

Санкт-Петербургский Государственный Университет
Кафедра управления медико-биологическими системами

Еременко Анна Алексеевна

Магистерская диссертация

Математические модели в офтальмологии: тонометрия и
абберации

Направление 01.04.02

Прикладная математика и информатика

Магистерская программа «Прикладная математика и информатика в задачах
медицинской диагностики»

Научный руководитель,
кандидат физ.-мат. наук,
доцент

Корников В.В.

Рецензент,
кандидат медицинских наук,
доцент

Качанов А.Б.

Санкт-Петербург
2017

Содержание

Введение	3
Постановка задачи	4
Актуальность работы	5
1 Внутриглазное давление	8
1.1 Статистический анализ взаимосвязи тонометрического ВГД и различных характеристик глаза	8
1.2 Математическое моделирование зависимости ВГД, полученного методом Маклакова, от параметров глаза	19
2 Исследование взаимосвязи аберраций высших порядков и сферического компонента рефракции	26
2.1 Статистический анализ	27
Заключение	36
Список литературы	37
Приложение. Исходный код программы	39

Введение

Одним из основных способов восприятия человеком окружающего мира является зрение. Сохранение здоровья глаз – очень важная задача, поскольку любые проблемы со зрением негативно отражаются на качестве жизни человека. В офтальмологии большое значение имеет правильная и своевременная диагностика зрения. Раннее выявление таких заболеваний, как катаракта, глаукома и многих других, позволяет как можно раньше начать лечение и уменьшить их последствия.

Одним из методов диагностики зрения является тонометрия - измерение уровня внутриглазного давления (далее ВГД). ВГД представляет собой давление, создаваемое внутренним содержимым глазного яблока на его фиброзную оболочку. Адекватное измерение уровня внутриглазного давления позволяет выявить такое заболевание как глаукома, характеризующееся повышением уровня ВГД. На практике, однако, оказывается, что уровень ВГД, измеренный с помощью тонометра, может сильно отклоняться от истинного уровня ВГД. На результаты измерения могут оказывать влияние различные факторы, в том числе и биомеханические свойства глаза и его оболочки. При этом разные тонометры в разной степени подвержены влиянию различных факторов. Так, например, результаты исследований свидетельствуют о том, что ВГД, измеренное пневмотонометром, в значительной степени зависит от толщины роговицы. Из-за этого люди, перенесшие рефракционную операцию по изменению роговицы, попадают в группу риска по выявлению глаукомы.

При проведении медицинских исследований необходимо учитывать, какие факторы влияют на уровень тонометрического ВГД, что позволило бы адекватно оценивать уровень истинного ВГД.

Еще одной группой параметров, связанных с различными заболеваниями глаза, являются аберрации. Аберрации характеризуют ситуацию, при которой параллельный пучок света при прохождении через оптическую систему глаза отклоняется от идеальной точки пересечения с сетчаткой. Интерес к исследованию аберраций высших порядков связан с развитием и распространением аберрометрических диагностических систем, которое началось лишь в XXI веке.

Постановка задачи

1. Провести статистическое исследование зависимости ВГД, измеренного двумя различными тонометрами: тонометром Маклакова и бесконтактным пневмотонометром, от различных характеристик глаза (толщина роговицы, радиус кривизны роговицы, длина переднезадней оси глаза).
2. Реализовать аналитический алгоритм поиска истинного внутриглазного давления, основанный на математическом моделировании метода Маклакова измерения внутриглазного давления. Исследовать зависимость отклонения тонометрического уровня ВГД от истинного при различных значениях параметров глаза. Сравнить результаты аналитического решения с ранее полученными статистическими результатами.
3. Исследовать взаимосвязь между сферическим показателем глаза S и аберрациями высших порядков для разных групп глаз: с эмметропией и аметропиями. Выяснить, как меняется уровень аббераций при разных степенях миопии и гиперметропии.

Актуальность работы

В офтальмологии, как и в других областях медицины, одну из главных ролей в лечении любой болезни играет своевременное и адекватное ее диагностирование. При проведении исследований офтальмолог получает большое количество значений различных параметров глаза, таких как внутриглазное давление, толщина роговицы, измерение рефракции, уровень аберраций низших и высших порядков и другие. По их отклонениям от нормы врач судит о состоянии исследуемого глаза и ставит диагноз. Поэтому важно, во-первых, чтобы все характеристики глаза вычислялись с минимальным отклонением от их истинного значения, либо существовала возможность заранее по другим показателям спрогнозировать данное отклонение, а во-вторых, необходимо полное понимание того, с чем может быть связано отклонение от нормы какой-либо характеристики.

Одним из обязательных этапов обследования при подозрении на различные патологии является измерения уровня ВГД. Внутриглазное давление представляет собой результат взаимодействия упругих сил, возникающих в фиброзной капсуле глаза при растяжении ее внутриглазной жидкостью. Оно участвует в большом количестве процессов, протекающих в человеческом глазу. ВГД оказывает влияние на стенки кровеносных сосудов, тем самым участвуя в кровоснабжении глаза, определяет форму элементов глаза, через производство и отток водянистой влаги влияет на снабжение глаза питательными веществами, предотвращает деформацию глаза.

Нарушения офтальмотонуса, значительные изменения уровня внутриглазного давления, приводят к возникновению различных заболеваний глаза, некоторые из которых могут быть причиной слепоты. Тот факт, что уровень ВГД тесно связан с различными патологиями и болезнями глаза, играет большую роль в клинических и диагностических исследованиях. Так, например, повышение внутриглазного давления происходит при развитии глаукомы, а понижение при дегенерации сетчатки и других патологиях. Точное измерение и правильная интерпретация результатов измерения ВГД позволяет своевременно диагностировать и предотвращать развитие подобных заболеваний.

При проведении обследований уровень ВГД измеряют при помощи спе-

циальных приборов – тонометров. В дальнейшем мы будем различать тонометрическое ВГД – уровень ВГД, полученный в результате измерения ВГД некоторым тонометром, и истинное ВГД – непосредственное давление жидкости внутри глаза. Тонometricкое ВГД является лишь приближенным значением истинного ВГД. На величину тонометрического ВГД могут оказывать влияние различные биомеханические свойства роговицы и глаза, в следствие чего увеличивается отклонение тонометрического уровня ВГД от истинного, а это в свою очередь приводит к гипо- либо гипердиагностике уровня ВГД.

Поэтому в настоящее время клиническое значение исследования биомеханических свойств роговицы и свойств самого глаза, и особенно их влияние на измерение уровня внутриглазного давления приобретает все большее значение. Это связано с увеличением числа пациентов, имеющих такое тяжелое заболевание как глаукома, которое приводит к слепоте. Данные обстоятельства требуют от офтальмологов адекватной оценки уровня ВГД.

Зависимость тонометрического ВГД от центральной толщины роговицы (ЦТР) на настоящий момент уже хорошо изучена [2–6]. Доказано, что она является статистически значимой. Интерес к зависимости тонометрического ВГД от ЦТР обусловлен широким распространением кераторефракционных операций, после которых существенно меняется толщина и кривизна роговицы. Вопрос о зависимости ВГД, измеренного аппланационными тонометрами, от кривизны роговицы также изучен [3].

В данной работе будут рассмотрены результаты измерений ВГД двумя различными тонометрами – тонометром Маклакова и бесконтактным пневмотонометром. Бесконтактные тонометры получили широкое распространение благодаря отсутствию болезненного воздействия для пациента и риска занесения инфекции в обследуемый глаз. Вопрос о том, какие параметры глаза могут влиять на измерение ВГД бесконтактными тонометрами, остается открытым. В данной работе будет выяснено, какие параметры глаза в большей степени влияют на тонометрическое ВГД, полученное тонометром Маклакова, а какие на уровень ВГД по пневмотонометру.

Еще одним измеряемым параметром глаза, вносящим важную роль в процесс диагностирования, является уровень аберраций. Так, например, аберрометрические исследования являются важными методами диагностики на-

чальных проявлений кератоконуса [8]. Также аберрации используют при оптической коррекции зрения и при визуальных методах исследования глазного дна [9]. Кроме того, клиническая аберрометрия является безопасным, эффективным и высокоточным диагностическим исследованием начальных помутнений хрусталика

Аберрации определяют качество оптики глаза. Уменьшение уровня аберраций позволяет повысить зрительное разрешение от обычного уровня к более высокому [9]. Различают аберрации высших (кома, сферические аберрации и др.) и низших порядков (близорукость, дальнозоркость и астигматизм). Интерес представляет вопрос о том, связан ли уровень аберраций высших порядков со сферическим компонентом рефракции и нет ли взаимосвязи между уровнем данных аберраций и степени миопии или гиперметропии.

1. Внутриглазное давление

1.1. Статистический анализ взаимосвязи тонометрического ВГД и различных характеристик глаза

Некоторые сведения о строении человеческого глаза

Человеческий глаз представляет собой оптическую систему, имеющую довольно сложное строение. Зрительный аппарат располагается в углублении черепа – глазнице, и включает в себя глазное яблоко, которое является главным объектом проводимого исследования, веки, зрительный нерв, осуществляющий передачу импульса, вызванного световым раздражением, на которое реагируют чувствительные клетки сетчатки, в зрительный отдел головного мозга, а также мышцы, соединительную и жировую ткань.

В рамках данной работы в соответствии с поставленными задачами будет рассмотрена упрощенная модель глазного яблока. Глазное яблоко по своей форме достаточно близко к сфере. Оно ограничено тонкими сопряженными оболочками – склерой и роговицей, обладающими разными биомеханическими свойствами. Склера составляет около $5/6$ от всей площади оболочки глазного яблока и является непрозрачной оболочкой, выполняющей опорную и защитную функции. В области лимба она сопряжена с роговицей. Прозрачная роговица находится в передней части глаза и выполняет в том числе функцию светопреломления. Внутренность глазного яблока разделена мембраной на две камеры – переднюю и заднюю. Мембрана абсолютно податлива, поэтому давление в передней камере такое же, как и в задней [7]. Задняя камера заполнена стекловидным телом, передняя - водянистой влагой. В дальнейшем будем предполагать, что глаз заполнен несжимаемой жидкостью.

