

УДК 617.7-007.681: 617.713

Дегенеративные изменения в слое нервных волокон роговицы у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой

СТРАХОВ В.В., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой глазных болезней¹;**СУРНИНА З.В.**, к.м.н., врач-офтальмолог²;**МАЛАХОВА А.И.**, к.м.н., врач-офтальмолог³;**КЛИМОВА О.Н.**, к.м.н., врач-офтальмолог¹;**ПОПОВА А.А.**, врач-офтальмолог⁴.¹ГБОУ ВПО Ярославский государственный медицинский университет Минздрава России, 150000, Российская Федерация, Ярославль, ул. Революционная, 5;²ФГБНУ «НИИ глазных болезней», 119021, Российская Федерация, Москва, ул. Россолимо, 11А, Б;³ОГБУЗ «Смоленская областная клиническая больница», 214000, Российская Федерация, Смоленск, пр. Гагарина, 27;⁴ООО «Офтакит», 150040, Российская Федерация, Ярославль, ул. Свободы, 42.

Авторы не получали финансирование при проведении исследования и написании статьи.
Конфликт интересов: отсутствует.

Резюме

ЦЕЛЬ. Оценить структурное состояние нервных волокон роговицы (НВР) при первичной открытоугольной глаукоме (ПОУГ).

МЕТОДЫ. В исследование вошли 111 пациентов. Основная группа — 76 пациентов (148 глаз) в возрасте от 36 до 83 лет ($62,9 \pm 2,3$ года) — с диагнозом ПОУГ I-IV стадий. Контрольная группа — 35 пациентов (70 глаз) — офтальмологически здоровые добровольцы с нормальным уровнем внутриглазного давления (ВГД) и без признаков ПОУГ в возрасте от 38 до 76 лет ($65,3 \pm 1,4$ года). Были проведены: визометрия, биомикроскопия переднего отрезка глаза, офтальмоскопия, гониоскопия, контурная тонометрия по методу Pascal, оптическая когерентная томография (ОКТ) дисков зрительных нервов (Zeiss Stratus 3000) и конфокальная микроскопия роговицы (КМР) (HRT III, с Rostock Cornea Modul).

РЕЗУЛЬТАТЫ. У пациентов с диагнозом ПОУГ по данным КМР были выявлены структурные изменения в слое НВР, такие как истончение нервных волокон, прерывистость хода, уменьшение их количества. Проведена количественная оценка степени извитости НВР посредством вычисления коэффициента анизотропии направленности НВР (КДЛ). Среднее значение КДЛ НВР в группе нормы составило 2,78 (2,47; 3,57) (Me (Q₁; Q₃)), что достоверно отличается от группы глаукомы ($p=0,0014$), где среднее значение КДЛ составило 2,51 (2,07; 3,16) (Me (Q₁; Q₃)). Получены достоверные различия КДЛ при различных стадиях глаукомы ($p=0,0004$), выявлена умеренная

отрицательная связь КДЛ со стадией ПОУГ ($r=-0,41$, $p<0,001$). Выявлены положительные, хотя и слабые, корреляционные связи между КДЛ и показателями ОКТ: с Rim Cross Sectional Area ($r=0,27$, $p=0,001$), с Rim Area ($r=0,25$, $p=0,0032$) ($p<0,005$), с Rim Volume ($r=0,23$, $p=0,01$) и с Avg. Thickness ($r=0,29$, $p=0,00063$) ($p<0,001$). Исследована межочаговая асимметрия структуры НВР у пациентов с разностадийной глаукомой на парных глазах. Был рассчитан показатель асимметрии КДЛ (ПА). Оказалось, что этот показатель в группе глаукомы был выше по сравнению с группой нормы, значения в обеих группах достоверно различны ($p=0,00026$). ПА КДЛ тем выше, чем больше расхождение по стадиям ПОУГ между парными глазами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Наличие структурных изменений в слое НВР и усиление выраженности данных изменений в зависимости от стадии глаукомы свидетельствуют о том, что дистрофический процесс в роговице является частным проявлением глаукомного нейродегенеративного процесса. Особенно наглядно это видно при исследовании межочаговой асимметрии на глазах пациентов с разностадийной глаукомой. Таким образом, возникает предположение об универсальности нейродегенеративного процесса при ПОУГ, а значит, исследование структур роговицы может иметь диагностическое значение.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: глаукома, конфокальная микроскопия, ОКТ, нервные волокна роговицы, глаукомная нейродегенерация.

Для контактов:

Попова Анастасия Александровна, e-mail: oftakit.popova@yandex.ru

ENGLISH

Degenerative changes of the corneal nerves in patients with primary open-angle glaucoma

STRAKHOV V.V., Med.Sc.D., Professor, Head of the Ophthalmology Department¹;

SURNINA Z.V., Ph.D., M.D.²;

MALAKHOVA A.I., Ph.D., M.D.³;

KLIMOVA O.N., Ph.D., Assistant professor of the Ophthalmology Department¹;

POPOVA A.A., M.D.⁴

¹Yaroslavl State Medical University, 5 Revolucionnaya str., Yaroslavl, Russian Federation, 150000;

²Scientific Research Institute of Eye Diseases, 11A, B Rossolimo st., Moscow, Russian Federation, 119021;

³Smolensk Regional Clinical Hospital, 27 Gagarina ave., Smolensk, Russian Federation, 214000;

⁴Ltd «OphthaKIT», 42 Svobody str., Yaroslavl, Russian Federation, 150040.

Conflicts of Interest and Source of Funding: none declared.

Abstract

PURPOSE: To evaluate the corneal nerves structure in patients with primary open-angle glaucoma (POAG).

METHODS: The study included 111 patients. The main group comprised 76 patients (148 eyes) aged 36 to 83 years (62.9±2.3 years) with I-IV stages of POAG, control group consisted of 35 healthy volunteers (70 eyes) aged 38-76 years (65.3±1.4 years) with normal IOP level and no POAG signs. Patient examination included visometry, biomicroscopy, ophthalmoscopy, gonioscopy, contour tonometry (Pascal), OCT (Zeiss Stratus 3000) and corneal confocal microscopy (HRT III, with Rostock Cornea Modul).

RESULTS: The following structural changes in the corneal nerves were revealed in POAG patients: a decreasing number of nerves, nerve fibers thinning and discontinuity. A quantitative assessment of the corneal nerves tortuosity degree was made by calculating the anisotropy coefficient of the corneal nerves directivity (KΔL). Mean KΔL in the control group was 2.78 (2.47; 3.57) (Me (Q₁; Q₃)), which significantly differed from the glaucoma group (p=0.0014), where mean KΔL was 2.51 (2.07; 3.16) (Me (Q₁; Q₃)). Significant differences in KΔL were obtained for different stages of glaucoma (p=0.0004), a moderate negative KΔL bond was detected with POAG stage (r=-0.41, p<0.001). Positive, though weak, correlation was established between KΔL and the following

OCT parameters: Rim Cross Sectional Area (r=0.27, p=0.001), Rim Area (r=0.25, p=0.0032) (p<0.005), Rim Volume (r=0.23, p=0.01) and Avg. Thickness (r=0.29, p=0.00063) (p<0.001). The interocular asymmetry of the corneal nerves structure in patients with different glaucoma stages in pair eyes has been studied. The KΔL index asymmetry was calculated. It turned out that this index in the glaucoma group was higher than in the control group, with values in both groups showing a significant difference (p=0.00026). KΔL asymmetry index directly correlated with the divergence in POAG stages between the pair eyes.

CONCLUSION: The presence of structural changes in the corneal nerves layer and the increase in the severity of these changes depending on glaucoma stage, indicate that the dystrophic process in the cornea is a local manifestation of glaucomatous neurodegenerative process. This is best seen in the study of interocular asymmetry in patients with different glaucoma stages in pair eyes. This gives us a notion of universality of the neurodegenerative process in patients with POAG, and consequently, suggests that the study of corneal structures may have diagnostic value.

KEY WORDS: glaucoma, confocal microscopy, OCT, corneal nerves, glaucomatous neurodegeneration.

Важнейшими задачами профилактики слепоты и слабовидения при первичной открытоугольной глаукоме (ПОУГ) являются ее ранняя диагностика и качественный мониторинг с целью стабилизации глаукомного процесса [1-3]. За последние годы с использованием современных высокоточных методов визуализации диска зрительного нерва (ДЗН), в частности оптической когерентной и сканирующей лазерной томографии, новейших методов периметрии, таких как

Humphrey и НЕР, ранняя диагностика и мониторинг глаукомы вышли на качественно новый уровень [4-6]. Но, несмотря на все возрастающую доступность этих методов и большое разнообразие офтальмогипотензивных мероприятий, часто у пациентов с нормализованным офтальмотонусом дегенеративный глаукомный процесс продолжает прогрессировать [1-3, 7]. Сегодня ведется поиск новых эффективных критериев раннего выявления ПОУГ и стабилизации глаукомного процесса.

Распределение пациентов по подгруппам в группе глаукомы в зависимости от стадии

Стадия ПОУГ одного глаза	ПОУГ I	ПОУГ I	ПОУГ I	ПОУГ II	ПОУГ III
Стадия ПОУГ другого глаза	Норма	ПОУГ II	ПОУГ III	ПОУГ III	ПОУГ IV
Количество пациентов в подгруппе	26	18	15	6	3

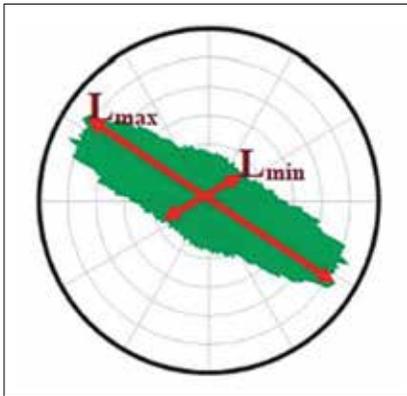
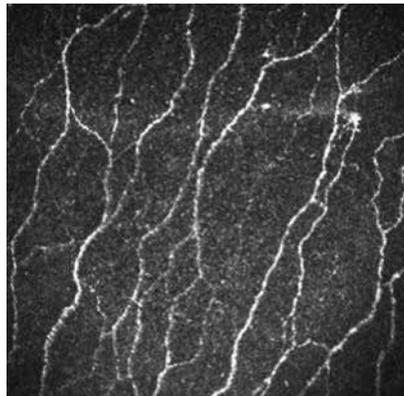
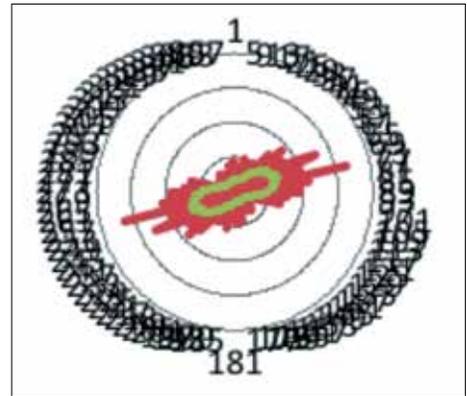


Рис. 1. Пояснение к вычислению коэффициента анизотропии

Рис. 2. Конфокальный снимок с соответствующей розой-диаграммой направленности НВР в норме. Коэффициент анизотропии направленности НВР $K_{\Delta L} = 4,91$ 

Известно, что ПОУГ поражает не только задний, но и передний отрезок глаза [4-13]. Глаукомные изменения выявляются при биомикроскопии, ультразвуковой биомикроскопии, анализе биомеханических свойств глаза (Ocular Response Analyzer, ORA) [1, 9, 11, 12]. Самым передовым на сегодняшний день методом диагностики заболеваний переднего отрезка глаза является прижизненная конфокальная микроскопия роговицы (КМР) [13-34], и изменения при ПОУГ, выявляемые посредством этого метода [10, 13-16], позволяют расширить привычные горизонты понимания данного заболевания, так тщательно изучаемого и все еще до конца не изученного.

