

Оценка морфофункциональных изменений в определении прогрессирования начальной стадии первичной глаукомы



Н.И. Курышева^{1,2,3} Л.В. Лепешкина⁴

¹ Медико-биологический университет инноваций и непрерывного образования ФГБУ «ГНЦ РФ — Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства ул. Гамалеи, 15, Москва, 123098, Российская Федерация

² Консультативно-диагностический отдел Центра офтальмологии Федерального медико-биологического агентства, ФГБУ «ГНЦ РФ — Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства ул. Гамалеи, 15, Москва, 123098, Российская Федерация

³ Академия постдипломного образования ФБГУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий» Федерального медико-биологического агентства Волоколамское шоссе, 91, Москва, 125371, Российская Федерация ул. Гамалеи, 15, Москва, 123098, Российская Федерация

⁴ ГБУЗ МО «Одинцовская областная больница» ул. Маршала Бирюзова, 5, Одинцово, Московская область, 143003, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2021;18(4):857–865

Цель — оценка морфофункциональных изменений в определении прогрессирования начальной стадии первичной глаукомы. **Пациенты и методы.** 128 пациентов (128 глаз, из них 64 глаза с открытоугольной глаукомой (ПОУГ) и 64 — с первичной закрытоугольной глаукомой (ПЗУГ)) и исходным MD до $-6,0$ dB были обследованы в Центре офтальмологии ФМБА России с мая 2016 по ноябрь 2019 года. Оценивали показатели роговично-компенсированного ВГД: минимальное (ВГД мин.), пиковое (ВГД макс.) и его флуктуации (ВГД флукт.). Определение прогрессирования осуществляли на основе данных периметрии (САП) и спектральной оптической когерентной томографии (СОКТ). За период наблюдения каждому пациенту выполнено в среднем $8,42 \pm 2,08$ САП и СОКТ. Прогрессивное истончение слоя нервных волокон сетчатки и ганглиозного комплекса оценивали с помощью спектрального ОКТ. Если слой нервных волокон сетчатки и/или ганглиозный комплекс имели тенденцию значительного ($p < 0,05$) истончения со временем, то глаз классифицировали как имеющий СОКТ-прогрессию. Анализировали корреляцию скорости прогрессирования, выявленной методом САП (ROP_1), по истончению слоя нервных волокон (ROP_2) и ганглиозного слоя (ROP_3) с другими клиническими параметрами. **Результаты и обсуждение.** Прогрессирование было выявлено в 73 глазах. В то время как изолированное применение САП не позволяло обнаружить прогрессирование, методом СОКТ удавалось обнаружить его в 39 % случаев. Сочетание двух методов обеспечивало определение прогрессирования в 57 %. При обеих формах ROP_1 коррелировала с ВГД мин.: при ПЗУГ $r = 0,41$, $p = 0,023$ и при ПОУГ $r = 0,43$, $p = 0,016$. При ПЗУГ ROP_2 и ROP_3 коррелировали с толщиной фовеальной хориоидеи: $r = 0,46$, $p = 0,019$ и $r = 0,47$, $p = 0,009$ соответственно. При этом отмечена связь ROP_3 с пиковым ВГД ($r = -0,402$, $p = 0,025$), корреляция которого с его флуктуациями достигала 0,7 ($p < 0,001$). **Заключение.** СОКТ информативнее САП в определении прогрессирования начальной стадии первичной глаукомы. Сочетание этих двух методов повышает шанс выявления прогрессии в полтора раза по сравнению с изолированным применением СОКТ. В прогрессировании ПЗУГ играет роль толщина хориоидеи, которая связана с флуктуациями ВГД.

Ключевые слова: ПЗУГ, ПОУГ, прогрессирование глаукомы, хориоидея, оптическая когерентная томография, флуктуации ВГД

Для цитирования: Курышева Н.И., Лепешкина Л.В. Оценка морфофункциональных изменений в определении прогрессирования начальной стадии первичной глаукомы. *Офтальмология*. 2021;18(4):857–865. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-4-857-865>

Прозрачность финансовой деятельности: Никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах

Конфликт интересов отсутствует



The Assessment of Morphological and Functional Changes in the Detection of the Initial Stage of Primary Glaucoma

N.I. Kuryшева^{1,2,3}, L.V. Lepeshkina⁴

¹ The Department of Eye Diseases at the Medical Biological University of Innovations and Continuing Education of A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center of FMBA of Russia
Gamalei str., 15, Moscow, 123098, Russian Federation

² Diagnostic Department of the Ophthalmological Center of A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center of FMBA of Russia
Gamalei str., 15, Moscow, 123098, Russian Federation

³ Academy of Postgraduate Education of the Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Medical Assistance and Medical Technologies of FMBA of Russia
Gamalei str., 15, Moscow, 123098, Russian Federation

⁴ State Clinical Hospital "Odintsovo"
Marshal Biryuzov str., 5, Odintsovo, Moscow region, 143003, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2021;18(4):857–865

Purpose — to study morphological and functional changes in the detection of primary glaucoma progression. **Patients and methods.** 128 patients (128 eyes, among them — 64 eyes with primary open angle glaucoma (POAG) and 64 with primary angle closure glaucoma (PACG)) with the initial MD of -6.0 dB were examined at the Ophthalmology Center of the FMBA of Russia from May 2016 to November 2019. The values of corneal-compensated IOP were also considered: minimal (IOP_{min}), peak (IOP_{max}) and its fluctuations (IOP_{fluct}). The progression was measured using standard automated perimetry (SAP) and spectral-domain OCT (SD-OCT). During the observation period, each patient received the average of 8.42 ± 2.08 SAP and SD-OCT. Progressive thinning of the retinal nerve fiber layer (RNFL) and its ganglion cell complex (GCC) were evaluated using SD-OCT. If RNFL and/or GCC had a trend of significant ($p < 0.05$) thinning, the eye was classified as having the SD-OCT progression. The correlation between the rate of progression detected by SAP (ROP_1) using thinning of RNFL (ROP_2) and GCC (ROP_3) with other clinical parameters was analyzed. **Results and discussion.** Glaucoma progression was detected in 73 eyes. While the isolated use of SAP did not allow detecting progression, it was possible to detect it in 39 % cases by SD-OCT. The combination of both methods allowed detecting progression in 57 %. In both forms, ROP_1 correlated with IOP_{min} : in PACG $r = 0.41$, $p = 0.023$ and in POAG $r = 0.43$, $p = 0.016$. In PACG, ROP_2 and ROP_3 correlated with the foveal choroid thickness: $r = 0.46$, $p = 0.019$ and $r = 0.47$, $p = 0.009$, respectively. At the same time, ROP_3 was associated with peak IOP ($r = -0.402$, $p = 0.025$); the correlation of peak IOP with its fluctuations amounted to 0.7 ($p < 0.001$). **Conclusion.** SD-OCT is more informative than SAP in determining the progression of the initial primary glaucoma. The combination of these two methods 1.5 times increases the possibility of detecting progression in comparison with the isolated use of SD-OCT. The choroid thickness, associated with the IOP fluctuations, plays an important role in the progression of PACG.

