

Топическая диагностика глаукомной оптической нейропатии

Марченко Л.Н.¹, Рожко Ю.И.²

¹ Белорусский государственный медицинский университет, Минск

² Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека, Гомель

■ Многие клиницисты рассматривают тестирование поля зрения (ПЗ) как «золотой стандарт» в диагностике глаукомы и до постановки диагноза заболевания ожидают, пока не появятся периметрические изменения. Однако существуют неопровержимые доказательства, что ко времени, когда имеется дефект в данных стандартной автоматической периметрии, заболевание уже находится в развитой стадии.

Гистологические исследования показали, что до половины ганглиозных клеток сетчатки может быть утрачено при обнаружении дефекта в ПЗ. Публикация по трайлу ONTS (исследование лечения глазной гипертензии) показала, что из перешедших в группу глаукомы офтальмогипертоников только у 50% имелись дефекты ПЗ [1]. Многочисленные исследования предоставляют убедительные доказательства, что структурные аномалии имеются до повреждения ПЗ, определяемого автоматической периметрией [2–8].

Впервые сообщение об атрофии слоя нервных волокон сетчатки (СНВС) при глаукоме было опубликовано в 1972 году Hoyt and Newman [7]. Начиная с этого раннего исследования, дефекты СНВС экстенсивно изучаются, поскольку они являются чувствительным индикатором глаукомного повреждения.

Цель исследования – топическая диагностика толщины слоя нервных волокон перипапиллярной сетчатки по часовым секторам при различных стадиях первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведен анализ результатов клинического обследования пациентов с ПОУГ и с подозрением на заболевание в ГУ «РНПЦ РМ и ЭЧ. Под наблюдением находилось 248 больных (457 глаз) в возрасте от 38 до 86 лет, из них – 132 женщины (53,2%) и 116 мужчин (46,8%).

Критерии включения пациентов в исследование:

- верифицированный диагноз ПОУГ,
- рефракция не выше $\pm 4,0$ дптр с астигматическим компонентом не более $\pm 2,0$ дптр,
- наличие письменного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения пациентов из исследования:

- псевдоэксфолиативный синдром и псевдоэксфолиативная глаукома,
- оптиконейропатия неглаукомного генеза,
- катарактальные изменения хрусталика, превышающие начальную стадию,
- заболевания центральной нервной системы.

У 103 пациентов диагноз был ранее установлен, у 91 больное заболевание было диагностировано впервые и у 54 пациентов состояние было оценено как подозрение на глаукому. Если у одного пациента были диагностированы разные стадии заболевания в парных глазах, то результаты были отнесены в группу с соответствующей стадией. Анализ клинико-демографической характеристики больных в указанных группах выявил, что средний возраст пациентов с терминальной стадией глаукомы был выше в среднем на 8

лет в сравнении с пациентами с начальной стадией ($p < 0,001$), что соответствует прогрессирующему течению заболевания. Группы были сопоставимы по длине переднезадней оси и рефракции глаза. Не наблюдалось различий в общесоматическом статусе. Группы были однородны по показателю индекса массы тела и систолическому АД.

Контрольную группу составили 25 добровольцев (50 глаз) сопоставимых по полу, возрасту и клинической рефракции, с нормальными ПЗ, без офтальмологического и семейного анамнеза по глаукоме и патологии внутриглазного давления.

Обследование включало визометрию, авторефрактометрию, тонометрию, статическую и кинетическую периметрию. Кроме того выполняли оптическую когерентную томографию (ОКТ) на приборе «Stratus OCT-3000» (Carl Zeiss Meditec). Сканирование и анализ выполнялись по стандартным протоколам [9].

