

# Новая система для определения стадии структурных изменений при первичной открытоугольной глаукоме на основе морфометрического анализа диска зрительного нерва при Гейдельбергской ретинальной томографии II (версия 3.1.2)



Ангелов Б.



Тошев А.

Кафедра офтальмологии, МУ-София, УМБАЛ «Александровская» София, Болгария, бул. «Св. Георги Софийски» 1, 1431 София, България

## РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2015; 12 (3): 63–70

**Цель:** выявление корреляционной связи между общими и секторальными топографическими параметрами (ТП) диска зрительного нерва (ДЗН) и показателями стандартной автоматизированной периметрии; определение диагностической точности ТП ДЗН; разработка системы для определения стадии структурных изменений при первичной открытоугольной глаукоме (ПОУГ) с использованием общих и секторальных ТП ДЗН при проведении Гейдельбергской ретинальной томографии (HRT) II. **Пациенты и методы:** обследовано 257 глаз 176 человек (средний возраст  $64 \pm 11$  лет), 69 мужчин (79 глаз) и 107 женщин (178 глаз). Пациенты были разделены на четыре группы: контрольную группу здоровых добровольцев и три группы пациентов с ПОУГ в зависимости от выраженности изменений в поле зрения (по классификации Hodapp-Parrish-Anderson). Было проведено полное офтальмологическое обследование глаз, стандартная компьютерная периметрия (SITA стандарт 30-2), HRT II (3.1.2) с корреляционным и ROC анализом с использованием версии 17.0 статистического пакета SPSS. **Результаты:** из топографических параметров площадь нейроретинального пояса (НРП) ( $r = 0.469$ ,  $r = -0.384$ ) и объём НРП ( $r = 0.431$ ,  $r = -0.363$ ) в наибольшей степени коррелировали с изменениями поля зрения в отношении соответствующих периметрических индексов – MD и PSD ТП ДЗН. Наиболее высокой диагностической ценностью обладают: показатель экскавации (AUROC = 0.778), вертикальное отношение экскавации/ДЗН (AUROC = 0.721), отношение площади НРП/ДЗН (AUROC = 0.714), площадь НРП (AUROC = 0.711) и объём НРП (AUROC = 0.706). Разработана система определения стадии структурных изменений при ПОУГ на основе общих, секторальных и топографических параметров ДЗН, полученных в ходе исследования с помощью HRT II. Система включает в себя четыре различных этапа – ранний, умеренный, расширенный и терминальный, и каждый из них характеризуется интервалом величины выбранных ТП. **Выводы:** Изменения величины общих топографических параметров – площади и объёма НРП – в наибольшей степени обуславливают изменения ЗП при ПОУГ. Показатель, который отражает форму экскавации – sup shape measure, следует учитывать при ранней диагностике глаукомы. Предлагаемая комбинированная система классификации изменений при ПОУГ отражает одновременно степень и локализацию дефектов в ДЗН, а также наличие определенных признаков прогрессирования болезни. Возможности использования данной системы при оценке прогрессирования глаукомы определяются наличием стандартных критериев.

**Ключевые слова:** первичная открытоугольная глаукома, Гейдельбергская ретинотомография II, топографические параметры, система стадирования. Это исследование частично финансируется из Медицинского Университета-София – договор № 15-D/2013, проект № 24-D/2013.

The Article in English see at <http://www.ophtalmojournal.com/en>

**ENGLISH**

**New system for stage determination of the structural changes in primary open-angle glaucoma based on morphometric analysis of the optic disk performed by Heidelberg Retina Tomograph II (version 3.1.2)**

## SUMMARY

**Purpose:** To determine the correlation between global and sectoral topographic parameters (TP) of the optic nerve head (ONH) and the standard automated perimetry common indices, to assessment of the diagnostic accuracy of the ONH TPs in primary open-angle glaucoma (POAG) discrimination; to establish a combined staging system of glaucomatous structural damage based on global and sectoral TPs of ONH obtained by Heidelberg Retina Tomograph (HRT) II. **Patients and methods:** 257 eyes of 176 patients (mean age 64±11), 69 (79 eyes) men and 107 (178 eyes) women were examined. They were separated in four groups: a control group of healthy volunteers and three groups of POAG patients with different severity of their visual field changes according to the Hodapp-Parrish-Anderson classification. Comprehensive ophthalmic examination, standard automated perimetry (SITA standard 30-2) and examination with HRT II (3.1.2) were performed. **Results:** The TPs rim area ( $r = 0.469$ ,  $r = -0.384$ ) and rim volume ( $r = 0.431$ ,  $r = -0.363$ ) were most strongly correlated with the visual field changes expressed by the common indices – MD and PSD. The ONH TPs with highest diagnostic value were: cup shape measure (AUROC = 0.778), vertical cup/disc ratio (AUROC = 0.721), rim/disc area ratio (AUROC = 0.714), rim area (AUROC = 0.711) and rim volume (AUROC = 0.706). The staging system of glaucomatous structural damage based on global and sectoral TPs of ONH obtained by HRT II was established. It consists of four different stages: early, developed, advanced and terminal. Each of them is characterized by the interval of the chosen TP values. **Conclusion:** The changes of TPs rim area and rim volume determine the highest level of visual field changes in POAG. Cup shape measure is the most important TP in early glaucoma diagnostics. The proposed combined glaucoma staging system presents both the degree and the localization of the ONH defects together with some disease progression risk factors. The presence of standardized criteria allows its use in glaucoma progression follow-up.