Keywords: PACG, POAG, glaucoma progression, choroid, optical coherence tomography, IOP fluctuations

For citation: Kuryшева N.I., Lepeshkina L.V. The Assessment of Morphological and Functional Changes in the Detection of the Initial Stage of Primary Glaucoma. *Ophthalmology in Russia*. 2021;18(4):857–865. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-4-857-865>

Financial Disclosure: No author has a financial or property interest in any material or method mentioned

There is no conflict of interests

ВВЕДЕНИЕ

Успешный мониторинг любой формы глаукомы в значительной степени зависит от своевременного выявления ее прогрессирования. Традиционно это осуществляется методом стандартной автоматизированной периметрии (САП) [1]. Однако в начальную стадию заболевания изменения в полях зрения существенно отстают от структурных потерь, когда важную роль приобретает применение спектральной оптической когерентной томографии (СОКТ), которая несет важную информацию о прогрессирующей потере аксонов ганглиозных клеток сетчатки (ГКС). Истончение слоя нервных волокон (СНВС) перипапиллярной сетчатки рассматривают как предиктор потери зрительных функций [2]. Другой не менее важной зоной для мониторинга глаукомы является макула, во внутренних слоях которой находится максимальная концентрация ГКС [3]. По некоторым данным, исследование ГКС играет ключевую

роль в выявлении прогрессирования начальной стадии первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) [4]. В литературе, однако, отсутствует информация о роли СОКТ в мониторинге первичной закрытоугольной глаукомы (ПЗУГ). Между тем именно эта форма заболевания наиболее часто приводит к необратимому распаду зрительных функций [5], поэтому своевременное выявление его прогрессирования является особенно важным для выбора правильной тактики лечения.

Целью настоящего исследования явилась оценка морфофункциональных изменений в определении прогрессирования начальной стадии первичной глаукомы в сравнительном аспекте ПЗУГ и ПОУГ.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено в соответствии с этическими принципами, заложенными Хельсинкской декларацией и отраженными в правилах качественной клинической практики (GCP) и нормативных требованиях. Протокол

Н.И. Кuryшева, Лепешкина Л.В.

исследования утверждены Этическим комитетом ФГБУ «ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна» ФМБА России.

Набор пациентов для этого исследования осуществляли с июня 2015 по май 2016 г. Больные далее наблюдались по ноябрь 2019 года.

Диагноз закрытоугольной глаукомы устанавливали на основе наличия закрытого угла передней камеры глаза (если при гониоскопии задняя пигментированная часть трабекулярной сети не просматривалась по меньшей мере на 180° при взгляде больного прямо) согласно классификации Foster [6]; глаукомной оптической нейропатии, определяемой как сужение нейроретинального ободка с вертикальным ЭДЗН $> 0,7$ и/или с асимметрией вертикальной ЭДЗН $> 0,2$, а также дефектов поля зрения, указывающих на наличие глаукомы, или же на основе комбинации всех вышеупомянутых признаков. Результаты поля зрения SAP 24-2 принимали как выходящие за пределы нормы, если параметр стандартного отклонения (PSD) имел $p < 5\%$ или результат глаукомного гемиполярного теста детерминировался как «вне нормальных пределов».

Критериями исключения являлись: сопутствующая офтальмопатология, недостаточно прозрачные оптические среды глаза, отсутствие устойчивой фиксации, медикаментозный миоз, сферозэквивалент $\pm 6,0$ дптр, астигматизм $\pm 2,0$ дптр, хирургические вмешательства на органе зрения, включая антиглаукомные операции и факоэмульсификацию катаракты, наличие хронических системных аутоиммунных заболеваний, сахарного диабета, болезни Паркинсона, Альцгеймера, деменции, хронических системных заболеваний, требующих приема системных глюкокортикоидов, а также другой сопутствующей офтальмопатологии.

Тонometriю на всех этапах проводили в одно и то же время: с 10.00 до 12.00 час. методом тонometriи с помощью анализатора биомеханических свойств глаза (Ocular Response Analyzer, ORA, Reichert, США). Определяли также значения исходного внутриглазного давления (исх. ВГД), максимального (макс. ВГД) и минимального (мин. ВГД) за весь период, а также его флуктуации [7].

Исследование толщины хориоидеи проводили с помощью спектрального томографа ОКТ RTVue-100 (Optovue, Inc., Fremont, США) в режиме Retina CrossLine, как это описано ранее [8]. Сканирование осуществляли в режиме трекинга. Толщину хориоидеи измеряли в 13 точках в зоне 6×6 мм в горизонтальном и вертикальном сечении. Хориоидею идентифицировали как расстояние между зоной гиперрефлективной линии от пигментного эпителия до склеры или до *lamina fusca sclerae*, если она визуализировалась (рис. 3).

На промежуточном этапе всем больным выполняли ОКТ-ангиографию по методу, описанному ранее [9], с использованием ОКТ-томографа с функцией ангиографии (Avanti, Optovue Inc., Fremont, США): AngioVue OCTA software revision 2016.1.0.26. Однако, учитывая более позднее появление метода аналитического определения

прогрессирования по плотности капиллярной сети, данную оценку не применяли в настоящем исследовании, а метод использовали для качественного выявления структурных изменений и их взаимосвязи (рис. 3).

Определение скорости прогрессирования ГОН осуществляли на основе программного обеспечения Guided Progression Analysis (GPA) анализатора поля зрения Humphrey II по индексу поля зрения (VFI) или периметрическому индексу MD, а также по точечному анализу событий [10]. Уровни вероятности считали статистически значимыми, когда значение p было меньше 0,05 для наклона всей области 24–2. Для расчета средних показателей прогрессии отбирали только достоверные значения. САП проводили каждые 6 месяцев. Конечную точку, соответствующую заключению «прогрессирование», определяли, когда либо анализ события, либо анализ тенденции указывал на значительную степень прогрессии. Чтобы не учитывать влияние катаракты на показатели поля зрения, исключили глаза с достоверным прогрессированием катаракты, когда острота зрения снижалась на две или более строки при двух или более посещениях в результате помутнения хрусталика. Учитывались только посещения, когда были получены данные периметрии и ОКТ.

Слой нервных волокон сетчатки (СНВС) и слой ганглиозных клеток сетчатки (ГКС) анализировали с помощью спектрального томографа FD-OCT (RTVue, Optovue, Inc., Fremont, США). При каждом посещении выполняли три сканирования слоя ГКС и ДЗН. Для анализа отбирали только сканы ДЗН и ГКС с индексом уровня сигнала (SSI) выше 45 [3]. Сканирование ГКС проводили в области макулы размером 7 на 7 мм при центрировании скана на 0,75 мм темпорально от фовеа. Под ГКС понимается комбинация СНВС, слоя ганглиозных клеток и внутреннего плексиформного слоя в указанной области сканирования.

