

УДК 617.7-007.681-07

Новые технологии в диагностике первичной открытоугольной глаукомы

КУРЫШЕВА Н.И., д.м.н., профессор, руководитель консультативно-диагностического отдела¹;

ПАРШУНИНА О.А., врач-офтальмолог¹;

АРДЖЕВНИШВИЛИ Т.Д., врач-офтальмолог¹;

ИРТЕГОВА Е.Ю., врач-офтальмолог¹;

КИСЕЛЕВА Т.Н., д.м.н., профессор, руководитель отдела ультразвука²;

ЛАГУТИН М.Б., ассистент³;

ФОМИН А.В., эксперт по офтальмологическому оборудованию⁴.

¹Центр офтальмологии ФМБА России, Клиническая больница № 86, 123098, Российская Федерация, Москва, ул. Гамалеи, 15;

²ФГБУ «МНИИ ГБ им. Гельмгольца» Минздрава России, 105062, Российская Федерация, Москва, ул. Садовая-Черногрозская, д. 14/19;

³МГУ им. М.В. Ломоносова, Механико-математический факультет, Кафедра математической статистики и случайных процессов, 119991, Российская Федерация, Москва, ГСП-1, Ленинские горы, д. 1;

⁴ЗАО «Трейдомед Инвест», 109147, Российская Федерация, Москва, ул. Марксистская, 3, стр. 1.

Авторы не получали финансирование при проведении исследования и написании статьи.

Конфликт интересов: отсутствует.

Резюме

ЦЕЛЬ. Определить наиболее важные диагностические критерии, отличающие пациентов в препериметрическую стадию глаукомы от периметрической на основании комплексной оценки структурных и функциональных изменений, а также показателей глазного кровотока.

МЕТОДЫ. В настоящем исследовании были проанализированы 90 глаз: 30 глаз с препериметрической глаукомой, 30 — с периметрической стадией и 30 глаз здоровых лиц. Среднюю толщину ганглиозного комплекса сетчатки (avg. GCC), слоя нервных волокон сетчатки (avg. RNFLT) и сосудистой оболочки (Tx) измеряли с использованием спектрального оптического когерентного томографа (ОКТ) RTVue-100 (SD-OCT), стандартную автоматизированную периметрию осуществляли на периметре «Humphrey» («Carl Zeiss Meditec», Dublin, CA), параметры глазного кровотока исследовали методом цветового доплеровского картирования («Voluson 730 ProSystem»). Роговично-компенсированное внутриглазное давление (ВГД) (IOPcc) и корнеальный гистерезис (CH) определяли на анализаторе биомеханических свойств глаза (ORA). Исследование перфузионного давления (ПД) осуществляли путем измерения ВГД и артериального давления (АД) непосредственно перед сканированием методом ОКТ.

Рассчитывали важность диагностических параметров (Z-value) с применением теста Уилкоксона-Манна-Уитни и по площади под характеристической кривой (S-ROC).

Для определения наиболее важных диагностических критериев при глаукоме был использован логистический регрессионный анализ.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Разницу между периметрической и препериметрической стадией глаукомы отражают 5 важных диагностических критериев: avg. RNFLT (S-ROC 0,93; z-value 5,75), периметрический индекс PSD (0,91; -5,52), толщина перипапиллярной хориоидеи (0,7; 2,69), конечная диастолическая скорость кровотока в задних коротких медиальных цилиарных артериях (0,7; 2,55) и корнеальный гистерезис (0,68; 2,41).

ВЫВОДЫ. Средняя толщина слоя нервных волокон сетчатки и перипапиллярной хориоидеи, периметрический индекс PSD, корнеальный гистерезис и диастолическая скорость кровотока в медиальных задних коротких цилиарных артериях имеют наибольшую диагностическую ценность при выявлении различий между препериметрической и периметрической стадиями глаукомы, что следует учитывать при мониторинге заболевания.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: первичная открытоугольная глаукома, RNFLT, GCC, оптическая когерентная томография, PSD, толщина хориоидеи, глазной кровотока.

Для контактов:

Иртегова Елена Юрьевна, e-mail: e-l-e-n-e@yandex.ru

ENGLISH

New technologies in primary open-angle glaucoma diagnostics

KURYSHEVA N.I., Med.Sc.D., Professor, Head of the Diagnostic Department¹;

PARSHUNINA O.A., M.D.¹;

ARDZHEVNISHVILI T.D., M.D.¹;

IRTEGOVA E.YU., M.D.¹;

KISELEVA T.N., Med.Sc.D., Professor, Head of the Ultrasound Department²;

LAGUTIN M.B., Assistant professor³;

FOMIN A.V., Ophthalmological equipment expert⁴.

¹The Ophthalmological Center of the Federal Medical and Biological Agency, Clinical Hospital No. 86, 15 Gamalei st., Moscow, Russian Federation, 123098;

²The Helmholtz Moscow Research Institute of Eye Diseases, 14/19 Sadovaya-Chernogryazskaya st., Moscow, Russian Federation, 105062.

³The Lomonosov Moscow State Institute, Faculty of Mechanics and Mathematics, Department of Mathematical Statistics and Stochastic Processes GSP-1, 1 Leninskie Gory, Moscow, Russian Federation, 119991;

⁴«Tradomed Invest», 3/1 Marksistskaya st., Moscow, Russian Federation, 109147.

Conflicts of Interest and Source of Funding: none declared.

Abstract

PURPOSE: To determine the most important diagnostic criteria to distinguish the preperimetric glaucoma from the perimetric stage using complex analysis of structural, functional and ocular blood flow parameters.

METHODS: 90 eyes, including 30 eyes with preperimetric glaucoma, 30 eyes with perimetric glaucoma and 30 normal eyes, were analyzed. The average thickness of the GCC, retinal nerve fiber layer thickness (avg. RNFLT) and choroidal thickness were measured using RTVue spectral-domain optical coherence tomography (SD-OCT). Perimetry – using Humphrey test («Carl Zeiss Meditec», Dublin, CA). Ocular blood flow velocity was measured by the color Doppler mapping («VOLUSON 730 ProSystem»). Intraocular pressure (IOPcc) and corneal hysteresis (CH) were determined using «Ocular Response Analyzer» (ORA).

