

<https://doi.org/10.17116/oftalma202013602164>

Сравнительное исследование факторов, ассоциированных с прогрессированием первичной открытоугольной и закрытоугольной глаукомы

© Н.И. КУРЫШЕВА¹, Л.В. ЛЕПЕШКИНА¹, Е.О. ШАТАЛОВА²¹Консультативно-диагностический отдел Центра офтальмологии ФМБА России, ФГБУ ГНЦ РФ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА, кафедра офтальмологии Института повышения квалификации ФМБА, ул. Гамалеи, 15, Москва, 123098, Российская Федерация;²Клиника доктора Шаталова, ул. Набережная, 10А, Орехово-Зуево, 1426113, Московская обл., Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Цель исследования — сравнить факторы, ассоциированные с прогрессированием первичной открытоугольной (ПОУГ) и закрытоугольной глаукомы (ПЗУГ).

Материал и методы. В проспективном исследовании проанализированы клинические данные больных с ПЗУГ и ПОУГ, наблюдавшихся в течение 6 лет. Прогрессирование глаукомной оптиконейропатии (ГОН) определено методом периметрии и спектральной оптической когерентной томографии (ОКТ). Значение каждого диагностического показателя (z-значение) рассчитывали с использованием критерия Уилкоксона—Манна—Уитни и площади под ROC-кривой (AUC) для выявления показателя, достоверно ассоциированных с прогрессированием ГОН в обеих группах больных.

Результаты. Прогрессирование ГОН выявлено методом ОКТ в 47,3% при ПЗУГ и 52,46% при ПОУГ, по данным периметрии: в 21,8 и 23% соответственно. Общими факторами, ассоциированными с прогрессированием при обеих формах глаукомы, были возраст (AUC 0,7, z –1,9 при ПЗУГ и AUC 0,7, z –2,9 при ПОУГ) и максимальный уровень внутриглазного давления (ВГД) (0,7; –2,7 при ПЗУГ и 0,79; –5,4 при ПОУГ). Прогрессирование ПЗУГ связано с размерами хрусталика (0,7; –2,4), субфовеальной (0,8; –3,3) и перипапиллярной (0,79; –3,2) хориоидеи, индексом сопротивления (RI) в вортикозных венах (0,81; –3,3) и конечной диастолической скоростью кровотока в них (0,83; 3,2). Прогрессирование ПОУГ связано с тонкой перипапиллярной (0,75; 2,6) и субфовеальной хориоидеей (0,74; 2,5) и RI в центральной артерии сетчатки (0,79, –2,0) и задних коротких цилиарных артериях (0,8; –2,3), а также с исходной толщиной слоя нервных волокон (СНВС): 0,69; 2,9.

Заключение. В прогрессировании ПОУГ и ПЗУГ имеется лишь два общих фактора — возраст и максимальный уровень ВГД. В развитии ПЗУГ особую роль играют размер хрусталика, венозная дисфункция и расширение хориоидеи, а при ПОУГ — исходное состояние СНВС, снижение артериального кровотока и истончение хориоидеи.

Ключевые слова: первичная закрытоугольная глаукома, первичная открытоугольная глаукома, прогрессирование глаукомы, глазной кровотока, хориоидея, оптическая когерентная томография.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Курышева Н.И. — д-р мед. наук, проф., руководитель консультативно-диагностического отдела; e-mail: e-natalia@list.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9265-6671>

Лепешкина Л.В. — врач-офтальмолог, соискатель ученой степени кафедры офтальмологии; e-mail: milly8823@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-2410-3648>

Шаталова Е.О. — врач-офтальмолог Клиники доктора Шаталова; e-mail: katiamdtenax@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7424-4823>

Автор, ответственный за переписку: Курышева Наталья Ивановна — e-mail: e-natalia@list.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9265-6671>

Comparative study of factors associated with the progression of primary open-angle and angle-closure glaucoma

© N.I. KURYSHEVA¹, L.V. LEPESHKINA¹, E.O. SHATALOVA²¹Ophthalmological Center of the Federal Medical-Biological Agency of the Russian Federation, A.I. Burnazyan Federal Medical and Biophysical Center of FMBА, 15 Gamalei St., Moscow, Russian Federation, 123098;²Clinics of doctor Shatalov, 10A Naberezhnaja St., Orekhovo-Zuyevo, Moscow region, Russian Federation, 142613

ABSTRACT

Purpose — to compare the factors associated with the progression of primary open-angle glaucoma (POAG) and primary angle-closure glaucoma (PACG).

Material and methods. This prospective study analyses clinical data of POAG and PACG patients followed up for 6 years. The progression of glaucomatous optic neuropathy (GON) was determined using perimetry and spectral optical coherence tomography (OCT). The value of each diagnostic indicator (z-value) was calculated using the Wilcoxon—Mann—Whitney test and the area under the ROC-curve (AUC) to identify the parameters reliably associated with the progression in both groups of patients.

Results. According to OCT, 47.3% of PACG patients and 52.46% of POAG patients had GON progressing, while according to perimetry, these figures were 21.8% and 23%, respectively. The common factors associated with progression of these glaucoma forms were age (AUC 0.7, z –1.9 in PACG and AUC 0.7, z –2.9 in POAG) and maximum IOP (0.7; –2.7 in PACG and 0.79; –5.4 in POAG). The progression of PACG is associated with lens size (0.7; –2.4), subfoveal choroidal thickness (AUC 0.8, z –3.3) and peripapillary choroidal thickness (0.79; –3.2), resistive index in the vortex veins (0.81; –3.3) and their end diastolic blood flow velocity (0.83; 3.2). The progression of POAG is associated with a thin peripapillary (0.75; 2.6) and subfoveal choroid (0.74; 2.5), increased resistive index in the posterior short ciliary arteries (0.8; –2.3), and initial retinal nerve fiber layer (RNFL) thickness: 0.69; 2.9.

Conclusion. The progression of POAG and PACG has only two common factors — age and maximum IOP. The progression of PACG is mainly related to the lens size, venous dysfunction and the choroid expansion, while the progression of POAG is related to the initial RNFL thickness, reduced arterial blood flow and choroid thinning.