**Key words:** primary open-angle glaucoma, Heidelberg Retina Tomograph II, topographic parameters, staging system.

**This study is partly funded from Medical University-Sofia – contract № 15-D/2013, project № 24-D/2013.**

**Ophthalmology in Russia. 2015; 12 (3): 63–70**

## ВВЕДЕНИЕ

Первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ) имеет различный прогноз и лечение в зависимости от стадии заболевания [1]. Поэтому очень важно осуществлять точное своевременное определение структурных и функциональных изменений у каждого пациента с целью оптимизации лечения с точки зрения цены и эффективности. Кроме того, определение стадии глаукомы имеет важное значение для правильного планирования и распределения ограниченных ресурсов, предназначенных для этих пациентов.

ПОУГ, в первую очередь, является оптической нейропатией, поэтому вполне естественно, что оценка состояния диска зрительного нерва (ДЗН) играет существенную роль в диагностике и мониторинге заболевания. В литературе имеется достаточно доказательств того, что в большинстве случаев у пациентов с глаукомой структурные изменения ДЗН и в слоях ретинальных нервных волокон (СРНВ) предшествуют появлению самых ранних периметрических дефектов [2, 3]. Это является основной причиной для появления большого количества систем классификации глаукомных структурных изменений [4].

Гейдельбергская ретиномография (конфокальная лазерная сканирующая офтальмоскопия) является проверенным методом для диагностики и мониторинга глаукомных структурных изменений на основе морфометри-

ческого анализа ДЗН [5, 6]. Метод основан на изучении количественных данных множества топографических параметров (ТП) [7, 8]. Эти данные в дальнейшем могут быть использованы для формирования практической и легко применяемой, клинически ориентированной системы определения глаукомных изменений.

По последним рекомендациям Европейского глаукомного общества (EGS) определение стадии глаукомы основано исключительно на функциональной системе, использующей данные стандартной автоматизированной периметрии [9]. Отсутствие адекватной системы категоризации структурных изменений ДЗН, основанной на точных количественных параметрах, обосновывает будущие усилия по её разработке. Она необходима для клиницистов-офтальмологов, чтобы быстрее определить точный прогноз при глаукоме и выработать правильную лечебную тактику. Именно это является предметом нашего исследования.

Цель исследования состояла в определении корреляции между общими, секторальными топографическими признаками ДЗН и показателями стандартной автоматизированной периметрии, в оценке диагностической значимости ТП ДЗН при ПОУГ, в разработке системы для определения стадии структурных изменений при ПОУГ на основе использования некоторых общих и секторальных ТП ДЗН, выявленных с помощью HRT II.

**Таблица 1.** Основные характеристики пациентов в группах**Table 1.** Main characteristics of the patients in groups

Характеристики Группы	пациенты	кол-во глаз	мужчины	женщины	возраст (лет)
I группа (здоровые добровольцы)	34	65	11	23	56±13
II группа (начальная стадия ПОУГ)	73	113	28	45	66±10
III группа (развитая стадия ПОУГ)	30	33	9	21	68±10
IV группа (продвинутой стадии ПОУГ)	39	46	21	18	65±12
Всего	176	257	69	107	64±11

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на 257 глазах (176 пациентов) (в среднем 64±11 лет), из них 69 мужчин (79 глаза) и 107 женщин (178 глаза). Пациентов разделили на четыре группы: контрольную группу здоровых добровольцев и три группы пациентов с ПОУГ в зависимости от выраженности изменений поля зрения (ЗП) согласно функциональной классификации Hodapp-Parrish-Anderson (H-P-A) [3] (Таблица 1).

Критерии включения пациентов с ПОУГ отвечают требованиям последних рекомендаций EGS (2008): начало болезни после 35 лет; бессимптомный характер до появления дефектов в поле зрения, повышенное ВГД (более 21mm Hg) без лечения, установленное посредством ежедневного мониторинга ВГД, характерные для глаукомы приобретённые изменения ДЗН и/или СРНВ (диффузные или локальные дефекты), характерные для глаукомы дефекты поля зрения, соответствующие изменениям ДЗН; открытый угол передней камеры.

В группу здоровых добровольцев включили людей без глазной патологии и без признаков других заболеваний и/или употребления медикаментов, которые влияют на зрение. Основными критериями для здорового добровольца были: витальный ДЗН ( $E < 0.5$  ПД в отсутствие асимметрии), нормальная компьютерная периметрия (Glaucoma Hemifield Test — within normal limits,  $p < 0.05$  для MD и PSD), ВГД < 21mm Hg на обоих глазах.

Критериями исключения из исследования служили: максимальная острота зрения с коррекцией  $\leq 20/40$ ; сферические нарушения рефракции  $> 5$  D и цилиндр  $> 2.5$  D; наличие заболеваний прозрачных сред глаза, сетчатки, зрительного нерва (кроме ПОУГ) и сопутствующей неврологической патологии, которые могут вызвать изменения в поле зрения; также исключали такие признаки, как наклонные (косые) диски, друзы папиллы, коллобома и отверстия (pit) в ДЗН, которые обуславливают периметрические дефекты и затрудняют оценку ДЗН; интраокулярные операции в последние три месяца; исключали также все глаза с площадью папиллы вне диапазона 1.6-2.8 mm<sup>2</sup>.