В связи с вышесказанным, цель настоящего исследования — изучение возможностей метода КМР для оценки структурного состояния нервных волокон роговицы (НВР) при первичной открытоугольной глаукоме (ПОУГ).

Материалы и методы

В исследование вошли 111 пациентов. Основная группа — 76 пациентов (148 глаз) в возрасте от 36 до 83 лет ($62,9 \pm 2,3$ года) — с диагнозом ПОУГ I-IV стадий. В группе глаукомы выделены подгруппы, где были объединены пациенты с одинаковыми комбинациями стадий ПОУГ на парных глазах, что отражено в табл. 1.

Контрольная группа — 35 пациентов (70 глаз) — офтальмологически здоровые добровольцы в возрасте от 38 до 76 лет ($65,3 \pm 1,4$ года) с нормальным уровнем ВГД и без признаков ПОУГ.

Было проведено стандартное офтальмологическое обследование всех пациентов, включающее: визометрию, биомикроскопию переднего отрезка глаза, офтальмоскопию, гониоскопию, контурную тонометрию по методу Pascal, ОКТ (Zeiss Stratus 3000, Германия), нами также была проведена КМР (HRT III, с Rostock Cornea Modul). Конфокальные снимки, полученные методами КМР, подвергали обработке ПО Liner 1.1, (Аветисов С.Э., Новиков И.А., Махотин С.С., Сурнина З.В. «Способ диагностики диабетической полинейропатии». Патент РФ № 2014142571 от 22.10.2014 г.).

С использованием КМР стало возможным прижизненное исследование НВР [19-22]. На конфокальном снимке НВР представлены светлыми полосками определенной ширины на темном фоне. Часть из них разветвляются в передней строме на поверхности боуеновой мембраны, образуя субэпителиальное нервное сплетение. Эти нервы слабоконтрастны, имеют неровные края. Другая часть нервных волокон располагается между боуеновой мембраной и базальным эпителием, параллельно поверхности роговицы, формируя суббазальное нервное сплетение. Нервные волокна суббазального эпителиального нервного сплетения имеют преимущественно параллельную направленность, дихотомически ветвятся, имеют по большей части гранулярную структуру и достаточно четко визуализируются [25-27, 32].

С применением методики ПО Liner 1.1 стала возможной количественная оценка степени извитости нервных волокон роговицы посредством построения розы-диаграммы хода НВР и вычисления

коэффициента анизотропии направленности НВР (KΔL) [35, 36]. При построении розы-диаграммы лучи, идущие в соответствующем направлении, заметно длиннее остальных, что делает диаграмму вытянутой, приближенной к овалу. Если же направлений расположения нервных волокон два или более, то форма диаграммы искажается, становится несимметричной относительно главного направления. Коэффициент анизотропии направленности НВР (KΔL) представляет собой отношение самого длинного луча на розе-диаграмме к самому короткому (рис. 1). Таким образом, KΔL дает возможность цифрового описания положения нервных волокон в пространстве, степени их извитости, это безразмерная величина, не зависящая от физической площади кадра, разрешения анализируемого изображения и абсолютной ориентации изображения [35, 36].

Методы статистической обработки данных. Обработку полученных данных производили с помощью программы Statistica 10 и пакета статистического анализа Microsoft Excel 2010. Для статистической обработки применяли непараметрические методы статистики — оценивали U-критерий Манна – Уитни, проводили корреляционный анализ Спирмена r. При интерпретации полученных результатов учитывали современные международные требования к представлению результатов статистического анализа.

Результаты и обсуждение

В норме НВР ориентированы прямолинейно и параллельно, имеют пристеночные утолщения, дихотомически ветвятся. Роза-диаграмма, построенная на основании конфокального снимка в норме, имеет вытянутую в одном направлении форму (рис. 2).

Среднее значение KΔL НВР в группе нормы составило 2,78 (2,47; 3,57) (Me (Q₁; Q₃)), что в целом соответствует данным, полученным ранее в другом исследовании [35, 36] и достоверно отличается от группы глаукомы (p=0,0014) при сравнении двух независимых групп с использованием U-критерия Манна – Уитни.

Степень извитости НВР увеличивается у пожилых пациентов по сравнению с молодыми, то есть наблюдается снижение величины KΔL НВР. Это подтверждает выявленная отрицательная корреляционная связь KΔL НВР с возрастом в группе нормы (r=-0,25, p=0,04, согласно методу Спирмена). Такая закономерность может быть связана как с нарушением трофики самого нерва, так и с общими инволюционными процессами, происходящими в организме.

Ранее при исследовании роговицы в глазах с ПОУГ с помощью конфокальной биомикроскопии [10] мы выявили существенные изменения

во всех слоях роговицы. Однако особый интерес вызывает состояние слоя суббазальных нервных волокон роговицы (НВР), как потенциальное проявление глаукомного нейродегенеративного процесса в глазу.

По данным конфокальной микроскопии, в группе глаукомы были обнаружены значительные отклонения в структуре НВР — их истончение, нарушение прямолинейности и параллельности хода, дихотомичности ветвления.

В группе глаукомы значение KΔL НВР в среднем составило 2,51 (2,07; 3,16) (Me (Q₁; Q₃)), при корреляции этого показателя с возрастом (по Спирмену) не выявлено достоверных связей (r=-0,12, p=0,12), что свидетельствует о неинволюционном характере указанных изменений при ПОУГ.

При значениях KΔL НВР ниже 2,8 чувствительность и специфичность предлагаемого показателя для диагностики ПОУГ составили 64 и 49% соответственно.

При обследовании пациентов с различными стадиями ПОУГ было обнаружено нарастающее структурное повреждение нервных волокон по мере продвижения заболевания. При начальной ПОУГ картина конфокальной микроскопии визуально мало отличается от нормальной. НВР обычно прямолинейны, параллельны, толщина их снижена незначительно, дихотомичность ветвления не нарушена. Роза-диаграмма имеет приближенную к «нормальной» вытянутую форму. Состояние головки ДЗН было оценено с помощью ОКТ, где у больных с начальной стадией была отмечена известная ОКТ-симптоматика в виде начального расширения экскавации и снижения толщины слоя нервных волокон сетчатки (СНВС).

Наиболее типичные нейродегенеративные изменения представлены в клиническом примере №1 (рис. 3).

При ПОУГ II стадии изменения в слое НВР становятся более выраженными, толщина и прямолинейность волокон снижаются, с увеличением извитости нарушается параллельность хода нервных волокон, дихотомичность ветвления сохраняется. Роза-диаграмма имеет ориентированную в одном направлении форму, но становится менее вытянутой. При этом на ОКТ выявляются характерные изменения — краевая экскавация ДЗН и значительное снижение толщины слоя перипапиллярных нервных волокон.

Наиболее характерная картина конфокальной микроскопии НВР и ОКТ ДЗН представлены в клиническом случае № 2 (рис. 4).

При ПОУГ III стадии изменения в слое НВР становятся особенно явными, нервные волокна истончаются, уменьшается их количество, параллельность и прямолинейность хода значительно снижаются, нарушена дихотомичность ветвления. На розе-диаграмме лучи имеют выраженный

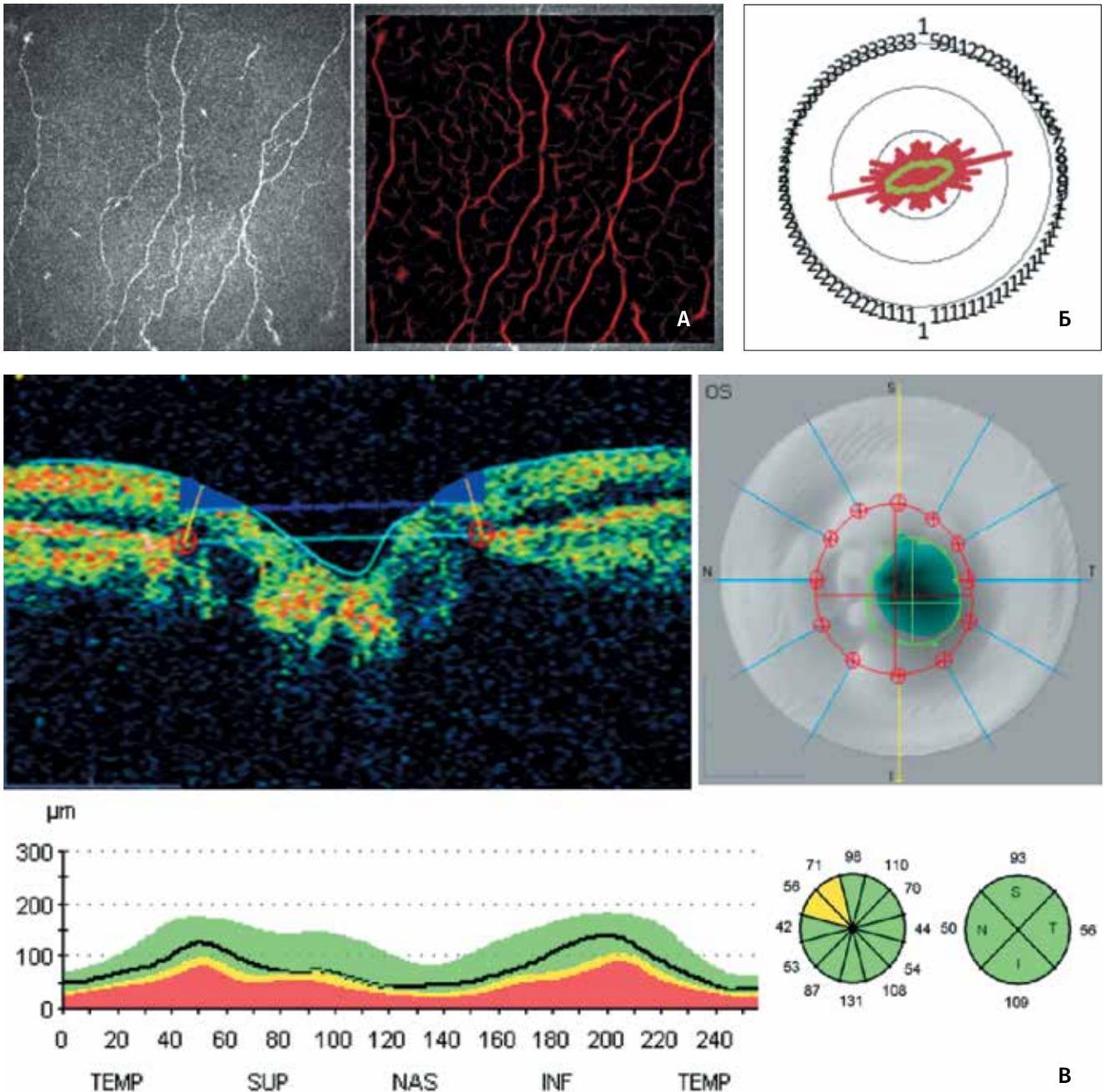


Рис. 3. Пациент М., 63 года, левый глаз, ПОУГ I: **А** — конфокальный снимок НВР; **Б** — роза-диаграмма, соответствующая конфокальному изображению. Коэффициент анизотропии направленности НВР $K_{\Delta L}=2,82$; **В** — ОКТ ДЗН. Rim Volume — $0,167 \text{ мм}^3$, Avg. Thickness — $77,02 \text{ мкм}$

разнонаправленный ход. На ОКТ выявляются изменения, соответствующие ПОУГ III стадии, такие как субтотальная экскавация ДЗН и снижение толщины СНВС во всех квадрантах.