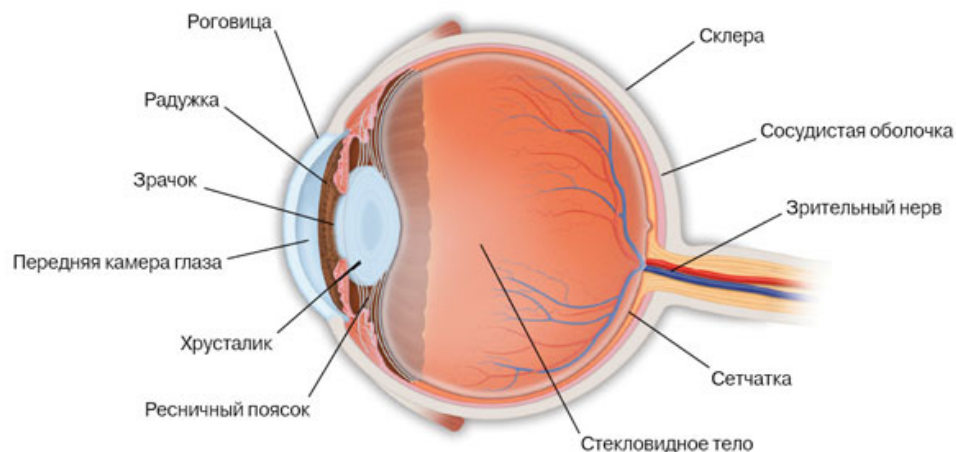


Рис. 1.1: схема глаза

Принцип действия тонометра Маклакова и пневмотонометра

В данной работе исследуется тонометрическое ВГД, измеренное двумя различными тонометрами – тонометром Маклакова и бесконтактным пневмотонометром.

При измерении ВГД методом Маклакова на роговицу глаза кладут груз фиксированной массы (чаще всего 5 или 10 грамм) с плоским основанием. Под действием веса груза роговица уплощается, офтальмологи измеряют диаметр оставленного отпечатка и по его размеру устанавливают уровень ВГД.

При проведении процедуры измерения ВГД пневмотонометром на роговицу глаза направляется струя воздуха и регистрируется скорость потока, необходимая для уплощения роговицы до нужных размеров.

Статистический анализ

Данные для работы были получены из МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова. В файле содержалась информация о 385 глазах со значением различных параметров (длина переднезадней оси глаза (ПЗО), центральная толщина роговицы, внутриглазное давление и т.д.) до и после операции Lasic. Интересующее нас внутриглазное давление у пациентов было измерено двумя способами: с помощью пневмотонометра (ВГД-П) и тонометра Маклакова (ВГД-М).

Первым этапом исследования является статистическое исследование зависимости тонометрического ВГД, измеренного различными методами, от биомеханических характеристик глаза. Особый интерес для офтальмологов представляет влияние центральной толщины роговицы (ЦТР) на тонометрическое ВГД, поскольку изменение механических свойств роговицы в результате операций не должно сказываться на интерпретации результатов измерения ВГД. Данная тема была рассмотрена в работах [2–6], в которых было подтверждено влияние центральной толщины роговицы на тонометрическое ВГД.

На данных, полученных из клиники, был проведен корреляционный анализ, результаты которого аналогичны полученным ранее выводам. Коэффициент корреляции между ВГД-М и ЦТР равен 0,39, между ВГД-П и ЦТР 0,6. Оба они значимы на уровне $\alpha = 0,001$. таким образом подтвержденная прямая зависимость между тонометрическим ВГД и ЦТР сильнее для пневмотонометра.

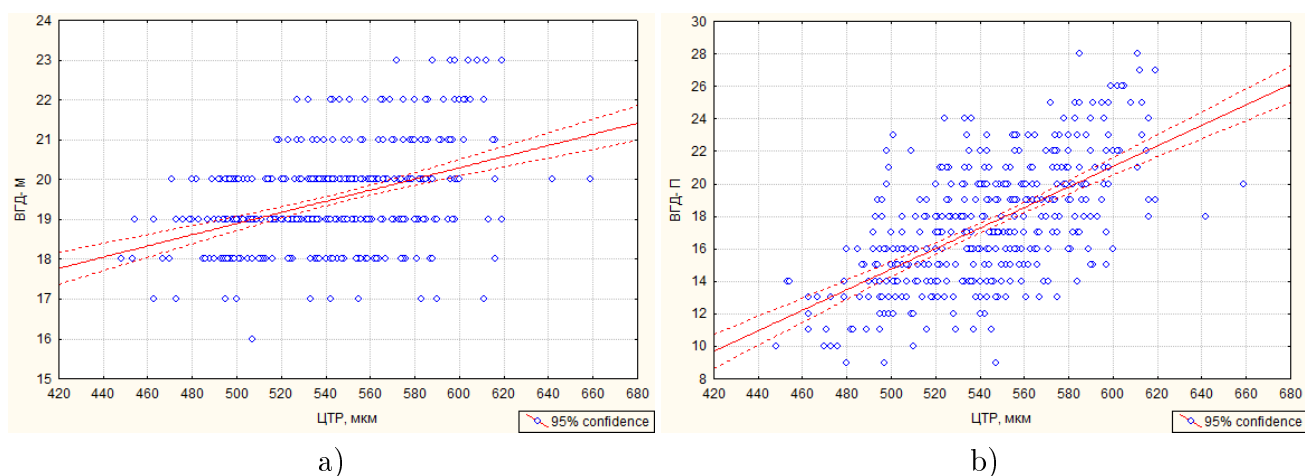


Рис. 1.2: Взаимосвязь центральной толщины роговицы и: а) ВГД-М, б) ВГД-П

Далее были вычислены коэффициенты корреляции между показателями ВГД, полученными с помощью двух тонометров, и другими параметрами глаза:

- ВГД-М и Shape: $r = -0,07$, зависимость не значима ($p > 0,1$)
- ВГД-М и ПЗО: $r = -0,26$, зависимость значима ($p < 0,05$)
- ВГД-М и рад.кр.: $r = -0,31$, зависимость значима ($p < 0,05$)
- ВГД-М и Ax(11): $r = -0,07$, зависимость не значима ($p > 0,05$)

- ВГД–М и Ax(20): $r = -0,06$, зависимость не значима ($p > 0,05$)
- ВГД–М и Р-метр.: $r = 0,05$, зависимость не значима ($p > 0,05$)
- ВГД–П и Shape: $r = 0,03$, зависимость не значима ($p > 0,05$)
- ВГД–П и ПЗО: $r = 0,02$, зависимость не значима ($p > 0,05$)
- ВГД–П и рад.кр.: $r = -0,07$, зависимость не значима ($p > 0,05$)
- ВГД–П и Ax(11): $r = -0,06$, зависимость не значима ($p > 0,05$)
- ВГД–П и Ax(20): $r = -0,03$, зависимость не значима ($p > 0,05$)
- ВГД–М и Р-метр.: $r = -0,05$, зависимость не значима ($p > 0,05$)

На начальном этапе исследования была обнаружена обратная взаимосвязь между радиусом кривизны роговицы и ВГД–М, а также между переднезадней осью глаза и ВГД–М. Необходимо более подробно изучить влияние данных параметров глаза на уровень тонометрического ВГД.

Исследование связи между ПЗО и ВГД

В качестве параметра, зависимость внутриглазного давления от которого будет исследована в первую очередь, была выбрана длина переднезадней оси глаза. Она определяется как расстояние от передней поверхности роговицы до заднего полюса глаза (сетчатки).

Для начала все глаза были разделены на группы по толщине роговицы: ультратонкие (441–480 мкм) — 13 шт., тонкие (481–520 мкм) — 91 шт., нормальные — 160 шт. (521–560 мкм), толстые — 104 шт. (561–600 мкм), ультратолстые — 17 шт. (601–644 мкм). Для исследования зависимости ВГД от ПЗО необходимо рассмотреть эти группы и оценить различия в средних значениях параметров между группами.

Сперва был применен дисперсионный анализ. Для значений ПЗО значение критерия $F=2,605778$, что при уровне значимости $\alpha = 0.01$ меньше критического значения $F_{кр} = 3.5$, таким образом различия в среднем значении ПЗО между группами не являются статистически значимыми ($P < 0.01$).

При уровне $\alpha = 0.05$ $F_{кр} = 2.4$, что меньше полученного нами. Следовательно при данном уровне значимости не все группы однородны по значению ПЗО.

Для ВГД-М $F = 16,18298 > 3,4 = F_{кр}$ при уровне значимости $\alpha = 0.01$, следовательно различия между группами статистически значимы.

Для ВГД-П $F = 53,42176 > 3,4 = F_{кр}$ при уровне значимости $\alpha = 0.01$, следовательно различия между группами статистически значимы.

Для того, чтобы определить между какими группами есть различия в среднем значении ВГД-М, ВГД-П и, в особенности, ПЗО был применен критерий Ньюмена-Кейлса, чувствительность которого выше чувствительности критерия Стьюдента с поправкой Бонферрони. Для того, чтобы его применить все средние упорядочиваются по возрастанию и значение критерия для каждой пары вычисляется по формуле:

$$q = \frac{\bar{X}_a - \bar{X}_b}{\sqrt{\frac{s_{вну}^2}{2} \left(\frac{1}{n_a} + \frac{1}{n_b} \right)}}$$

В результате для ВГД-М при $\alpha = 0.01$ статистически значимые различия были найдены для всех пар, за исключением двух: глаз с тонкими и ультратонкими роговицами, а также с толстыми и ультратолстыми, что можно объяснить снижением чувствительности критерия за счет маленького числа глаз в выборках (13 ультратонких и 17 ультратолстых). Для ВГД-П при $\alpha = 0.01$ статистически значимые различия были выявлены для всех пар без исключения.

Для ПЗО же при уровне значимости $\alpha = 0,01$ ни для каких пар статистически значимых различий выявлено не было, однако для $\alpha = 0,05$ были выявлены статистически значимые различия для пары глаз с ультратонкими и толстыми роговицами.

Далее глаза с ультратолстыми, нормальными и тонкими роговицами были объединены в 1 группу, в результате чего мы получили три группы глаз, различающихся по среднему значению ПЗО.

Для этих групп были получены результаты:

1. Объединенная группа. Зависимость между ПЗО и ВГД-М статистически значима при уровне значимости 0,01.

2. Толстые (104 глаза) Зависимость между ПЗО и ВГД–М статистически значима при уровне значимости 0,05, но не значима при $\alpha = 0,01$
3. Ультратонкие (13 глаз) Зависимость между ПЗО и ВГД–М не является статистически значимой при $\alpha = 0,05$.

Следующим шагом было разделение глаз на группы по длине переднезадней оси. Все глаза были поделены на три группы:

1. Глаза, длина переднезадней оси которых в пределах $[22; 25]$ мм (141 глаз);
2. С ПЗО в промежутке $(25; 26.6]$ мм (185 глаз);
3. С ПЗО $\in (26.62; 29,69]$ мм (59 глаз).