Всем пациентам проводили полное офтальмологическое обследование, включавшее исследование рефракции, определение максимальной остроты зрения (BCVA), биомикроскопию, контактную ультразвуковую пахиметрию, тонометрию по Гольдману, непрямую гониоскопию, непрямую фундусбиомикроскопию 0 D линзой. В стандартных условиях выполняли САП с помощью программы SITA Standard 30-2 HFA II M745 (Carl Zeiss Meditec, Dublin, California, USA). В клиническом исследовании учитывали только следующие периметрические данные — потерю фиксации, ложноположительные и ложноотрицательные результаты < 25%.

Каждому пациенту выполнили две последовательные компьютерные периметрии с необходимой оптической коррекцией для работы на близком расстоянии с целью подтвердить периметрические данные и избежать эффект выучивания. Сканирование ДЗН осуществляли в стандартных условиях и при умеренном медикаментозном мидриазе с использованием Глаукомного модуля аппарата HRT II (Heidelberg Engineering GmbH, Dossenheim, Германия) с программным обеспечением версии 3.1.2. Гейдельбергскую ретиномографию выполняли два опытных оператора (А. П. Т и Б. Д. А.), при этом учитывали только исследования высокого качества ( $SD \leq 30 \mu m$ ) с правильно центрированной папиллой и без существенных артефактов.

Обработку полученных результатов выполнили с помощью программного обеспечения версии 17.0 статистического пакета SPSS (SPSS, Inc, Ghicago, Иллинойс, США), осуществили корреляционный и ROC (Receiver Operating Characteristic) анализ, который широко применяется в медицинской науке.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Данные по всем полученным параметрам подвергли тесту Колмогорова-Смирнова и установили, что их распределение является нормальным ( $p < 0.001$ ).

Коэффициент корреляции Пирсона-Брава (r) определили на исследуемых парах показателей. Результаты представлены в таблице 2 и таблице 3.

В результате статистического анализа установлено, что за исключением трёх показателей — площади ДЗН, высоты референтной плоскости РП и максимальной глубины экскавации — все остальные общие топографические параметры ДЗН были статистически значимо связаны различными корреляционными связями с общими индексами поля зрения. Показатели площади и объема НРП в наибольшей степени коррелируют с изменениями ЗП, причем, корреляция между ними и MD прямо про-

Таблица 2. Характеристика корреляции ( $r$ ,  $r^2$ ) между общими топографическими параметрами ДЗН и общими индексами ЗП у пациентов с ПОУГ.

**Tabl. 2.** Characteristic of the correlation ( $r$ ,  $r^2$ ) between global TPs of ONH and general indices of VF in patients with POAG.

Общие индексы ЗП Общие ТП	MD	PSD
disc area [mm <sup>2</sup> ]	0.024	-0.020
cup area [mm <sup>2</sup> ]	-0.376** (0.135)	0.308** (0.095)
rim area [mm <sup>2</sup> ]	0.469** (0.220)	-0.384** (0.147)
cup/disc area ratio	-0.419** (0.176)	0.331** (0.110)
rim/disc area ratio	0.419** (0.176)	-0.331** (0.110)
cup volume [mm <sup>3</sup> ]	-0.303** (0.092)	0.252** (0.063)
rim volume [mm <sup>3</sup> ]	0.431** (0.186)	-0.363** (0.132)
mean cup depth [mm]	-0.227** (0.051)	0.151* (0.023)
maximum cup depth [mm]	-0.119	0.053
height variation contour [mm]	0.235** (0.055)	-0.230** (0.014)
cup shape measure	-0.370** (0.137)	0.275** (0.076)
mean RNFL thickness [mm]	0.352** (0.124)	-0.340** (0.116)
RNFL cross sectional area [mm <sup>2</sup> ]	0.366** (0.134)	-0.358** (0.128)
horizontal cup/disk ratio	-0.299** (0.089)	0.264** (0.070)
vertical cup/disk ratio	-0.344** (0.118)	0.248** (0.061)
reference height [mm]	-0.024	0.008

\*\* — level of significance (уровень значимости)  $p < 0.01$ ; \* — level of significance (уровень значимости)  $p < 0.05$ .

Таблица 3. Характеристика корреляции ( $r$ ,  $r^2$ ) между секторальными ТП ДЗН и общими показателями ЗП у пациентов с ПОУГ.

**Tabl. 3.** Characteristic of the correlation ( $r$ ,  $r^2$ ) between global TPs of ONH and sectoral indices of VF in patients with POAG.

Общие показатели ЗП Секторальные ТП	MD	PSD
rim area T [mm <sup>2</sup> ]	0.338** (0.114)	-0.257** (0.066)
rim area TS [mm <sup>2</sup> ]	0.451** (0.203)	-0.365** (0.133)
rim area TI [mm <sup>2</sup> ]	0.465** (0.216)	-0.387** (0.150)
rim area N [mm <sup>2</sup> ]	0.371** (0.138)	-0.332** (0.110)
rim area NS [mm <sup>2</sup> ]	0.445** (0.198)	-0.321** (0.103)
rim area NI [mm <sup>2</sup> ]	0.434** (0.188)	-0.369** (0.136)
rim volume T [mm <sup>3</sup> ]	0.271** (0.073)	-0.214** (0.046)
rim volume TS [mm <sup>3</sup> ]	0.421** (0.177)	-0.357** (0.127)
rim volume TI [mm <sup>3</sup> ]	0.441** (0.194)	-0.385** (0.148)
rim volume N [mm <sup>3</sup> ]	0.369** (0.136)	-0.313** (0.098)
rim volume NS [mm <sup>3</sup> ]	0.342** (0.117)	-0.279** (0.078)
rim volume NI [mm <sup>3</sup> ]	0.426** (0.181)	-0.368** (0.135)

\*\* — level of significance (уровень значимости)  $p < 0.01$ ; \* — level of significance (уровень значимости)  $p < 0.05$ .