Клинический случай № 3 демонстрирует типичную картину результатов конфокальной биомикроскопии и ОКТ (рис. 5).

ПОУГ IV стадии характеризуется критическим истончением НВР, вплоть до их отсутствия. При конфокальной биомикроскопии НВР визуализируются

не во всех участках роговицы. Заметны грубые, по типу рубцовых, изменения. На розе-диаграмме лучи имеют выраженный разнонаправленный ход. При возможности выполнения ОКТ на таких глазах определяется тотальная экскавация ДЗН, толщина СНВС снижена до показателей атрофии во всех квадрантах.

Характерная для терминальной ПОУГ глаукомы картина нейродегенеративных изменений представлена в клиническом случае № 4 (рис. 6).

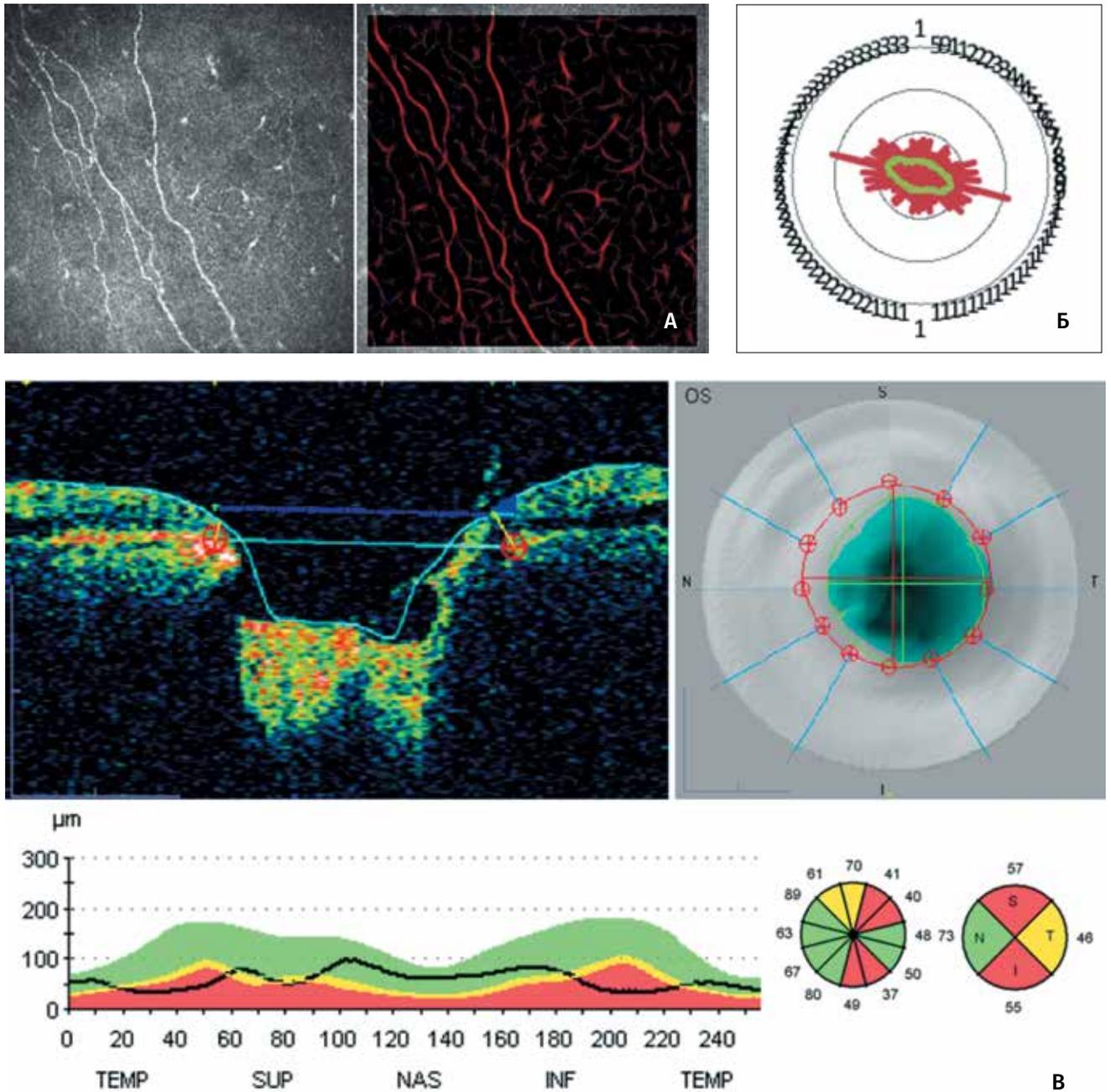


Рис. 4. Пациент К., 65 лет, левый глаз, ПОУГ II: А — конфокальный снимок НВР; Б — роза-диаграмма, соответствующая конфокальному изображению. Коэффициент анизотропии направленности НВР $K\Delta L=2,59$; В — ОКТ ДЗН. Rim Volume — $0,046 \text{ мм}^3$, Avg. Thickness — $58,03 \text{ мкм}$

Сравнивая значения $K\Delta L$ НВР при различных стадиях глаукомы, мы получили достоверные различия во всех стадиях (табл. 2).

Обращает на себя внимание уменьшение значений $K\Delta L$ НВР от начальной глаукомы к терминальной. При корреляционном анализе по Спирмену выявлена умеренная отрицательная связь $K\Delta L$ со стадией заболевания ($r=-0,41$, $p<0,001$).

Анализ взаимосвязи нейродегенеративных изменений в переднем и заднем отрезках глаза показал

корреляционную связь между $K\Delta L$ НВР и показателями ОКТ. Положительные, хотя и слабые, корреляционные связи выявлены между $K\Delta L$ НВР и Rim Cross Sectional Area — площадью поперечного сечения нейроретинального пояска ($r=0,27$, $p=0,001$), Rim Area — площадью нейроретинального пояска ($r=0,25$, $p=0,0032$) ($p<0,005$), Rim Volume — объемом нейроретинального пояска ($r=0,23$, $p=0,01$) и Avg.Thickness — толщиной слоя перипапиллярных нервных волокон ($r=0,29$, $p=0,00063$) ($p<0,001$).

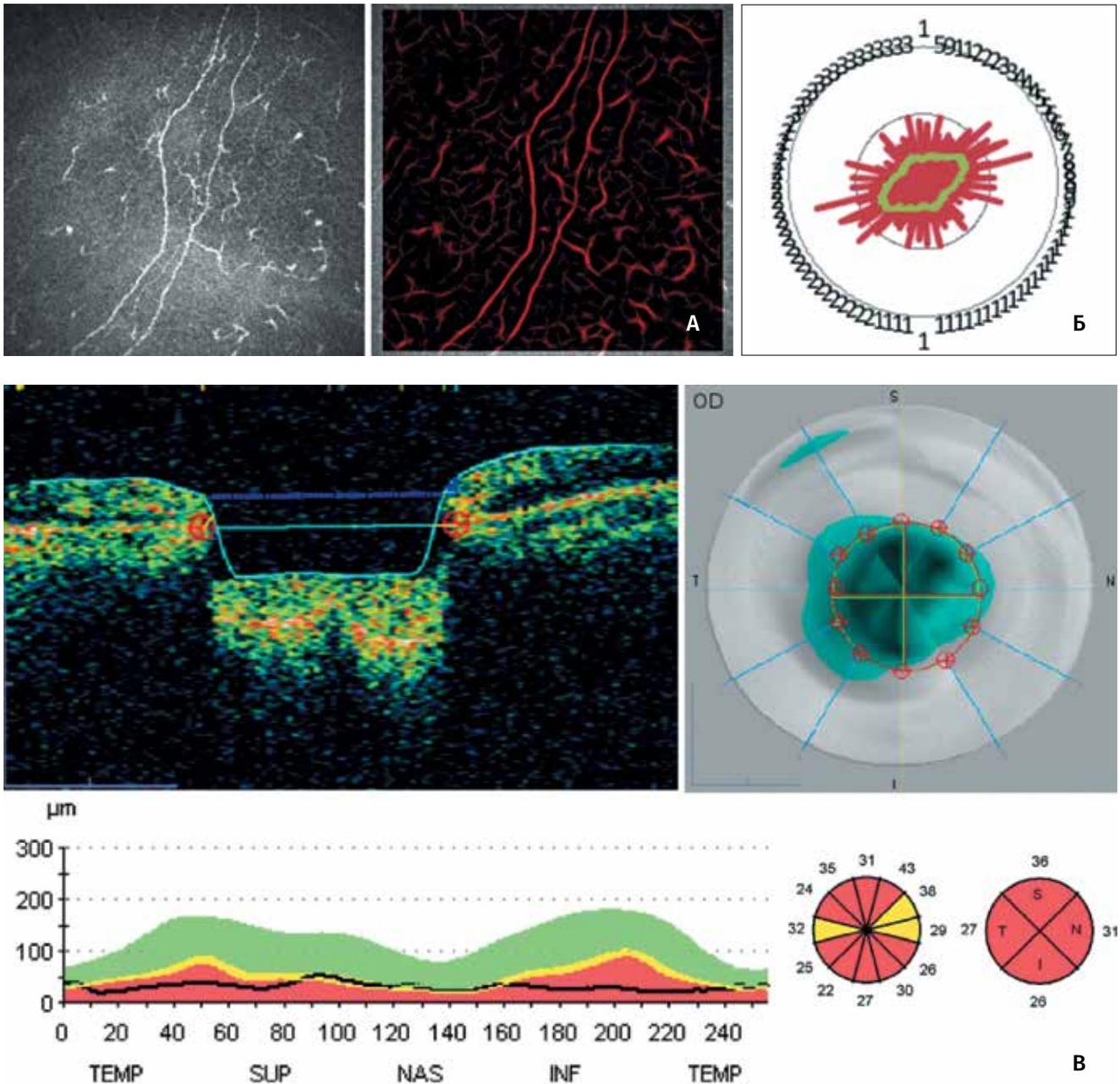


Рис. 5. Пациент С., 83 года, правый глаз, ПОУГ III: А — конфокальный снимок НВР; Б — роза-диаграмма, соответствующая конфокальному изображению. Коэффициент анизотропии направленности НВР $K\Delta L=2,16$; В — ОКТ ДЗН. Rim Volume — 0,001 мм³, Avg. Thickness — 30,18 мкм

Значения коэффициента анизотропии направленности НВР в группе глаукомы в зависимости от стадии

Таблица 2

Стадии ПОУГ	ПОУГ I	ПОУГ II	ПОУГ III	ПОУГ IV	Достоверность различия, р*
KΔL, (Me (Q ₁ ; Q ₃))	2,72 (2,36; 3,44)	2,28 (1,55; 2,8)	2,05 (1,87; 2,50)	1,79 (1,59; 2,03)	0,0004

Примечание: * — согласно методике сравнения независимых групп Краскела – Уоллиса.