Keywords: primary angle closure glaucoma, primary open angle glaucoma, glaucoma progression, ocular blood flow, choroid, optical coherence tomography.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Kuryshcheva N.I. — <https://orcid.org/0000-0002-9265-6671>

Lepeshkina L.V. — <https://orcid.org/0000-0003-2410-3648>

Shatalova E.O. — <https://orcid.org/0000-0001-7424-4823>

Corresponding author: Kuryshcheva N.I. — e-mail: e-natalia@list.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9265-6671>

Выявление прогрессирующего и его скорости (rate of progression, ROP) — наиболее актуальная задача мониторинга глаукомы, особенно в аспекте качества жизни больных и предупреждения необратимого распада зрительных функций и слепоты.

Основные исследования по прогрессирующей глаукомы посвящены первичной открытоугольной глаукоме (ПОУГ) [1–5], однако долгое время прогрессирование заболевания выявляли только методом периметрии [1, 2] и/или по результатам фундус-исследования диска зрительного нерва (ДЗН) [3–5]. Согласно последним данным, точность выявления прогрессирующего существенно повышается благодаря применению оптической когерентной томографии (ОКТ), которая позволяет рано обнаружить истончение ганглиозного слоя сетчатки (ГКС), а также перипапиллярных нервных волокон (СНВС) [6], причем эффективность определения прогрессирующего существенно увеличивается при одновременном применении периметрии и ОКТ [7].

Особенно мало изучено прогрессирующее первичной закрытоугольной глаукомы (ПЗУГ). В литературе имеется лишь две публикации на эту тему, где прогрессирующее глаукомной оптиконейропатии (ГОН) оценивали только методом периметрии [8, 9]. Примечательно, что ОКТ применяется при данной форме глаукомы, как правило, для оценки состояния переднего сегмента глаза [10] с целью выявить анатомические факторы риска развития ПЗУГ. В доступной литературе мы не нашли ни одного исследования, посвященного применению оптической когерентной томографии СНВС и ГКС для оценки прогрессирующего ПЗУГ. Между тем ПЗУГ — это та форма глаукомы, которая наиболее часто приводит к слепоте [11].

Исходя из различного патогенеза ПОУГ и ПЗУГ, можно предположить, что факторы, связанные с прогрессирующим ГОН при этих двух формах глаукомы, также различны. Однако ранее исследование скорости прогрессирующего ГОН при указанных формах глаукомы, а также факторов, ассоциированных с ним, в сравнительном аспекте не проводилось.

Цель настоящего исследования — сравнение факторов, ассоциированных с прогрессирующим ГОН при ПОУГ и ПЗУГ.

Материал и методы

В исследование были включены 55 глаз (55 больных) из 73 ПЗУГ и 61 глаз (61 больной) из 73 ПОУГ с начальной стадией глаукомы после исключения глаз с фактоэмульсификацией и имплантацией интраокулярной линзы в конце наблюдения 17 (23,29%) глаз при ПЗУГ и 11 (15,07%) при ПОУГ, а также глаз с антиглаукомной операцией.

Исследование проведено в соответствии с этическими принципами, заложенными Хельсинкской Декларацией и отраженными в Правилах качественной клинической практики (GCP) и нормативных требованиях. Протокол исследования утвержден Этическим комитетом ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России.

Набор пациентов для этого исследования осуществляли с апреля 2010 г. по май 2012 г. Больных наблюдали по июнь 2018 г.

Критериями включения являлись: пациенты с ПОУГ и ПЗУГ начальной стадии, аметропия $\leq 0,5$, открытый угол передней камеры по данным ОКТ глаза (не менее 30°), отсутствие сопутствующей патологии органа зрения, кроме катаракты.

Диагноз глаукома устанавливали на основании экскавации ДЗН, истончения нейроретинального ободка, клиновидных дефектов в СНВС, примыкающих к краю ДЗН, вертикальной асимметрии отношения $\text{cup}/\text{disc} > 0,2$ между глазами (не сопряженной с разными размерами ДЗН), определяемого с помощью стереоскопии Visucam 500 («Zeiss», Германия), и геморрагий по краю ДЗН.

Результаты поля зрения SAP 24-2 принимали как выходящие за пределы нормы, если параметр стандартное отклонение (PSD) имел $P < 5\%$ или результат глаукомного гемиполярного теста детерминировался как «вне нормальных пределов». Стадию глаукомы определяли по классификации R. Mills [12].

Диагноз закрытоугольная глаукома устанавливали на основе 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 P. Foster [13], ГОН, определяемой как сужение нейроретинального ободка с вертикальным ЭДЗН больше 0,7 и/или с асимметрией вертикальной ЭДЗН больше 0,2 и дефектов поля зрения, указывающих на наличие глаукомы, или же на основе комбинации всех вышеупомянутых признаков.

Начальную стадию глаукомы устанавливали согласно классификации Hodapp-Parrish-Anderson по степени тяжести зрительной дисфункции, выявляемой с помощью протокола исследования поля зрения 24-2 SITA STANDARD: группы пациентов со средним отклонением (MD) больше $(-)$ 6 дБ, менее чем 25% точек ниже 5%, менее 10 точек на уровне 1% отклонения паттерна, при условии, что все точки в центральной зоне поля зрения в 5° имели чувствительность 15 дБ.

Критериями исключения являлись: глаукома нормального давления, пигментная глаукома, недостаточно прозрачные оптические среды глаза, отсутствие устойчивой фиксации, медикаментозный миоз, сферозэквивалент $\pm 6,0$ дптр, астигматизм $\pm 2,0$ дптр, хирургические операции на органе зрения, включая антиглаукомные и факоемульсификацию катаракты, хронические системные аутоиммунные заболевания, сахарный диабет, болезни Паркинсона, Альцгеймера, деменции, хронические системные заболевания, требующие приема системных глюкокортикоидов, а также другая сопутствующая офтальмопатология.