порциональна, а в отношении PSD — обратно пропорциональна.

Коэффициент детерминации между MD и площадью НПП  $r^2 = 0.220$  показывает, что 22% изменений в MD коррелируют с площадью НПП. По той же логике, 14.7% изменений этого показателя коррелируют с изменениями в PSD.

Все секторальные ТП ДЗН были статистически значимо связаны с общими показателями ЗП, причем, наиболее выражена корреляция для показателей площади и объема ДЗН, отражающих изменения в ниже- и верхневисочной части ДЗН. В этом смысле можно сказать, что изменения площади нижневисочной зоны превосходят по прочности корреляции все другие секторальные топографические параметры. Связь между MD и всеми секторальными ТП ДЗН прямо пропорциональна, а с PSD — обратно пропорциональна.

Коэффициент детерминации между MD и площадью нижневисочной зоны ДЗН  $r^2 = 0.216$  — показал, что 21.6% изменений MD коррелируют с площадью нижневисочной зоны ДЗН. В этом смысле 15% изменений этого показателя коррелируют с изменениями PSD.

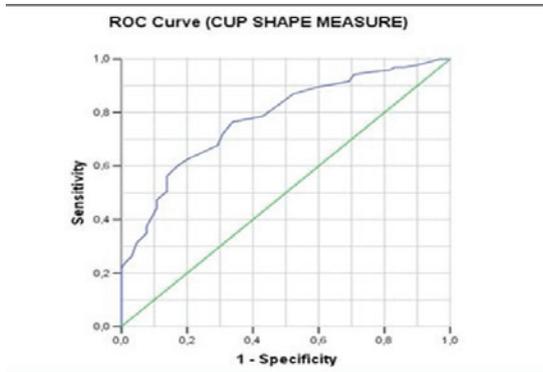
Результаты проведенного анализа ROC представлены в Таблице 4 по значению AUROC для каждого исследуемого топографического признака ДЗН.

Статистический анализ показал что топографический показатель cup shape measure обладает самой высокой диагностической ценностью ( $p < 0.001$ ) (Рис. 1).

Рисунок 2 отражает ROC график всех показателей — площадь НПП (rim area), объем НПП (rim volume) и отношение площади НПП/ДЗН (rim/disk area), которые отличаются относительно высокой диагностической ценностью.

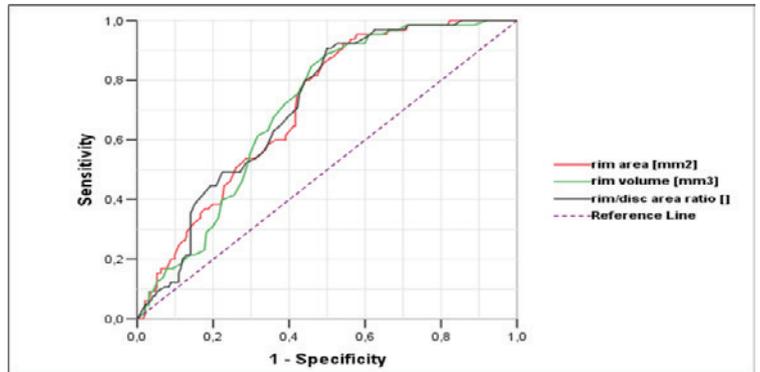
Чем ближе AUROC к 1, тем выше диагностическое значение анализируемого показателя, но с приближением к 0.5 — это значение уменьшается. Учитывая это, можно сделать вывод, что показатель площади ДЗН, высота референтной плоскости и максимальная глубина экскавации имеют практическое значение в диагностике ПОУГ.

Результаты анализа ROC использованы для разработки новой комбинированной системы для определения стадии глаукомных изменений ДЗН. Она включает четыре этапа: I — ранний (early), II — умеренный (moderate), III — расширенный (advanced), IV — терминальный (terminal). Каждый из них характеризуется опреде-



**Рисунок 1.** ROC график – показатель высокой диагностической точности – cup shape measure.

**Fig. 1.** ROC curve of the TP with the highest diagnostic accuracy – cup shape measure.



**Рисунок 2.** ROC графики показателей площадь НРП, объём НРП и отношения площадей НРП/ДЗН.

**Fig. 2.** ROC curves of the parameters – rim area, rim volume and rim/disk area ratio.

лётным интервалом четырёх топографических параметров: площади НРП (Rim area), объёма НРП (Rim volume), отношения площади НРП/ДЗН (Rim/disk area ratio) и показателя, определяющего форму изменения экскавации (Cup shape measure). Эти показатели были выбраны из-за их высоких диагностических возможностей.