Данные по левому глазу были автоматически преобразованы в формат правого глаза, они были «зеркально отражены» от вертикальной средней линии для того, чтобы одинаково ссылаться к часовым секторам. Каждый часовой сектор занимал 30° от кругового сканирования, началом отсчета был верхний (12-час.) меридиан и далее по часовой стрелке. 1-час. сектор занимал область сканирования равную $15-45^\circ$, 2 час. ($45-75^\circ$), 3-час. ($75-105^\circ$), 4-час. ($105-135^\circ$), 5-час. ($135-165^\circ$), 6-час. ($165-195^\circ$), 7-час. ($195-225^\circ$), 8-час. ($225-255^\circ$), 9-час. ($255-285^\circ$), 10-час. ($285-315^\circ$), 11-час. ($315-345^\circ$) и 12-часовой сектор характеризовал область сканирования $345-15^\circ$.

В анализ включались сканы без артефактов, около 6% потенциально подходящих изображений ОКТ были исключены. Даже при начальной катаракте, но с центральным помутнением хрусталика, получение качественного изображения было затруднительно. Количество таких глаз, по мнению разных авторов, может колебаться от 4 до 12% [3-7]. Для решения этой проблемы совместно с учеными-физиками предложена установка для формирования квазибездифракции-

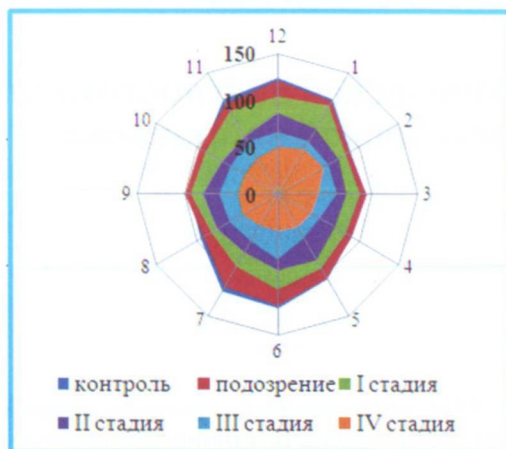


Рисунок 1. Толщина слоя нервных волокон сетчатки (мкм) по часовым секторам при глаукоме

онного светового пучка (патент BY 5229 U 2009.04.30).

Статистический анализ проводился с использованием программы STATISTICA 6.0. Распределение количественных параметров проверяли на соответствие закону нормального распределения с использованием критерия Колмогорова-Смирнова. Для межгрупповых сравнений применялся непараметрический метод сравнения двух независимых выборок с использованием U-критерия Манна-Уитни. Взаимосвязь между показателями определялась методом непараметрического корреляционного анализа. Критический уровень значимости различия между группами и взаимосвязь между параметрами при проверке статистических гипотез принимался равным $< 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Электронная база данных с результатами ОКТ исследования «БД Томография» зарегистрирована в Государственном регистре информационных ресурсов, регистрационное свидетельство № 5760900663 [10].

У наших пациентов возраст значительно влиял на среднюю толщину СНВС, вероятно в силу возрастного диапазона участников исследования. Данные полученных измерений СНВС во всех группах представлены на

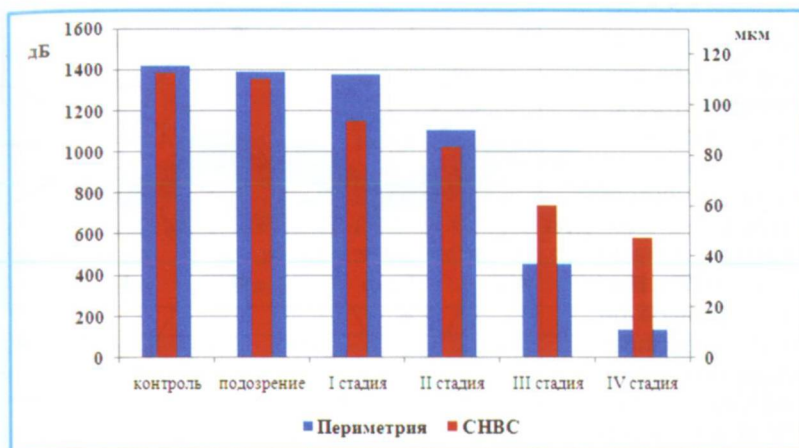


Рисунок 2.
Сопоставление динамики изменений общей светочувствительности сетчатки и толщины СНВС при глаукоме

рисунке 1.