Standardized statistics (Z-value) of Wilcoxon – Mann-Whitney rank sum test and the area (S-ROC) under the receiver operating characteristic curve for logistic regres-

sion model was used to determine the most important diagnostic criteria in glaucoma.

RESULTS: The difference between perimetric and preperimetric glaucoma could be characterized by 5 important diagnostic criteria: avg. RNFLT (S-ROC 0.93; z-value 5.75), PSD (0.91; -5.52), peripapillar choroidal thickness (0.7; 2.69), the end diastolic blood flow velocity in the medial posterior ciliary arteries (0.7; 2.55) and corneal hysteresis (0.68; 2.41).

CONCLUSIONS: Five clinical parameters have been determined as the most important to distinguish the preperimetric glaucoma from the perimetric stage: avg. RNFLT, PSD, peripapillar choroidal thickness, the end diastolic blood flow velocity in the medial posterior ciliary arteries and corneal hysteresis. This data should be considered in glaucoma monitoring.

KEY WORDS: primary open-angle glaucoma, RNFLT, GCC, optical coherence tomography, PSD, choroidal thickness, ocular blood flow.

На протяжении десятилетий периметрия оставалась «золотым стандартом» диагностики первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ). Однако появление новых технологий визуализации сетчатки и зрительного нерва выявило преимущества последних в оценке ранних изменений при глаукоме, которые удается обнаружить на 5-6 лет раньше, чем первые дефекты в поле зрения [1]. Работы последних лет продемонстрировали значимость исследования слоя нервных волокон перипапиллярной сетчатки в ранней диагностике глаукомы [2]. Однако еще больший интерес

ученых в последние годы привлекают ганглиозные клетки сетчатки (ГКС). По данным Н. Quigley, между ранними повреждениями в ганглиозных клетках сетчатки и первыми дефектами полей зрения, исследованных методом стандартной автоматизированной периметрии (САП), проходит 10-12 лет [3]. В этой связи в последние годы все чаще в литературе появляются сообщения о так называемой препериметрической глаукоме, а морфометрические исследования сетчатки и зрительного нерва выходят на авансцену в диагностике и мониторинге глаукомы [4-7, 34-39].

На протяжении нескольких лет ведутся дебаты о том, какие именно параметры, полученные методами визуализации, имеют наибольшую диагностическую ценность [8]. Вместе с тем, понимая всю сложность патогенеза глаукомы, в ее диагностике нельзя игнорировать прочие факторы, такие как внутриглазное давление (ВГД) и показатели глазного кровотока. В литературе мы не встретили ни одной работы, где бы с целью разработки диагностического алгоритма глаукомы был применен комплекс методов, включающий как современные технологии визуализации, так и традиционные методы периметрии, тонометрии и исследования глазной гемоперфузии.

Цель настоящего исследования — выявить клинические параметры, которые в наибольшей мере отличают пациентов в препериметрическую стадию глаукомы от периметрической, на основании комплексной оценки структурных и функциональных изменений, а также показателей глазного кровотока.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 90 человек (90 глаз), в том числе 30 пациентов с препериметрической стадией ПОУГ, 30 — с периметрической стадией и 30 здоровых лиц. В диагностическое обследование были включены по одному глазу каждого пациента: у больных глаукомой — худший глаз, у здоровых лиц — правый глаз.

Препериметрическую глаукому диагностировали на основании характерных изменений в диске зрительного нерва (ДЗН), выявляемых при офтальмоскопии (патологическое отклонение от нормы пропорций невральное ободка, глаукомная ЭДЗН, перипапиллярная атрофия, клиновидные дефекты в слое нервных волокон сетчатки (СНВС), примыкающие к краю ДЗН, геморрагии по краю ДЗН). При этом результаты стандартной автоматизированной периметрии (САП) соответствовали нормальным. У пациентов с периметрической глаукомой наряду с описанными изменениями ДЗН и СНВС имелись глаукомные дефекты полей зрения в виде аркуатных скотом, назальной ступеньки и темпорального клина. Периметрический индекс MD находился за пределами -1,5 дБ.

В контрольную группу вошли лица, не имеющие родственников первой линии, страдающих глаукомой, с роговично-компенсированным ВГД (ЮРСс) < 22 мм рт.ст., неизменным ДЗН, нормальным состоянием слоя нервных волокон сетчатки и отсутствием дефектов полей зрения.

В качестве критериев включения учитывали наличие эмметропической рефракции и открытого УПК, что подтверждалось в результате оптической когерентной томографии (ОКТ) переднего отрезка глаза («Visante OCT», «Carl Zeiss Meditec», Dublin, CA), при этом допустимым был угол передней камеры не меньше 30°.

Критериями исключения являлись: наличие сопутствующей офтальмопатологии (кроме начальной катаракты); наличие хронических аутоиммунных заболеваний, сахарного диабета, системных заболеваний, острых нарушений кровообращения в анамнезе. В анализ были включены только пациенты, ранее не подвергавшиеся хирургическим операциям на глазах. Местную гипотензивную терапию больные глаукомой получали в виде инстилляций латанопроста.

Всем пациентам проводили офтальмологическое обследование: визометрию, тонометрию на анализаторе биомеханических свойств глаза («Ocular Response Analyzer», ORA, «Reichert Ophthalmic Instruments Inc.», Depew, NY), биомикроскопию, гониоскопию, пахиметрию с помощью прибора SP-100 («Tomey», GmbH), стандартную автоматизированную периметрию на периметре «Humphrey» («Carl Zeiss Meditec», Dublin, CA) по программе порогового теста 30-2 с использованием алгоритма SITA-Standard (порог исследован в 176 точках в пределах центральных 30° белым стимулом с диаметром III по Гольдману и длительностью предъявления 100 мс, при освещенности фона 31,5 асб.). Определяли периметрические индексы MD (Mean Deviation — среднее отклонение) и PSD (Pattern Standard Deviation).