Вторым важным элементом является отражение положения локальных дефектов в НРП: площадь и объём НРП в верхневисочном (Rim area ST, Rim volume ST), нижневисочном (Rim area IT, Rim volume IT), верхненазальном (Rim area SN, Rim volume SN) и нижненазальном (Rim area IN, Rim volume IN) секторе ДЗН. Если измеренная величина одного из этих секторальных показателей статистически значимо отличается от нормы, то это обозначается буквами (с указанием местоположения поврежденного сектора) после номера стадии, например: I этап ВТ (stage 1 ST) и III этап ВТ/НТ (stage III ST/IT) и т.д.

С точки зрения клинической практики, важно отметить местоположение секторальных изменений ДЗН, прежде всего, для первых двух этапов комбинированной классификационной системы. Мы приняли это как обязательный элемент в их оценке, а что касается третьего и четвертого этапа, то указание на наличие изменений в секторах желательно.

Последний элемент системы, построенной таким образом, имеет цель отразить наличие или отсутствие двух основных факторов риска (РФ), связанных с возникновением и прогрессированием глаукомного процесса:  $\beta$ -зоны перипапиллярной атрофии (ППА) и щелевых геморрагий ДЗН. НРТ II позволяет не только установить наличие  $\beta$ -зоны ППА, но и определить её площадь. Кроме того, посредством Гейдельбергской ретинотомографии можно установить наличие щелевых геморрагий ДЗН, что встречается относительно редко. Эти два фактора можно указать, добавляя „+”, когда один из них или оба одновременно присутствуют в так называемой карте отражения (reflectance map) при применении НРТ II. Если, например, в первом случае отсутствует, а во втором присутствует  $\beta$ -зона ППА, то конкретная запись бу-

		<b>Нормальный ДЗН</b> Rim area (mm <sup>2</sup> ) > 1.31 Rim volume (mm <sup>3</sup> ) > 0.30 Rim/disc area ratio > 0.75 Cup shape measure < -0.15
		<b>I этап – Ранний</b> Rim area (mm <sup>2</sup> ) 1.31 – 1.20 Rim volume (mm <sup>3</sup> ) 0.30 – 0.21 Rim/disc area ratio 0.75 – 0.55 Cup shape measure -0.15 – -0.12
		<b>II этап – Умеренный</b> Rim area (mm <sup>2</sup> ) 1.20 – 0.80 Rim volume (mm <sup>3</sup> ) 0.21 – 0.14 Rim/disc area ratio 0.55 – 0.35 Cup shape measure -0.12 – -0.07
		<b>III этап – Расширенный</b> Rim area (mm <sup>2</sup> ) 0.80 – 0.40 Rim volume (mm <sup>3</sup> ) 0.14 – 0.07 Rim/disc area ratio 0.35 – 0.25 Cup shape measure -0.07 – -0.03
		<b>IV этап – Терминальный</b> Rim area (mm <sup>2</sup> ) 0.40 – 0.00 Rim volume (mm <sup>3</sup> ) 0.07 – 0.00 Rim/disc area ratio 0.25 – 0.10 Cup shape measure -0.03 >

**Рисунок 3.** Комбинированная система для определения стадии глаукомных изменений ДЗН.

**Fig. 3.** Combined Staging System for Optic Disk Damage in Glaucoma.

дет выглядеть следующим образом: I этап ВТ- (stage 1 ST-) и III этап ВТ/НТ+ (stage III ST/IT+) и т.д. Когда эти факторы риска отсутствуют, можно поставить знак «-» или не ставить, в соответствии с предпочтениями каждого офтальмолога.

Включение этих факторов риска в определение стадии глаукомы имеет большой клинический смысл, пото-

**Таблица 4.** AUROC для каждого топографического признака ДЗН

**Tabl. 4.** AUROC of the global TPs of ONH.

Показателями	AUROC	SE	p	95% CI	
				LB	UB
disc area [mm <sup>2</sup> ]	0.528	0.041	0.500	0.447	0.609
cup area [mm <sup>2</sup> ]	0.701	0.034	<0.001	0.634	0.767
rim area [mm <sup>2</sup> ]	0.711	0.033	<0.001	0.647	0.776
cup/disc area ratio	0.714	0.033	<0.001	0.650	0.778
rim/disc area ratio	0.714	0.033	<0.001	0.650	0.778
cup volume [mm <sup>3</sup> ]	0.645	0.037	<0.001	0.572	0.717
rim volume [mm <sup>3</sup> ]	0.706	0.033	<0.001	0.642	0.770
mean cup depth [mm]	0.626	0.039	0.002	0.550	0.702
maximum cup depth [mm]	0.517	0.042	0.677	0.435	0.599
height variation contour [mm]	0.599	0.037	0.018	0.526	0.671
cup shape measure	0.778	0.031	<0.001	0.716	0.839
mean RNFL thickness [mm]	0.709	0.034	<0.001	0.642	0.776
RNFL cross sectional area [mm <sup>2</sup> ]	0.708	0.035	<0.001	0.640	0.776
horizontal cup/disk ratio	0.656	0.036	<0.001	0.585	0.727
vertical cup/disk ratio	0.721	0.033	<0.001	0.656	0.785
reference height [mm]	0.530	0.040	0.474	0.451	0.608

SE — standard error (стандартная ошибка); CI — confidence interval (доверительный интервал); LB — lower bound (нижняя граница); UB — upper bound (верхняя граница).