С помощью автоматизированного программного обеспечения Optovue получали карту толщины ГКС диаметром 6 мм с центром в области 0,75 мм темпорально от фовеальной области. Перипапиллярный СНВС измеряли с использованием протоколов ONH и 3D Disc. Сканы центрировали оператором по зоне выхода сосудов из ДЗН. Для построения карты перипапиллярной толщины СНВС использовали набор радиальных и концентрических сканов ДЗН (диаметром 1,3–4,9 мм). Также на карте слоя нервных волокон отображалась толщина сечения слоя нервных волокон по кругу диаметром 3,45 мм с центрированием в соответствии с выявленным центром ДЗН. Программное обеспечение RTVue (версия 6.12) использовали для обеспечения следующих измерений, полученных на основе изображений ОКТ: средней толщины слоя ГКС и средней толщины СНВС. Оба эти параметра использовали для отслеживания структурных изменений, по которым судили о прогрессировании ГОН. При каждом посещении выявлялась серия параметров, начиная от исходной и заканчивая текущим

посещением. Прогрессирование отмечалось тогда, когда наблюдался значительный ($p < 0,05$) отрицательный наклон графика толщины СНВС или ГКС (тенденция к истончению). В дальнейшем анализе учитывали данные о выявлении прогрессирования отдельно по СНВС, по ГКС, а также — обоими методами СОКТ, что продемонстрировано на рисунках 1 и 2.

СТАТИСТИЧЕСКАЯ ОБРАБОТКА ДАННЫХ

Для сравнения двух независимых групп по одному признаку использовали обобщенный критерий ранговых сумм Вилкоксона — Манна — Уитни и критерий хи-квадрат Пирсона. Двусторонний критерий суммы рангов Вилкоксона (критерий Вилкоксона — Манна — Уитни) использовали для сравнения глаз с прогрессированием

с глазами без прогрессирования. Распределение пропорции глаз с прогрессированием, выявленным разными методами, анализировали с помощью диаграммы Венна, созданной с помощью графического редактора Canva. Данные представлены в виде $\text{mean} \pm \text{SD}$. Показатели со значением $p\text{-value} < 0,05$ считали статистически значимыми. Статистический анализ проводили с помощью статистического пакета SPSS версии 16 for Windows.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В настоящее исследование были включены 158 глаз (158 больных) с первичной глаукомой. После исключения глаз с факэмульсификацией катаракты и имплантацией интраокулярной линзы (17 глаз (23,29 %) при ПЗУГ и 11 (15,07 %) при ПОУГ, а также глаз с антиглаукомной операцией (1 глаз с ПЗУГ и 1 с ПОУГ)) к концу наблюдения осталось 128 глаз (128 больных), клиническая характеристика которых приведена в таблице.

Из таблицы 1 следует, что больные с ПЗУГ отличались от пациентов с ПОУГ биометрическими показателями, это вполне объяснимо анатомическими особенностями глаза при данных формах глаукомы. Кроме того, заметно, что скорость прогрессирования при ПЗУГ была выше, чем при ПОУГ, хотя эти различия статистически недостоверны.

Больные с прогрессированием ПЗУГ отличались от тех, у кого заболевание не прогрессировало, исходным состоянием полей зрения (PSD): $1,85 \pm 0,45$ и $1,64 \pm 0,56 \text{ dB}$ ($p = 0,009$); исходным размером хрусталика $4,98 \pm 0,18$ и $4,86 \pm 0,17$ ($p = 0,013$); толщиной фовеолярной хориоидеи $352,57 \pm 84,09$ и $282,70 \pm 58,84 \text{ мкм}$ ($p = 0,026$), величиной минимального ВГД $17,24 \pm 2,28$ и $15,57 \pm 1,83$ ($p = 0,016$); его пиковых значений: $23,18 \pm 2,55$ и $21,05 \pm 1,90$ ($p = 0,018$) и флуктуаций $5,79 \pm 2,60$ и $4,20 \pm 1,42$ ($p = 0,013$).

Для больных с ПОУГ это отличие касалось только уровня исходного объема фокальных потерь ГКС (FLV): $2,59 \pm 2,55$ и $1,94 \pm 2,77 \%$ ($p = 0,038$), а также толщины фовеальной хориоидеи: $209,00 \pm 93,38$ и $290,58 \pm 101,61 \text{ мкм}$ ($p = 0,019$) соответственно для больных с прогрессированием и без прогрессирования ПОУГ.

В этом исследовании мы не обнаружили связи прогрессирования заболевания ни с возрастом, ни с полом, ни с наличием сопутствующей патологии, а также с видом гипотензивной терапии.

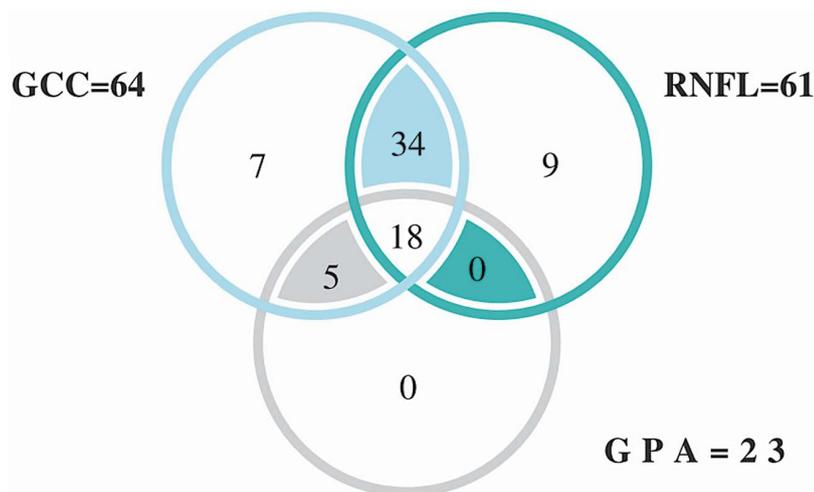


Рис. 1. Диаграмма Венна, показывающая соотношение случаев выявления прогрессирования глаукомы методом СОКТ по анализу ГКС (GCC), СНВС (RNFL) и периметрического индекса MD в ходе анализа GPA

Fig. 1. Venn diagram showing the ratio of cases of detecting glaucoma progression by the method of SD-OCT according to the analysis of GCC, RNFL and in perimetry by means of index MD in GPA analysis