Тонometriю на всех этапах проводили в одно и то же время: с 10.00 до 12.00 методом тонometriи с помощью анализатора биомеханических свойств глаза ORA (Ocular Response Analyzer) («Reichert», США). Определяли исходный уровень внутриглазного давления (исх. ВГД), а также его максимальное (макс. ВГД) и минимальное (мин. ВГД) значения за весь период наблюдения. При повышенном уровне ВГД или выявлении прогрессирования проводили селективную лазерную трабекулопластику и/или увеличивали гипотензивный режим.

Слой нервных волокон сетчатки (СНВС) и слой ганглиозных клеток сетчатки (ГКС) анализировали с помощью спектрального томографа FD-OCT RTVue («Optovue», США). При каждом посещении проводили три сканирования слоя ГКС и ДЗН. Для анализа отбирали только сканы ДЗН и сканы ГКС с индексом уровня сигнала (SSI) выше 45 [6]. Сканирование ГКС проводили в области макулы размером 7×7 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. Если какой-либо из этих параметров указывал на тенденцию значительного ($p < 0,05$) истончения со временем, то глаз классифицировали как имеющий ОКТ-прогрессию. При каждом посещении выявляли серию параметров толщины ОКТ, начиная от исходной и заканчивая текущим посещением. Прогрессирование отмечали при значительном ($p < 0,05$) отрицательном наклоне толщины СНВС или ГКС (тенденция к истончению).

Исследование толщины хориоидеи проводили с помощью спектрального томографа ОКТ RTVue-100 («Optovue», США) в режиме RetinaCrossLine, как это описано ранее [14]. Сканирование осуществляли в режиме трекинга. Толщину хориоидеи измеряли в 13 точках в зоне 6×6 мм в горизонтальном и вертикальном сечениях. Хориоидея идентифицировалась как расстояние между зоной гиперрефлективной линии от пигментного эпителия до склеры или до lamina fusca sclerae, если она визуализировалась (рис. 1).

Исследование ретробульбарного кровотока осуществляли методом цветового доплеровского картирования сосудов глаза и ретробульбарного пространства VOLUSON 730 Pro («Kretz», Австрия) с линейным датчиком частотой от 10 до 16 МГц, согласно ранее описанному методу [14].

Определение скорости прогрессирования ГОН осуществляли на основе программного обеспечения Guided Progression Analysis (GPA) анализатора поля зрения Humphrey II («Zeiss», США) по индексу поля зрения (VFI) или периметрическому индексу MD, а также методом точечного анализа событий [16]. Уровни вероятности считались статистически значимыми, когда значение p было меньше 0,05 для наклона всей области 24-2. Для расчета средних показателей прогрессии отбирали только достоверные значения. Стандартную автоматизированную периметрию (САП) проводили каждые 6 мес. Конечную точку, соответствующую заключению «прогрессирование», определяли, когда либо анализ события, либо анализ тенденции указывал на значительную

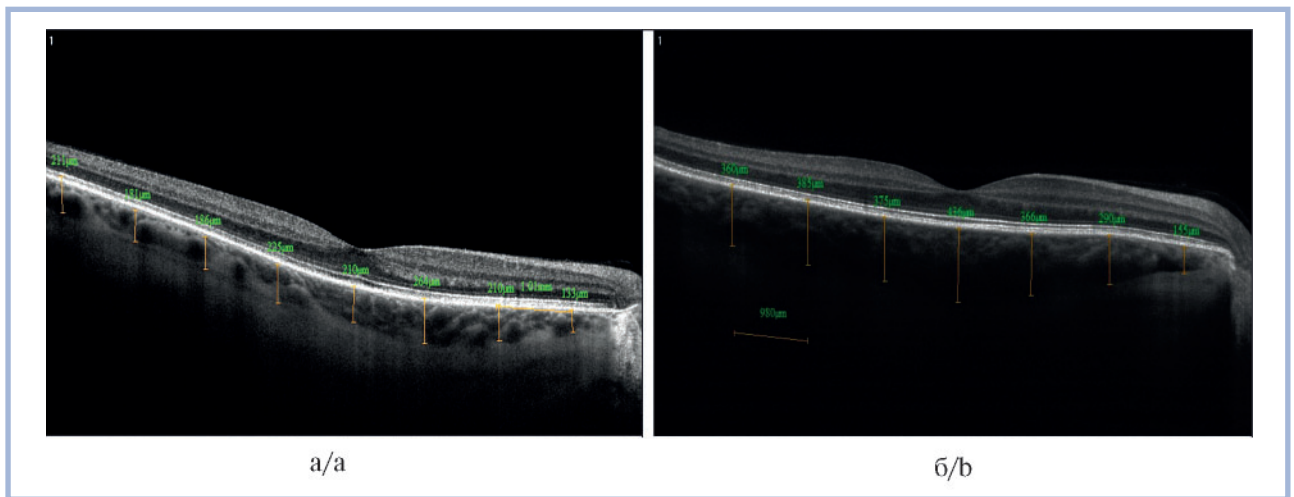


Рис. 1. Протоколы сканирования хориоидеи.

а — при начальной ПОУГ у больного 59 лет; б — при начальной ПЗУГ у больного 58 лет.

Fig. 1. Scan protocols of the choroid.

a — in a 59 year old patient with initial POAG; b — in a 58 year old patient with initial PACG.

степень прогрессии. Чтобы исключить влияние катаракты на показатели поля зрения, исключили глаза с достоверным прогрессирующим катаракты, когда острота зрения снижалась на две или более строк при двух или более посещениях в результате помутнения хрусталика. Учитывались только посещения, когда были получены данные периметрии и ОКТ.

Статистическая обработка данных

Для сравнения двух независимых групп по одному признаку использовали обобщенный критерий ранговых сумм Уилкоксона—Манна—Уитни и критерий χ^2 Пирсона. Двусторонний критерий суммы рангов Уилкоксона (критерий Уилкоксона—Манна—Уитни) использовали для сравнения глаз с прогрессирующим с глазами без прогрессирования. Чтобы определить параметры, связанные с прогрессирующим, вычисляли площадь под ROC-кривой (AUC) и рассчитывали z-значение критерия Манна-Уитни. Cut-off определяли с помощью индекса Юдена. Данные представлены в виде средних \pm стандартное отклонение. Показатели со значением P-value меньше 0,05 считали статистически значимыми. Статистический анализ проводили с помощью статистического пакета SPSS версии 16.0 и MedCalc версии 11.5.1 for Windows.