Для данных групп были получены следующие оценки параметров распределения:

Оценки	Среднее (ВГД–М), мм.рт.ст.	Среднее (ВГД–П), мм.рт.ст.	Дисперсия (ВГД–М), мм.рт.ст. ²	Дисперсия (ВГД–П), мм.рт.ст. ²
1 группа	19,78	17,24	1,47	12,84
2 группа	19,47	17,77	1,59	15,02
3 группа	18,81	17,22	1,01	13,62

Результаты исследования взаимосвязи между тонометрическим ВГД и ПЗО в полученных группах:

- 1 группа

Коэффициент корреляции между ПЗО и ВГД–М равен $-0,1005$, что свидетельствует об отсутствии линейной зависимости при уровне значимости $\alpha = 0,05$.

Коэффициент корреляции между ПЗО и ВГД–П равен $-0,0693$, что свидетельствует об отсутствии линейной зависимости при уровне значимости $\alpha = 0,05$.

- 2 группа

Коэффициент корреляции между ПЗО и ВГД–М равен $-0,0794$, что свидетельствует об отсутствии линейной зависимости при уровне значимости $\alpha = 0,05$.

Коэффициент корреляции между ПЗО и ВГД–П равен $-0,0287$, что свидетельствует об отсутствии линейной зависимости при уровне значимости $\alpha = 0,05$.

- 3 группа

Коэффициент корреляции между ПЗО и ВГД–М равен $-0,06$, линейная зависимость отсутствует при уровне значимости $\alpha = 0,05$.

Коэффициент корреляции между ПЗО и ВГД–П равен $-0,1094$, линейная зависимость также отсутствует при уровне значимости $\alpha = 0,05$.

Кластеризация

С помощью метода k – средних все глаза были разделены на 4 кластера по двум параметрам: ПЗО и центральная толщина роговицы.

Результаты исследования взаимосвязи между тонометрическим ВГД и ПЗО в полученных кластерах:

- 1 (122 глаза) и 2 (89 глаз) кластеры. Зависимость между ПЗО и ВГД–М статистически значима при уровне значимости 0,01.
- Для 3 (95 глаз) и 4 (79 глаз) кластеров зависимость между ПЗО и ВГД–М была выявлена при уровне значимости 0,05.
- Между ВГД–П и ПЗО при уровне значимости 0,05 зависимости выявлено не было ни в одном из кластеров.

Далее все глаза были объединены и рассмотрены вместе. Между ВГД–М и ПЗО была выявлена статистически значимая обратная зависимость ($p < 0,01$), для ВГД–П и ПЗО зависимости при уровне значимости 0,05 выявлено не было.

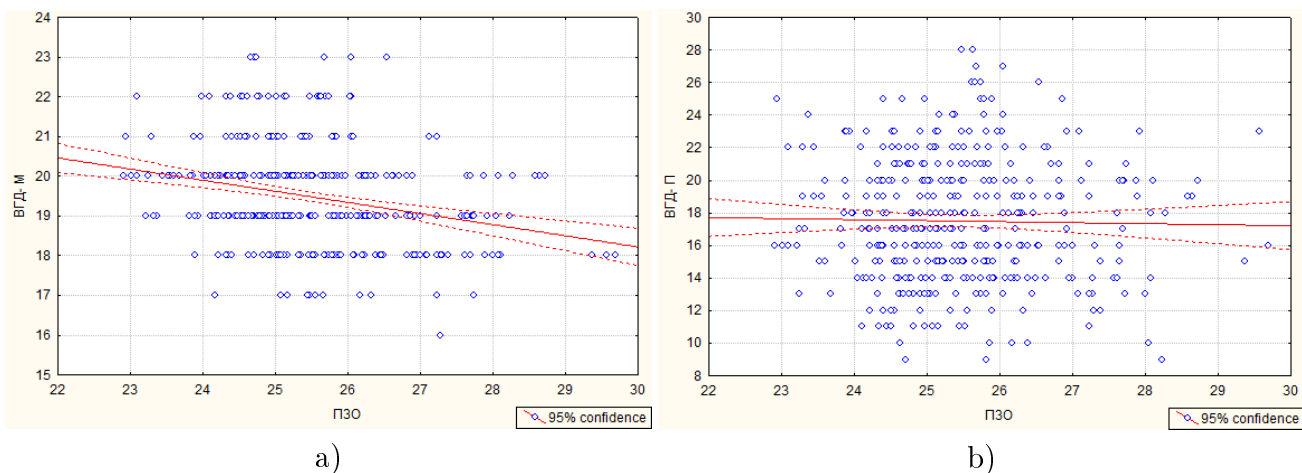


Рис. 1.3: Взаимосвязь переднезадней оси глаза и: а) ВГД-М, б) ВГД-П

Исследование связи между кривизной роговицы и ВГД

Еще одним параметром, влияние которого на тонометрическое ВГД необходимо рассмотреть, является радиус кривизны роговицы (далее РК). Коэффициент корреляции между РК и ПЗО равен $r = 0,349$, зависимость между ними прямая и статистически значимая, $P < 0.001$.

Для исследования зависимости показателей ВГД от радиуса кривизны роговицы все глаза были объединены и рассмотрены вместе. Коэффициент корреляции для РК и ВГД-М $r = -0,306$, таким образом обратная зависимость между ними статистически значима ($P < 0,001$).

Коэффициент корреляции для РК и ВГД-П равен $r = -0,07$, что свидетельствует об отсутствии статистически значимой зависимости ($P > 0.1$).

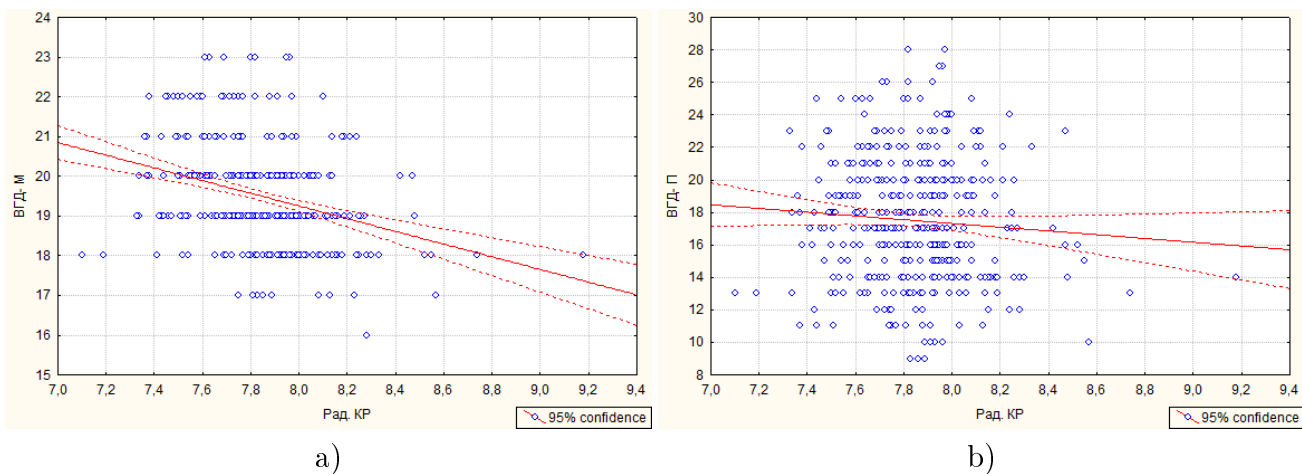


Рис. 1.4: Взаимосвязь радиуса кривизны роговицы и: а) ВГД-М, б) ВГД-П

Также глаза были распределены по группам в зависимости от толщины роговицы, и в этих группах была исследована взаимосвязь РК и показателей ВГД:

1. Нормальные роговицы.

Коэффициент корреляции между РК и ВГД–М $r = -0,4696$, зависимость между ними статистически значима ($P < 0.001$).

Коэффициент корреляции между РК и ВГД–П $r = -0,08$, зависимость между ними не является статистически значимой, $P > 0.1$.

2. Объединенная группа, ультратолстые и толстые роговицы. Коэффициент корреляции между РК и ВГД–М $r = -0,26$, зависимость между ними статистически значима, $P < 0.01$.

Коэффициент корреляции между РК и ВГД–П $r = -0,16$, зависимость между ними не является статистически значимой, $P > 0.05$.

3. Объединенная группа, ультратонкие и тонкие роговицы.

Коэффициент корреляции между РК и ВГД–М $r = -0,244$, зависимость между ними статистически значима, $P < 0.05$.

Коэффициент корреляции между РК и ВГД–П $r = 0,006$, зависимость между ними не является статистически значимой, $P > 0.9$.

При исследовании влияния РК роговицы на тонометрическое ВГД с помощью метода k – средних все глаза были также разделены на кластеры по двум параметрам: радиус кривизны и центральная толщина роговицы.

Результаты исследования взаимосвязи между тонометрическим ВГД и РК в трех полученных кластерах:

- Зависимость между ВГД–М и РК статистически значима во всех кластерах ($P < 0,05$)
- Между РК и ВГД–П при уровне значимости 0,05 зависимости выявлено не было ни в одном из кластеров.

Далее все глаза были объединены и рассмотрены вместе. Между ВГД–М и ПЗО была выявлена статистически значимая обратная зависимость ($p < 0,01$), для ВГД–П и ПЗО зависимости при уровне значимости 0,05 выявлено не было.

Регрессионный анализ

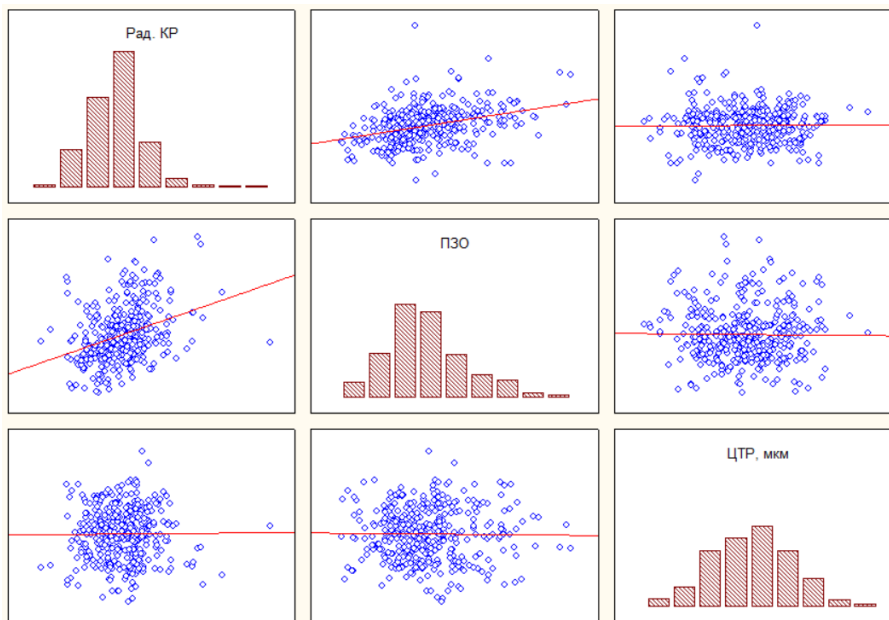


Рис. 1.5: Гистограммы частот и графики парных зависимостей для РК, ПЗО и ЦТР

Построим модель множественной регрессии, отражающую зависимость ВГД–М от группы факторов: РК, ЦТР и ПЗО. С помощью метода наименьших квадратов была получена следующая модель:

$$\text{ВГД} - \text{М} = 26,77750 - 1,24074 \cdot \text{РК} - 0,19008 \cdot \text{ПЗО} + 0,01338 \cdot \text{ЦТР} + \varepsilon$$

Полученная модель статистически значима ($P < 0,05$), коэффициент детерминации равен 0.53, значение F-статистики 50.25. К тому же все независимые переменные вносят значимый вклад в модель.