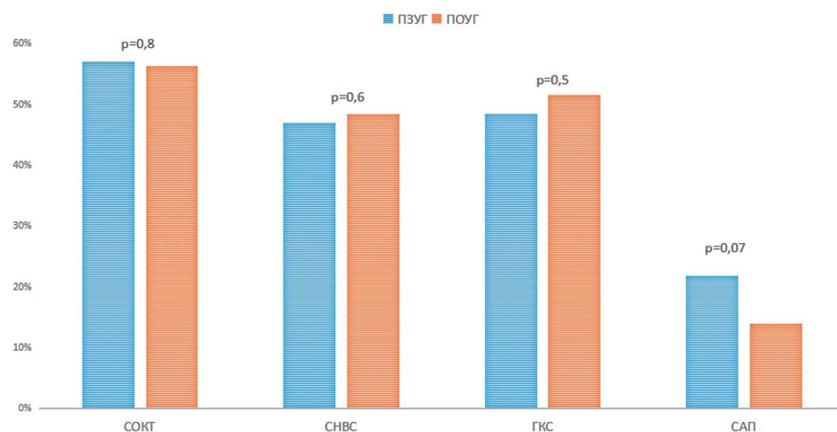


Рис 2. Гистограмма, иллюстрирующая сравнение количества случаев прогрессирования глаукомы, выявленных с использованием СОКТ, отдельно для СНВС, ГКС и САП

Fig. 2. Histogram illustrating a comparison of the number of cases of glaucoma progression detected using SD-OCT, separately for RNFL, GCC and SAP

Таблица. Клиническая характеристика больных**Table.** Characteristics of patients

Параметры / Parameters	mean ± SD	ПЗУГ (64 глаза) / PACG (64 eyes)	ПОУГ (64 глаза) / POAG (64 eyes)	p
Возраст, годы / Age, years	67,02 ± 5,84	66,61 ± 5,34	67,41 ± 6,04	0,218
Пол м/ж / Gender (male/female)	30,47 % / 69,53 % (39/89)	31,25 % / 68,75 % (20/44)	29,69 % / 70,31 % (19/45)	0,531
Артериальная гипертензия / Arterial hypertension	29,69 % (38)	28,13 % (18)	31,25 % (20)	0,601
Сахарный диабет / Diabetes mellitus	13,28 % (17)	15,63 % (10)	10,94 % (7)	0,463
Продолжительность наблюдения, мес. / Follow-up duration (years)	45,05 ± 22,94	43,11 ± 21,38	47,25 ± 35,14	0,368
MD, дБ исходное / Baseline MD, Db	-1,41 ± 1,63	-1,26 ± 1,86	-1,46 ± 1,41	0,334
PSD, дБ исходное / Baseline PSD, Db	2,01 ± 1,26	1,90 ± 1,48	2,08 ± 1,09	0,282
MD, дБ отдаленное / Final MD, Db	-1,49 ± 1,86	-1,36 ± 1,83	-1,54 ± 1,93	0,264
PSD, дБ отдаленное / Final PSD, Db	2,08 ± 1,51	1,87 ± 1,41	2,23 ± 1,52	0,072
Корнеальный гистерезис, мм рт. ст. / Corneal hysteresis, mm Hg	9,47 ± 1,85	9,51 ± 2,19	9,34 ± 1,51	0,367
Исходное ВГД, мм рт. ст. / Baseline IOP, mm Hg	21,74 ± 3,68	22,76 ± 3,73	21,05 ± 3,65	0,039
ВГД максимальное, мм рт. ст. / IOP max, mm Hg	22,57 ± 2,24	23,22 ± 2,32	22,13 ± 2,09	0,005
ВГД минимальное, мм рт. ст. / IOP min, mm Hg	22,57 ± 2,24	17,00 ± 1,80	15,81 ± 2,32	0,004
Флюктуации ВГД, мм рт. ст. / Fluctuation IOP, mm Hg	4,88 ± 2,20	5,50 ± 2,53	4,26 ± 1,70	0,028
Центральная толщина роговицы, мкм / Central corneal thickness, μm	549,95 ± 34,47	552,49 ± 35,94	548,16 ± 33,58	0,573
СНВС, мкм / RNFL, μm	94,45 ± 10,71	95,64 ± 12,39	94,64 ± 9,06	0,289
ГКС, мкм / GCC, μm	89,02 ± 8,87	89,02 ± 10,10	87,93 ± 9,22	0,210
FLV, %	2,56 ± 3,42	2,69 ± 3,92	2,42 ± 2,83	0,856
GLV, %	9,13 ± 6,79	8,06 ± 6,31	10,31 ± 7,10	0,134
Переднезадняя ось, мм / Axial length, mm	23,10 ± 1,02	22,67 ± 0,93	23,85 ± 0,69	0,000
Глубина передней камеры, мм / Anterior chamber depth, mm	2,81 ± 0,42	2,61 ± 0,26	3,17 ± 0,41	0,000
Толщина хрусталика, мм / Lens thickness, mm	4,58 ± 1,16	4,92 ± 0,19	4,50 ± 1,07	0,012
Толщина перипапиллярной хориоидеи, мкм / Peripapillary CT, μm	246,02 ± 88,31	273,80 ± 80,38	228,21 ± 88,31	0,030
Толщина хориоидеи в макулярной зоне, мкм / Foveal CT, μm	279,27 ± 100,60	311,88 ± 84,77	259,31 ± 105,25	0,027
Альфа-адреномиметики / Alpha-adrenergic agonists	12,5 % (16)	10,94 % (7)	15,63 % (10)	0,317
Аналоги простагландинов / Prostaglandin analogues	28,91 % (37)	23,18 % (18)	29,69 % (19)	0,834
Ингибиторы карбоангидразы / Carbonic anhydrase inhibitors	17,97 % (23)	18,75 % (12)	17,19 % (11)	0,912
Бета-блокаторы / Beta-blockers	14,84 % (19)	15,63 % (10)	12,5 % (8)	0,435
Комбинированные препараты / Fixed-dose combination drugs	16,41 % (21)	18,75 % (12)	14,06 % (9)	0,527
Без капель / No drops	9,38 % (12)	7,81 % (5)	10,94 % (7)	0,414
Среднее количество гипотензивных препаратов за период наблюдения / No. baseline antiglaucoma medications	1,17 ± 0,64	1,11 ± 0,57	1,22 ± 0,68	0,162
Количество выполненных периметрий и СОКТ за период наблюдения / No. of completed perimetries and SOCT during the observation period	8,42 ± 2,08	8,20 ± 2,16	8,55 ± 2,00	0,215
Количество глаз с прогрессированием / No. of eyes with progression	57 % (73)	57,8 % (37)	56,3 % (36)	0,862
Выявленным методом САП / Determined by SAP	18 % (23)	21,9 % (14)	14 % (9)	0,077
Выявленным методом СОКТ / Determined by SD-OCT	39 % (50)	36 % (23)	42,2 % (27)	0,236
Скорость прогрессирования / ROP ₁ (дБ/год) / Rate of progression ROP ₁ (db/years)	-0,18 ± 0,44	-0,22 ± 0,42	-0,14 ± 0,46	0,374
ROP ₂ (мкм/год) / ROP ₂ (μm/years)	-1,37 ± 2,10	-1,73 ± 2,35	-0,73 ± 1,62	0,082
ROP ₃ (мкм/год) / ROP ₃ (μm/years)	-1,26 ± 2,45	-1,66 ± 3,01	-0,92 ± 1,88	0,540

Примечание: p — показатель достоверности по обобщенному критерию ранговых сумм Вилкоксона — Манна — Уитни и критерию хи-квадрат Пирсона для сравнения показателей при ПЗУГ и ПОУГ. ГКС — ганглиозный комплекс сетчатки; MD — среднее отклонение; PSD — паттерн стандартное отклонение; СНВС — слой нервных волокон сетчатки; ВГД — внутриглазное давление. ROP₁ — скорость прогрессирования, определенная методом периметрии по индексу MD (GPA-анализ), ROP₂, ROP₃ — скорость прогрессирования, определенная методом СОКТ по анализу СНВС и ГКС соответственно.