Установлено, что в 12-часовом секторе толщина СНВС в сравнении с глазами контрольной группы в глазах с I стадией глаукомы ниже на 16,1%, со II стадией – на 29,8%, с III – на 46,8% и с IV стадией заболевания – на 59,7%. В 3-часовом секторе СНВС тоньше при I, II, III и IV стадиях ПОУГ на 2,1%, 22,6%, 32,2% и 53,7% соответственно. В 6-часовом секторе при этих же стадиях глаукомы истончение слоя нервных волокон в среднем ниже на 16,9%, 32,8%, 42,6% и 67,2% соответственно. Однонаправленным было изменение СНВС в 9-часовом секторе при начальной, развитой, далеко зашедшей и терминальной стадии – на 1,5%, 15,0%, 33,6% и 55,0% соответственно. Таким образом, более выраженные изменения при всех стадиях глаукомы наблюдались в нижнем секторе.

Так при I стадии заболевания слой ретинальных нервных волокон перипапиллярной области был значимо тоньше в 12-час. ($p=0,035$), 5-час. ($p<0,001$), 6-час. ($p<0,001$), 7-час. ($p<0,001$), 10-час. ($p=0,001$) и 11-часовом ($p<0,001$) секторах по сравнению с контролем. Причем наиболее значимые изменения документированы в 7-часовом (на 25,8%) и 11-часовом (на 3,0%) секторах. Дефект СНВС не достиг статистической значимости в 2-4-часовых и 8-9-часовых секторах.

В глазах со II стадией глаукомы во всех секторах СНВС был тоньше, чем в глазах контрольной группы. Однако в 3-4- и 8-9-часовых секторах изменения находились на уровне тенденции статистической значимости. Истончение слоя нервных волокон сетчатки было значимым при III и IV стадиях ПОУГ во всех секторах ($p<0,001$).

При подозрении на глаукому снижение толщины СНВС (на 4,5% в сравнении с контролем) было статистически значимым в 7-часовом секторе ($p=0,025$). Учитывая установленные более выраженные дефекты при начальной глаукоме в этом же секторе, необходимо обращать особое внимание на данную группу.

Прослеживалась последовательность повреждения СНВС по часовым секторам и квадрантам (нижнетемпоральный – верхнетемпоральный – горизонтально-темпоральный – нижненазальный – верхненазальный). Эта последовательность коррелировала с наличием дефектов в полях зрения. Так при начальной стадии ПОУГ скотомы появлялись в верхненазальном секторе, а при терминальной глаукоме сохранялись островки зрения в нижневисочном отделе. Это означает, что для ранней диагностики глаукомы необходимо особенно тщательное исследование нижнетемпорального и верхнетемпорального отделов СНВС. В мультивариантном анализе

прослежена динамика дефектов СНВС и ПЗ (рис. 2). При начальной глаукоме общая светочувствительность сетчатки была сопоставима с глазами контрольной группы ($p=0,32$), тогда как средняя толщина СНВС была снижена значимо.

Представляла интерес связь состояния слоя нервных волокон с анатомо-топографическими характеристиками нейроретинального пояска (НРП). При глаукоме зафиксирована потеря нервной ткани во всех секторах НРП, однако преимущественная локализация этих дефектов зависела от стадии заболевания. Так, при начальной стадии ПОУГ в большей степени страдали нижнетемпоральные и верхнетемпоральные сектора. При II стадии потеря нервной ткани обнаружена в горизонтально-темпоральном отделе. При III стадии глаукомы невральный ободок фиксировался главным образом в назальном отделе преимущественно в верхненазальном по сравнению с нижненазальным. При терминальной стадии заболевания остатки ободка чаще находились в верхненазальном секторе. Примеры интерактивных схем диска зрительного нерва (ДЗН) при различных стадиях ПОУГ методом ОКТ показаны на рисунке 3.