Так как данные выводы справедливы только при нормальном распределении остатков, необходимо рассмотреть нормальный вероятностный график остатков. Все точки на графике 1.5 расположены очень близко к прямой линии, что говорит о нормальности их распределения и отсутствии выбросов.

При построении модели множественной регрессии для ВГД–П с такими же независимыми переменными: РК, ЦТР и ПЗО, была получена модель, в которую не вносят значимого влияния РК и ПЗО.

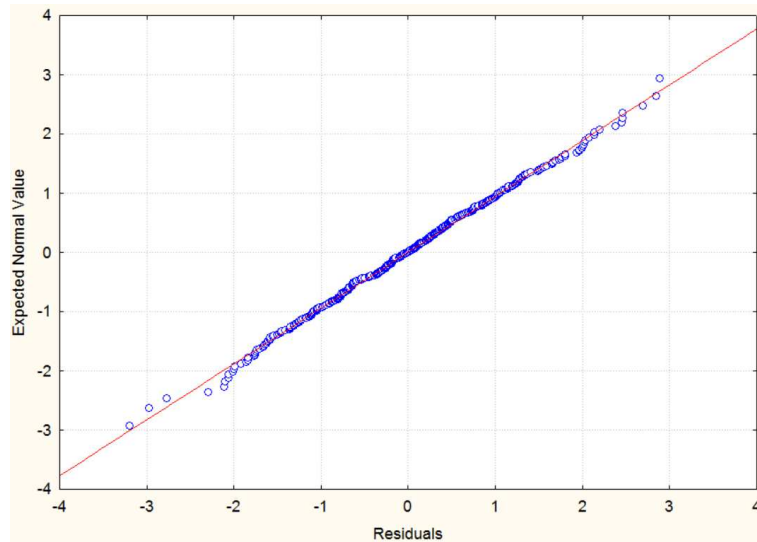


Рис. 1.6: Нормальный график остатков

Таким образом в результате статистических исследований были получены следующие результаты: на тонометрическое ВГД, измеренное пневмотонометром, сильное влияние оказывает центральная толщина роговицы. Результаты измерений, полученные тонометром Маклакова, не в такой степени зависят от толщины роговицы, но они подвержены влиянию радиуса кривизны роговицы и длины переднезадней оси глаза.

1.2. Математическое моделирование зависимости ВГД, полученного методом Маклакова, от параметров глаза

Метод измерения ВГД, предложенный Маклаковым, заключается в том, что на роговицу глаза кладут груз с плоским основанием и регистрируют диаметр площади контакта груза с роговицей. Далее по таблицам, полученным экспериментальным путем и опирающимся на то, что вес груза уравновешивается давлением в глазу, находят тонометрическое значение внутриглазного давления.

Однако, согласно проведенным расчетам на основе реальных данных, получаемые таким образом значения ВГД коррелируют с различными характеристиками глаза. С помощью построения аналитической зависимости истинного ВГД от величины отпечатка и параметров склеры и роговицы, необходимо выяснить, существует ли реальная взаимосвязь истинного ВГД с параметрами глаза.

В дальнейшем будем обозначать истинное внутриглазное давление p_0 , а радиус величины отпечатка грузика на роговице как r .

Для реализации расчетов зависимости внутриглазного давления от параметров глаза и величины отпечатка груза и сравнения полученных результатов с реальными данными, необходимо получить аналитическую зависимость p_0 от r : $p_0 = f(r)$.

В качестве модели и метода для реализации поиска истинного ВГД была выбрана математическая модель метода Маклакова измерения уровня ВГД, предложенная в работе [11]. В ней человеческий глаз представлен как два сопряженных сферических сегмента – склера и роговица, обладающих различными упругими и геометрическими свойствами и заполненными несжимаемой жидкостью. Полагается, что роговица является безмоментной оболочкой. Введем следующие обозначения:

R_r – радиус роговицы;

R_s – радиус склеры;

E_r , E_s – модуль Юнга роговицы и склеры соответственно. В данной работе

будем опираться на результаты, представленные в [13], согласно которым роговица приблизительно в пять раз податливее склеры;

ν_r, ν_s – коэффициент Пуассона для роговицы и склеры соответственно;

h_r, h_s – толщина роговицы и склеры;

ϕ_r, ϕ_s – угол раствора роговицы и склеры;

s_b – длина дуги роговицы от точки А до В (рис. 1.6).

При измерении ВГД методом Маклакова на глаз кладут груз с плоским основанием. При этом происходит деформация роговицы и склеры, однако полагается что угол раствора склеры остается неизменным, при этом радиус склеры увеличивается.

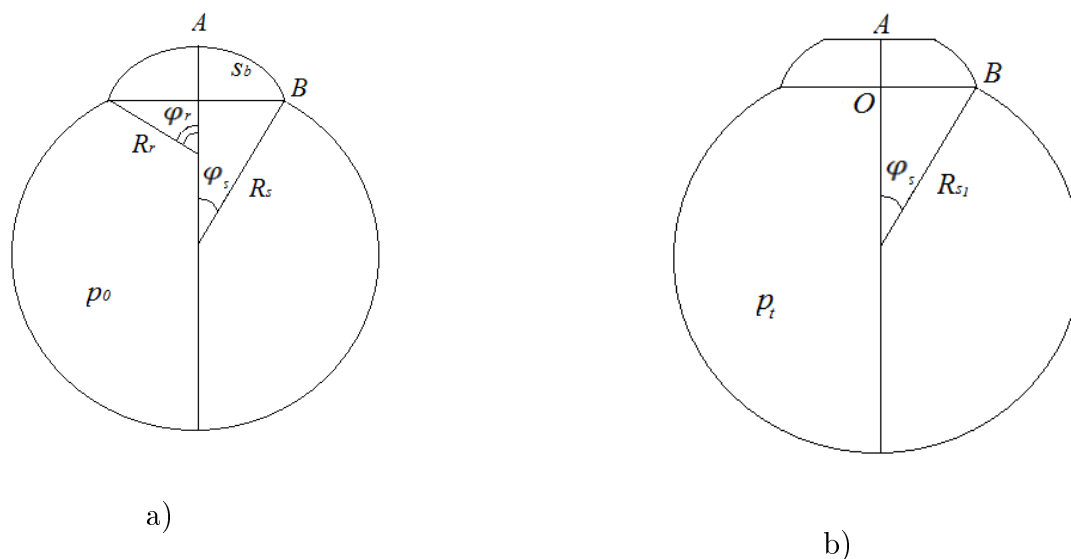


Рис. 1.7: Схематическое представление глаза в виде двух сферических оболочек до и после нагружения его тонометром Маклакова

При этом тонометрическое давление, то есть давление зафиксированное тонометром, будет равно давлению, оказываемому грузом на глаз:

$$p_t = \frac{P}{S},$$

где P – вес груза, S – площадь отпечатка грузика на роговице. Уравнения равновесия оболочки принимают вид [12]:

$$(r_0 T_1)' - T_2 \cos \phi = 0, \quad r' = \lambda_1 \cos \phi, \quad -T_2 \sin \phi - r_0 \phi' T_1 + \lambda_1 r \Delta p = 0,$$

$$\phi_0 = s_0 / R_r, \quad r_0 = R_r \sin \phi_0,$$

$$\varepsilon_2 = r / r_0 - 1, \quad T_2 = \nu_r T_1 + E_r h_r \varepsilon_2 + T_0 (1 - \nu_r), \quad \lambda_1 = 1 + \varepsilon_1,$$

$$\varepsilon_1 = \frac{(T_1 - T_0)(1 - \nu_r^2)}{E_r h_r} - \nu_r \varepsilon_2.$$

Давление на части оболочки под грузом равно нулю, поскольку давление грузика на поверхность роговицы уравнивается тонометрическим давлением, на остальной поверхности роговицы давление равно тонометрическому. Дифференцирование производится по длине дуги роговицы в ненагруженном состоянии – s_0 . T_1 и T_2 – тангенциальные усилия в нагруженном состоянии, T_0 – в ненагруженном. r – расстояние от оси симметрии до оболочки, ϕ – угол между нормалью к оболочке и осью симметрии.

$$T_0 = \frac{p_0 R_r}{2}.$$

Ход решения [11]:

1. Выбирается некоторая величина $p_0 < p$, вычисляются величины:

$$r_b = R_s \sin \phi_s \left(1 + \frac{(1 - \nu_s) R_s (p_t - p_0)}{2 E_s h_s} \right)$$

$$\Delta V = \Lambda (p_t - p_0), \quad \Lambda = \frac{3(1 - \nu_s) R_s}{2 E_s h_s} V_s,$$

где $V_s = \frac{\pi R^3}{3} (2 + 3 \cos \phi_s - \cos^3 \phi_s)$, ΔV – растяжение склеры.

2. Решается задача Коши для системы (1) под грузом с начальными условиями:

$$T_1 = T_{10}, \quad \phi = 0, \quad r = r_1 s_{00}$$

,

здесь величина T_{10} - произвольна, $s_{00} = 0.01s_b$, $r_1 = 1 + ((1 - \nu_r)(T_{10} - T_0))/(E_r h_r)$.

3. Далее величина T_{10} меняется до тех пор, пока не будет выполнено условие:

$$r_b = r(s_b),$$

где $r(s_0)$ получена путем решения системы (1).