Note: p is the confidence index according to the generalized Wilcoxon-Mann-Whitney rank sum test and the Pearson chi-square test for comparing the indices for PACG and POAG. GCS — retinal ganglion complex; MD is the average deviation; PSD — standard deviation pattern; RNFL — retinal nerve fiber layer; IOP — intraocular pressure; ROP₁ — the rate of progression, determined by the method of perimetry according to the MD index (GPA analysis), ROP₂, ROP₃ — the rate of progression, determined by the SOCT method according to the analysis of RNFL and GCS, respectively.

Таким образом, при обеих формах заболевания была замечена связь прогрессирования с уровнем ВГД, исходным состоянием глаукомного процесса, а также с толщиной хориоидеи. Так, при обеих формах глаукомы ROP_1 коррелировала с мин. ВГД: $r = 0,41$, $p = 0,023$ — при ПЗУГ и $r = 0,43$, $p = 0,016$ — при ПОУГ. При ПЗУГ ROP_2 и ROP_3 коррелировали с толщиной фовеальной хориоидеи: $r = 0,46$, $p = 0,019$ и $r = 0,47$, $p = 0,009$ соответственно. При этом отмечена связь ROP_3 с пиковым ВГД ($r = -0,402$, $p = 0,025$), корреляция которого с его флуктуациями достигала 0,7 ($p < 0,001$).

Если в ходе исследования изолированное применение САП не позволяло выявить прогрессирование ни ПОУГ, ни ПЗУГ, то изолированное применение СОКТ позволяло определить прогрессирование в 39 % (50 глаз). В 18 % случаев (23 глаза) прогрессирование выявлялось обоими методами. Сочетание двух методов обеспечивало определение прогрессирования в 57 % (73 глаза). Прогрессирование по ГКС выявлялось несколько чаще, чем по СНВС: в 64 глазах (50 %) и 61 глазе (47,7 %) соответственно (рис. 1).

Диаграмма, представленная на рисунке 2, также свидетельствует, что прогрессирование первичной глаукомы при обеих ее формах чаще выявлялась методом СОКТ, чем периметрией, при этом САП чаще позволяла выявить прогрессирование при ПЗУГ, чем при ПОУГ, хотя это различие было недостоверным.

На рисунке 3 представлен клинический пример, демонстрирующий применение СОКТ и САП в мониторинге глаукомы. Поскольку на заключительных этапах обследования пациентов, включенных в данное исследование, стали применять ОКТ-ангиографию, то это исследование также представлено в данном примере.

ОБСУЖДЕНИЕ

Настоящее исследование подтвердило роль оптической когерентной томографии в раннем выявлении прогрессирования начальной стадии первичной глаукомы, а также тот факт, что наиболее чувствительным структурным параметром в развитии ПОУГ является объем фокальных потерь ГКС, что было отмечено нами ранее [11] и описано в литературе [4]. В настоящей работе впервые получены результаты, свидетельствующие о том, что СОКТ так же актуальна в определении прогрессирования ПЗУГ, как и ПОУГ.

Несмотря на то что ПЗУГ встречается в 3 раза реже ПОУГ, количество слепых от этих двух форм глаукомы примерно одинаково [5].

В литературе имеется ограниченное количество публикаций, посвященных определению прогрессирования ПЗУГ, причем во всех оно оценивалось только методом периметрии [12–15]. Примечательно, что в настоящей работе метод периметрии, использованный изолированно от СОКТ, не позволял выявить прогрессирование ни в одном случае. Это может быть связано с относительно непродолжительным сроком наблюдения, но главным

образом с тем, что в исследовании участвовали больные с начальной стадией заболевания. Вместе с тем, как показали результаты, периметрия чаще выявляла прогрессирование начальной стадии ПЗУГ, чем ПОУГ, хотя это различие было недостоверным. Возможно, исследование центрального ПЗ (в пределах 10 градусов от точки фиксации) и/или локальных участков ПЗ позволило бы обнаружить достоверное отличие между ПЗУГ и ПОУГ, что требует дальнейшего изучения.

Обращает на себя внимание также тот факт, что именно у больных с ПЗУГ были достоверно более высокие значения ВГД, как минимальные и максимальные его значения, так и флуктуации (табл.). Это подчеркивает роль долгосрочных колебаний ВГД в патогенезе ПЗУГ, что описано в литературе [5].

В настоящей работе скорость прогрессирования при обеих формах коррелировала с ВГД, как с его минимальными значениями, так и с пиковыми, но именно при ПЗУГ пиковые значения ВГД коррелировали с его флуктуациями ВГД. Это наблюдение совпадает с данными литературы и подчеркивает роль флуктуаций ВГД, особенно выраженную в прогрессировании ПЗУГ. Так, проведя ретроспективное исследование прогрессирования ПОУГ и ПЗУГ, Rao и соавт. выявили связь флуктуации ВГД со средней скоростью прогрессирования для индекса полей зрения (VFI) при его значениях $-1,31$ %/год. Таким образом, флуктуации ВГД были названы в данном исследовании единственным предиктором прогрессирования глаукомы [7].

Примечательно, что авторы не отметили различия в факторах риска прогрессирования при ПОУГ и ПЗУГ (были исследованы такие факторы, как возраст, пол, наличие сахарного диабета и виды терапии, включая хирургические методы). Было замечено, однако, что опосредованно через флуктуации ВГД прогрессирование было связано с количеством хирургических вмешательств и применяемых гипотензивных препаратов: чем более интенсивным было лечение, тем более выражены были флуктуации, а следовательно, и прогрессирование заболевания. Согласно Hong, который наблюдал за больными ПЗУГ 9 лет, даже при относительно невысоком ВГД заболевание больше прогрессировало у пациентов с более выраженными флуктуациями ВГД [14]. По мнению Fan и соавт., которые выявили единственный фактор риска прогрессирования ПЗУГ — короткую переднезаднюю ось (ПЗО), именно в глазах с короткой ПЗО существует предрасположенность к большим циркадианным перепадам ВГД, причем, как подчеркивает автор, это может быть также связано с циркадианными изменениями толщины хориоидеи [15].