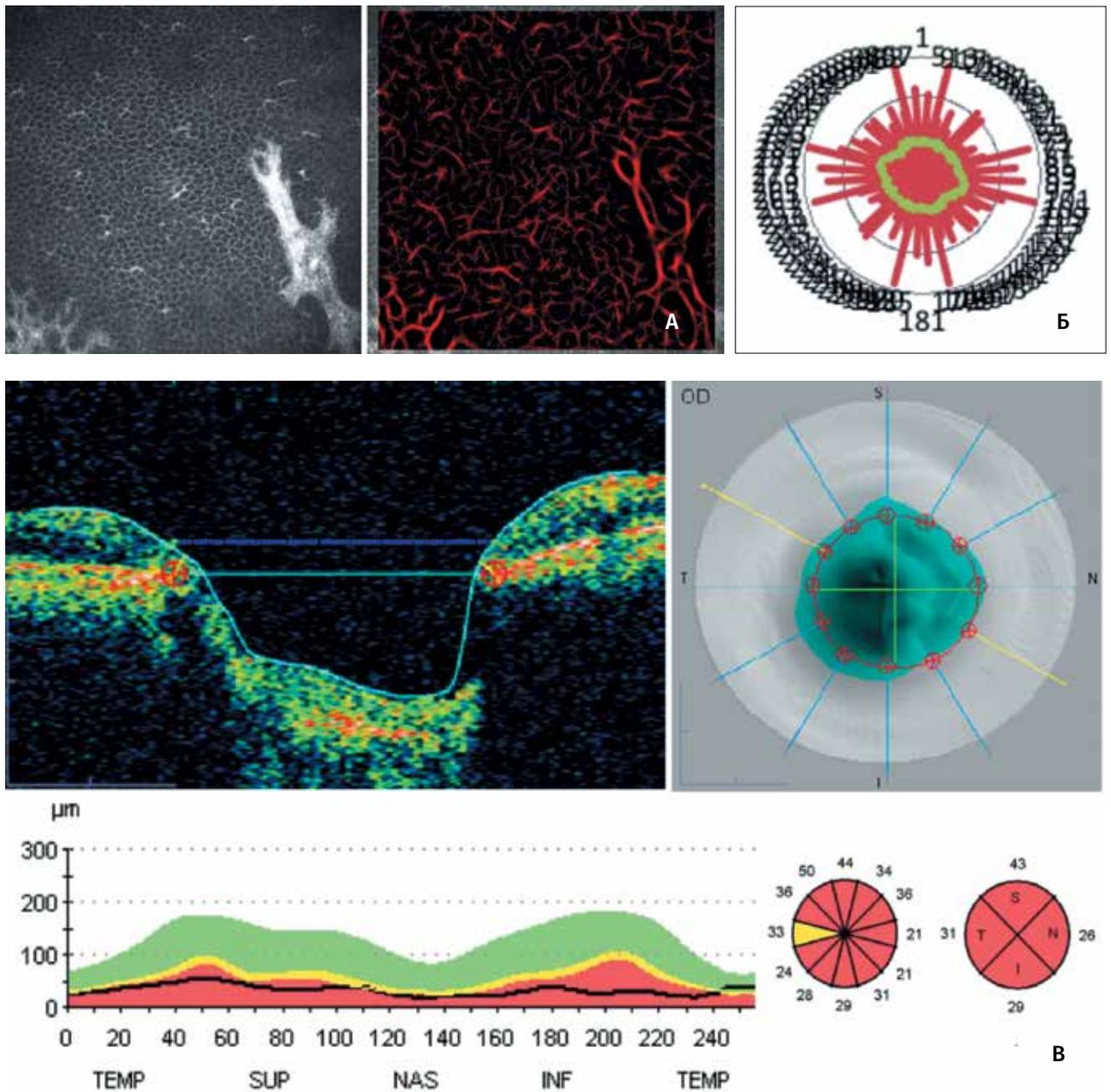


Рис. 6. Пациент Ц., 60 лет, правый глаз, ПОУГ IV: А — конфокальный снимок НВР; Б — роза-диаграмма, соответствующая конфокальному изображению. Коэффициент анизотропии направленности НВР КДЛ=1,57; В — ОКТ ДЗН. Rim Volume — 0,000 мм³, Avg. Thickness — 32,36 мкм

Значения показателя межочулярной асимметрии коэффициента анизотропии направленности НВР в группах глаукомы и нормы

Таблица 3

Параметры	Норма	Глаукома	Достоверность различия между группами, p*
ПМА КДЛ, (Ме (Q ₁ ; Q ₃), %)	10,01 (6,79; 16,64)	17,10 (9,20; 33,21)	0,00026

Примечание: * — сравнение двух независимых групп методом Манна – Уитни.

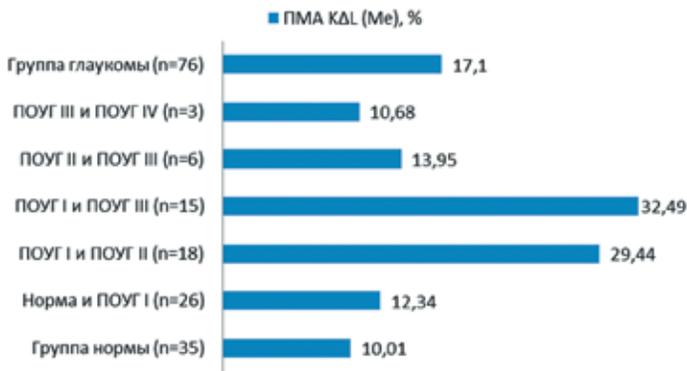


Рис. 7. Средний показатель межокулярной асимметрии коэффициента анизотропии направленности нервных волокон роговицы при различных комбинациях стадийности ПОУГ

Наблюдалась отрицательная корреляция КΔL НВР с объемом и площадью экскавации ДЗН, не достигшая достоверных значений. На достоверный уровень вышли корреляция КΔL НВР с Cup/Disc Area Ratio — отношением площади экскавации к площади диска ($r=-0,17$, $p=0,043$). Таким образом, можно сделать вывод о существовании взаимосвязи глаукомных изменений в переднем и заднем отрезках глаза.

Кроме исследования НВР у разных пациентов в зависимости от стадии ПОУГ, была исследована межокулярная асимметрия структуры НВР у пациентов с разностадийной на парных глазах глаукомой. Был рассчитан показатель межокулярной асимметрии коэффициента анизотропии направленности НВР по формуле:

$$\text{ПМА} = \frac{|\text{пОД} - \text{пОС}|}{|(\text{пОД} + \text{пОС})|} \times 100\%$$

где ПМА — показатель межокулярной асимметрии коэффициента анизотропии направленности НВР;

пОД — коэффициент анизотропии направленности НВР правого глаза;

пОС — коэффициент анизотропии направленности НВР левого глаза.

Оказалось, что в группе глаукомы межокулярная асимметрия по данному показателю выше по сравнению с группой нормы, значения в обеих группах достоверно различны (табл. 3).

В группе глаукомы были выделены подгруппы, критерием включения в подгруппу послужила стадия ПОУГ на парных глазах одного пациента. Для каждой подгруппы рассчитан средний ПМА КΔL НВР. Результаты представлены на рис. 7.

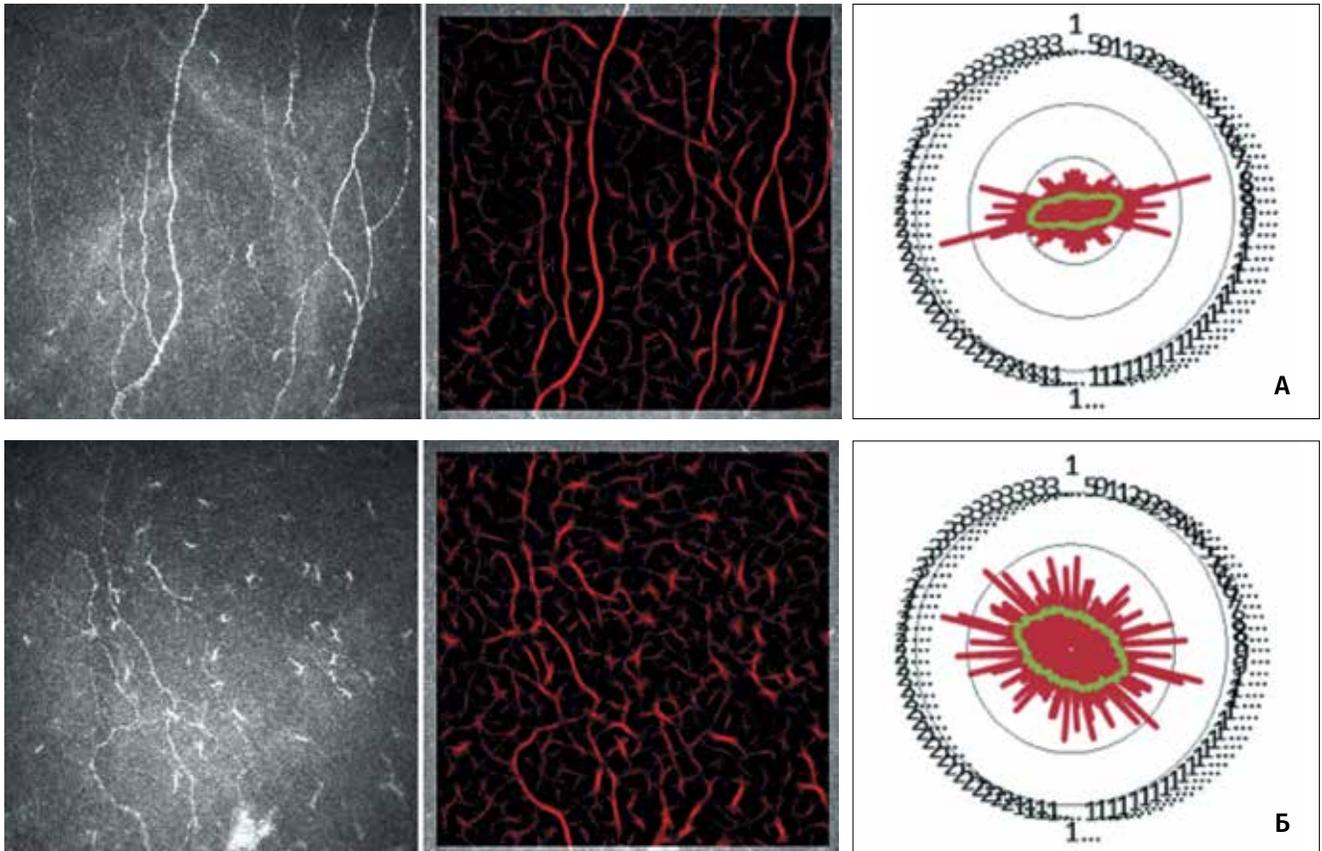


Рис. 8. Пациентка П., 74 года. Конфокальный снимок с соответствующей розой-диаграммой направленности НВР: А — правый глаз, ПОУГ I, коэффициент анизотропии направленности НВР КΔL=3,39; Б — левый глаз, ПОУГ III, коэффициент анизотропии направленности НВР КΔL=1,93