Исследование перфузионного давления (ПД) осуществляли путем измерения ВГД и артериального давления (АД) непосредственно перед сканированием методом ОКТ после 10-минутного отдыха пациента в положении сидя. Расчет перфузионного давления осуществляли по формуле: $ПД = 2/3 \text{ ср. АД} - \text{ВГД}$, где $\text{АД ср.} = \text{АД диаст.} + (1/3 \times (\text{АД сист.} - \text{АД диаст.}))$, а $\text{ПД сист.} = \text{АД сист.} - \text{ВГД}$ и $\text{ПД диаст.} = \text{АД диаст.} - \text{ВГД}$.

Оптическую когерентную томографию проводили при помощи ОКТ RTVue-100 («Optovue, Inc.», Fremont, CA) в области ДЗН (протоколы ONH и 3D Disc) и макулы (протокол GCC) в режиме трекинга. При обработке данных исключали сканы с грубыми артефактами от мелких движений глаз и с низким уровнем сигнала (анализировали только сканы, у которых индекс силы сигнала был выше 45), так как это могло повлиять на точность определения границ слоёв сетчатки. В протоколе исследования параметров головки зрительного нерва (ONH) изучали толщину слоя нервных волокон сетчатки (RNFL). Протокол предусматривает выполнение 13 круговых срезов вокруг ДЗН диаметром 3,45 мм и 9 радиальных. Результаты маркируются цветом в соответствии со степенью потери толщины RNFL; $p < 1\%$ — красным, $p < 5\%$ — желтым, и $p > 5\%$ — зеленым. Определяются границы ПЭ и ДЗН. Исследование позволяет получить информацию о морфологии ЗН (площадь диска и экскавации, соотношение Э/Д, карты толщины RNFL).

В протоколе GCC — измерения комплекса ганглиозных клеток сетчатки (КГК) — исследовали три индекса: среднюю толщину GCC (avg. GCC),

Клиническая характеристика больных

Показатель	Контроль	Препериметрическая глаукома	Периметрическая глаукома	p*
Возраст, лет	61,00±2,667	63,95±4,6 p=0,074	64,63±5,66 p=0,071	0,123
ПЗО, мм	22,97±1,01	23,3±0,81 p=0,286	23,65±1,29 p=0,029	0,053
MD, дБ	-1,13±1,66	-0,10±0,742 p=0,004	-9,28±7,39 p=0,000	<0,001
PSD, дБ	1,43±0,249	1,62±0,56 p=0,486	6,91±3,92 p=0,000	<0,001
АД сист., мм рт.ст.	122,5±8,66	124,84±10,51 p=0,657	136,03±17,64 p=0,016	0,023
АД диаст., мм рт.ст.	82,0±10,81	83,43±7,77 p=0,938	87,07±10,98 p=0,352	0,225
Перфузионное давление, мм рт.ст.	48,78±7,37	50,42±11,91 p=0,316	54,15±15,73 p=0,951	0,389
ЮРсс (роговично-компенсированное ВГД), мм рт.ст.	14,83±3,89	18,32±4,09 p=0,004	18,41±5,34 p=0,013	0,929
СН (корнеальный гистерезис), мм рт.ст.	11,19±1,69	10,14±1,64 p=0,014	9,04±1,26 p=0,000	0,018
Толщина роговицы, мкм	549,25±30,83	548,09±31,29 p=0,851	533,48±34,17 p=0,154	0,096

Примечание: p — достоверность отличий при сравнении с группой контроля;

p* — достоверность межгрупповых отличий больных глаукомой.

объём фокальных потерь (FLV) и объём глобальных потерь (GLV). FLV отражает количественные изменения объёма КГК (процент значимой потери объёма КГК), GLV характеризует среднюю потерю объёма КГК (показатель диффузной потери КГК).

Толщину хориоидеи (ТХ) исследовали на ОКТ RTVue 100 в режиме трекинга (протокол Retina Cross Line). ТХ определялась как расстояние между гиперрефлективной линией сигнала от пигментного эпителия (ПЭ) до непрерывной гипорефлективной линии на границе склера/хориоидея. Измеряли ТХ в центре фовеа (ТХф) путем усреднения результатов измерений при вертикальном и горизонтальном сканировании. Для статистической обработки результатов измерения ТХф отбирали 13 точек измерения в зоне 6×6 мм (семь точек на горизонтальном скане с шагом 1 мм от субфовеолярной точки и шесть — на вертикальном скане с аналогичным шагом), в том числе в точке, отстоящей на 3 мм назально от центра фовеа в направлении центра диска, т. е. в точке, максимально близкой к перипапиллярной зоне (ТХп).

Для оценки кровотока в сосудах глаза и ретробульбарного пространства применяли цветное доплеровское картирование (ЦДК) с импульсной доплерографией при помощи многофункционального ультразвукового диагностического прибора «Voluson 730 ProSystem» с использованием линейных датчиков частотой от 10 до 16 МГц. Исследовали

кровоток в глазной артерии (ГА), центральной артерии сетчатки (ЦАС), центральной вене сетчатки (ЦВС), медиальных и латеральных задних коротких цилиарных артериях (ЗКЦА), вортикозных венах (ВВ), верхней глазной вене (ВГВ). Определяли следующие количественные показатели кровотока: максимальную систолическую скорость (V_{syst}), конечную диастолическую скорость (V_{diast}), среднюю скорость в течение сердечного цикла (V_{mean}) и индекс резистентности или периферического сопротивления (RI).

В работе использовали точный двусторонний критерий ранговых сумм Уилкоксона-Манна-Уитни. Показатели со значением P-value < 0,05 считали статистически значимыми. В качестве меры важности показателя для различения групп использовали абсолютную величину скорректированной стандартизованной статистики Z-value критерия Манна — Уитни, а также площадь S-ROC под ROC-кривой при сравнении групп с помощью логистической модели, в которую показатель входил в качестве единственного предиктора.