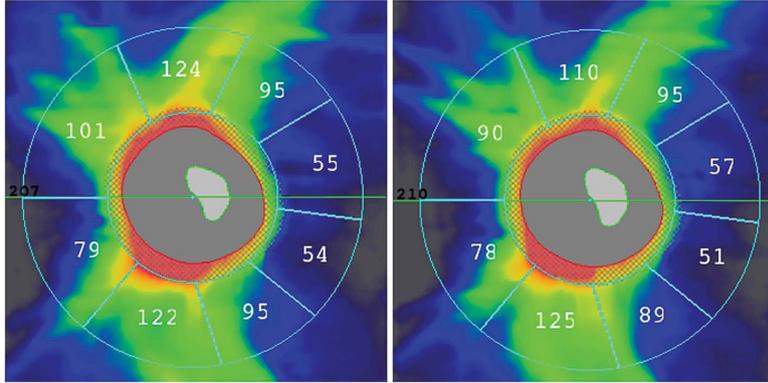
В настоящей работе мы не заметили связи прогрессирования с видом лечения, но отметили эту связь с минимальным ВГД при обеих формах глаукомы. По всей вероятности, это свидетельствует о недостаточном эффекте проводимого гипотензивного лечения и подчеркивает важность определения ROP в мониторинге глаукомы

OS

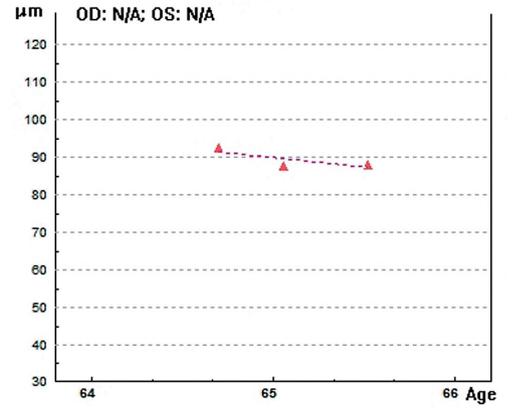
1.50 x 4.50 Scan Size (mm)

First: 15/05/2019 10:50:05; SQ: 7; 65 yrs

Last: 11/03/2020 09:15:49; SQ: 7; 66 yrs

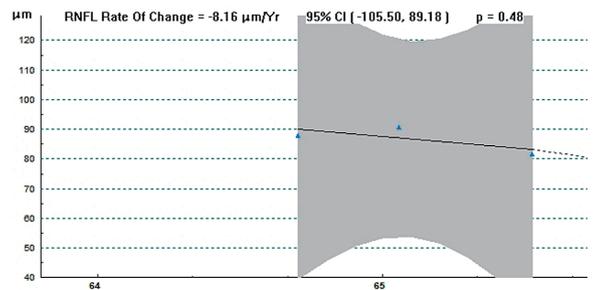
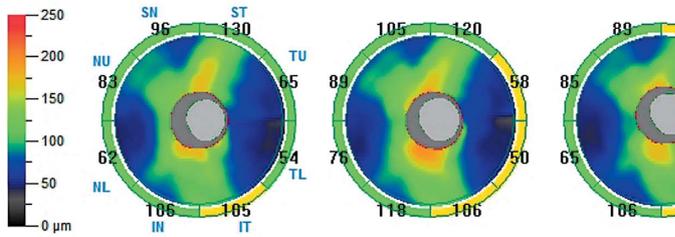


Average RNFL ($\mu\text{m}/\text{yr}$)



a

RNFL Analysis



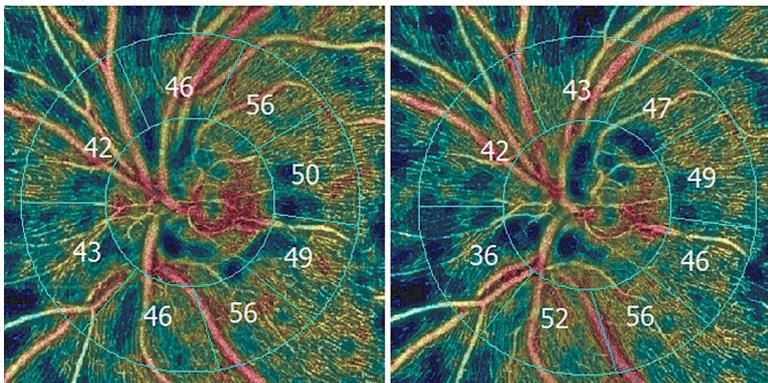
b

OS

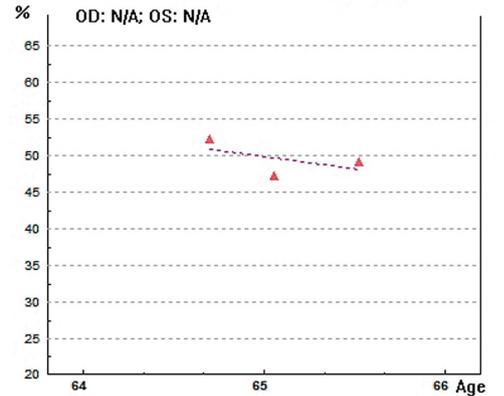
1.50 x 4.50 Scan Size (mm)

First: 15/05/2019 10:50:05; SQ: 7; 65 yrs

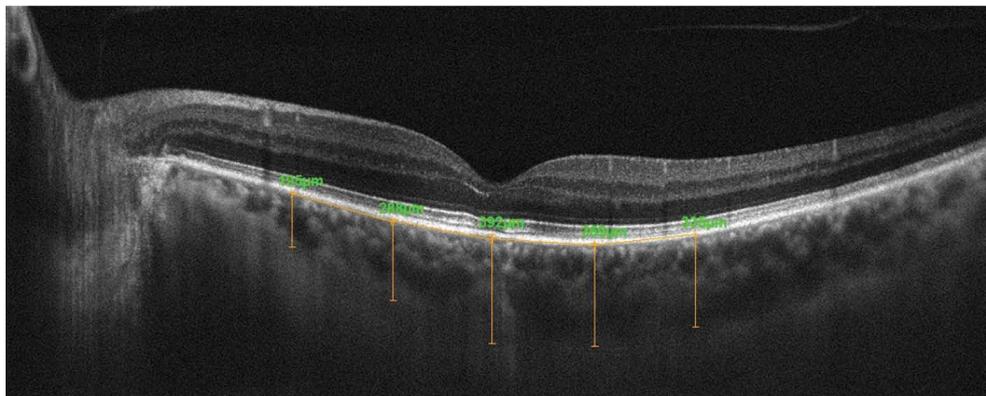
Last: 11/03/2020 09:15:49; SQ: 7; 66 yrs