Существенное количество информации теряется, когда сравнение проводится по квадрантам, так как три отдельных часовых измерения подводятся под одно значение. Изучение локализованной потери СНВС по часовым областям должно потенциально обеспечить более подробную информацию о более узких областях перипапиллярного СНВС. На рисунке 4 (а) приведен пример анализа сканов ОКТ левого глаза пациента Б., 59 лет с диагнозом: Начальная стадия ПОУГ. Если интерпретировать сканы по квадрантам, то модуль не показывал отклонений, однако в 4-часовом секторе отмечался значимый дефект СНВС. Локализованная потеря СНВС в 7-часовом секторе в левом глазу у больной Т., 52 лет с подозрением на глаукому показана на рисунке 4 (b).

Оценка СНВС в диагностике глаукомы и наблюдении за заболеванием имеет опреде-

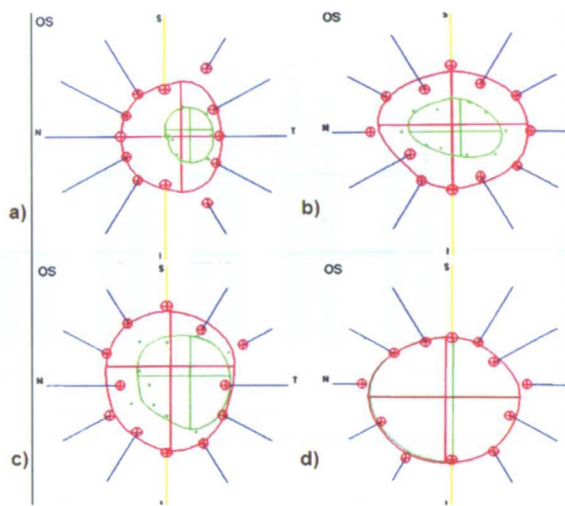


Рисунок 3 – Интерактивные схемы диска зрительного нерва при глаукоме (левые глаза)

- a) I стадия: вертикально-овальная форма экскавации; b) II стадия: уменьшение НРП в нижнетемпоральном и верхнетемпоральном секторе; c) III стадия: остатки НРП в назальном отделе; d) IV стадия: экскавация 1,0

ленные преимущества перед общепринятыми диагностическими методами. Более 35 лет тому назад было показано, что дефекты СНВС являются ранним признаком глаукомы [7]. С тех пор многочисленные исследования показали, что повреждение СНВС возникает до выпадений ПЗ. Nouri-Mahdavi K. et al. обнаружили, что 88% лиц с офтальмогипертензией, у которых развилась глаукома, имели дефекты СНВС, когда определялось выпадение в ПЗ при статической периметрии. Более того, у 60% этих лиц имелось истончение СНВС за 6 лет до выявления изменений в ПЗ [7].

Имеются доказательства, что повреждения СНВС могут происходить до изменений диска зрительного нерва. Quigley et al. обнаружили, что в глазах с переходом от глазной гипертензии к глаукоме дефекты СНВС определяются чаще, чем изменения ДЗН [8]. Среди 813 лиц с офтальмогипертензией, которых наблюдали в течение 5 лет, у 37% к концу этого периода развились патологические дефекты в ПЗ. У 73% пациентов имелись по-