4. Вычисляем изменение объема под роговицей по формуле:

$$\Delta V = \pi \int_0^{s_b} (r_0^2 \sin \phi_0 - r^2 \lambda_1 \sin \phi) ds_0.$$

5. Уменьшая p_0 повторяем все описанные выше действия до тех пор, пока растяжение склеры не станет равно изменению объема жидкости под роговицей.

Таким образом находится истинное внутриглазное давление p_0 до нагружения глаза тонометром.

Алгоритм вычисления истинного ВГД был реализован в системе компьютерной алгебры Wolfram Mathematica. Исходный код представлен в приложении.

Результаты вычисления внутриглазного давления по реализованному алгоритму зависят в том числе от геометрических параметров глаза, таких как радиус и толщина роговицы и склеры, и упругих свойств оболочки – модуль Юнга и коэффициент Пуассона. Для проведения дальнейших вычислений нам необходимо оценить, в каких пределах могут варьироваться данные величины.

Оценка параметров склеры и роговицы

- Мы моделируем глаз как тонкостенную упругую оболочку, что возможно только при выполнении условия для оболочки: $h/R \ll 1$. Это условие должно выполняться для каждой из двух составляющих оболочки. Согласно исследованиям диаметр глазного яблока человека примерно равен

24 мм и не сильно отличается у разных людей. Учитывая этот факт при исследовании будем принимать радиус склеры, равным 12 ± 2 мм, а радиус роговицы - 8 ± 2 мм.

- Толщина роговицы была выбрана с учетом имеющихся данных, полученных из клиники микрохирургии глаза им. академика Федорова, и равна 0.5 ± 0.2 мм, а толщина склеры - 0.7 ± 0.1 мм (исходя из предположения о том, что склера толще роговицы, но при этом ее толщина не превышает 1 мм).
- Коэффициент Пуассона для склеры и роговицы, о котором имеется малое количество данных, был выбран равным 0.48.
- В исследованных статьях приводятся различные значения модуля Юнга для склеры и роговицы. Расчеты проводились при различных значениях модуля Юнга склеры: он варьировался в пределах от 4 до 10 МПа. Модуль Юнга роговицы был принят равным 2 МПа.

Далее была проведена серия расчетов, позволяющих оценить зависимость истинного внутриглазного давления от геометрических параметров склеры и роговицы.

Сперва были проведены исследования, позволяющие оценить взаимосвязь истинного уровня ВГД и радиуса роговицы. Расчеты проводились при следующих значениях параметров склеры и роговицы: $E_r = 2$ МПа, $\nu_r = \nu_s = 0.48$, $h_s = 0.7$ мм, $h_r = 0.5$ мм, $R_s = 12$ мм. При различных значениях модуля Юнга роговицы и величины отпечатка от грузика варьировались значения радиуса роговицы и вычислялся уровень тонометрического и истинного ВГД.

Все результаты были распределены по группам с одинаковым значением тонометрического давления и модуля Юнга склеры. Корреляционный анализ, проведенный в данных группах при различных фиксированных значениях модуля Юнга склеры и радиуса отпечатка, не выявил взаимосвязи между истинным уровнем ВГД и радиусом роговицы ($P > 0.05$).

Далее для каждого результата была вычислена разница между тонометрическим и истинным уровнем ВГД – отклонение тонометрического ВГД от

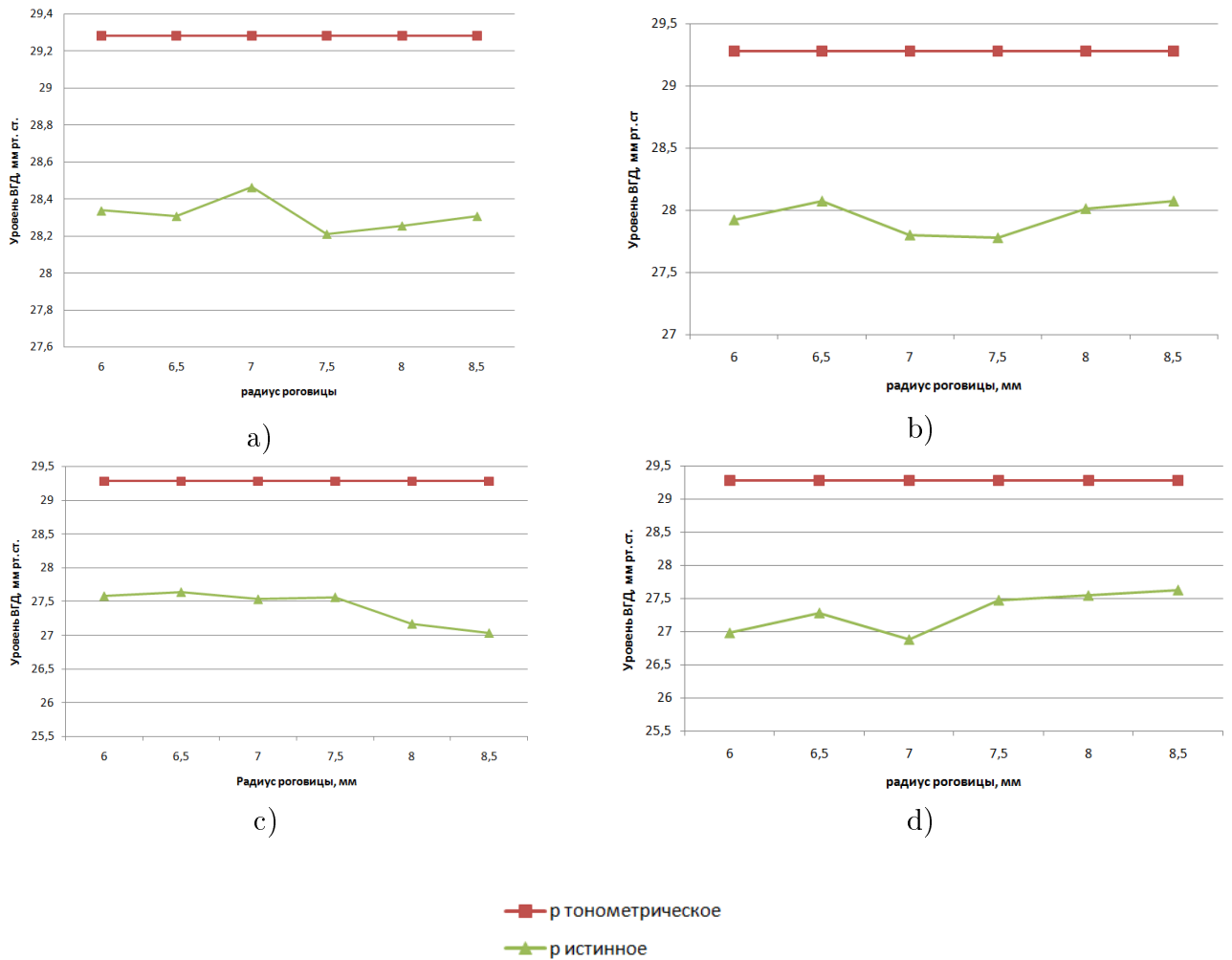


Рис. 1.8: Зависимость уровня ВГД, истинного и тонометрического, от радиуса роговицы при различных значениях модуля Юнга склеры: а) $E_s = 4$ МПа, б) $E_s = 6$ МПа, в) $E_s = 8$ МПа, д) $E_s = 10$ МПа.

истинного. Корреляционный анализ при различных фиксированных значениях модуля Юнга склеры и радиуса отпечатка также не выявил взаимосвязи между отклонением тонометрического ВГД от истинного и радиусом роговицы ($P > 0.05$).

Зато было выявлено статистически значимое увеличение отклонения тонометрического ВГД от истинного при увеличении размера отпечатка, оставляемого грузиком на роговице ($P < 0.01$), что свидетельствует о том, что чем больше уровень ВГД, тем сильнее отклоняется тонометрическое значение от истинного. Также было выявлено, что у более жестких роговиц тонометрический уровень ВГД сильнее отклоняется от истинного ($P < 0.05$).

Далее были проведены исследования, позволяющие оценить взаимосвязь истинного уровня ВГД и длины переднезадней оси глаза. Расчеты проводились при следующих значениях параметров склеры и роговицы: $E_r = 2$ МПа, $\nu_r = \nu_s = 0.48$, $h_s = 0.7$ мм, $h_r = 0.5$ мм, $R_r = 7$ мм. При различных значениях модуля Юнга роговицы и величины отпечатка от грузика варьировались значения радиуса склеры и вычислялся уровень тонометрического и истинного ВГД.

Поскольку расчеты по модели производились при варьировании радиуса склеры необходимо было преобразовать его в длину переднезадней оси глаза. Радиус склеры и длина ПЗО связаны следующей формулой:

$$\text{ПЗО} = R_s + R_r + \sqrt{R_s^2 - r^2} - \sqrt{R_r^2 - r^2}$$

После преобразования радиуса склеры в ПЗО все результаты были распределены по группам с одинаковым значением тонометрического давления и модуля Юнга склеры. Корреляционный анализ, проведенный в данных группах при различных фиксированных значениях модуля Юнга склеры и радиуса отпечатка выявил прямую взаимосвязь между истинным уровнем ВГД и длиной ПЗО ($P < 0.05$). Таким образом при одном и том же тонометрическом ВГД у глаза с большей длиной ПЗО истинный уровень ВГД будет также больше.

2. Исследование взаимосвязи аберраций высших порядков и сферического компонента рефракции

Аберрации

Острота зрения человека в первую очередь зависит от трех факторов: разрешающей способности сетчатки, дифракции света в области зрачка и от погрешностей оптической системы глаза – так называемых аберраций.

Аберрации возникают вследствие искажения световых лучей при прохождении через функциональные структуры глаза (слезную пленку, роговицу, хрусталик и т.п.). К возникновению или усилению аберраций могут приводить различные изменения оптических структур глаза и различные заболевания, такие как катаракта, недостаточность слезной пленки, вызванная синдромом сухого глаза, послеоперационные рубцы на роговице и другие.

Аберрации делятся на хроматические и геометрические (монокроматические). Среди последних различают аберрации низших (близорукость, дальнозоркость и астигматизм) и высших порядков. Аберрации высших порядков (RV OPD HO) составляют 15% от общего числа аберраций, они ухудшают зрение и проявляются как нечеткость изображения, блики вокруг источников света, двоение. К ним относят астигматизм косых пучков, кривизну поля, дистрофию, нерегулярные аберрации. Наибольший интерес представляют:

- Сферическая аберрация – погрешность изображения, возникающая вследствие того, что преломление светового луча в центре сферической поверхности отличается от преломления на ее периферии. Влияние сферической аберрации на качество формируемого изображения зависит от величины зрачка. Сферическая аберрация минимальна при малой величине зрачка и увеличивается при расширении зрачка.
- Кома – это аберрация косых пучков света, падающих под углом к оптической оси глаза. Причиной может являться отсутствие соосности между оптическими центрами роговицы, хрусталика и фовеолы.