Whole Image (All Vessels) (%/yr)



b



г

N.I. Kuryшева, L.V. Lepeshkina

Contact information: Kuryшева Natalia I. e-natalia@list.ru

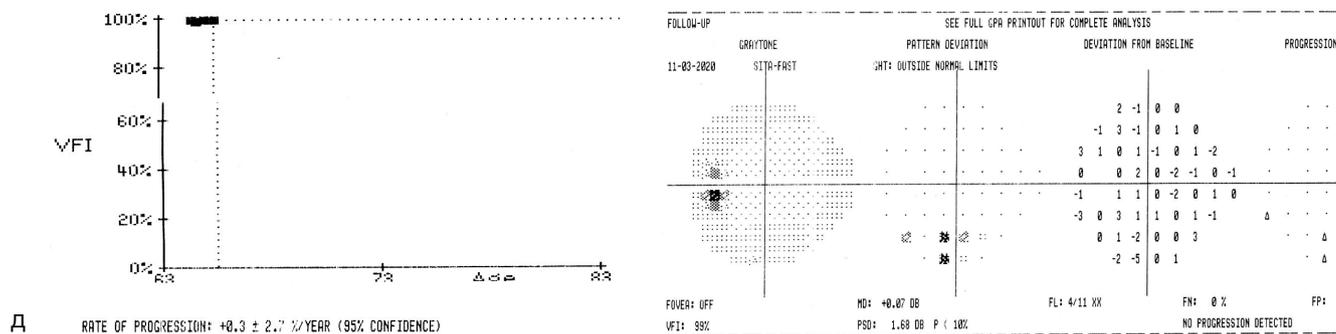


Рис. 3. Протоколы исследования толщины слоя нервных волокон (а, б) и плотности капиллярного русла (vessel density, VD) ДЗН и перипапиллярной сетчатки (Whole Image all vessels, WI Disk) по данным ОКТ-ангиографии (в) больного с начальной стадией ПЗУГ. Справа приведены протоколы тренд-анализа для СНВС (а), ROP2 (б) и VD WI Disk; г — протокол определения толщины хориоидеи в режиме cross line; д — протоколы GPA Humphrey — анализ тренда (слева) и событий (справа)

Fig. 3. Protocols nerve fibers layer thickness (a, б) and the vessel density in the optic disc and the peripapillary retina (Whole EnFace Image) according to OCT angiography (в) in a patient with an initial stage of PACG. On the right: the trend analysis protocols for RNFL (a), ROP2 (б) and VD WI Disk; г — cross line protocol represents the choroidal thickness; д — Humphrey GPA: the trend analysis data (left) and the event analysis data (right)

и выборе тактики лечения, независимо от уровня ВГД. В недавнем исследовании нами было показано, что предиктором прогрессирования ПЗУГ является большой размер фовеальной хориоидеи [16]. Настоящее исследование подтвердило это: скорость истончения СНВС и ГКС коррелировала как с толщиной фовеальной хориоидеи, так и с флуктуациями ВГД.

Теория об особой роли хориоидеи в развитии ПЗУГ была сформулирована Н. Quigley более 10 лет назад [17]. Согласно этой теории, наличие закрытого УПК обусловлено передним положением хрусталика и/или его смещением кпереди в условиях увеличения (расширения, или эффузии) хориоидеи, что может возникать даже при нормальном размере переднезадней оси. Следует иметь в виду, что как толщина хориоидеи, так и ВГД подвержены флуктуациям, следовательно, речь идет о динамических процессах. И это подтверждают данные настоящего исследования об опосредованной связи прогрессирования ПЗУГ с толщиной хориоидеи и флуктуациями ВГД. По мнению Н. Quigley, это может быть связано с тем, что увеличивается объем внесосудистого пространства хориоидеи. Другими словами, возможно, увеличение ВГД пропорционально расширению хориоидеи [18], а само по себе увеличение ТХф является независимым предиктором прогрессирования ПЗУГ и характеризует именно ее хроническую форму [19]. Есть также мнение, что хориоидальное кровоснабжение сетчатки может работать по компенсаторному механизму: потребность в хориоидальном кровоснабжении возрастает при снижении перфузионного давления и ретинального кровотока [9, 20].

На рисунке 3 представлен клинический пример больного с быстрым (за 10 месяцев) прогрессированием ПЗУГ. Примечательно, что это прогрессирование заметно только по данным ОКТ и ОКТА, причем линия тренда имеет стойко отрицательный, хотя и относительно пологий характер. Важно, что потеря СНВС в данном клиническом примере ассоциируется со снижением микроциркуляции в ДЗН и перипапиллярной сетчатке. При этом обращает на себя внимание большая толщина хориоидеи.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведенное исследование подтвердило роль ОКТ в раннем выявлении прогрессирования первичной глаукомы и тем самым показало, что этот метод так же актуален для ПЗУГ, как и для ПОУГ. В ходе исследования изолированное применение САП не позволило выявить прогрессирование ГОН ни при ПОУГ, ни при ПЗУГ, а сочетание ОКТ и периметрии повышает шанс выявления прогрессии в полтора раза по сравнению с изолированным применением ОКТ. Кроме того, установленная связь скорости прогрессирования ПЗУГ с толщиной хориоидеи и флуктуациями ВГД подчеркивает особенности патогенеза данной формы заболевания, указывая на необходимость расширения области применения СОКТ и ее мониторинга.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Курьшева Н. И. — концепция и дизайн исследования, написание текста, редактирование;
Лепешкина Л.В. — сбор и обработка материала, статистическая обработка, написание текста, редактирование.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Leske M.C., Heijl A., Hyman L., Bengtsson B. Early Manifest Glaucoma Trial: design and baseline data. *Ophthalmology*. 1999;106(11):2144–2153. DOI: 10.1016/S0161-6420(99)90497-9
- Yu M., Lin C., Weinreb R.N. Risk of visual field progression in glaucoma patients with progressive retinal nerve fiber layer thinning: a 5-year prospective study. *Ophthalmology*. 2016;123(6):1201–1210. DOI: 10.1016/j.ophtha.2018.06.017
- Naghizadeh F., Garas A., Vargha P., Hollo G. Detection of early glaucomatous progression with different parameters of the RTVue optical coherence tomograph. *J. Glaucoma*. 2014;23(4):195–198. DOI: 10.1097/IJG.0b013e31826a9707
- Zhang X., Dastiridou A., Francis B.A. Baseline Fourier-Domain OCT Structural Risk Factors for Visual Field Progression in the Advanced Imaging for Glaucoma Study. *Am J Ophthalmol*. 2016 December; 172:94–103. DOI: 10.1016/j.ajo.2016.09.015

Н.И. Курьшева, Лепешкина Л.В.