му что указывает на тенденцию прогрессирования установленных дефектов ДЗН. Эта информация затем используется при выборе правильной лечебной тактики.

Предлагаемая система названа комбинированной, потому что отражает одновременно диффузные и локальные изменения, использует данные общих и секторальных топографических признаков ДЗН. Другим важным моментом является совместное применение структурных показателей и факторов риска для того, чтобы провести более комплексную оценку состояния с целью определения стадии структурных изменений и их тенденции к прогрессированию. В этом смысле, сочетание знания морфологии папиллы в нормальных и глаукомных глазах вместе с расширенными современными возможностями для её количественного топографического анализа и документации благодаря HRT II — является еще одной причиной для обозначения диагностической системы как комбинированной. В общем виде она представлена на рисунке 3.

Система классификации глаукомной нейропатии призвана дополнять и облегчать ежедневную клиническую практику. Её применение является быстрым, простым и основанным на топографических характеристиках ДЗН, установленных в первом исследовании HRT II.

Для практики важно, что если установленные вели-

чины двух или более топографических признаков находятся в пределах определенной стадии, этого достаточно, чтобы охарактеризовать зрительный нерв. Хотя очень редко, но бывают случаи, когда величины четырёх показателей распределяются по две в соседних этапах. В этом случае, следует учитывать размер ДЗН, при этом, если диск имеет небольшую площадь, надо его отнести к более позднему этапу, а если большую площадь, наоборот, к раннему этапу.

Как критерии второго ряда при эквивалентном распределении могут быть дополнительно использованы: наличие или отсутствие факторов риска —  $\beta$ -зона ППА и щелевая геморрагия папиллы. Вполне логично, что когда один из них присутствует, следует относить заболевание к более поздней стадии, и наоборот.

## ОБСУЖДЕНИЕ

В доступной литературе опубликованы довольно противоречивые данные о том, какие из HRT-топографических параметров ДЗН наиболее выражено коррелируют с периметрическими индексами САП. Статистический анализ показал, что имеет место умеренная или значительная корреляция между такими топографическими показателями, как площадь НРП, объем НРП, отношение площади НРП/ДЗН, и индексами поля зрения. Одно из возможных объяснений этого может состоять в том, что изменения в площади НРП при глаукоме хорошо отражаются затем на ЗП, и в какой-то степени могут быть использованы для прогнозирования. На самом деле, именно такой вывод сделали Zangwill и соавт. в дополнительном исследовании при проведении HRT II у некоторых пациентов, включенных в OHTS [10].

В настоящей научной работе рассмотрены секторальные корреляции показателей площади и объема НРП в связи с наличием тесной связи между ними и изменениями ЗП. У всех пациентов установлена корреляционная зависимость в доверительном интервале — наиболее выраженная в ТП, что отражает изменения в нижневисочной части папиллы. На втором месте с небольшой разницей в коэффициентах корреляции стоят секторальные топографические параметры, характеризующие верхневисочную зону ДЗН. Полученные результаты могут быть интерпретированы с точки зрения анатомии зрительного нерва, и особенно, в отношении вариабель-

ного распределения в нём аксонов из-за различного размера пор lamina cribrosa. Аналогичные результаты были получены в исследованиях других авторов [11-14], которые акцентируют наше внимание на верхне- и нижневисочной зоне ДЗН в ходе его изучения при глаукоме.

Системы классификации глаукомных изменений развиваются в различных аспектах по мере увеличения знаний о структуре ДЗН. Один из спорных вопросов касается оптимального числа этапов, которые одна клиническая система должна иметь для того, чтобы отразить как можно точнее динамику глаукомного процесса. Здесь действует правило, согласно которому, чем больше число стадий, тем выше чувствительность при установлении наступающих изменений. Однако, когда этапов слишком много, трудно установить границы между ними, и теряется смысл их определения. В этих случаях может быть установлено ухудшение состояния, а на самом деле — это результат вариации самого метода исследования. В другом случае, когда количество этапов слишком мало, например, 3, система теряет необходимую чувствительность по отношению к клинически значимым изменениям, то есть, с одной стороны, можно недооценить значительные изменения, а с другой — недооценить клинически незначительные изменения. Число этапов классификации, в первую очередь, зависит от её цели — будет ли она направлена на использование в повседневной офтальмологической практике или предназначена для апробирования в клинических испытаниях. В первом случае были введены следующие понятия — клинически значимое разделение и клинически значимые группы. В этом смысле можно сказать, что функциональная система Н-Р-А так широко используется, потому что разделяет пациентов с глаукомой на три клинически значимые группы, и это разделение связано с прогнозом заболевания и с лечебной тактикой.

Предлагаемая нами система также предназначена для клинической практики и состоит из четырёх этапов, то есть наша система классификации содержит один дополнительный этап. Планируется, что к нему будут отнесены случаи с ранними предпериметрическими изменениями. Конечно, для того, чтобы это обосновать, необходимо в ходе дальнейших исследований установить наличие соответствующей корреляции между стадиями для двух систем классификации.