- Дисторсия – изменение масштаба изображения с удалением от центра к краю, что приводит к искажению прямоугольного изображения.

Для оценки оптического качества изображения используется характеристика, представляющая собой среднеквадратичное значение ошибок отклонения реального волнового фронта от идеального. Аберрации волнового фронта описываются полиномами Цернике:

$$W(\rho, \phi) = \sum_n Z_{nm} R_n^m(\rho) \cos(m\phi)$$

где $n > m$, $n + m$ – четное число, $R_n^m(\rho)$ – радиальные полиномы Цернике, Z_{nm} – коэффициенты разложения полиномов, при каждом элементе характеризующие величину аберрации, описываемой полиномом $R_n^m(\rho)$, и количественное значение ее вклада в ухудшение качества изображения.

2.1. Статистический анализ

Из МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова были получены данные по 358 глазам, для каждого из которых были измерены следующие показатели:

- S - сферический компонент рефракции глаза,
- PVD OPD - уровень тотальных, то есть всех аберраций,
- PVD OPD НО - уровень аберраций высших порядков,
- коэффициенты разложения полиномов Цернике третьего и четвертого порядков, характеризующие величину аберрации.

Общий уровень аберраций и уровень аберраций высших порядков измеряются в мкм.

По сферическому показателю все глаза были разделены на семь групп:

1. Глаза с миопией слабой степени – 77 штук.
2. Глаза с миопией средней степени – 123 глаза.

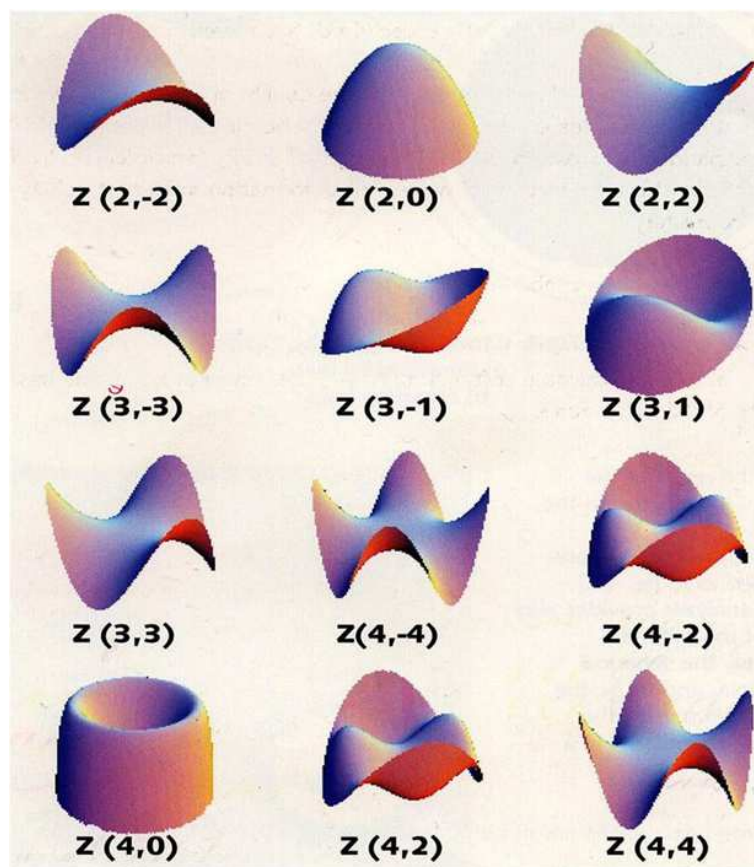


Рис. 2.1: Примеры aberrаций низших и высших порядков: $Z(2, -2)$, $Z(2, 2)$ – астигматизм, $Z(2, 0)$ – дефокус, $Z(3, -3)$, $Z(3, 3)$ – трилистник, $Z(3, -1)$ – вертикальная кома, $Z(3, 1)$ – горизонтальная кома, $Z(4, -4)$, $Z(4, 4)$ – четырехлистник, $Z(4, -2)$, $Z(4, 2)$ – вторичный астигматизм, $Z(4, 0)$ – сферическая aberrация.

3. Глаза с миопией высшей степени – 58 глаз.
4. Глаза с эметропией, то есть здоровые глаза – 22 глаза.
5. Глаза с гиперметропией слабой степени – 19 глаз.
6. Глаза с гиперметропией средней степени – 28 глаз.
7. Глаза с гиперметропией высшей степени – 31 глаз.

Необходимо сравнить данные группы по показателю PV OPD НО. Перед началом сравнения необходимо проверить, подчиняется ли величина aberrаций высших порядков нормальному распределению.

Распределение на рис.2.2 не похоже на нормальное, однако для того, чтобы удостовериться в этом, применим критерий согласия Пирсона. Стати-

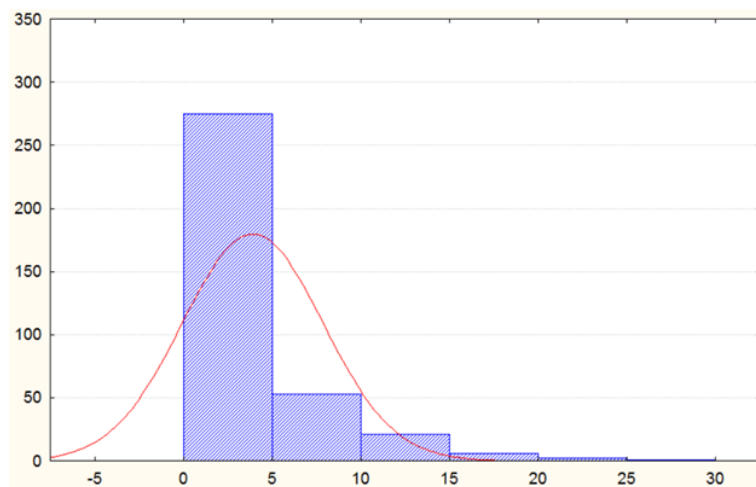


Рис. 2.2: Гистограмма распределения данных PV OPD НО с шагом равным 5

стика критерия имеет вид:

$$\chi^2 = \sum_{i=1}^5 (f_i - f'_i)^2 / f'_i = 199,25,$$

где f_i – наблюдаемая частота признака в i -ом интервале, f'_i – ожидаемая частота. Критическое значение критерия χ^2 при числе степеней свободы $\nu = N - 3 = 2$ (здесь N - число классов) и уровне значимости $\alpha = 0,01$ равно 9,21. Так как $\chi^2_{\text{набл}} > \chi^2_{\text{кр}}$, гипотеза о нормальности распределения была отвергнута на уровне $\alpha = 0,01$.

Так как величина аберраций высших порядков не подчиняется нормальному распределению, в дальнейшем будут использованы непараметрические критерии, для которых не требуется выполнения условия нормальности распределения. Был вычислен коэффициент ранговой корреляции Спирмена между сферическим компонентом и уровнем аберраций высших порядков с целью проверки гипотезы о их независимости в следующих группах [15]:

1. Глаза с миопией слабой, средней и высшей степени. $r_s = -0,21$, зависимость статистически значима при $\alpha = 0,01$.
2. Глаза с миопией слабой, средней, высшей степени и эметропией. $r_s = -0,26$, зависимость статистически значима при $\alpha = 0,01$.
3. Глаза с гиперметропией слабой, средней и высшей степени. $r_s = -0,37$,

зависимость статистически значима ($P < 0.01$).

4. Глаза с гиперметропией слабой, средней, высшей степени и эметропией. $r_s = -0,09$, зависимость не является статистически значимой при $\alpha = 0,05$.
5. В объединенной группе из всех глаз ранговый коэффициент корреляции Спирмена равен $r_s = -0,26$, зависимость между сферическим компонентом рефракции и PVD OPD HO статистически значима ($P < 0.01$).

Таким образом, во всех рассматриваемых группах, за исключением четвертой, была выявлена статистически значимая, слабая обратная зависимость между S и PV OPD HO.

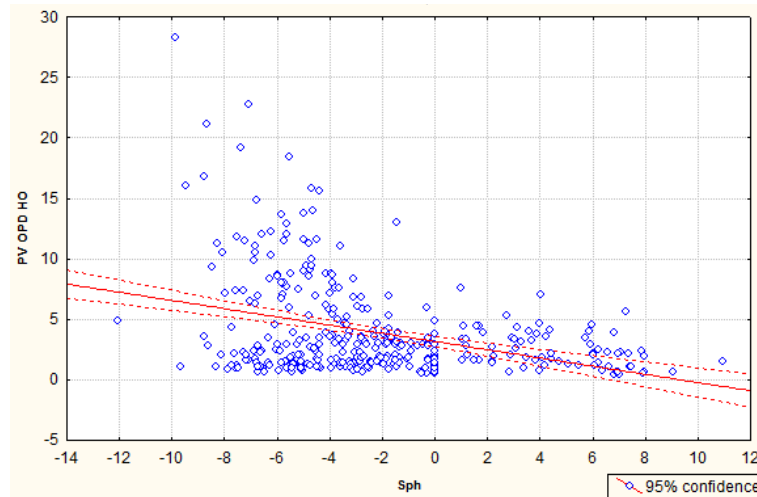


Рис. 2.3: Зависимость aberrаций высших порядков от сферического компонента рефракции и регрессионная прямая

Далее необходимо определить, существуют ли различия между представленными выше семью группами глаз. Для этого был использован аналог дисперсионного анализа – непараметрический критерий Крускала-Уоллиса. Сначала все значения, независимо от того, какой выборке они принадлежат, упорядочиваются по возрастанию. Каждому значению присваивается ранг – его порядковый номер в упорядоченном ряду. Статистика критерия имеет вид:

$$H = \frac{12}{N(N+1)} \sum_i n_i (\bar{R}_i - \bar{R})^2,$$

где $\text{bar}R_i = R_i/n_i$ – средний ранг, R_i – сумма рангов i -ой группы, n_i – численность i -ой группы, $\bar{R} = (N + 1)/2$ – средний ранг объединенной группы, N – общее число наблюдений. Статистика имеет распределение χ^2 с числом степеней свободы $k = \nu - 1$, где ν – число групп.

Значение критерия Крускала-Уоллиса, вычисленное по имеющимся данным, равно $H = 31,14$. Критическое значение $\chi^2_{\text{крит}}$ при уровне значимости $\alpha = 0,01$ и числе степеней свободы $k = 6$ равно 16,81. Получили $H > \chi^2_{\text{крит}}$, следовательно нулевая гипотеза об отсутствии различия между группами отвергается на 1% уровне значимости.