Контактная информация: Курьшева Наталья Ивановна e-natalia@list.ru

5. Tham Y.C., Li X., Wong T.Y. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology* 2014;121:2081–2090. DOI: 10.1016/j.ajo.2011.02.023
6. Foster P.J., Buhrmann R., Quigley H.A., Johnson G.J. The definition and classification of glaucoma in prevalence surveys. *Br J Ophthalmol.* 2002;86(2):238–242. DOI: 10.1136/bjo.86.2.238
7. Rao H., Addepalli U., Ganesh B. Relationship Between Intraocular Pressure and Rate of Visual Field Progression in Treated Glaucoma. *J Glaucoma.* 2013;22:719–724. DOI: 10.1097/IJG.0b013e318259b0c2
8. Курьшева Н.И., Бояринцева М.А., Фомин А.В. Хориоидея при первичной закрытоугольной глаукоме: результаты исследования методом оптической когерентной томографии. *Офтальмология.* 2013;10(4):26–30. [Kuryshva N.I., Boyarintseva M.A., Fomin A.V. Choroidal thickness in primary angle-closure glaucoma: the results of Measurement by Means of Optical Coherence Tomography. *Ophthalmology in Russia = Oftalmologiya.* 2013;10(4):26–30 (In Russ.). DOI: 10.18008/1816-5095-2013-4-26-31
9. Kuryshva N.I., Maslova E.V., Zolnikova I.V. A comparative study of structural, functional and circulatory parameters in glaucoma diagnostics. *PLoS ONE.* 13(8):e0201599. DOI: 10.1371/journal.pone.0201599
10. Chauhan B.C., Malik R., Shuba L. M., Rafuse P.E., Nicoleta M.T., Artes P.H. Rates of glaucomatous visual field change in a large clinical population. *Investigative Ophthalmology & Visual Science.* 2014;55(5):2885–2892. DOI: 10.1167/iov.14-14643
11. Курьшева Н.И., Киселева Т.Н., Рыжков П.К. Влияние венозного кровотока глаза на состояние комплекса ганглиозных клеток сетчатки у больных первичной открытоугольной глаукомой. *Офтальмология.* 2013;1:26–32. [Kuryshva N.I., Kiseleva T.N., Ryzhkov P.K. The influence of venous blood flow on the retinal ganglion cell complex in patients with primary open angle glaucoma. *Ophthalmology in Russia = Oftalmologiya.* 2013;1:26–32 (In Russ.).] DOI: 10.18008/1816-5095-2013-1-26-31
12. Lee Y., Kim C., S. Hong. Rate of Visual Field Progression in Primary Open-angle Glaucoma and Primary Angle-closure Glaucoma. *Korean J Ophthalmol.* 2004;18:106–115. DOI: 10.3341/kjo.2004.18.2.106
13. Verma S., Nongpiur M. E., Atalay E., Wei X., Husain R., Goh D., Perera S.A., Aung T. Visual Field Progression in Patients with Primary Angle-Closure Glaucoma Using Pointwise Linear Regression Analysis. *Ophthalmology.* 2017;124(7):1065–1071. DOI: 10.1016/j.ophtha.2017.02.027
14. Hong S., Seong G.J., Hong Y.J. Long-term intraocular pressure fluctuation and progressive visual field deterioration in patients with glaucoma and low intraocular pressures after a triple procedure. *Arch Ophthalmol.* 2007;125:1010–1013. DOI: 10.1001/archophth.125.8.1010
15. Fan N.-W., Hwang D.-K., Ko Y.-C., Tseng F.-C., Hung K.-H. Risk Factors for Progressive Visual Field Loss in Primary Angle-Closure Glaucoma: A Retrospective Cohort Study. *PLoS ONE.* 2013 Jul 8;8(7):e69772. DOI: 10.1371/journal.pone.0069772
16. Курьшева Н.И., Лепешкина Л.В., Шаталова О.В. Сравнительное исследование факторов, ассоциированных с прогрессированием первичной открытоугольной и закрытоугольной глаукомы. *Вестник офтальмологии.* 2020;2:64–72. [Kuryshva N.I., Lepeshkina L.V., Shatalova O.V. Comparative study of factors associated with the progression of primary open-angle and angleclosure glaucoma. *Annals of Ophthalmology = Vestnik Oftalmologii.* 2020;2:64–72 (In Russ.).] DOI: 10.17116/oftalma202013602164
17. Quigley H.A. What's the choroid got to do with angle closure? *Arch Ophthalmol.* 2009;127:693–694. DOI: 10.1001/archophthol.2009.80
18. Zhou M., Wang W., Huang W. Is increased choroidal thickness association with primary angle closure? *Acta Ophthalmol.* 2014;92:e514–e520. DOI: 10.1111/aos.12403
19. Sun X., Dai Y., Chen Y., Yu D.Y., Cringle S.J., Chen J., Kong X., Wang X., Jiang C. Primary angle closure glaucoma: What we know and what we don't know. *Prog Retin Eye Res.* 2017;57:26–45. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2016.12.00
20. Kim M., Kim S., Kwon H., Koh H., Lee S.C. Association between choroidal thickness and ocular perfusion pressure in young, healthy subjects: enhanced depth imaging optical coherence tomography study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012 Nov 27;53(12):7710–7717. DOI: 10.1167/iov.12-10464

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Медико-биологический университет инноваций и непрерывного образования ФГБУ «ГНЦ РФ — Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства
Консультативно-диагностический отдел Центра офтальмологии Федерального медико-биологического агентства, ФГБУ «ГНЦ РФ — Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства

Академия постдипломного образования ФБГУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий» Федерального медико-биологического агентства
Курьшева Наталья Ивановна
доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой глазных болезней; заведующая кафедрой офтальмологии; руководитель консультативно-диагностического отдела
Волоколамское шоссе, 91, Москва, 125371, Российская Федерация
ул. Гамалеи, 15, Москва, 123098, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0002-2265-6671>

ГБУЗ МО «Одинцовская областная больница»

Лепешкина Людмила Вячеславовна
офтальмолог
ул. Маршала Бирюзова, 5, Одинцово, Московская обл., 143003, Российская Федерация

ABOUT THE AUTHORS

Medical Biological University of Innovations and Continuing Education of A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center of FMBA of Russia
Diagnostic Department of the Ophthalmological Center of A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center of FMBA of Russia
Academy of Postgraduate Education of the Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Medical Assistance and Medical Technologies of FMBA of Russia
Kuryshva Natalia I.
MD, Professor, head of the Ophthalmology department, head of the Consultative and diagnostic department
Volokolamskoye highway, 91, Moscow, 125371, Russian Federation
Gamalei str., 15, Moscow, 123098, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-2265-6671>

State Clinical Hospital "Odintsovo"

Lepeshkina Lyudmila V.
ophthalmologist
Marshal Biryuzov str., 5, Odintsovo, Moscow region, 143003, Russian Federation