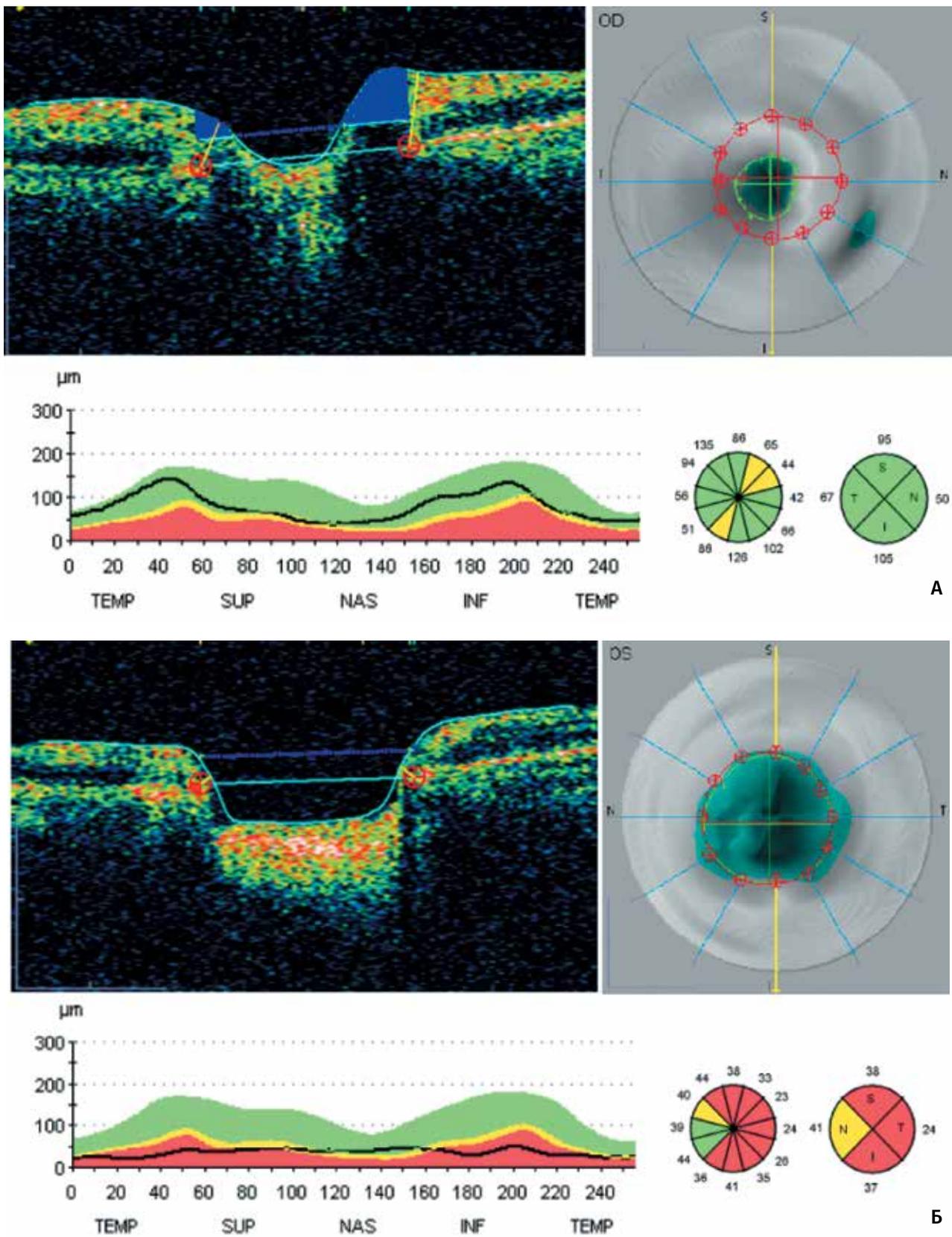


Рис. 9. Пациентка П., 74 года. ОКТ ДЗН: А — правый глаз, ПОУГ I, Rim Volume — 0,312 мм³, Avg. Thickness — 79,35 мкм; Б — левый глаз, ПОУГ III, Rim Volume — 0,004 мм³, Avg. Thickness — 35,19 мкм

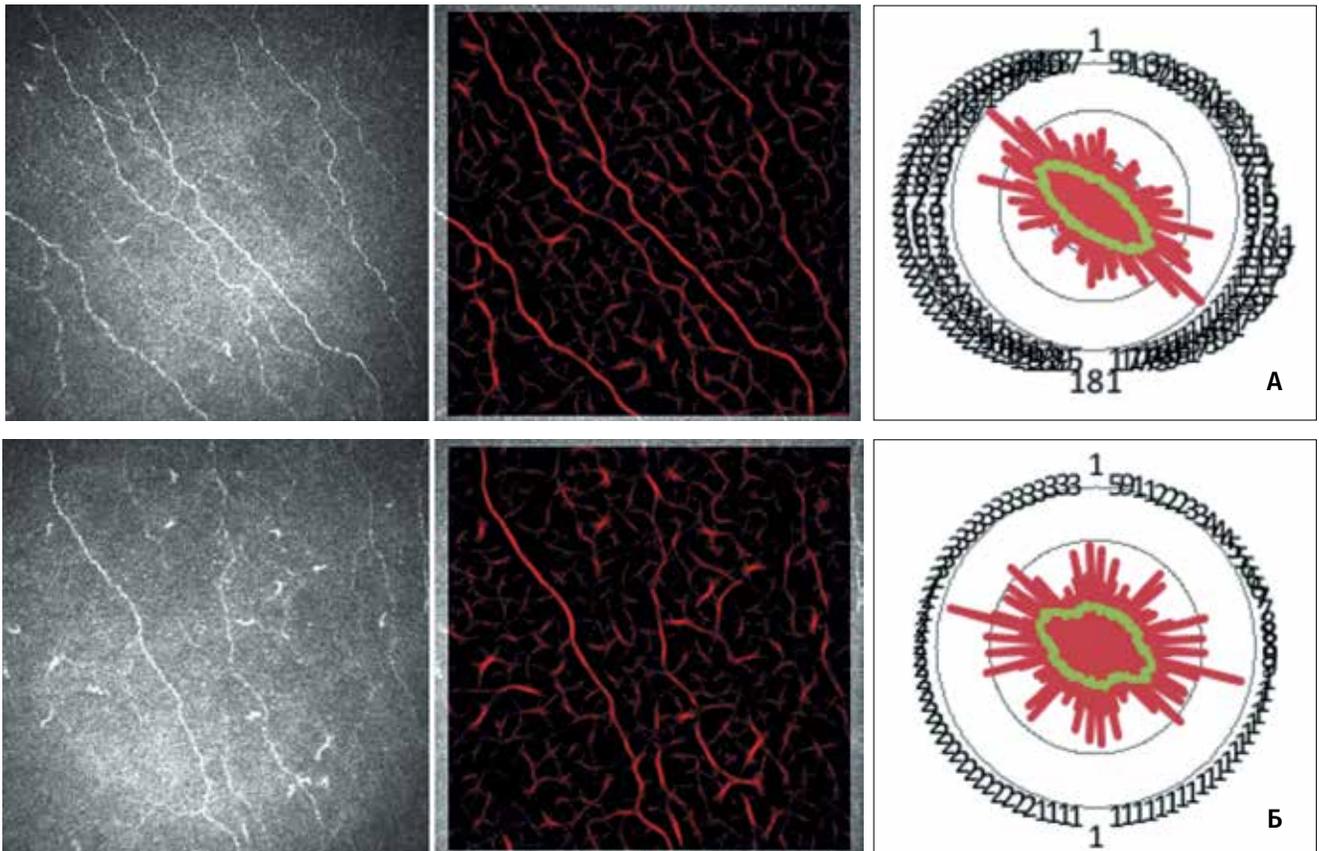


Рис. 10. Пациент Г., 66 лет. Конфокальный снимок с соответствующей розой-диаграммой направленности НВР, исследование № 1: А — правый глаз, ПОУГ I, коэффициент анизотропии направленности НВР $K\Delta L=2,86$; Б — левый глаз, ПОУГ II, коэффициент анизотропии направленности НВР $K\Delta L=1,91$

Отмечается, что ПМА $K\Delta L$ НВР тем выше, чем больше расхождение по стадиям ПОУГ между парными глазами. Учитывая, что глаукома развивается асимметрично на парных глазах [10], можно сделать вывод о специфичности изменений величины $K\Delta L$ НВР.

Следующий клинический случай является примером выраженной межочулярной асимметрии по стадии ПОУГ (рис. 8). При этом выражена межочулярная асимметрия по состоянию НВР. Толщина НВР правого, «лучшего» глаза превышает толщину НВР левого, «худшего» глаза. На «лучшем» глазу НВР расположены более упорядоченно — прямолинейно, симметрично, чем на «худшем» глазу. Соответствующие розы-диаграммы также характеризуются межочулярной асимметрией — ход лучей вытянутый, однонаправленный на диаграмме, построенной по данным «лучшего» глаза, ход лучей разнонаправленный по данным «худшего» глаза. При этом ПМА $K\Delta L$ НВР составил 55%.

Выраженная межочулярная асимметрия выявлена и по результатам ОКТ ДЗН (рис. 9): физиологическая экскавация со сниженной в пределах нормы толщиной СНВС правого глаза и субтотальная экскавация со сниженной до показателей атрофии толщиной СНВС левого глаза. ПМА толщины СНВС в данном случае 77%.

Картина конфокальной микроскопии НВР изменяется с течением глаукомного процесса, что подтверждается при повторных исследованиях. Следующий клинический случай иллюстрирует пример выраженной отрицательной динамики при ПОУГ в отсутствие гипотензивного лечения. При первом обращении в клинику пациенту Г. был установлен диагноз «ПОУГ I а правого глаза, ПОУГ II б левого глаза» и назначена адекватная гипотензивная терапия. НВР правого глаза в достаточном количестве, истончены, сохраняются параллельность расположения и прямолинейность хода, дихотомичность ветвления не нарушена, на розе-диаграмме лучи имеют однонаправленный ход. Истончение НВР наблюдается и на левом глазу, но здесь нарушены параллельность расположения, прямолинейность хода и дихотомичность ветвления, на розе-диаграмме ход лучей разнонаправленный (рис. 10).

ОКТ правого глаза при первом обращении выявила расширенную экскавацию ДЗН, снижение толщины нейроретинального пояска. Отмечалось незначительное истончение СНВС в верхнем квадранте. При ОКТ левого глаза выявлено расширение экскавации ДЗН с выраженным снижением толщины нейроретинального пояска, значительное истончение СНВС во всех квадрантах кроме височного (рис. 11).