Поскольку целый ряд показателей (GCC, GLV, параметры кровотока в вортикозной вене, средний объём и индекс резистентности в верхней глазной вене, систолическое и перфузионное АД, гистерезис, толщина хориоидеи во всех исследуемых точках) зависели от длины переднезадней оси (ПЗО) глаза и возраста обследуемых, была проведена их

Средние значения параметров ганглиозного комплекса и слоя нервных волокон сетчатки у обследованных больных глаукомой и лиц контрольной группы

Показатель	Препериметрическая глаукома	Периметрическая глаукома	p*	Контроль
Avg. RNFL, мкм	99,55±11,38 p=0,395	73,91±12,66 p<0,001	<0,001	101,51±7,92
Avg. GCC, мкм	88,48±7,5 p=0,033	71,62±10,22 p<0,001	<0,001	92,59±7,49
FLV, %	1,135±1,273 p=0,069	8,39±5,03 p<0,001	<0,001	0,79±1,11
GLV, %	8,727±6,166 p=0,082	25,31±10,27 p<0,001	<0,001	5,94±5,43

Примечание: p — достоверность отличий при сравнении с группой контроля;
p* — достоверность межгрупповых отличий больных глаукомой.

Показатели, имеющие наиболее высокую ценность при дифференциальной диагностике препериметрической и периметрической стадий глаукомы

Показатель	Z-value	p-value	S-ROC	S-ROC нижн.*	S-ROC верхн.**
Толщина слоя нервных волокон (RNFL), мкм	5,705	<0,0001	0,926	0,860	0,992
Паттерн стандартное отклонение (PSD), дБ	-5,517	<0,0001	0,912	0,840	0,983
Толщина хориоидеи в точке, отстоящей на 3 мм назально от центра фовеа (ТХп), мкм	2,685	0,007	0,702	0,569	0,834
Задние короткие медиальные цилиарные артерии, V diast, см/с	2,549	0,010	0,695	0,554	0,837
Гистерезис (СН), мм рт.ст.	2,406	0,015	0,679	0,547	0,812

Примечание: * — нижняя граница 95% доверительного интервала для площади под ROC-кривой;
** — верхняя граница 95% доверительного интервала для площади под ROC-кривой.

корректировка с учетом данных показателей на основе линейной регрессионной модели. Для изучения взаимосвязи признаков мы использовали коэффициент корреляции Пирсона. Статистический анализ проводили с помощью статистического пакета SPSS версии 21 и библиотеки MASS языка R.

Результаты и обсуждение

Клиническая характеристика больных ПОУГ и лиц контрольной группы приведена в табл. 1, а основные морфометрические показатели, отражающие состояние ганглиозного комплекса и слоя нервных волокон сетчатки — в табл. 2.

В работе проанализированы 65 клинических параметров, которые были разделены на блоки в зависимости от объекта (те или иные морфофункциональные показатели) и метода исследования (ОКТ, ОРА, САП, ЦДК). В отдельный блок выделена толщина хориоидеи, измеренная в 13 точках методом ОКТ. В каждом блоке были отобраны по одному показателю с наибольшим значением

статистической достоверности (Z-value критерия Манна-Уитни), что отражено в табл. 3. Все остальные показатели дублировали отобранные ввиду очень тесной корреляционной внутригрупповой связи, а потому не содержали дополнительной диагностической информации. Это продемонстрировано на примере показателей ганглиозного комплекса и слоя нервных волокон сетчатки (табл. 4), периметрических индексов (табл. 5) и регионарного кровотока (табл. 6).

В таблице цветом сгруппированы показатели, полученные при одинаковых методах исследования: сиреневый — ОКТ ДЗН и макулярной зоны (протокол «Глаукома»), зеленый — САП, коричневый — ОКТ макулярной зоны (протокол «Cross line») для исследования толщины хориоидеи, желтый — ЦДК, голубой — ОРА.

Выполненный нами детальный математический анализ показал, что основными критериями, на которые следует ориентироваться при наблюдении за больными глаукомой, являются морфометрические показатели, полученные методом ОКТ.

Таблица 4

Высокоинформативные показатели ганглиозного комплекса и слоя нервных волокон сетчатки, позволяющие дифференцировать препериметрическую и периметрическую стадии глаукомы

Показатель	Z-value	p-value	S-ROC	S-ROC нижн.*	S-ROC верхн.**
Толщина слоя нервных волокон (RNFL), мкм	5,705	<0,0001	0,926	0,860	0,992
Объём глобальных потерь комплекса ганглиозных клеток (GLV), %	-5,560	<0,0001	0,915	0,847	0,983
Толщина комплекса ганглиозных клеток (GCC), мкм	5,416	<0,0001	0,904	0,827	0,981
Объём фокальных потерь комплекса ганглиозных клеток (FLV), %	-5,127	<0,0001	0,883	0,784	0,981

Примечание: * — нижняя граница 95% доверительного интервала для площади под ROC-кривой;

** — верхняя граница 95% доверительного интервала для площади под ROC-кривой.

Таблица 5

Высокоинформативные периметрические индексы, позволяющие дифференцировать препериметрическую и периметрическую стадии глаукомы

Показатель	Z-value	p-value	S-ROC	S-ROC нижн.*	S-ROC верхн.**
Среднее отклонение (MD), дБ	5,322	<0,0001	0,897	0,814	0,980
Паттерн стандартное отклонение (PSD), дБ	-5,517	<0,0001	0,912	0,840	0,983

Примечание: * — нижняя граница 95% доверительного интервала для площади под ROC-кривой;

** — верхняя граница 95% доверительного интервала для площади под ROC-кривой.

Таблица 6

Высокоинформативные показатели регионарного кровотока, позволяющие дифференцировать препериметрическую и периметрическую стадии глаукомы

Показатель	Z-value	p-value	S-ROC
Задние короткие медиальные цилиарные артерии, Vdiast, см/с	2,549	0,010	0,7
Задние короткие медиальные цилиарные артерии, RI	-2,130	0,033	0,033

Благодаря ОКТ возможно неинвазивно оценивать морфологические изменения в ДЗН и сетчатке *in vivo*. Ганглиозные клетки сетчатки и их аксоны, составляющие слой нервных волокон, первыми поражаются при глаукоме, поэтому, как и ожидалось, их исследование является приоритетным [7]. Это реализуется в процессе определения толщины слоя нервных волокон сетчатки (RNFLT) и параметров комплекса ганглиозных клеток (GCC). Ранее было показано, что изменения толщины макулярной зоны, полученные при помощи ОКТ, могут быть использованы для диагностики глаукомы [9], так как в макуле сосредоточено до 50% ганглиозных клеток сетчатки [5]. Все большим интересом исследователей пользуются новые показатели ОКТ, отражающие количественные изменения в макулярной зоне — объём глобальных потерь GCC (GLV) и объём их фокальных потерь (FLV) [7, 10]. FLV — это параметр,

отражающий количественные изменения объёма комплекса ганглиозных клеток сетчатки. Он характеризует процент значимой потери объёма, в то время как GLV — среднюю потерю ганглиозных клеток, иными словами, это показатель диффузной потери комплекса GCC.

