов. Изследване на ганглийно-клетъчен комплекс с оптичен кохерентен томограф (RTVue-100, Optovue) в диагностиката на глаукомата. Конгрес на Българско дружество по офталмология, Варна, 13-16.10.2011 г.
2. К. Петрова, Б. Ангелов. Оптична кохерентна томография в диагностиката на глаукомата. I Симпозиум на фондация „Национална Академия Глаукома“, София, 26.11.2011 г.
3. К. Петрова, Б. Ангелов. Оптична кохерентна томография при оценка на глаукомните макулни промени. II симпозиум на фондация „Национална Академия Глаукома“, София, 12.05.2012 г.
4. К. Петрова, Б. Ангелов. Оптична кохерентна томография при глаукома. III симпозиум на фондация „Национална Академия Глаукома“, София, 20.10.2012 г.
5. К. Петрова, Б. Ангелов, М. Стойчева. Роля на промените в дебелината ганглинно-клетъчния комплекс при глаукома и корелация с измененията в ретинния неврофибрилерен слой. IV симпозиум на фондация „Национална академия глаукома”, София, 01.01.2013 г.
6. K. Pretrova, B. Anguelov. Comparison of two retinal nerve fiber layer thickness measurements assessed by optical coherence tomography in primary open-angle glaucoma patients. XI National (Bulgarian) Glaucoma Association congress and V World Glaucoma Congress, Vancouver, Canada, July 17-20, 2013. Partly funded by National Glaucoma Association and a traval grand from World Glaucoma Association.
7. К. Петрова, Б. Ангелов. Чувствителност и специфичност на някои параметри от картата на ганглинно-клетъчния комплекс, измерени с SD-OCT при първична

откритоъгълна глаукома. V симпозиум на фондация „Национална академия глаукома”, София, 09.11.2013 г.

8. К. Петрова. Диагностична способност на макулните изменения при глаукома. XII симпозиум на Национална глаукомна асоциация (НГА), София, 28-29.03.2014 г. II място в конкурса на НГА „Млад учен”.
9. К. Петрова, Б. Ангелов. Диагностичен потенциал на ганглинно-клетъчния комплекс при очна хипертензия и препериметрична глаукома. VI симпозиум на фондация „Национална академия глаукома”, София, 26.04.2014 г.
10. K. Petrova, B. Anguelov. Sensitivity and specificity of ganglion cell complex parameters in the diagnosis of primary open-angle glaucoma. XI European glaucoma society congress, Nice, France, June 7-11, 2014, P 131:43.

Участията в научни проекти, свързани с дисертационния труд

1 Спечелен проект по конкурс „Млад изследовател 2013” на Медицински университет-София на тема „Оптична кохерентна томография и роля на дебелината на ганглийни-клетъчния комплекс в диагностиката на първичната откритоъгълна глаукома”, договор № 17Д/2013 г., проект № 8Д/2013 г.

Резюме

Цел: Да се определят възможностите на ганглийно-клетъчния комплекс (GCC) за диагностика на ранна и препериметрична глаукома, приложението му при развит и напреднал стадий на заболяването и изготвяне на клинично приложима методика за определяне стадия на заболяването, базирана на структурните промени в GCC, измерен с оптична кохерентна томография (ОСТ).

Материал и методи: Включени са общо 441 очи на 318 лица, на възраст от 50 до 79 години, разпределени в шест групи както следва: 80 очи на здрави индивиди, 48 очи с очна хипертензия (ОХ), 74 очи с препериметрична глаукома (ППГ), 119 очи с начална, 60 с развита, 60 с напреднала периметрична глаукома (ПГ). При всички е извършен пълен офталмологичен преглед, стандартна автоматизирана периметрия (HFA II, SITA standard 24-2) и ОСТ (RTVue-100). Изследвани са Avg.GCC, Inf.GCC, Sup.GCC, GLV (global loss volume), FLV (focal loss volume) и Avg., Sup. и Inf.RNFL (ONH map). За всеки параметър се определи чувствителност, специфичност, positive likelihood ratio (PLR) и negative likelihood ratio (NLR) и да се направи ROC анализ.

Резултати: Чувствителността и специфичността на параметрите в групата ОХ е най-висока за GLV, AvgGCC и InfGCC (над 81%), а в групата с ППГ най-високи те са за GLV, AvgGCC, SupGCC (над 90%). PLR за GLV, AvgGCC при ОХ са около 5, а при ППГ и начална ПГ са над 10. NLR при ППГ е под 0.1 (за GLV и SupGCC) и под 0,06 (за GLV и AvgGCC) при начална ПГ. С най-висок диагностичен потенциал в групата с ОХ са AvgGCC (0,896), Inf.GCC (0,891) и GLV (0,875), а при ППГ - SupGCC (0,953) AvgGCC (0,947), следвани от AvgRNFL (0,943) и GLV (0,941). Стойностите на чувствителност, специфичност и площ под кривата за GCC и RNFL нарастват още при групите с развита и напреднала ПГ.

Изводи: Установи се добра корелация с периметричните промени при и висока диагностична точност на изследваните периметри. ОСТ достоверен метод за диагностика на ранни и предпериметрични структурни изменения при тези пациенти. Изследването на GCC с ОСТ е приложим метод за определяне тежестта на структурните глаукомни промени и стадия на заболяването.