Результаты

Исследуемые группы достоверно различались только по размерам переднезадней оси, сферическому эквиваленту, глубине передней камеры и степени открытия УПК вверху. Клиническая характеристика больных приведена в **табл. 1**.

Как показали результаты, за 6 лет наблюдения прогрессирующее по САП было выявлено в 14 (23%) глазах с начальной стадией ПОУГ и в 12 (21,8%)

при ПЗУГ. По ОКТ прогрессирующее выявляли чаще: по СНВС — в 27 (44,26%) глаз при ПОУГ и 23 (41,82%) при ПЗУГ, по анализу ГКС — в 32 (52,46%) глазах при ПОУГ и 26 (47,3%) при ПЗУГ. Несмотря на то что число случаев с прогрессирующим ГОН достоверно не отличалось между группами, скорость прогрессирования была выше при ПЗУГ по сравнению с ПОУГ (**табл. 2**).

Из **табл. 3** и **4** видно, что значимыми факторами прогрессирования ГОН при обеих формах глаукомы явились макс. уровень ВГД и возраст больных на момент начала наблюдения.

При ПЗУГ значимым фактором также был размер хрусталика (**см. табл. 3**), а при ПОУГ — исходная толщина СНВС (**см. табл. 4**). При ПЗУГ фактором, наиболее связанным с прогрессирующим ГОН, явились показатели венозного кровотока (**см. табл. 3**), в то время как при ПОУГ наибольшую роль играл артериальный ретробульбарный кровоток (**см. табл. 4**).

Примечательно, что при обеих формах глаукомы прогрессирующее было связано с толщиной хориоидеи, однако если при ПЗУГ оно ассоциировалось с более толстой хориоидеей (**см. табл. 3, рис. 2, а, б**), то при ПОУГ, наоборот, тонкая хориоидея была фактором риска прогрессирования заболевания (**см. табл. 4, рис. 2, в, г**). При той и другой форме глаукомы одинаково значимы были размеры как субфовеальной, так и перипапиллярной хориоидеи.

Обсуждение

В литературе имеется лишь одна публикация, посвященная сравнению скорости прогрессирования и факторам, связанным с ним при ПОУГ и ПЗУГ. Так, в 5-летнем ретроспективном исследовании

Таблица 1. Клиническая характеристика больных с ПОУГ и ПЗУГ

Table 1. Clinical characteristics of patients with POAG and PACG

Параметр	ПОУГ	ПЗУГ	P
Возраст, годы	69,6±6,5	68,9±5,8	0,255
Длительность наблюдения, мес	71,5±22,4	75,0±19,0	0,374
Острота зрения с коррекцией	0,91±0,1	0,90±0,1	0,544
Сферический эквивалент, дптр	-0,32±1,18	1,5±1,4	0,000
Центральная толщина роговицы, мкм	541,4±34,3	547,8±33,2	0,314
Переднезадняя ось, мм	23,9±0,7	22,5±0,9	0,000
Глубина передней камеры, мм	3,3±0,3	2,64±0,29	0,000
Показатель толщины хрусталика, мм	4,7±0,1	4,8±0,2	0,100
Ср. СНВС, мкм	96,0±9,6	97,7±11,6	0,436
ГКС, мкм	89,9±9,0	90,3±9,5	0,633
Число протоколов ОКТ за весь период наблюдения	4,9±1,9	4,6±1,6	0,531
Число периметрий за весь период наблюдения	9,5±3,7	8,6±3,0	0,168
Исходное MD, дБ	-2,2±2,0	-1,8±2,5	0,118
Исходное PSD, дБ	1,4±1,0	1,3±1,7	0,324
Исходный уровень ВГД, мм рт.ст.	21,8±2,8	22,7±3,2	0,130
Максимальный уровень ВГД, мм рт.ст.	23,6±2,3	23,8±2,8	0,586
Минимальный уровень ВГД, мм рт.ст.	16,4±2,8	17,2±2,0	0,086
Пигментация УПК	2,2±0,5	2,3±0,6	0,475
Степень открытия УПК вверх, °	32,2±5,1	12,6±3,9	0,001
Степень открытия УПК вниз, °	31,5±5,2	24,3±4,3	0,084
Среднее количество гипотензивных препаратов	1,21±0,6	1,29±0,6	0,264
Среднее количество лазерных операций			
лазерная иридотомия	0	100% (55)	0,000
СЛТ*	26,56% (17)	40% (22)	0,422

Примечание. P — показатель по обобщенному критерию ранговых сумм Уилкоксона—Манна—Уитни и критерию χ^2 Пирсона. ГКС — ганглиозный клеточный комплекс; MD — среднее отклонение; PSD — паттерн стандартное отклонение; СНВС — слой нервных волокон сетчатки; ВГД — внутриглазное давление; УПК — угол передней камеры; * — СЛТ (селективная лазерная трабекулопластика) за период наблюдения в некоторых глазах выполнялась несколько раз.

Таблица 2. Скорость прогрессирования (ROP) после СЛТ среди пациентов с ПОУГ и ПЗУГ

Table 2. Rate of progression (ROP) after SLT in patients with POAG and PACG

ROP	ПЗУГ	ПОУГ	p
ROP ₁ (MD)	0,11±0,49	0,04±0,44	0,027
ROP ₂ (СНВС/RNFL)	1,38±2,0	0,70±1,62	0,180
ROP ₃ (ГКС/GCC)	1,34±2,40	0,82±1,78	0,476

Примечание. p — показатель достоверности по Уилкоксона—Манну—Уитни; ROP — скорость прогрессирования, выявленная методом периметрии (1) и методом ОКТ, соответственно по СНВС (2) и ГКС (3).