Наиболее широко используется система количественной классификации глаукомных изменений ДЗН, созданная в 1960 году Armaly [15]. Она основана на учете изменений в вертикальном показателе отношения экскавация/ДЗН, который является одним из топографических параметров высокой диагностической точности, но недостаточен для ранней диагностики. При комбинированном использовании нескольких топографических параметров их совокупные диагностические возможности больше, чем у отдельных показателей. Это наблюдение лежит в основе разработанного Schulz et al. специ-

ального метода оценки результатов исследования НРТ II в течение 60 секунд [16]. Учитывая это, целесообразно использовать несколько ТП, а не один, как в нашем случае.

Эволюция структурных систем классификации идет в направлении от измерений размера экскавации к исследованию особенностей НРП [17, 18]. На самом деле, это является следствием того, что в зависимости от размера ДЗН, меняется и размер нормальной экскавации.

Впервые Richardson et al. в своей системе классификации обратили внимание на общие и секторальные изменения НРП [18]. Эта концепция получила развитие в классификации, предложенной J. Jonas [19] и стала своего рода стандартом, который был положен в основу и предлагаемой нами системы. Учет одновременно диффузных и локальных дефектов позволяет определить подтип развивающейся глаукомной нейропатии, а это способствует анализу происходящих изменений патологического процесса [19, 20].

Много времени понадобилось, чтобы осознать необходимость определения размеров ДЗН, когда его топографические параметры используют для выявления и классификации глаукомных дефектов. Системы Spaeth и Brusini являются примерами различных способов коррекции влияния размера ДЗН [21, 22]. В первом случае, из-за наличия относительно большого числа этапов (10) возможно при маленьких размерах диска повысить стадию на 1, а при больших размерах, соответственно, снизить на 1 [22]. Во втором случае представлено распределение папиллы в соответствии с размером ее вертикального диаметра в трех группах — малого, среднего и большого. Можно сказать, однако, что эта коррекция является частичной и связана больше с определением критериев нормального диска, потому что практически она не учитывается при наличии изменений НРП [21]. Разработанная нами система классификации не отражает непосредственно размер ДЗН, потому что в некоторой степени это автоматически записывается заранее, в ходе самого исследования НРТ II. В связи с этим, каждый исследованный топографический параметр сопровождается статистическими границами нормы, которые адаптированы к конкретному размеру ДЗН. Кроме того, мы выбрали много показателей на основе особенностей НРП, на которые влияют в меньшей степени размеры ДЗН, по сравнению с экскавацией. Единственный случай, при котором размер ДЗН используется непосредственно в определении стадии глаукомных изменений, возникает, когда величины четырех топографических параметров новой системы классификации делятся по парам в соседних этапах. В этом случае, чтобы определить правильно стадию, частично используют подход, предложенный Spaeth — при маленьком диске констатируют более развитую стадию, и наоборот.

В последние годы накопилось достаточно данных, которые доказывают значение  $\beta$ -зоны ППА и щелевой геморрагии папиллы как предикторов прогрессирования глаукомы [23-28]. С другой стороны, изучение ДЗН НРТ II

позволяет их идентифицировать и документировать. Сочетание этих фактов является нашей целью — разработать максимально полезную систему классификации с целью распознавания стадии глаукомы. Включение факторов риска в систему классификации патоморфологических изменений — не новый подход в диагностике глаукомы, поскольку эта идея была выдвинута в смешанной структурно-функциональной классификации Richardson [18]. В связи с этим можно сказать, что включение факторов риска заимствовано из классификации ретинопатии недоношенных, в которой, кроме степени патологического процесса, отражаются и изменения в ходе и калибре сосудов (так называемое «+» заболевание), что является своеобразными факторами риска прогрессирования [29].