Ещё в 2009 г. O. Tan et al. обнаружили, что GLV является наиболее ценным показателем для диагностики препериметрической и начальной стадии глаукомы наряду с RNFLT, а FLV имеет преимущества над прочими морфометрическими показателями для диагностики развитой и далекозашедшей стадий глаукомы [5, 11].

Результаты настоящего исследования выявили равную диагностическую ценность таких параметров, как средняя толщина слоя нервных волокон (Avg. RNFLT), средняя толщина ганглиозного комплекса (Avg. GCC) и его характеристики (GLV, FLV), что показано в табл. 2 и 4.

Полученные данные согласуются с теми, что недавно продемонстрировали японские исследователи [12]. Логистический регрессионный анализ, выполненный этими авторами, показал, что наиболее ценная дифференциальная диагностика между препериметрической и периметрической глаукомой основана на таких показателях, как Avg. RNFLT, Avg. GCC и FLV. В нашем исследовании индекс FLV не имел преимуществ перед GLV (табл. 4), более того, исследования Avg. RNFLT, как показали результаты, достаточно, чтобы дифференцировать препериметрическую стадию глаукомы от периметрической. Столь же высокой оказалась диагностическая значимость периметрии (периметрический индекс PSD показал диагностическую ценность 5,517 в сравнении с 5,705 для Avg. RNFLT).

Остальные отобранные показатели имели меньшую диагностическую значимость по сравнению с рассмотренными выше. Тем не менее заслуживает внимания, что следующие два показателя, отмеченные в табл. 3, характеризуют кровоснабжение зрительного нерва. Так, один из показателей — толщина хориоидеи в точке, находящейся в 3 мм назально от центра фовеа — вошел в состав наиболее значимых ($z=2,685$, $p\text{-value}=0,007$).

Значение хориоидального кровотока в питании сетчатки весьма существенно. Главным образом это относится к ее наружным слоям. Однако преламинарный отдел зрительного нерва также зависит от хориоидального кровотока [13]. Наши предыдущие исследования также показали, что Tх в периметрическую стадию достоверно снижена по сравнению с препериметрической [14, 15]. К аналогичному выводу мы пришли в настоящей работе, хотя в регрессионном анализе значимым оказался показатель лишь в одной из 13 исследуемых точек, в которых измерялась толщина хориоидеи.

Роль перипапиллярной хориоидеи в патогенезе глаукомы обсуждается давно [16-18]. Еще в 1997 г. F. Duijm et al., сравнивая кровоток в перипапиллярных хориоидальных сосудах при глаукоме повышенного и нормального давления с таковым у здоровых лиц и пациентов с офтальмогипертензией, отмечали, что он значительно замедлен при глаукоме, особенно при ГНД [19]. Авторы высказали предположение, что оценка хориоидального кровотока имеет важное значение в диагностике глаукомы и отражает кровоснабжение ДЗН.

Другой параметр — диастолическая скорость кровотока в ЗКЦА (табл. 3) — также заслуживает внимания. ЗКЦА — основные сосуды, участвующие в кровоснабжении зрительного нерва [20]. Можно было бы предположить, что выявленное снижение кровотока в более продвинутой стадии глаукомы именно в этих сосудах указывает на роль гемоперфузии зрительного нерва при глаукоме. Однако вопрос о причинно-следственных связях при ПОУГ

является наиболее сложным. Ранее неоднократно было показано, что для глаукомы в целом характерно снижение глазного кровотока [1, 15]. Тем не менее следует признать, что все эти данные не являются доказательствами того, что снижение глазного кровотока — это причина или даже пусковой фактор развития ПОУГ. Действительно, снижение гемоперфузии может быть следствием дегенерации структур сетчатки и зрительного нерва, кровоснабжение которых становится менее востребованным по мере прогрессирования заболевания. В то же время в литературе приводится немало доказательств того, что ухудшение гемоперфузии неблагоприятно сказывается на прогрессировании указанной офтальмопатологии. Некоторые авторы также относят снижение гемоперфузии к наиболее важному фактору риска прогрессирования глаукомной оптиконейропатии [21]. Так, A. Martinez et al., обследуя больных глаукомой в динамике, обнаружили, что прогрессирование заболевания ассоциировалось прежде всего с низкой диастолической скоростью кровотока в ЗКЦА. Наши данные о значимости диастолической скорости кровотока в ЗКЦА в качестве диагностического критерия согласуются с этими наблюдениями [11].

Можно предположить, что ухудшение регионарной гемодинамики и снижение хориоидального кровотока при ПОУГ — это важные факторы риска ее прогрессирования.

Следует, однако, отметить, что в настоящее время условия проведения исследования глазной гемодинамики методом ЦДК, недостаточно стандартизированы [22]. В этой связи заслуживают внимания недавние исследования, проведенные J. Hwang et al. с применением более совершенных технологий [23]. Целью этих исследований было определить, является ли снижение глазной гемоперфузии фактором риска развития ПОУГ, иными словами, коррелируют ли параметры кровотока с морфометрическими показателями, отражающими степень глаукомного поражения, или низкие показатели глазной гемодинамики являются независимым предиктором дефектов полей зрения. Авторы получили достоверное снижение скорости общего ретинального и венозного кровотока у больных глаукомой по сравнению со здоровыми обследуемыми. Важно подчеркнуть, что в данное исследование были включены пациенты только с периметрической стадией глаукомы (средние значения MD составляли -4,39 дБ, а PSD 6,5 дБ), что отличает дизайн указанной работы от нашего, поскольку мы сравнивали больных глаукомой разных стадий между собой.