Таблица 3. Диагностическая значимость параметров, позволяющих дифференцировать больных с прогрессированием ГОН и без прогрессирования при ПЗУГ

Table 3. Diagnostic significance of the parameters in differentiating the presence/absence of GON progression in PACG patients

Параметр	AUC±S. E.	p	Cutoff	Z
Возраст, годы	0,712±0,11	0,045	>71	-1,9
ВГД макс. мм рт.ст.	0,713±0,07	0,005	>24,2	-2,7
Показатель толщины хрусталика, мм	0,715±0,09	0,018	>5,0	-2,4
Вортикозные вены, конечная диастолическая скорость	0,83 ±0,06	0,001	<=5,7	3,2
Вортикозные вены, индекс резистентности	0,801±0,09	0,000	>0,33	-3,3
Показатель толщины перипапиллярной хориоидеи, мкм	0,798±0,08	0,003	>281	-3,2
Показатель субфовеальной толщины хориоидеи, мкм	0,801±0,08	0,001	>327	-3,3

Примечания. AUC — площадь под ROC-кривой; S.E. — стандартная ошибка.

Таблица 4. Диагностическая значимость параметров, позволяющих дифференцировать больных с прогрессированием ГОН и без прогрессирования при ПОУГ

Table 4. Diagnostic significance of the parameters in differentiating the presence/absence of GON progression in POAG patients

Параметр	AUC±S.E.	p	Cutoff	Z
Возраст, годы	0,710±0,07	0,001	>70	-2,9
ЦАС, конечная диастолическая скорость	0,715±0,11	0,008	<=2,5	2,8
ЦАС, индекс резистентности	0,798±0,11	0,046	>0,74	-2
медиальные ЗКЦА, индекс резистентности	0,801±0,12	0,025	>0,6	-2,3
ВГД макс, мм рт.ст.	0,792±0,05	0,000	>23,8	-5,4
Показатель толщины перипапиллярной хориоидеи, мкм	0,752±0,09	0,010	<=235	2,6
Показатель субфовеальной толщины хориоидеи, мкм	0,740±0,09	0,012	<=222	2,5
СНВС, мкм	0,692±0,06	0,002	<=95,75	2,9

Примечания. AUC — площадь под ROC-кривой; S.E. — стандартная ошибка; ЗКЦА — задние короткие цилиарные артерии.

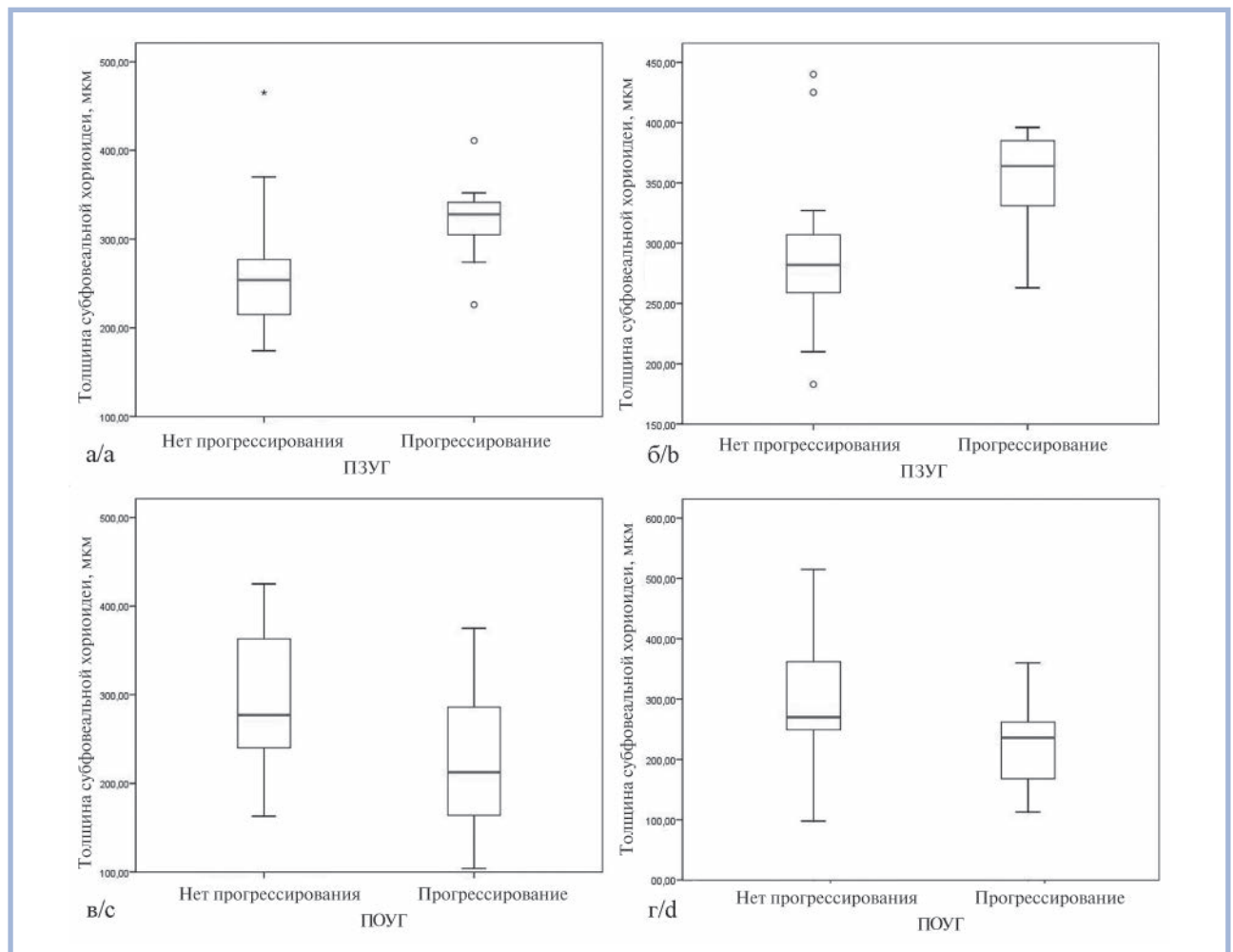


Рис. 2. Диаграммы отличия толщины перипапиллярной (а, в) и субфовеальной (б, г) хориоидеи как предиктора прогрессирования ПЗУГ (а, б) и ПОУГ (в, г).