Проверка предлагаемой системы классификации в разных популяциях является предметом будущих исследований. Она будет обязательной для широкого применения системы в повседневной клинической практике.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Traverso CE, Walt JG, Kelly SP, et al. Direct costs of glaucoma and severity of the disease: a multinational long term study of resource utilisation in Europe. *Br J Ophthalmol* 2005; 89:1245-9.
- Bowd C, Zangwill LM, Medeiros FA, et al. Confocal scanning laser ophthalmoscopy classifiers and stereophotograph evaluation for prediction of visual field abnormalities in glaucoma-suspect eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004; 45 (7):2255-62.
- Feiner L, Piltz-Seymour JR. Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study: a summary of results to date. *Curr Opin Ophthalmol* 2003; 14:106-11.
- Spaeth GL, Lopes JF, Junk AK, et al. Systems for staging the amount of optic nerve damage in glaucoma: a critical review and new material. *Surv Ophthalmol* 2006 Jul-Aug; 51 (4):293-315.
- Ferreras A, Pablo LE, Pajarín AB, et al. Diagnostic ability of the Heidelberg Retina Tomograph 3 for glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2008 Feb; 145 (2):354-359.
- Iliev ME, Meyenberg A, Garweg JG. Morphometric assessment of normal, suspect and glaucomatous optic discs with Stratus OCT and HRT II. *Eye (Lond)* 2006 Nov; 20 (11):1288-99.
- Kuroyedov AV, Golubev SYu, Shafranov GV. [Morphometric criteria optic nerve head and possibilities of modern laser diagnostics equipment]. *Issledovanie morfometricheskikh kriteriev diska zritel'nogo nerva v svete vozmozhnostej sovremennoj lazernoj diagnosticheskoy tehniky [Glaucoma] Glaukoma* 2005; 2:7-18. (in Russ.)
- Machehkin VA, Fabrikantov OL. [Color topography of the pathologic parameters of the OD by means of the laser scanning retinotomograph HRT III]. *Bulgarian Forum Glaucoma* 2014; 4 (1):13-21.
- European Glaucoma Society. Terminology and Guidelines for Glaucoma. Savona, Italy, 11th Edn, 2008 ([www.eugs.org](http://www.eugs.org)).
- Zangwill LM, Weinreb RN, Beiser JA, et al. Baseline topographic optic disc measurements are associated with the development of primary open-angle glaucoma: the Confocal Scanning Laser Ophthalmoscopy Ancillary Study to the Ocular Hypertension Treatment Study. *Arch Ophthalmol* 2005 Sep; 123 (9):1188-97.
- Hwang YH, Kim YY. Glaucoma Diagnostic Ability of Quadrant and Clock-Hour Neuroretinal Rim Assessment Using Cirrus HD Optical Coherence Tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012; 53:2226-34.
- Larrosa JM, Polo V, Ferreras A, et al. Predictive value of confocal scanning laser for the onset of visual field loss in glaucoma suspects. *Ophthalmology* 2012 Aug; 119 (8):1558-62.
- Leung CK, Liu S, Weinreb RN, et al. Evaluation of retinal nerve fiber layer progression in glaucoma a prospective analysis with neuroretinal rim and visual field progression. *Ophthalmology* 2011; 118:1551-7.
- Weinreb RN, Zangwill LM, Jain S, et al., OHTS CSLO Ancillary Study Group. Predicting the onset of glaucoma: the confocal scanning laser ophthalmoscopy ancillary study to the Ocular Hypertension Treatment Study. *Ophthalmology* 2010 Sep; 117 (9):1674-83.
- Armaly MF. The optic cup in the normal eye. I. Cup width, depth, vessel displacement, ocular tension and outflow facility. *Am J Ophthalmol* 1969; 68:401-7.
- Schulz S, Mardin CY, Diller M, et al. Improvement of Glaucoma Classification based on HRT using a Multi Parameter Analysis and the Relationship to Spectralis RNFL Thickness Measurements. ARVO — abstracts 2011, Fort Lauderdale, Florida.
- Jonas JB, Gusek GC, Naumann GO. Optic disc morphometry in chronic primary open-angle glaucoma. II. Correlation of the intrapapillary morphometric data to visual field indices. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1988; 226:531-8.
- Richardson KT. Glaucoma and glaucoma suspects, In Richardson KT, eds. *Glaucoma: Conceptions of a Disease, Pathogenesis, Diagnosis, Therapy*. Philadelphia, WB Saunders, 1978, p 2-6.
- Nicolela MT, Drance SM. Various glaucomatous optic nerve head appearances: clinical correlations. *Ophthalmology* 1996; 103:640-9.
- Omodaka K, Nakazawa T, Otomo T, et al. Correlation between morphology of optic disc determined by Heidelberg Retina Tomograph II and visual function in eyes with open-angle glaucoma. *Clin Ophthalmol* 2010; 4:765-772.
- Brusini P, Zeppieri M, Tosoni C, et al. Optic disc damage staging system. *J Glaucoma* 2010; 19:442-9.
- Spaeth GL, Henderer J, Steinmann W. The disc damage likelihood scale: its use in the diagnosis and management of glaucoma. *Highlights Ophthalmol* 2003; 31:4-16.
- Cho BJ, Park KH. Topographic correlation between  $\beta$ -zone parapapillary atrophy and retinal nerve fiber layer defect. *Ophthalmology*. 2013 Mar; 120 (3):528-34.
- Lee EJ, Kim TW, Weinreb RN.  $\beta$ -Zone parapapillary atrophy and the rate of retinal nerve fiber layer thinning in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011 Jun 22; 52 (7):4222-7.
- Prata TS, De Moraes CG, Teng CC. Factors affecting rates of visual field progression in glaucoma patients with optic disc hemorrhage. *Ophthalmology* 2010 Jan; 117 (1):24-9.
- See JL, Nicolela MT, Chauhan BC. Rates of neuroretinal rim and parapapillary atrophy area change: a comparative study of glaucoma patients and normal controls. *Ophthalmology* 2009; 116:840-7.
- Teng CC, De Moraes CG, Prata TS, et al. Beta-Zone parapapillary atrophy and the velocity of glaucoma progression. *Ophthalmology* 2010 May; 117 (5):909-15.
- Teng CC, De Moraes CG, Prata TS, et al. The region of largest  $\beta$ -zone parapapillary atrophy area predicts the location of most rapid visual field progression. *Ophthalmology* 1 Dec; 118 (12):2409-13.
- Davitt BV, Wallace DK. Plus disease. *Surv Ophthalmol* 2009 Nov-Dec; 54 (6):663-70.

## ВЫВОДЫ

Данные морфометрического анализа ДЗН, проведенного при помощи HRT II, могут быть использованы для ранней диагностики, определения стадии и мониторинга ПОУГ. Диагностическая точность любого из тестируемых топографических признаков недостаточно высока, чтобы позволить его самостоятельное использование в диагнозе ПОУГ.

Предлагаемая клиническая система классификации изменений при ПОУГ отражает одновременно степень и локализацию дефектов ДЗН и наличие определенных факторов риска прогрессирования заболевания. Возможность её применения в оценке глаукомы определяется наличием стандартных критериев.

*Мнение авторов может не совпадать с позицией редакции*