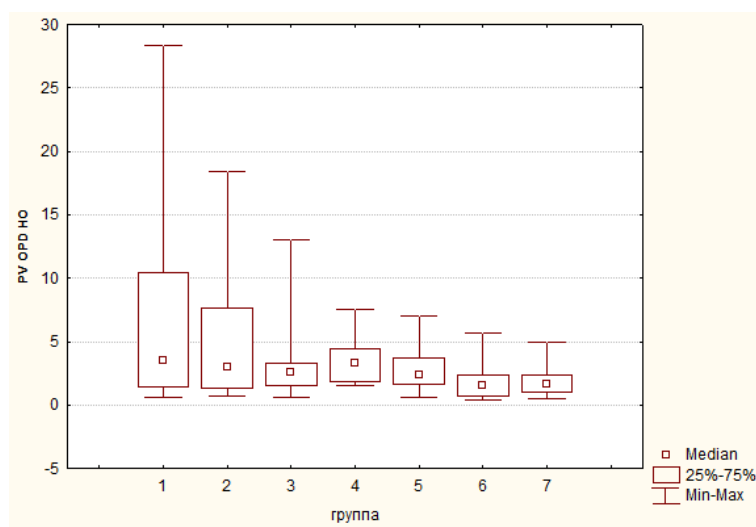


Рис. 2.4: Диаграмма размаха PV OPD HO для групп: 1. миопия высшей степени, 2. миопия средней степени, 3. миопия слабой степени, 4. эмметропия, 5. гиперметропия слабой степени, 6. гиперметропия средней степени, 7. гиперметропия высшей степени

Для того, чтобы узнать, между какими именно группами имеются различия, был использован метод множественного сравнения – непараметрический критерий Данна. Значение критерия вычисляется по следующей формуле:

$$Q = \frac{(\bar{R}_A - \bar{R}_B)}{\sqrt{\frac{N(N+1)}{12} \left(\frac{1}{n_A} + \frac{1}{n_B} \right)}}$$

где \bar{R}_A , \bar{R}_B – средние ранги двух сравниваемых выборок, n_A , n_B – объемы этих выборок, N – общий объем сравниваемых выборок. Результаты подсчетов для каждой пары групп представлены в следующей таблице:

Названия групп	Q	Названия групп	Q	Названия групп	Q
Миопия слабой степени и миопия средней степени	1,96	Гиперметропия средней степени и гиперметропия высшей степени	2,01	Миопия высшей степени и гиперметропия средней степени	1,77
Миопия слабой степени и миопия высшей степени	2,58	Миопия средней степени и эмметропия	3,39	Миопия высшей степени и гиперметропия высшей степени	4,18
Миопия слабой степени и эмметропия	2,07	Миопия средней степени и гиперметропия слабой степени	0,05	Эмметропия и гиперметропия слабой степени	2,55
Миопия слабой степени и гиперметропия слабой степени	1,16	Миопия средней степени и гиперметропия средней степени	1,16	Эмметропия и гиперметропия средней степени	1,9
Миопия слабой степени и гиперметропия средней степени	0,19	Миопия средней степени и гиперметропия высшей степени	3,81	Эмметропия и гиперметропия высшей степени	0,07
Миопия слабой степени и гиперметропия высшей степени	2,26	Миопия высшей степени и эмметропия	3,79	Гиперметропия слабой степени и гиперметропия средней степени	0,86
Миопия средней степени и миопия высшей степени	1,03	Миопия высшей степени и гиперметропия слабой степени	0,57	Гиперметропия слабой степени и гиперметропия высшей степени	2,67

Критическое значение при уровне значимости $\alpha = 0,05$ $Q_{кр} = 3,038$. Нулевая гипотеза об отсутствии различий принимается во всех парах групп за исключением четырех:

1. Миопия средней степени и гиперметропия высшей степени
2. Миопия высшей степени и эметропия
3. Миопия высшей степени и гиперметропия высшей степени
4. Миопия средней степени и эметропия

Представляет интерес то, что в следующих группах при попарном сравнении не было выявлено статистически значимых различий:

1. Группы глаз с миопией слабой, средней и высшей степени.
2. Группы глаз с эметропией, гиперметропией слабой, средней и высшей степени.

Регрессионный анализ

С целью выявления нелинейной зависимости между сферическим компонентом рефракции и уровнем аберраций высших порядков был проведен регрессионный анализ для следующих блоков групп:

1. Глаза с миопией слабой, средней и высшей степени,
2. Глаза с гиперметропией слабой, средней и высшей степени.

Для первого блока была использована нелинейная полиномиальная регрессия, а именно парабола второй степени, описываемая уравнением:

$$y = ax^2 + bx + c + \varepsilon,$$

где a, b, c – оценки параметров регрессионной модели, ε – ошибка наблюдений. Построение регрессионной модели было реализовано с помощью метода наименьших квадратов.

В результате была получена следующая регрессионная модель:

$$PV\ OPD\ HO = 0,037S^2 - 0,379S + 1,995.$$

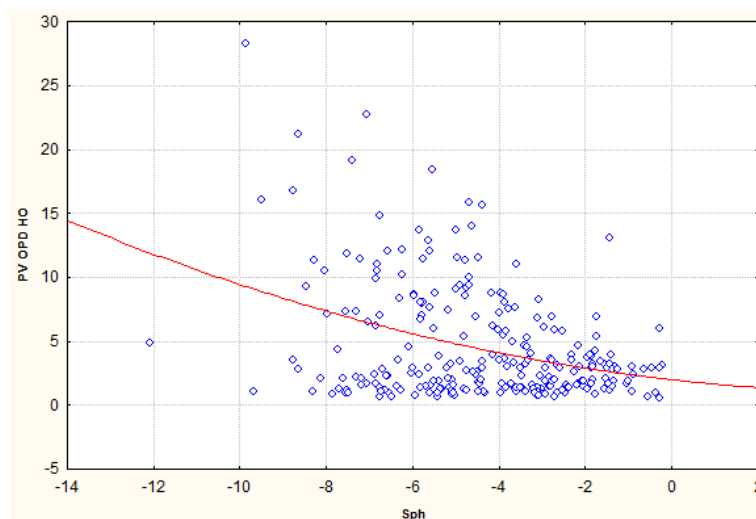


Рис. 2.5: Регрессионная модель для групп глаз с миопией

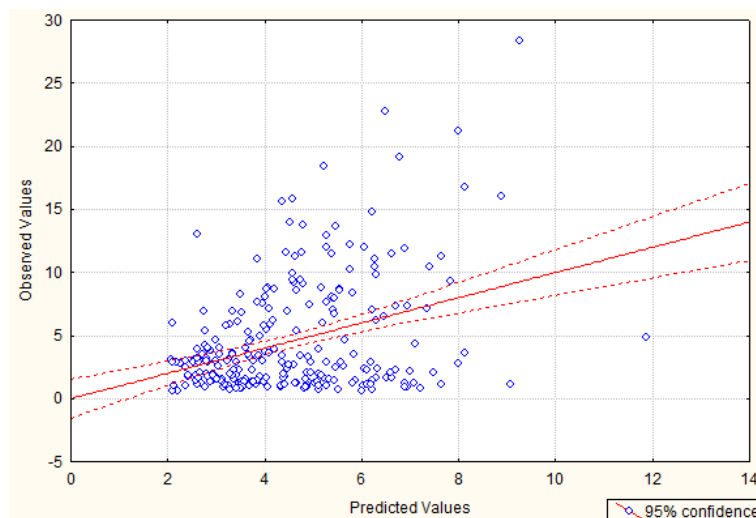


Рис. 2.6: Зависимость реальных значений аберраций высшего порядка от предсказанных по модели

При этом коэффициент множественной корреляции равен 0,36, коэффициент детерминации равен 0,13, а скорректированный коэффициент множественной корреляции 0,12. Значение F-статистики 18,83.

График зависимости аберраций высших порядков от значений, полученных с помощью модели, свидетельствует о том, что регрессионная модель хорошо аппроксимирует величину PV OPD HO при малых ее значениях, однако при увеличении значения аберраций высших порядков величина отклонений сильно возрастает.

Для второго блока была использована следующая модель: $y = \log x + bx + c$.

В результате была получена следующая регрессионная модель:

$$PV\ OPD\ HO = -0,19 \log S - 0,2S + 3,65.$$

При этом коэффициент множественной корреляции равен 0,35, коэффициент детерминации равен 0,12, а скорректированный коэффициент множественной корреляции 0,098.

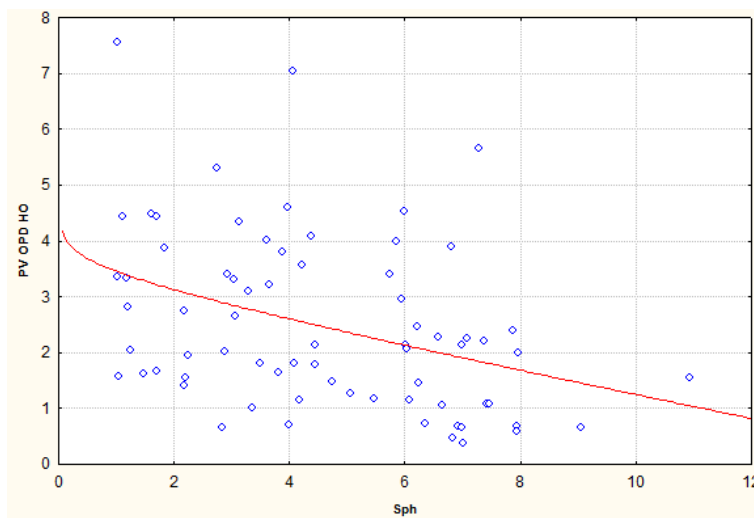


Рис. 2.7: Регрессионная модель для групп глаз с гиперметропией

Заметим, что ни одна из построенных моделей не дает хорошей аппроксимации зависимости уровня aberrаций высших порядков от сферического компонента рефракции.

Таким образом, уровень aberrаций высших порядков слабо связан со сферическим компонентом рефракции. Только при средней и высшей степени миопии было выявлено небольшое увеличение уровня PV OPD HO.