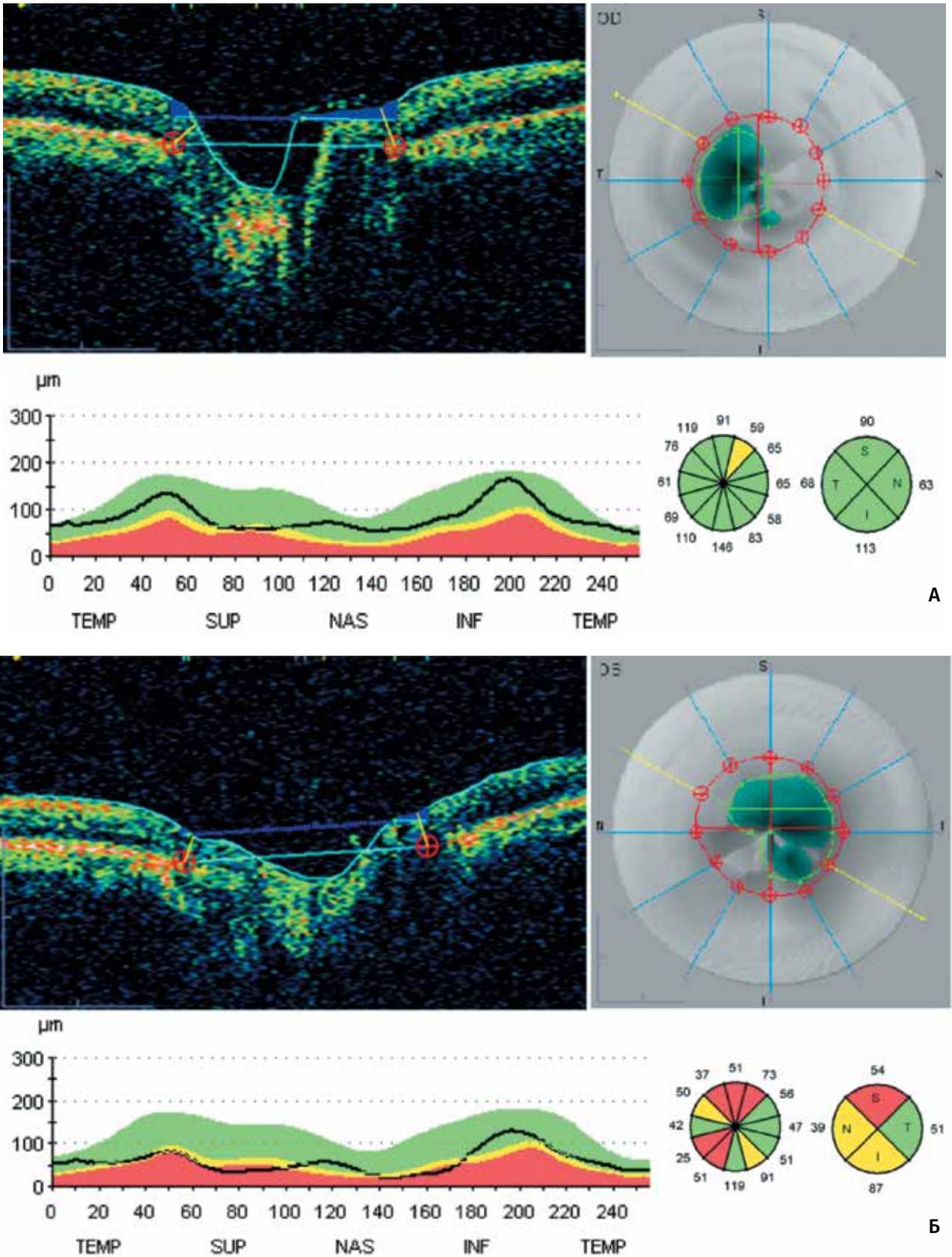


Рис. 11. Пациент Г., 66 лет. ОКТ ДЗН, исследование № 1: А — правый глаз, ПОУГ I, Rim Volume — 0,175 мм³, Avg. Thickness — 83,40 мкм; Б — левый глаз, ПОУГ II, Rim Volume — 0,114 мм³, Avg. Thickness — 57,70 мкм

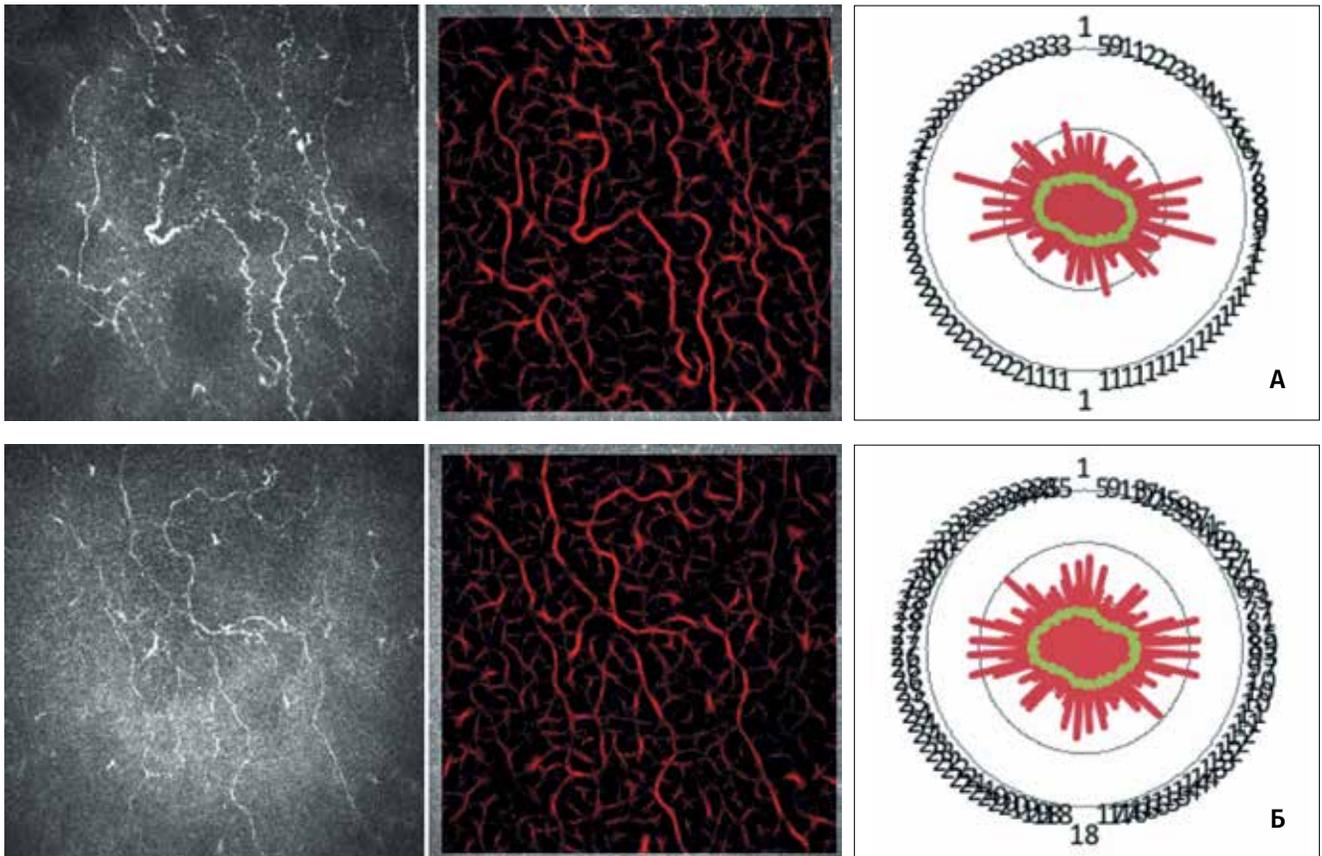


Рис. 12. Пациент Г., 66 лет. Конфокальный снимок с соответствующей розой-диаграммой направленности НВР, исследование № 2 (через 1 год): А — правый глаз, ПОУГ II, коэффициент анизотропии направленности НВР $KAL=1,84$; Б — левый глаз, ПОУГ II, коэффициент анизотропии направленности НВР $KAL=1,81$

Обращает на себя внимание выраженная меж-окулярная асимметрия как в картине ОКТ, так и на конфокальных сканограммах слоя НВР. ПМА по толщине СНВС составил 36,43%, по величине коэффициента анизотропии направленности НВР — 39,83%.

При повторном обследовании данного пациента через один год было выяснено, что в течение этого времени гипотензивные капли не применялись. При обследовании по данным ОКТ и статической автоматической периметрии прежний диагноз «ПОУГ I а правого глаза, ПОУГ II б левого глаза» был изменен на диагноз «ПОУГ II в правого глаза, ПОУГ II с левого глаза». При конфокальной биомикроскопии роговицы получена отрицательная динамика по обоим глазам — НВР истончены и значительно извиты, присутствуют неравномерные пристеночные утолщения, нарушена дихотомичность ветвления, на розе-диаграмме лучи имеют разнонаправленный ход (рис. 12).

При повторном обращении установлено прогрессирование глаукомной нейрооптикопатии. ОКТ обоих глаз с отрицательной динамикой, больше выраженной справа, преимущественно по показателям толщины СНВС (рис. 13).

Интересно, что межокулярная асимметрия сохраняется, но выраженность ее значительно снизилась с момента первого исследования как в отношении толщины СНВС, так и в отношении KAL НВР (рис. 14). ПМА по толщине СНВС составил 12,39%, по величине коэффициента анизотропии направленности НВР — 1,64%.

В приведенном клиническом примере прослеживается подравнивание стадии ПОУГ в динамике, что подтверждается снижением ПМА и указывает на высокую чувствительность развития нейродегенеративного процесса в роговице к характеру течения глаукомы.

Существуют исследования, доказывающие, что изменения в упорядоченности расположения НВР являются проявлением дистрофического процесса в роговице, в частности, при диабете [35, 36]. Однако и при ПОУГ в продвинутых стадиях на гистологическом уровне [13, 14] также была выявлена существенная дегенерация НВР (рис. 15, 16).

В поддержку существования дегенеративных изменений в корнеосклеральной оболочке глаза при ПОУГ можно опереться на данные наших исследований толщины роговицы и склеры методом ультразвуковой биомикроскопии (УБМ) [9]. В ходе