Особого внимания заслуживает тот факт, что авторы впервые применили метод ОКТ-ангиографии. Оптическая ангиография на основе ОКТ направлена на селекцию кровеносных сосудов

от окружающих тканей на всю глубину сканирования без применения контрастных веществ. Это отличает ее от золотого стандарта, которым является флуоресцентная ангиография, требующая внутривенного введения маркеров, таких как флуоресцеин или индоцианин зеленый. Huang, Wang et al. [24, 25] были первыми в измерении суммарного кровотока сетчатки с использованием доплеровского ОКТ. Применение двойных кольцевых В-сканов вокруг зрительного нерва (на разных расстояниях от центра диска) позволило решить одновременно несколько задач: измерение доплеровского сдвига и определение доплеровского угла. Это впервые позволило измерить как скорость движения крови в артериолах и венолах, так и объёмный кровоток. Причём измерения проводились на серийном томографе RTVue-100 OPTOVUE.

Ренессанс интереса к патогенезу глаукомы с точки зрения дефицита гемоперфузии произошел после того, как в 2009 г. Всемирной глаукомной ассоциацией был сформулирован консенсус о возможной роли глазной гемодинамики в развитии глаукомы [26]. Вскоре у пациентов с глаукомой было отмечено снижение кровотока в сетчатке, что коррелировало с дефектами полей зрения, кроме того, было замечено, что пораженному при глаукоме сектору поля зрения соответствует значительное снижение локального ретинального кровотока [27, 28].

Регрессионный анализ, предпринятый J. Hwang et al., показал, что сниженные показатели ретинального кровотока и морфометрических (структурных) параметров являются независимыми предикторами появления дефектов полей зрения, а следовательно, имеют в равной степени ценность в ранней диагностике глаукомы. Примечательно, что показатели глазного кровотока (были оценены скорость общего ретинального кровотока, а также отдельно скорость артериального и венозного кровотока) в два раза более точно позволяли предвидеть функциональные расстройства, нежели изменения в морфометрических показателях (в работе оценивались ТСНВС и параметры GCC). При этом показатели ОКТ-ангиографии не имели корреляции со структурными параметрами. Исследование J. Hwang et al. явилось серьезным шагом на пути понимания роли глазной гемоперфузии в развитии глаукомы. Мы полагаем, что обнаруженный нами факт снижения толщины хориоидеи и диастолической скорости кровотока в ЗКЦА в периметрическую стадию по сравнению с препериметрической является еще одним подтверждением правильности выводов, сделанных J. Hwang et al. Совершенствование технологий исследования микроциркуляторного русла зрительного нерва в перспективе позволит достичь большего понимания роли глазного кровотока в развитии ГОН.

Любопытным наблюдением в работе J. Hwang et al. явилось то, что авторы не обнаружили корреляции ВГД с морфометрическими или функциональными показателями, более того, ВГД у больных глаукомой было достоверно ниже, чем в контроле, что авторы объяснили применением местных гипотензивных препаратов.

Результаты нашего исследования также показали, что среди выбранных параметров не оказалось ВГД. С одной стороны, это расходится с данными литературы, в которых повышение ВГД позиционировалось как главный фактор риска прогрессирования глаукомы [27, 29]. С другой стороны, есть немало подтверждений тому, что прогрессирование глаукомы возможно и при нормальном офтальмотонусе [11, 30-33].

Возможно, это объясняется тем, что больные получали местное гипотензивное лечение. Примечательно, что высокая диагностическая значимость была обнаружена у другого параметра, полученного в ходе тонометрии на приборе ORA — корнеального гистерезиса (табл. 3). Корнеальный гистерезис (СН) — это условная величина, характеризующая вязко-эластические свойства роговицы. Его значение постоянно и генетически детерминировано для каждого конкретного индивида. Особенно важную роль СН играет в диагностике глаукомы [40]. Недавние исследования F. Medeiros et al. показали, что низкое значение СН является независимым фактором прогрессирования глаукомного процесса, а роль ВГД в развитии глаукомы — опосредована через СН. По данным этих авторов, наиболее высокий риск прогрессирования имеют пациенты с повышенным ВГД и низким значением СН. По сравнению с показателями здоровых людей, в группе пациентов с глаукомой среднее значение СН оказалось существенно сниженным, а разброс показателей шире [41]. Результаты, полученные в настоящем исследовании, полностью согласуются с указанными данными литературы.

Заключение

Таким образом, проведенное исследование позволило выделить из всего многообразия клинических показателей те, которые особенно необходимо исследовать при диспансерном наблюдении за больными глаукомой, в частности, для определения прогрессирования заболевания и выбора адекватной терапии. К ним относятся: средняя толщина слоя нервных волокон сетчатки и перипапиллярной хориоидеи, периметрический индекс PSD, корнеальный гистерезис и диастолическая скорость кровотока в медиальных задних коротких цилиарных артериях.