Fig. 2. Diagrams showing the differences in thickness of peripapillary (a, c) and subfoveal (b, d) choroid as a predictor for progression of PACG (a, b) and POAG (c, d).

довании Y. Lee и соавторы выявили более быстрое прогрессирование у больных с ПЗУГ, причем только у них, но не при ПОУГ, единственным фактором, ассоциированным с прогрессированием, был мак-

симально высокий уровень ВГД, выявляемый каждый год на протяжении исследования [8]. Эти данные совпадают с нашими. Однако в отличие от Y. Lee фактор максимально высокого значения ВГД

играл роль в связи с прогрессированием не только ПЗУГ, но и ПОУГ.

Роль повышенного показателя ВГД как главного фактора прогрессирования ГОН, отмечена во многих работах [1–5, 17]. В то же время в ретроспективном исследовании S. Verma повышенный уровень ВГД не ассоциировался с быстрым прогрессированием ПЗУГ. Последнее было связано только с возрастом больных и размерами ЭДЗН на момент начала мониторинга [9]. Роль возрастного фактора в прогрессировании глаукомы отмечалась многими исследователями [3, 4, 17]. Согласно нашим результатам, риск прогрессирования ГОН возрастал у больных старше 70 лет при ПОУГ и при ПЗУГ.

Исходное состояние СНВС в прогрессировании ГОН было отмечено нами только при ПОУГ. Степень структурных изменений как неблагоприятный фактор прогрессирования ПОУГ описана в ряде других исследований [18, 19].

Наблюдая за пациентами с ПЗУГ более 10 лет, S. Verma и соавторы отметили прогрессирование у 15,8% больных, причем средняя скорость прогрессирования составила $(-)\text{0,12 дБ/год}$ [9]. Эти данные отличаются от тех, что мы получили в настоящем исследовании. Так, прогрессирование, согласно GPA-анализу за 6 лет наблюдения, составило 23% при ПОУГ и 21,8% при ПЗУГ. Расхождение данных в работе S. Verma с нашими можно объяснить различными методами измерения прогрессирования в ходе периметрии: точечный линейный регрессионный анализ тенденции (pointwise linear regression (PLR, Progressor software) в работе Verma и программу Guided Progression Analysis (GPA) в настоящем исследовании, поскольку критерии прогрессирования в данных программах различны.

Применяя аналогичную программу (GPA) и наблюдая за пациентами также в течение 6 лет, X. Zhang и соавторы выявили прогрессирование ПОУГ в 18,7% случаев [6]. Этими же авторами установлено, что прогрессирование ГОН в два раза чаще выявляется методом ОКТ (в 38,9%, $p < 0,001$), особенно при анализе изменений ГКС. Эти данные совпадают с нашими, так как прогрессирование в целом в обеих группах было выявлено методом ОКТ в 36,8% (50 глаз) в сравнении с САП: 19,1% (26 глаз), $p = 0,000$.

Следует подчеркнуть: в настоящем исследовании впервые прогрессирование ПЗУГ измерено не только методом САП, но и путем морфометрической оценки (ОКТ), причем в сравнительном с ПОУГ аспекте. Как показали данные настоящего исследования, скорость прогрессирования при ПЗУГ совпадает с той, что была получена в работе S. Verma [9], и превосходила таковую при ПОУГ в 2,5 раза. Эти данные аналогичны тем, что были получены Y. Lee [8]. В то же время количество больных с быстрым прогрессированием (более 1,0 дБ/год по критериям настоящей работы) было значительно

меньше, чем у S. Verma (57%), что можно объяснить более продолжительным периодом наблюдения, а главное, более выраженной стадией ПЗУГ на момент начала наблюдения за пациентами в работе S. Verma [9].

Согласно результатам настоящей работы, при ПЗУГ имеются специфические факторы прогрессирования, в частности, большой объем хрусталика. Данный факт является подтверждением правильности нового подхода в лечении данной формы глаукомы — раннего удаления хрусталика [20].

В представленном исследовании впервые выявлены новые ассоциированные с прогрессированием заболевания факторы, отличающие ПОУГ от ПЗУГ: прогрессирование ПЗУГ связано с толстой хориоидеей, а также нарушением венозного оттока из глаза, напротив, прогрессирование при ПОУГ ассоциировалось с более тонкой хориоидеей и нарушением артериального кровотока. Выявленные связи указывают на принципиально различный патогенез указанных двух форм глаукомы и подчеркивают роль хориоидеи и венозного кровотока в развитии и прогрессировании ПЗУГ (см. рис. 2).

Теория об особой роли хориоидеи в развитии ПЗУГ была сформулирована H. Quigley 10 лет назад [21]. Согласно этой теории, закрытый УПК обусловлен передним положением хрусталика и/или его смещением кпереди в условиях увеличения (расширения, или эффузии) хориоидеи, что может возникать даже при нормальном размере переднезадней оси. Причины, по которым хориоидея увеличивается в размерах, различны и активно изучаются в настоящее время [22]. Одна из них — повышение осмотического давления в экстравакулярных пространствах хориоидеи. В случае хориоидальной эффузии объем передней камеры уменьшается [23]. При этом уровень ВГД повышается до высоких значений. С другой стороны, эту точку зрения разделяют не все авторы, поскольку как толщина хориоидеи, так и ВГД подвержены флуктуациям, следовательно, речь идет о динамических процессах, и непосредственной связи между ВГД и толщиной хориоидеи может не существовать [24].

Теория изменения размеров хориоидеи как причины развития ПЗУГ, нашла подтверждение в ряде работ [21, 25, 26]. С появлением SD-ОСТ было проведено немало исследований, в которых отмечено увеличение толщины хориоидеи в центральной зоне при ПЗУГ по сравнению с ПОУГ и здоровыми глазами [25] и показано, что увеличение размеров субфовеальной хориоидеи происходит во время приступа ПЗУГ, причем даже в парном глазу [26], а увеличение ТХф является независимым предиктором ПЗУГ и характеризует именно ее хроническую форму [27].