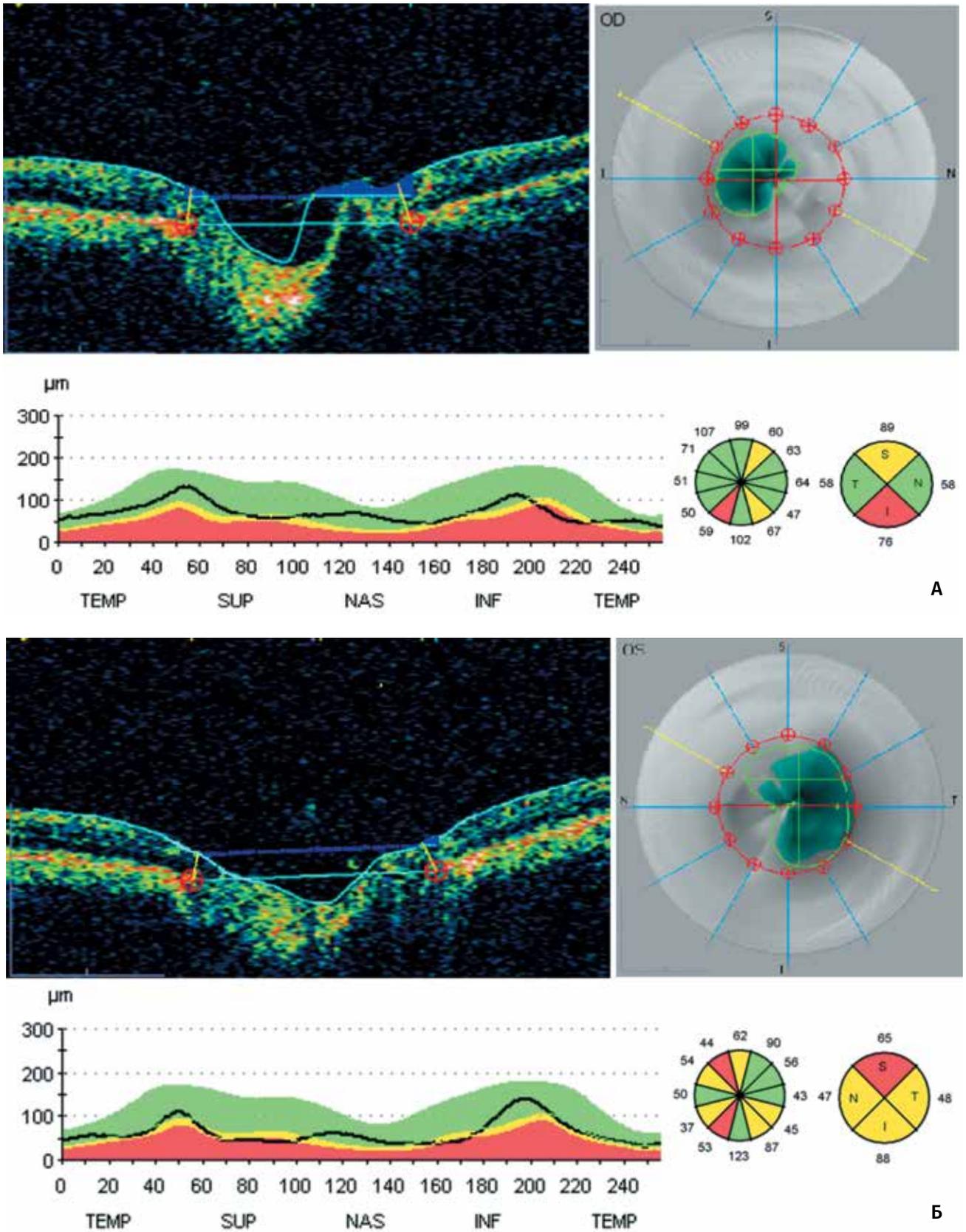


Рис. 13. Пациент Г., 66 лет. ОКТ ДЗН, исследование № 2 (через 1 год): А — правый глаз, ПОУГ II, Rim Volume — 0,141 мм³, Avg. Thickness — 70,12 мкм; Б — левый глаз, ПОУГ II, Rim Volume — 0,126 мм³, Avg. Thickness — 61,94 мкм

Биометрические параметры роговицы и склеры в норме и при ПОУГ, Me (Q₁; Q₃)

Параметры	Норма	ПОУГ
Толщина роговицы в 4 000 мкм от шпорной борозды, мм	0,61 (0,60; 0,63)	0,56 (0,54; 0,59) ¹
Толщина склеры (от шпорной борозды к поверхности склеры), мм	1,31 (1,29; 1,35)	1,20 (1,04; 1,25) ²

Примечание: ¹ — $p < 0,01$; ² — $p < 0,001$ при сравнении нормы и глаукомы по различным точкам измерения толщины роговицы и склеры.

Таблица 5

Показатель межкокулярной асимметрии (ПМА) толщины роговицы и склеры в норме и при разностадийной ПОУГ на парных глазах (%)

Параметры	Норма	ПОУГ
ПМА толщины роговицы	4,16 ¹	8,77
ПМА толщины склеры	1,29 ¹	31,59

Примечание: ¹ — $p < 0,001$ при сравнении ПМА нормы и глаукомы по различным точкам измерения толщины роговицы и склеры.

УБМ было обнаружено уменьшение толщины роговицы и склеры в группе глаукомы по сравнению с группой нормы (табл. 4).

Причем величина показателей межкокулярной асимметрии толщины роговицы и склеры парных глаз у глаукомных пациентов оказалась заметно выше, чем величина показателей межкокулярной асимметрии в здоровой популяции (табл. 5).

Таким образом, описанные изменения в слое НВР при ПОУГ указывают на существование дистрофического процесса в роговице, который может рассматриваться как частное проявление глаукомной

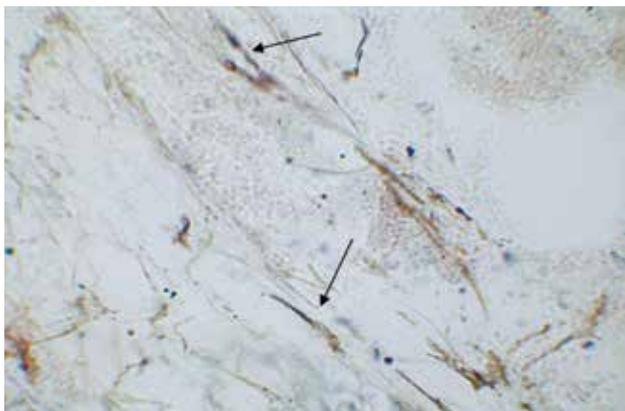


Рис. 15. Больной К., 64 года. Терминальная ПОУГ. Снижение плотности нервных волокон в роговице, а также распад и фрагментация нервных волокон. Окраска по Бильшовскому – Гроссу. Ув. ×210

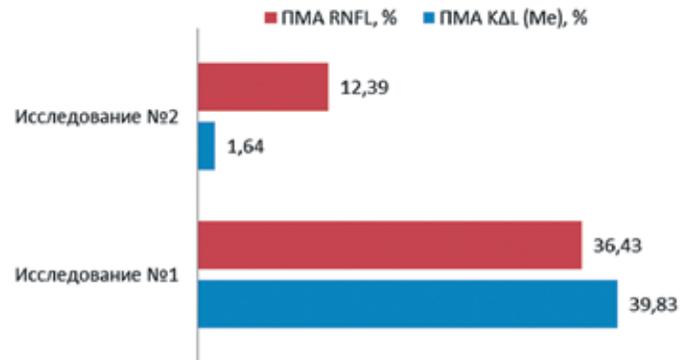


Рис. 14. Показатель межкокулярной асимметрии толщины СНВС и коэффициента анизотропии направленности НВР при первичном и повторном исследовании у пациента с ПОУГ

нейродегенерации. Вместе с тем встает вполне закономерный вопрос: с чем связано проявление нейродегенеративного процесса в поверхностных слоях роговицы, столь далеких от локализации общепризнанного нейродегенеративного процесса головки зрительного нерва на уровне lamina cribrosa при ПОУГ. На наш взгляд, здесь следует обратить внимание на факт растяжения наружной капсулы корнеосклеральной оболочки глаза при описании stress-strain феномена [1, 37-40] — растяжения оболочек глаза в ответ на экстренное повышение ВГД (рис. 17).

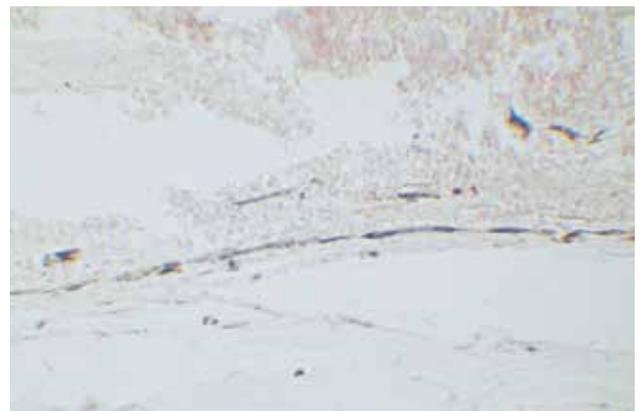


Рис. 16. Больной К., 64 года. Терминальная ПОУГ. Дегенерация нервных волокон роговицы. Окраска по Бильшовскому – Гроссу. Ув. ×210

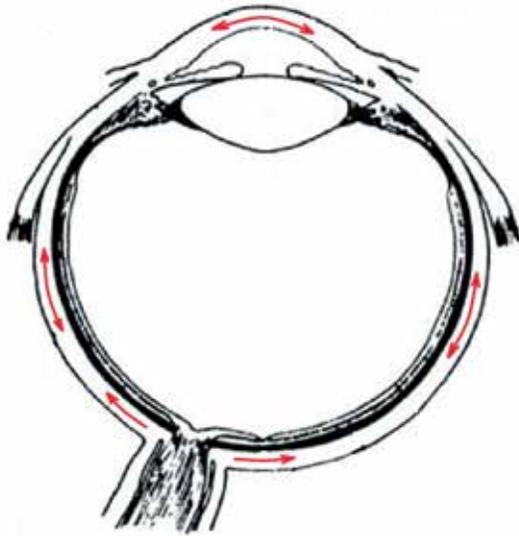


Рис. 17. Схема внутреннего напряжения корнеосклеральной ткани под действием ВГД (по Н. Quigley)

С этой позиции биомеханические процессы повреждения ткани при растяжении могут быть универсальными как в переднем, так и в заднем отрезке глаза. В связи с этим деформация структур поверхностных слоев роговицы под действием повышенного ВГД может оказаться повреждающей для нервных волокон роговицы. Таким образом, возникает представление об универсальности нейродегенеративного процесса при ПОУГ, а, следовательно, исследование структур роговицы может иметь диагностическое значение.

Заключение

При ПОУГ нарушается упорядоченность расположения НВР. Степень дезорганизации, выраженная посредством коэффициента анизотропии направленности НВР, увеличивается с развитием ПОУГ, коррелирует со стадией глаукомы и данными ОКТ.

КДЛ величина непостоянная, имеющая различные значения на парных глазах у пациентов с разностадийной глаукомой и изменяющаяся в динамике в зависимости от характера течения ПОУГ.

Наблюдаемые при КМР у пациентов с ПОУГ дегенеративные изменения НВР соответствуют дегенерации НВР по данным гистологического исследования, причем, по данным УБМ, при ПОУГ снижается толщина роговицы в целом.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о единстве нейродегенеративного процесса при ПОУГ как на уровне головки зрительного нерва, так и в переднем отрезке глаза.