Литература/References

- Hirooka K., Fujiwara A., Shiragami C. et al. Relationship between progression of visual field damage and choroidal thickness in eyes with normal-tension glaucoma. *Clin Exp Ophthalmol* 2012; 40: 576-582. doi:10.1111/j.1442-9071.2012.02762.x
- Greenfield D.S., Bagga H., Knighton R.W. Macular thickness changes in glaucomatous optic neuropathy detected using optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol* 2003; 121:41-46. doi: 10.1097/01.jgg.0000176930.21853.04
- Quigley H.A., Nickells R.W., Kerrigan L.A., Pease M.E., Thibault D.J., Zack D.J. Retinal ganglion cell death in experimental glaucoma and after axotomy occurs by apoptosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995; 36(5):774-786. doi: org/10.1007/bf00194473
- Hood D.C., Anderson S.C., Wall M. et al. A test of a linear model of glaucomatous structure-function loss reveals sources of variability in retinal nerve fiber and visual field measurement. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009; 50:4254-4255. doi: 10.1167/iovs.08-2697.
- Tan O., Chopra V., Lu A.T. et al. Detection of macular ganglion cell loss in glaucoma by Fourier-Domain optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2009; 116:2305-2314. doi: 10.1016/j.ophtha.2009.05.025
- Rao H., Zangwill L.M., Weinreb R.N. et al. Comparison of different spectral domain optical coherence tomography scanning areas for glaucoma diagnosis. *Ophthalmology* 2010; 117:1692-1699. doi: 10.1016/j.ophtha.2010.11.029
- Mori S., Hangai M., Sakamoto A. et al. Spectral-domain optical coherence tomography measurement of macular volume for diagnosing glaucoma. *J Glaucoma* 2010; 19:528-534. doi: 10.1097/jgg.0b013e3181ca7acf
- Шпак А.А., Севостьянова М.К., Огородникова С.Н. Оценка макулярного слоя ганглиозных клеток методом спектральной оптической когерентной томографии в диагностике начальной глаукомы. *Вестник офтальмологии* 2013; 6:16-18. [Shpak A.A., Sevostyanova M.K., Ogorodnikova S.N. Evaluation of macular ganglion cell layer by spectral optical coherence tomography in the diagnosis of primary glaucoma. *Vestn Ophthalmol* 2013; 6:16-18. (In Russ.)]. doi: 10.1007/s00417-011-1808-4.
- Ojima T., Tanabe T., Hangai M. et al. Measurement of retinal nerve fiber layer thickness and macular volume for glaucoma detection using optical coherence tomography. *Jpn J Ophthalmol* 2007; 51:197-203. doi: org/10.1007/s10384-006-0433-y.
- Курешева Н.И., Арджевнишвили Т.Д., Киселева Т.Н., Фомин А.В. Хориоидея при глаукоме: результаты исследования методом оптической когерентной томографии. *Глаукома* 2013; 4:73-83. [Kuryшева N.I., Ardzhevishvili T.D., Kiseleva T.N., Fomin A.V. Choroid in glaucoma: results of a study by optical coherence tomography. *Glaucoma* 2013; 4:73-83. (In Russ.)].
- Martinez A., Sanchez-Salorio M. Predictors for visual field progression and the effects of treatment with dorzolamide 2% or brinzolamide 1% each added to timolol 0.5% in primary open-angle glaucoma. *Acta Ophthalmol* 2009; 88:541-552. doi: 10.1111/j.1755-3768.2009.01595.x.
- Arintawati P., Sone T., Akita T., Tanaka J., Kiuchi Y. The applicability of ganglion cell complex parameters determined from SD-OCT images to detect glaucomatous eyes. *J Glaucoma* 2013; 22(9):713-718. doi: 10.1097/jgg.0b013e318259b2e1.
- Hayreh S.S. Physiological anatomy of the choroidal vascular bed. *Int Ophthalmol* 1983; 6(2):85-93. doi: 10.1007/bf00127636.
- Курешева Н.И., Киселева Т.Н., Ходак Н.А. Исследование биоэлектрической активности и регионарной гемодинамики при глаукоме. *Клиническая офтальмология* 2012; 3:91-94. [Kuryшева N.I., Kiseleva T.N., Hodak N.A. The study of bioelectric activity and regional hemodynamics in glaucoma. *Clinical Ophthalmology* 2012; 3:91-94 (In Russ.)].
- Курешева Н.И., Киселева Т.Н., Рыжков П.К., Фомин А.В., Ходак Н.А., Арджевнишвили Т.Д. Влияние венозного кровотока глаза на состояние комплекса ганглиозных клеток сетчатки у больных первичной открытоугольной глаукомой. *Офтальмология* 2013; 1:26-31. [Kuryшева N.I., Kiseleva T.N., Ryzhkov P.K., Fomin A.V., Hodak N.A., Ardzhevishvili T.D. Influence of venous blood flow in the eyes of the complex state of retinal ganglion cells in patients with primary open-angle glaucoma. *Ophthalmology* 2013; 1:26-31 (In Russ.)].
- Raitta C., Sarmela T. Fluorescein angiography of the optic disc and the peripapillary area in chronic glaucoma. *Acta Ophthalmol* 1970; 48:303-308. doi: 10.1111/j.1755-3768.1970.tb08199.x.
- Laatikainen L. Fluorescein angiographic studies of the peripapillary and perilimbal regions in simple, capsular and low-tension glaucoma. *Acta Ophthalmol* 1971; 111:3-83.
- Geijssen H.C. Studies on normal pressure glaucoma. Amstelveen: Kugler Publications, 1991.
- Duijm F., Berg T., Greve E. Choroidal haemodynamics in glaucoma. *Brit J Ophthalmol* 1997; 81:735-742. doi: 10.1136/bjo.81.9.735.
- Hayreh S.S. Blood flow in the optic head and factors that may influence it. *Prog Retin Eye Res* 2001; 20(5):595-624. doi: 10.1016/s1350-9462(01)00005-2.
- Grieshaber M.C., Flammer J. Blood flow in glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol* 2005; 16:79-83. doi: 10.1097/01.icu.0000156134.38495.0b.
- Rusia D., Harris A., Pernic A. et al. Feasibility of creating a normative database of colour doppler imaging parameters in glaucomatous eyes and controls (Review). *Br J Ophthalmol* 2010; 95(9):1193-1198. doi: 10.1136/bjo.2010.188219.
- Hwang J., Konduru R., Zhang X., Tan O., Francis B., Varma R., Sehi M., Greenfield D., Sadda S., Huang D. Relationship among visual field, blood flow, and neural structure measurements in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012; 53:3020-3026. doi: 10.1167/iovs.11-8552.
- Wang Y., Bower B.A., Izatt J.A., Tan O., Huang D. Retinal blood flow measurement by circumpapillary Fourier domain Doppler optical coherence tomography. *J Biomed Opt* 2008; 13(6). Doi: 10.1117/1.2998480.
- Wang Y., Fawzi A.A., Varma R. et al. Pilot study of optical coherence tomography measurement of retinal blood flow in retinal and optic nerve diseases. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010; 52: 840-845. doi: 10.1167/iovs.10-5985.
- Weinreb R.N., Harris A. Ocular blood flow in glaucoma: consensus series 6. The Netherlands: Kugler Publications; 2009.
- Leske M.C., Heijl A., Hussein M., Bengtsson B., Hyman L., Komaroff E. Early Manifest Glaucoma Trial Group: Factors for glaucoma progression and the effect of treatment (the Early Manifest Glaucoma Trial). *Arch Ophthalmol* 2004; 121:48-56. doi: 10.1097/00055735-200404000-00008.
- Sehi M., Goharian I., Konduru R., Tan O., Srinivas S., Sadda S.R., Francis B.A., Huang D., Greenfield D.S. Retinal blood flow in glaucomatous eyes with single-hemifield damage. *Ophthalmology* 2014; 121(3):750-758. doi: 10.1016/j.ophtha.2013.10.022.
- Nouri-Mahdavi K., Hoffman D., Coleman A.L., Liu G., Li G., Gaasterland D., Caprioli J. Advanced Glaucoma Intervention Study: Predictive factors for glaucomatous visual field