Согласно результатам нашего исследования, важным фактором прогрессирования при ПЗУГ явилось нарушение кровотока в вортикозных венах. Из-

вестно, что этот феномен неразрывно связан с хориоидальной эффузией и проявляется при различной патологии, например, при ретинальных тромбозах. Функционально хориоидальный кровоток определяется кровотоком в вортикозных венах, которые являются основным дренажным путем для хориоидальных сосудов [24]. В настоящее время активно проводятся исследования по фенотипам, характеризующим эндотелиальную дисфункцию вортикозных вен в связи с возможным увеличением хориоидеи при ПЗУГ [28]. Поскольку хориоидальная эффузия приводит к смещению вперед иридо-хрусталиковой диафрагмы и имеет место не только при остром приступе ПЗУГ, но и при хроническом ее течении, то этим можно объяснить, почему прогрессирование ПЗУГ ассоциировано с увеличением толщины хориоидеи и одновременно с нарушением венозного кровотока, включая вортикозные вены.

Согласно полученным результатам, прогрессирование ГОН при ПОУГ, напротив, ассоциировано с более тонкой хориоидеей. Наши предыдущие исследования показали достоверное уменьшение толщины хориоидеи у больных с периметрической ПОУГ по сравнению с препериметрической стадией [15]. Это различие прослеживалось как в субфовеальной зоне, так и в перипапиллярной. Истончение хориоидеи при ПОУГ отмечено и другими авторами [29], хотя не все разделяют это мнение [30]. Недавние исследования Y. Lee и соавторов с применением одновременно ОКТА хориоидеи и индоцианин-зеленовой ангиографии показали, что истончение перипапиллярной хориокапиллярной сети при ПОУГ связано с окклюзией капилляров как первичного фактора, ведущего к ее атрофии [29]. Это — важная находка, позволяющая объяснить снижение кровоснабжения преламинарной порции зрительного нерва и, как следствие, прогрессирование ГОН.

Результаты представленной работы показали, что прогрессирование ПОУГ было также ассоциировано со сниженным кровотоком в ЦАС и ЗКЦА, что совпадает с данными литературы [31, 32]. Это

вполне укладывается в концепцию перфузионных расстройств при глаукоме, поскольку кровоснабжение сетчатки обеспечивается ретинальными веточками ЦАС, которая, кроме того, кровоснабжает и ретроламинарную порцию зрительного нерва, тогда как в кровоснабжении всех его остальных отделов, включая ДЗН, играют роль исключительно ЗКЦА.

Вместе с тем исследование как толщины хориоидеи, так и ретробульбарного кровотока имеет свои ограничения, что связано с большой флуктуацией результатов, зависящих от многих факторов, например, уровня АД, ВГД, времени суток и прочего. Мы полагаем, что полученные нами данные более полезны для понимания патогенеза обеих форм глаукомы и могут носить лишь вспомогательный характер в диагностическом процессе. В то же время появление новых методов исследования ретинального и хориокапиллярного кровотока, например ОКТА-ангиографии, в перспективе может занять свою нишу в мониторинге глаукомы.

Заключение

Согласно полученным данным, в прогрессировании ПОУГ и ПЗУГ имеются лишь два общих фактора — возраст и максимальное значение ВГД. В развитии ПЗУГ особую роль играют размер хрусталика, венозная дисфункция и расширение хориоидеи, а при ПОУГ — исходное состояние СНВС, снижение артериального кровотока и истончение хориоидеи.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: Н.К.

Сбор и обработка материала: Л.Л.

Статистическая обработка: Л.Л.

Написание текста: Н.К., Л.Л., Е.Ш.

Редактирование: Е.Ш.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Lichter PR, Musch DC, Gillespie BW. Interim clinical outcomes in the Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study comparing initial treatment randomized to medications or surgery. *Ophthalmology*. 2001;108(11):1943-1953. [https://doi.org/10.1016/S0161-6420\(01\)00873-9](https://doi.org/10.1016/S0161-6420(01)00873-9)
- The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 7. The relationship between control of intraocular pressure and visual field deterioration. The AGIS Investigators. *Am J Ophthalmol*. 2000;130(4):429-440. [https://doi.org/10.1016/S0002-9394\(00\)00538-9](https://doi.org/10.1016/S0002-9394(00)00538-9)
- Leske MC, Heijl A, Hyman L, Bengtsson B, Komaroff E. Factors for progression and glaucoma treatment: the Early Manifest Glaucoma Trial. *Curr Opin Ophthalmol*. 2004;15(2):102-106. <https://doi.org/10.1097/00055735-200404000-00008>
- De Moraes CG, Juthani VJ, Liebmann JM, Teng CC, Tello C, Susanna RJr, Ritch R. Risk factors for visual field progression in treated glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 2011;129(5):562-568. <https://doi.org/10.1001/archophthalmol.2011.72>
- Heijl A, Leske MC, 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(10):1268-1279. <https://doi.org/10.1001/archophth.120.10.1268>
- Zhang X, Dastiridou A, Francis BA, Tan O, Varma R, Greenfield DS, Schuman JS, Huang D. Comparison of Glaucoma Progression Detection by Optical Coherence Tomography and Visual Field. *Am J Ophthalmol*. 2017;184:63-74. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2017.09.020>