Литература/References

1. Волков В.В. Глаукома открытоугольная. Москва: МИА, 2008; 348 с. [Volkov V.V. Glaukoma otkrytougol'naja. [Open-angle glaucoma]. Moscow: MIA, 2008; 348 p. (In Russ.)].
2. Нероев В.В. Работа Российского национального комитета по ликвидации устранимой слепоты в рамках программы ВОЗ «Зрение 2020». Доклад на Российском общенациональном офтальмологическом форуме. Москва, 2014. [Электронный ресурс] URL: <http://www.helmholtzeyeinstitute.ru/> (дата обращения 27.07.2017) (In Russ.)].
3. Нероев В.В., Киселева О.А., Бессмертный А.М. Результаты мультицентровых исследований эпидемиологических особенностей первичной открытоугольной глаукомы в Российской Федерации. *Российский офтальмологический журнал* 2013; 3:4-7. [Neroyev V.V., Kiseleva O.A., Bessmertny A.M. The results of multicenter studies of epidemiological characteristics of primary open angle glaucoma in the Russian Federation. *Russian Ophthalmological J* 2013; 3:4-7. (In Russ.)].
4. Еричев В.П., Петров С.Ю., Козлова И.В., Макарова А.С., Решичкова В.С. Современные методы функциональной диагностики и мониторинга глаукомы. Часть 1. Периметрия как метод функциональных исследований. *Национальный журнал глаукома* 2015; 14(2):75-81. [Erichiev V.P., Petrov S.Y., Kozlova I.V., Makarova A.S., Reshchikova V.S. Modern methods of functional diagnostics and monitoring of glaucoma. Part 1. Perimetry as a functional diagnostics method. *National Journal Glaucoma* 2015; 14(2):75-81. (In Russ.)].
5. Еричев В.П., Петров С.Ю., Макарова А.С., Козлова И.В., Решичкова В.С. Современные методы функциональной диагностики и мониторинга глаукомы. Часть 2. Диагностика структурных повреждений сетчатки и зрительного нерва. *Национальный журнал глаукома* 2015; 14(3):72-79. [Erichiev V.P., Petrov S.Y., Kozlova I.V., Makarova A.S., Reshchikova V.S. Modern methods of functional diagnostics and monitoring of glaucoma. Part 2. Diagnosis of structural damage of the retina and optic nerve. *National Journal Glaucoma* 2015; 14(3):72-79. (In Russ.)].
6. Еричев В.П., Петров С.Ю., Козлова И.В., Макарова А.С., Решичкова В.С. Современные методы функциональной диагностики и мониторинга глаукомы. Часть 3. Роль морфофункциональных взаимоотношений в раннем выявлении и мониторинге глаукомы. *Национальный журнал глаукома* 2016; 15(2):96-101. [Erichiev V.P., Petrov S.Y., Kozlova I.V., Makarova A.S., Reshchikova V.S. Modern methods of functional diagnostics and monitoring of glaucoma. Part 3. The role of the morphological and functional relationships in the early detection and monitoring of glaucoma. *National Journal Glaucoma* 2016; 15(2):96-101. (In Russ.)].
7. Страхов В.В., Алексеев В.В. Патогенез первичной глаукомы — «все или ничего». *Глаукома* 2009; 2:40-52. [Strakhov V.V., Alekseev V.V. The pathogenesis of primary glaucoma — «all or nothing». *Glaucoma* 2009; 2:40-52. (In Russ.)].
8. Страхов В.В., Корчагин Н.В., Попова А.А. Биомеханический аспект формирования глаукомной экскавации. *Национальный журнал глаукома* 2015; 14(3):58-71. [Strakhov V.V., Korchagin N.V., Popova A.A. The biomechanical aspect of the pathological optic disc cupping development in glaucoma. *National Journal Glaucoma* 2015; 14(3):58-71. (In Russ.)].
9. Страхов В.В., Алексеев В.В., Попова А.А., Аль-Мррани А.М. Межокулярная асимметрия толщины радужки и склеры по данным ультразвуковой биомикроскопии в норме и при первичной открытоугольной глаукоме. *РМЖ. Клиническая офтальмология* 2012; 13(4):118-120. [Strakhov V.V., Alekseev V.V., Popova A.A., Al-Mrrrani A.M. Intraocular asymmetry of thickness of iris and sclera according to ultrasound microscopy in normal eyes and patients with primary open-angle glaucoma. *RMJ Clinical Ophthalmology* 2012; 13(4): 118-120. (In Russ.)].
10. Алексеев И.Б., Страхов В.В., Мельникова Н.В., Попова А.А. Изменения фиброзной оболочки глаза у пациентов с впервые выявленной первичной открытоугольной глаукомой. *Национальный журнал глаукома* 2016; 15(1):13-24. [Alekseev I.B., Strakhov V.V., Melnikova N.V., Popova A.A. Changes in the fibrous tunic of the eye in patients with newly diagnosed primary open-angle glaucoma. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma* 2016; 15(1): 13-24. (In Russ.)].

11. Страхов В.В., Ермакова А.В., Корчагин Н.В., Казанова С.Ю. Асимметрия тонометрических, гемодинамических и биоретинметрических показателей парных глаз в норме и при первичной глаукоме. *Глаукома* 2008; 4:11-16. [Strakhov V.V., Ermakova A.V., Korchagin N.V., Kasanova S.Yu. Asymmetry of the tonometric, hemodynamic, and bioretinometric parameters of paired eyes in norm and in primary glaucoma. *Glaucoma* 2008; 4:11-16. (In Russ.)].
12. Аветисов С.Э., Бубнова И.А., Антонов А.А. Биомеханические свойства роговицы: клиническое значение, методы исследования, возможности систематизации подходов к изучению. *Вестник офтальмологии* 2010; 126(6):3-7. [Avetisov S.E., Bubnova I.A., Antonov A.A. The biomechanical properties of the cornea: clinical significance, research methods, the possibility to systematize approaches to the study. *Vestn Oftalmol* 2010; 126(6):3-7. (In Russ.)].
13. Деев Л.А., Молчанов В.В., Малахова А.И., Андреева О.В. Классификация патоморфологических изменений роговицы на фоне терминальной стадии первичной глаукомы. *Глаукома* 2010; 4:3-9. [Deev L.A., Molchanov V.V., Malakhova A.I., Andreeva O.V. Classification of pathomorphological changes in the cornea in patients with terminal stage of primary glaucoma. *Glaucoma* 2010; 4:3-9. (In Russ.)].
14. Малахова А.И., Деев Л.А., Молчанов В.В. Изменения роговицы у больных с первичной открытоугольной глаукомой. *Национальный журнал глаукома* 2015; 14(1):84-93. [Malakhova A.I., Deev L.A., Molchanov V.V. Changes in the cornea in patients with primary open-angle glaucoma. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma* 2015; 14(1):84-93. (In Russ.)].
15. Егорова Г.Б., Федоров А.А., Аверич В.В. Морфологические изменения при глаукоме на фоне повышенного ВГД и при длительной гипотензивной терапии по результатам конфокальной микроскопии роговицы. *РМЖ. Клиническая офтальмология* 2016; 3:113-117. [Egorova G.B., Fedorov A.A., Averich V.V. Morphological changes in glaucoma against a background of increased IOP and with prolonged hypotensive therapy based on the results of confocal microscopy of the cornea. *RMJ Clinical Ophthalmology* 2016; 3:113-117. (In Russ.)].
16. Ranno S., Fogagnolo P., Rossetti L., Orzalesi N., Nucci P. Changes in corneal parameters at confocal microscopy in treated glaucoma patients. *Clin Ophthalmol* 2011; 5:1037-1042.
17. Masters B.R. Confocal microscopy: history, principles, instruments, and some applications to the living eye. *Comments Mol Cell Biophys* 1995; 8(5):243-271.
18. Zhivov A., Stave J., Vollmar B., Guthoff R. In vivo confocal microscopic evaluation of Langerhans cell density and distribution in the normal human corneal epithelium. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2005; 243:1056-1061.
19. Muller L.J., Vrensen G.F.J.M., Pels L., Cardozo B.N., Willekens B. Architecture of human corneal nerves. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997; 38:985-994.
20. Muller L.J., Marfurt C.F., Kruse F., Tervo T.M.T. Corneal nerves: structure, contents and function. *Exper Eye Res* 2003; 76:521-542.
21. Tavakoli M., Hossain P., Malik R.A. Clinical application of corneal confocal microscopy. *Clin Ophthalmol* 2008; 2(2):435-445.
22. Scarpa F., Grisan E., Ruggieri A. Automatic recognition of corneal nerve structures in images from confocal microscopy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008; 49:4801-4807.
23. Prydal J.I., Kerr Muir M.G., Dilly P.N., Corbett M.C., Verma S., Marshall J. Confocal microscopy using oblique sections for measurement of corneal epithelial thickness in conscious humans. *Acta Ophthalmol Scand* 1997; 75:624-628.
24. Petroll W.M., Jester J.V., Cavanagh H.D. In vivo confocal imaging. *Int Rev Exp Pathol* 1996; 36:93-129.
25. Kohler B., Allgeier S., Eberle F. et al. Image reconstruction of the corneal subbasal nerve plexus with extended field of view from focus image stacks of a confocal laser scanning microscope. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2011; 228:1060-1066.
26. Oliveira-Soto L., Efron N. Morphology of corneal nerves using confocal microscopy. *Cornea* 2001; 20:374-384.
27. Masters B.R., Thaeer A.A. In vivo human corneal confocal microscopy of identical fields of subepithelial nerve plexus, basal epithelial, and wing cells at different times. *Microsc Res Tech* 1994; 29:350-356.
28. Аветисов С.Э., Егорова Г.Б., Федоров А.А. и др. Конфокальная микроскопия роговицы. Сообщение 1. Особенности нормальной морфологической картины. *Вестник офтальмологии* 2008; 3:3-5. [Avetisov S.A., Egorova G.B., Fedorov A.A. et al. Confocal microscopy of the cornea. Message 1. Features of a normal morphological picture. *Vestn Oftalmol* 2008; 3:3-5. (In Russ.)].
29. Аветисов С.Э., Егорова Г.Б., Федоров А.А., Бобровских Н.В. Конфокальная микроскопия роговицы. Сообщение 2. Морфологические изменения при кератоконусе. *Вестник офтальмологии* 2008; 124(3):6-9. [Avetisov S.E., Egorova G.B., Fedorov A.A., Bobrovskikh N.V. Confocal microscopy of the cornea. Communication 2. Morphological changes in keratoconus. *Vestn Oftalmol* 2008; 124(3):6-9. (In Russ.)].
30. Ткаченко Н.В., Астахов Ю.С. Диагностические возможности конфокальной микроскопии при исследовании поверхностных структур глазного яблока. *Офтальмологические ведомости* 2009; 2(1):82-89. [Tkachenko N.V., Astakhov Yu.S. Diagnostic possibilities of confocal microscopy in the investigation of the surface structures of the eyeball. *Ophthalmologic vedomosti* 2009; 2(1): 82-89. (In Russ.)].
31. Штейн Г.И. Руководство по конфокальной микроскопии. СПб.: ИИЦ РАН, 2007; 6-10 с. [Stein G.I. Rukovodstvo po konfokal'noj mikroskopii [Manual on confocal microscopy]. SPb: INC RAS, 2007; 6-10 p. (In Russ.)].
32. Marfurt C.F., Cox J., Deek S., Dvorscak L. Anatomy of the human corneal innervations. *Exper Eye Res* 2009; 90:478-492.
33. Jalbert L., Stapleton F., Papas E., Sweeney D.F., Coroneo M. In vivo confocal microscopy of the human cornea. *Br J Ophthalmol* 2003; 87(2):225-236.
34. Efron N., Perez-Gomez I., Mutalib HA. Confocal microscopy of the human cornea. *Cont Lens Anterior Eye* 2001; 24:16-24.
35. Аветисов С.Э., Сурнина З.В., Новиков И.А., Махотин С.С. Новые подходы к оценке состояния нервных волокон роговицы. В кн.: VIII Российский общенациональный офтальмологический форум. Сб. науч. тр. 2015: 48-50. [Avetisov S.E., Surnina Z.V., Novikov I.A., Makhotin S.S. New approaches to assess the condition of nerve fibers of the cornea. In: VIII Russian national ophthalmological forum. Col. Sci. P. 2015: 48-50. (In Russ.)].
36. Аветисов С.Э., Новиков И.А., Махотин С.С., Сурнина З.В. Вычисление коэффициентов анизотропии и симметричности направленности нервов роговицы на основе автоматизированного распознавания цифровых конфокальных изображений. *Медицинская техника* 2015; 3:23-25. [Avetisov S.E., Novikov I.A., Makhotin S.S., Surnina Z.V. Calculation of the coefficients of anisotropy and symmetry of the nerve orientation of the cornea on the basis of automated recognition of digital confocal images. *Medical equipment* 2015; 3:23-25. (In Russ.)].
37. Burgoyne C.F., Downs J.C., Bellezza A.J. et al. The optic nerve head as biomechanical structure: a new paradigm for understanding the role of IOP-related stress and strain in the pathophysiology of glaucomatous optic nerve head damage. *Progr Retin Eye Res* 2005; 24:19-73.
38. Burgoyne C.F., Morrison J.C. The anatomy and pathophysiology of the optic nerve head in glaucoma. *J Glaucoma* 2001; 10(5): 16-18.
39. Quigley H., Anderson D. Distribution of axonal transport blockade by acute intraocular pressure elevation in the primate optic nerve head. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1977; 16(7):640-644.
40. Quigley H., Addicks E.M., Green W.R. Optic nerve damage in human glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1982; 100:135-146.

Поступила 03.10.2017