Заключение

В данной работе был проведен статистический анализ взаимосвязи параметров глаза и тонометрического ВГД. Также был реализован алгоритм поиска истинного ВГД с помощью моделирования метода Маклакова измерения уровня ВГД, проведена широкая серия расчетов по данному алгоритму и проанализированы результаты вычислений. Кроме того была исследована взаимосвязь аберраций высших порядков и сферического компонента рефракции. По результатам работы можно сформулировать следующие выводы:

- На тонометрическое ВГД, измеренное пневмотонометром, сильное влияние оказывает центральная толщина роговицы. Уровень ВГД, полученный тонометром Маклакова, не в такой степени зависит от толщины роговицы, но он более подвержен влиянию радиуса кривизны роговицы и длины переднезадней оси глаза, которые не оказывают влияние на результаты тонометрии, полученные пневмотонометром.

- Величина истинного ВГД не зависит от радиуса роговицы, но взаимосвязь истинного ВГД и длины переднезадней оси глаза статистически значима.

Таким образом при проведении офтальмологических обследований необходимо учитывать тот факт, что на величину тонометрического ВГД, измеренного тонометром Маклакова, может оказывать влияние радиус кривизны роговицы, который не связан с уровнем истинного давления.

- Аберрации высших порядков присущи глазам и с эмметропией, и с аметропиями, но несколько возрастают при средней и высшей степени миопии.

Литература

1. Е.Н. Иомдина, С.М. Бауэр, К.Е. Котляр. Биомеханика глаза: теоретические аспекты и клинические приложения./ под редакцией В.В. Нероева. М.: Реал Тайм, 2015. 208 С.
2. Л.И.Балашевич, А.Б.Качанов, Я.Н.Новак, С.М.Бауэр, Б.А.Зимин. О влиянии толщины роговицы на показатели внутриглазного давления. Биомеханика глаза, 2005. 119 С.
3. Kohlhaas M., Boehm A.G., Spoerl E., et al. Effect of central corneal thickness, corneal curvature, and axial length on applanation tonometry. Archives of ophthalmology, 2006. – Vol. 124(4). P. 471–476.
4. Huang Y., Tham C.C., Zhang M. Central corneal thickness and applanation tonometry. Journal of cataract and refractive surgery. 2008. – Vol. 34(3). P.347.
5. Еремина М.В., Еричев В.П., Якубова Л.В. Влияние центральной толщины роговицы на уровень внутриглазного давления в норме и при глаукоме. Глаукома. 2006. – № 4. С. 78–83.
6. Алексеев В.Н., Литвин И.Б. Влияние толщины роговицы на уровень внутриглазного давления и прогноз при первичной открытоугольной глаукоме. Клиническая офтальмология. 2008. – № 4. С. 130–133.
7. Г.А.Любимов. О тонометрических методах измерения внутриглазного давления. Биомеханика глаза, 2005. С. 127–135.
8. Л.И.Балашевич, А.Б.Качанов, С.М.Бауэр, Б.А.Зимин. Аберрометрия при эмметропии и аномалиях рефракции. Биомеханика глаза, 2005. С. 202–203.
9. С.Э. Аветисов, В.М. Шелудченко. Нужно ли нам суперзрение? Аберрации глаза. Клиническая физиология глаза, 2006. С. 488–501.
10. Ю.Н. Тюрин, А.А. Макаров. Анализ данных на компьютере. Изд. 3-е, перераб. и доп./Под ред. В. Э. Фигурнова – М.: ИНФРА-М, 2002. 528 с.

11. S. M. Bauer, G. A. Lyubimov, P. E. Tovstik. Mathematical modeling of Maklakoff's method for measuring the intraocular pressure. *Fluid Dynamics*, volume 40, N.1., January 2005. P.20–33.
12. С.А. Кабриц, Е.И. Михайловский, П.Е. Товстик, К.Ф. Черных, В.А. Шамина. *Общая нелинейная теория упругих оболочек*. СПб.: Изд-во С.-Петербур. ун-та, 2002.
13. S.Y. Woo, A.S. Kobayashi, W.A. Schlegel, C. Lawrence. Nonlinear material properties of intact cornea and sclera. *Exp. Eye Res.*, 14, No.1, 1972. P. 29-39.
14. А.А. Еременко, С.М. Бауэр, В.В. Корников, А.Б. Качанов. Влияние радиуса кривизны роговицы и длины переднезадней оси глаза на показатели внутриглазного давления. *Материалы Всероссийской конференции молодых ученых с международным участием «Практическая биомеханика»*, Саратов, Россия. 19-22 октября 2016. С.60–61.
15. Е.Б. Воронкова, А.А. Еременко, В.В. Корников, А.Б. Качанов. Статистический анализ взаимосвязи уровня аберраций высших порядков и сферического компонента рефракции. *Труды XVIII международной конференции «Современные проблемы механики сплошной среды»*. Изд. Киби Медиа Центр ЮФУ. Ростов-на-Дону, 2016. Т.1. С.140–144.
16. Yilmaz I, Altan C, Aygit ED, Alagoz C, Baz O, Ahmet S, Urvasizoglu S, Yasa D, Demirok A. Comparison of three methods of tonometry in normal subjects: Goldmann applanation tonometer, noncontact airpuff tonometer, and Tono-Pen XL. *Clin Ophthalmol*. 2014;7(8).

Приложение 1. Исходный код программы для вычисления истинного уровня ВГД

```

Rs = 11 * 10(-3);
res = {};
For[nk = 0, nk ≤ 10, nk++,
rd = 2 * 10(-3); Rr = 7 * 10(-3);
hr = 0.5 * 10(-3); hs = 0.7 * 10(-3);
Er = 2 * 106; νr = 0.48;
Es = 4 * 106; νs = 0.48;
φs = 30 * 3.14159265358979/180; φr = ArcSin[Rs * Sin[φs]/Rr];
sb = Rr * φr; Pp = 5 * 10(-3) * 9.81; p = Pp/Pi/rd2;
Vs = Pi * (Rs3) * (2 + 3 * Cos[φs] - (Cos[φs])3)/3;
Λ = 3 * (1 - νs) * Rs * Vs/(2 * Es * hs);
f0 = s0/Rr;
cos0 = Cos[f0]; sin0 = Sin[f0];
r0 = Rr * sin0;
φ0b = s0b/Rr;
r0b = Rr * Sin[φ0b];
mindV = 10; minp0 = 0; p0 = p - 50;
For[k = 1, k < 550, k++,
rb = Rs * Sin[φs](1 + (1 - νs)Rs(p - p0)/(2Es * hs));
T0 = p0 * Rr/2;
stepforrb = 1;
T00 = T0 - 0.001T0;
s00 = 0.01 * sb;
rb1 = 10;
dVs = Λ(p - p0);
While[Abs[rb1 - rb] > 0.00001,
Clear[rdb]; Clear[r]; Clear[φ]; Clear[T1]; Clear[phi]; Clear[Tb];
r1 = 1 + (T00 - T0) * (1 - νr)/Er/hr;
r00 = s00 * r1;
la2 = r[s0]/r0;
e2 = la2 - 1;

```

```

T2 = νr * (T1[s0] - T0) + e2 * Er * hr + T0;
e1 = (T1[s0] - T0) * (1 - νr^2)/Er/hr - νr * e2;
la1 = 1 + e1;
eq1 = D[T1[s0], s0] * r0 - T2 * Cos[φ[s0]] + T1[s0] * Cos[f0];
eq2 = D[r[s0], s0] - la1 * Cos[φ[s0]];
eq3 = D[φ[s0], s0] * r0 * T1[s0] + T2 * Sin[φ[s0]];
sys = Reap[
NDSolve[
{eq1 == 0, eq2 == 0, eq3 == 0, T1[s00]==T00, r[s00]==r00, φ[s00]==0, WhenEvent[r[s0] == rd, Sow[s0]}],
{T1, r, φ},
{s0, s00, 0.003}
]
];
T1[s0_] = T1[s0]/.sys[[1, 1, 1]];
r[s0_] = r[s0]/.sys[[1, 1, 2]];
φ[s0_] = φ[s0]/.sys[[1, 1, 3]];
sd = sys[[2, 1, 1]];
step = (sd - s00)/1000;
dV1 = 0;
arg = s00 + step/2;
For[i = 1, i < 1000, i++,
dV1 = dV1 +
Pi * (
(Rr * Sin[arg/Rr])^2 * Sin[arg/Rr] -
(r[arg]^2) * (1 + (T1[arg] - T0) * (1 - νr^2)/Er/hr -
νr * (r[arg]/Rr/Sin[arg/Rr] - 1)) * Sin[φ[arg]]
) * step;
arg = arg + step
];
e2b = rdb[s0b]/r0b - 1;
e1b = (1 - νr^2) * (Tb[s0b] - T0)/(Er * hr) - νr * e2b;
λ1b = 1 + e1b;
T2b = νr * Tb[s0b] + Er * hr * e2b + T0 * (1 - νr);
eq1b = D[r0b * Tb[s0b], s0b] - T2b * Cos[phi[s0b]];

```



```

eq2b = D[rdb[s0b], s0b] - λ1b * Cos[phi[s0b]];
eq3b = -T2b * Sin[phi[s0b]] - r0b * Tb[s0b] * D[phi[s0b], s0b] + λ1b * rdb[s0b] * p;
sys1 = Reap[
NDSolve[
{eq1b==0, eq2b == 0, eq3b == 0, rdb[sd] == rd, Tb[sd]==T1[sd], phi[sd] == 0},
{rdb, Tb, phi},
{s0b, sd, sb}
]
];
rdb[s0b_] = rdb[s0b]/.sys1[[1, 1, 1]];
phi[s0b_] = phi[s0b]/.sys1[[1, 1, 3]];
Tb[s0b_] = Tb[s0b]/.sys1[[1, 1, 2]];
step1 = (sb - sd)/1000;
dV2 = 0;
arg1 = sd + step1/2;
For[i = 1, i < 1000, i++,
dV2 = dV2+
Pi * (
(Rr * Sin[arg1/Rr])^2 * Sin[arg1/Rr]-
(rdb[arg1]^2) * (1 + (Tb[arg1] - T0) * (1 - νr^2)/Er/hr-
νr * (rdb[arg1]/Rr/Sin[arg1/Rr] - 1)) * Sin[phi[arg1]]
) * step1;
arg1 = arg1 + step1
];
rb1 = rdb[sb];
If[rb > rb1, T00 = T00 + stepforrb; stepforrb = stepforrb/2]; If[rb1 < 0.003, Break];
T00 = T00 - stepforrb
];
If[Abs[dV1 + dV2 - dVs] < mindV, mindV = Abs[dV1 + dV2 - dVs]; minp0 = p0];
Print[k];
Print[mindV];
p0 = p0 - 1
];
itog = {Rs, p/133.3, minp0/133.3, mindV};

```

```
res = Append[res, itog];  
Print[nk];  
Print[res];  
Rs = Rs + 0.0001  
];
```