7. Nguyen A, Greenfield D, Bhakta A, Lee J, Feuer W. Detecting Glaucoma Progression Using Guided Progression Analysis with OCT and Visual Field Assessment in Eyes Classified by International Classification of Disease Severity Codes. *Ophthalmology Glaucoma*. 2019;2:36-46. <https://doi.org/10.1016/j.ogla.2018.11.004>
8. 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. <https://doi.org/10.3341/kjo.2004.18.2.106>
9. Verma S, Nongpiur ME, Atalay E, Wei X, Husain R, Goh D, Perera SA, Aung T. Visual Field Progression in Patients with Primary Angle-Closure Glaucoma Using Pointwise Linear Regression Analysis. *Ophthalmology*. 2017;124(7):1065-1071. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2017.02.027>
10. Zhang Y, Li SZ, Li L, He MG, Thomas R, Wang NL. Dynamic Iris Changes as a Risk Factor in Primary Angle Closure Disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016;57(1):218-226. <https://doi.org/10.1167/iovs.15-17651>
11. Quek DT, Koh VT, Tan GS. Blindness and long-term progression of visual field defects in Chinese patients with primary angle-closure glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 2011;152(3):463-469. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2011.02.023>
12. Mills RP, Budenz DL, Lee PP, Noecker RJ, Walt JG, Siegartel LR, Evans SJ, Doyle JJ. Categorizing the stage of glaucoma from pre-diagnosis to end-stage disease. *Am J Ophthalmol*. 2006;141(1):24-30. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2005.07.044>
13. Foster PJ, Buhmann R, Quigley HA, Johnson GJ. The definition and classification of glaucoma in prevalence surveys. *Br J Ophthalmol*. 2002;86(2):238-242. <https://doi.org/10.1136/bjo.86.2.238>
14. Курешева 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.
Kuryseva NI, Boyarintseva MA, Fomin AV. Choroidal thickness in primary angle-closure glaucoma: the results of Measurement by Means of Optical Coherence Tomography. *Oftalmologiya*. 2013;10(4):26-30. (In Russ.). <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2013-4-26-31>
15. Kuryseva NI, Parshunina OA, Shatalova EO, Kiseleva TN, Lagutin MB, Fomin AV. Value of Structural and Hemodynamic Parameters for the Early Detection of Primary Open-Angle Glaucoma. *Current Eye Research*. 2017;42(3):411-417. <https://doi.org/10.1080/02713683.2016.1184281>
16. Chauhan BC, Malik R, Shuba LM, Rafuse PE, Nicoleta MT, Artes PH. Rates of glaucomatous visual field change in a large clinical population. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2014;55(5):2885-2892. <https://doi.org/10.1167/iovs.14-14643>
17. Chauhan BC, Mikelberg FS, Artes PH, Balazsi AG, LeBlanc RP, Lesk MR, Nicoleta MT, Trope GE. Canadian glaucoma study 3. Impact of risk factors and intraocular pressure reduction on the rates of visual field change. *Arch Ophthalmol*. 2010;128:1249-1255. <https://doi.org/10.1001/archophthol.2010.196>
18. Medeiros FA, Lisboa R, Weinreb RN. Retinal ganglion cell count estimates associated with early development of visual field defects in glaucoma. *Ophthalmology*. 2013;120(4):736-744. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2012.09.039>
19. Christopher M, Belghith A, Weinreb RN, Bowd C, Goldbaum MH, Saunders LJ, Medeiros FA, Zangwill LM. Retinal Nerve Fiber Layer Features Identified by Unsupervised Machine Learning on Optical Coherence Tomography Scans Predict Glaucoma Progression. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2018;59(7):2748-2756. <https://doi.org/10.1167/iovs.17-23387>
20. Azuara-Blanco A, Burr J, Ramsay C. Effectiveness of early lens extraction for the treatment of primary angle-closure glaucoma: A randomized controlled trial. *Lancet*. 2016;388:1389-1397. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30956-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30956-4)
21. Quigley H, Friedman S, Congdon NG. Possible mechanisms of primary angle-closure and malignant glaucoma. *J Glaucoma*. 2003;12(2):167-180. <https://doi.org/10.1097/00061198-200304000-00013>
22. Nickla D, Wallman J. The multifunction choroid. *Prog Retin Eye Res*. 2010;29(2):144-168. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2009.12.002>
23. Quigley HA. What's the choroid got to do with angle closure? *Arch Ophthalmol*. 2009;127:693-694. <https://doi.org/10.1001/archophthol.2009.80>
24. Sun X, Dai Y, Chen Y, Yu DY, Cringle SJ, 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. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2016.12.000>
25. Arora KS, Jefferys JL, Maul EA. The choroid is thicker in angle closure than in open angle and control eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53:7813-7818. <https://doi.org/10.1167/iovs.12-10483>
26. Zhou M, Wang W, Ding X. Choroidal thickness in fellow eyes of patients with acute primary angle-closure measured by enhanced depth imaging spectral-domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54:1971-1978. <https://doi.org/10.1167/iovs.12-11090>
27. Wang W, Zhou M, Huang W, Chen S. Does acute primary angle-closure cause an increased choroidal thickness? *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54(5):3538-3545. <https://doi.org/10.1167/iovs.13-11728>
28. Tan PE, Yu PK, Cringle SJ, Morgan WH, Yu DY. Regional heterogeneity of endothelial cells in the porcine vortex vein system. *Microvasc Res*. 2013;89:70-79. <https://doi.org/10.1016/j.mvr.2013.06.004>
29. Lee EJ, Lee KM, Lee SH, Kim T. Parapapillary Choroidal Microvasculature Dropout in Glaucoma. A Comparison between Optical Coherence Tomography Angiography and Indocyanine Green Angiography. *Ophthalmology*. 2017;124(8):1209-1217. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2017.03.039>
30. Mwanza JC, Sayyad FE, Budenz DL. Choroidal thickness in unilateral advanced glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53:6695-6701. <https://doi.org/10.1167/iovs.12-10388>
31. Galassi F, Sodi A, Ucci F, Renieri G, Pieri B, Baccini M. Ocular hemodynamics and glaucoma prognosis: a color Doppler imaging study. *Arch Ophthalmol*. 2003;121(12):1711-1715. <https://doi.org/10.1001/archophth.121.12.1711>
32. Martínez A. Predictive value of colour Doppler imaging in a prospective study of visual field progression in primary open-angle glaucoma. *Acta Ophthalmol*. 2005;83(6):716-722. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0420.2005.00567.x>

Поступила 20.05.19

Received 20.05.19

Принята к печати 11.07.19

Accepted 11.07.19