- progression in the Advanced Glaucoma Intervention Study. *Ophthalmology* 2004; 111:1627–1635. doi: 10.1016/j.ophtha.2004.02.017.
30. Bengtsson B., Leske M.C., Hyman L., Heijl A. The Early Manifest Glaucoma Trial Group: Fluctuation of intraocular pressure and glaucoma progression in the Early Manifest Glaucoma Trial. *Ophthalmology* 2007; 114:205–209. doi: 10.1016/j.ophtha.2006.07.060.
 31. Heijl A., Leske M.C., Bengtsson B., Hyman L., Bengtsson B., Hussein M. Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the Early Manifest Glaucoma Trial. *Arch Ophthalmol* 2002; 120:1268–1279. doi: 10.1001/archophth.120.10.1268.
 32. Musch D.C., Gillespie B.W., Lichter P.R., Niziol L.M., Janz N.K. Visual field progression in the Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study: the impact of treatment and other baseline factors. *Ophthalmology* 2009; 116: 200–207. doi: 10.1016/j.ophtha.2008.08.051.
 33. Kass M.A., Heuer D.K., Higginbotham E.J. et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2002; 120:701–713. doi:10.1001/archophth.120.6.701.
 34. Авдеев Р.В., Александров А.С., Бакунина Н.А., Басинский А.С., Блюм Е.А., Брежнев А.Ю., и др. Модель манифестирования и исходов первичной открытоугольной глаукомы. *Клиническая медицина* 2014;92(12):64-72. [Avdeev R.V., Alexandrov A.S., Bakunina N.A., Basinsky A.S., Blyum E.A., Brezhnev A.Yu. et al. A model of primary open-angle glaucoma: manifestations and outcomes. *Klinicheskaya meditsina* 2014;92(12):64-72. (In Russ.)].
 35. Куроедов А.В., Брежнев А.Ю., Александров А.С., Огородникова В.Ю. Принципы лечения начальной стадии глаукомы: хирургия против терапии (обзор литературы). *Военно-медицинский журнал* 2011; 332(5):28-35. [Kuroyedov A.V., Brezhnev A.Yu., Alexandrov A.S., Ogorodnikova V.Yu. Principles of treatment of early stage glaucoma: Surgery vs. Therapy (Review of literature). *Voенno-meditsinskii zhurnal* 2011; 332(5):28-35. (In Russ.)].
 36. Куроедов А.В., Брежнев А.Ю., Александров А.С. Как понизить уровень внутриглазного давления на 30% у пациентов с глаукомой (обзор литературы). *Военно-медицинский журнал* 2009; 330(6):40-46. [Kuroyedov A.V., Brezhnev A.Yu., Alexandrov A.S. Principles of reduction of ophthalmotonous pressure on 30% by the patients with glaucoma (Review of literature). *Voенno-meditsinskii zhurnal* 2009; 330(6): 40-46. (In Russ.)].
 37. Куроедов А.В., Авдеев Р.В., Александров А.С., Бакунина Н.А., Басинский А.С., Блюм Е.А., Брежнев А.Ю. и др. Первичная открытоугольная глаукома: в каком возрасте пациента и при какой длительности заболевания может наступить слепота. *Медико-биологические проблемы жизнедеятельности* 2014;12(2):74-84. [Kuroyedov A.V., Avdeev R.V., Alexandrov A.S., Bakunina N.A., Basinsky A.S., Blyum E.A., Brezhnev A.Yu. et al. Primary open-angle glaucoma: at what age and at what disease duration blindness can occur. *Medical and biological problems of life activity* 2014; 2(12):74-84. (In Russ.)].
 38. Авдеев Р.В., Александров А.С., Бакунина Н.А., Басинский А.С., Блюм Е.А., Брежнев А.Ю., и др. Прогнозирование продолжительности сроков заболевания и возраста пациентов с разными стадиями первичной открытоугольной глаукомы. *Национальный журнал глаукома* 2014; 13(2): 60-69. [Avdeev R.V., Alexandrov A.S., Bakunina N.A., Basinsky A.S., Blyum E.A., Brezhnev A.Yu. et al. Prediction of disease duration and age of patients with different primary open-angle glaucoma changes. *Natsional'nyi zhurnal glaucoma* 2014; 13(2):60-69. (In Russ.)].
 39. Куроедов А.В., Авдеев Р.В., Александров А.С., Бакунина Н.А., Басинский А.С., Блюм Е.А., Брежнев А.Ю. и др. Предполагаемый возраст пациентов и период болезни для проведения интенсивных лечебно-профилактических манипуляций при первичной глаукоме. *Офтальмология Восточная Европа* 2014; 22(3):60-71. [Kuroyedov A.V., Avdeev R.V., Alexandrov A.S., Bakunina N.A., Basinsky A.S., Blyum E.A., Brezhnev A.Yu. et al. Projected age of patients and disease duration for intensive therapeutic and prophylactic actions in primary glaucoma. *Oftalmologia Vostochnaya Evropa* 2014; 3(22):60-71. (In Russ.)].
 40. Luce D.A., Taylor D. Ocular response analyzer measures corneal biomechanical properties and IOP. Provides new indicators for corneal specialties and glaucoma management. *Reichert Ophthalmic Instruments* 2005; 12.
 41. Medeiros F.A., Meira-Freitas D., Lisboa R., Kuang T.M., Zangwill L.M., Weinreb R.N. Corneal hysteresis as a risk factor for glaucoma progression: a prospective longitudinal study. *Ophthalmology* 2013; 120(8):1533-1540. doi: 10.1016/j.ophtha.2013.01.032.

Поступила 25.02.2015