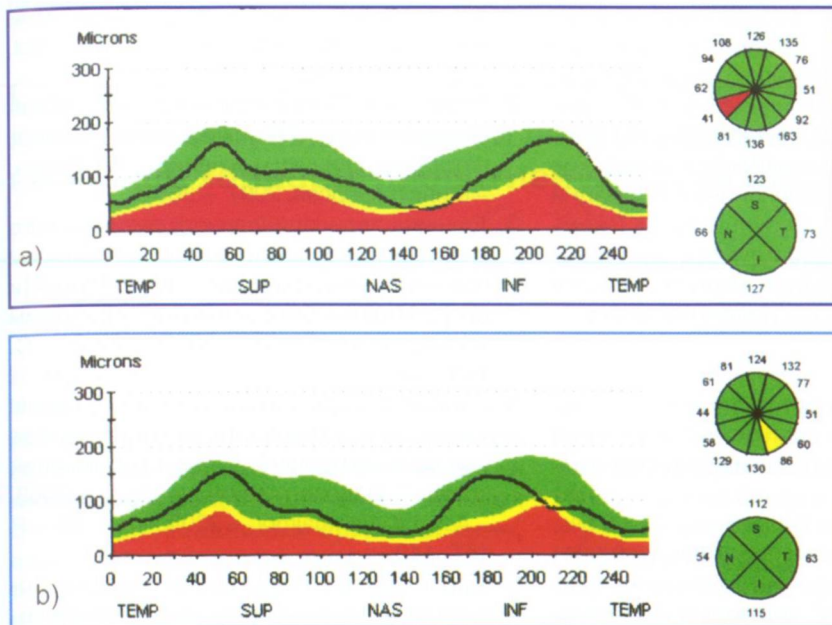


Рисунок 4.
Примеры анализа
ОКТ по квадрантам и часовым
секторам (левые
глаза)

**а) в 4-час. секторе
дефект СНВС
при начальной
стадии глаукомы;**

**б) в 7-час. секторе
дефект СНВС
при подозрении
на глаукому**

ражения в СНВС исходно или они появились во время наблюдения. Прогрессирующая атрофия СНВС имела в 49% глаз, в то время как изменения ДЗН – только в 19%. В нескольких исследованиях также обнаружено, что оценка СНВС является более чувствительной в предсказании будущих выпадений ПЗ по сравнению с оценкой ДЗН и, что СНВС является лучшим предиктором повреждения, чем соотношение экскавация / диск. Sihita R. et al. отметили, что дефекты СНВС развились у 83% больных с ранней глаукомой, а патологическое соотношение экскавация / диск – у 41% пациентов [4–6].

Во многих исследованиях показано, что нормальная толщина СНВС в значительной степени вариабельна, что может быть связано с большими индивидуальными различиями числа аксонов зрительного нерва. Помимо этого, возраст, раса, диаметр ДЗН и ретинохориоидальная атрофия также влияют на толщину СНВС. Нормальный слой нервных волокон сетчатки истончается с возрастом. Отмечается ежегодная потеря от 5 100 до 5 600 ганглиозных клеток сетчатки, и при старении толщина СНВС уменьшается на 0,64%

каждый год [5]. Следовательно, эти факторы должны учитываться при диагностике глаукомы с помощью ОКТ и при наблюдении за больными.

Толщина СНВС при глаукоме заслуживает особого внимания, поскольку отражает сохранность аксонов в непосредственной близости от ганглиозных клеток сетчатки. Стремление к количественной объективизации параметров СНВС, как наиболее перспективному направлению, позволяющему получать достоверные и документально точные характеристики развития глаукомной оптиконейропатии, способствует более глубокому представлению о динамике глаукомного процесса. Изображение – важная часть в постановке диагноза глаукомы, которая предоставляет документированное подтверждение стадийного развития заболевания, оценку риска и подтверждение глаукомного повреждения или прогрессирования. Это возможность мониторировать больных.

Таким образом, поскольку анализ СНВС по часовым секторам помогает рано диагностировать глаукому и, следовательно, рано лечить и предотвращать прогрессирование,

ОКТ становится одной из ключевых методик в диагностике и наблюдении за лечением глаукомы. Она не заменяет традиционные методы стандартного клинического обследования: измерение ВГД, оценку ДЗН и ПЗ. Скорее ОКТ дополняет стандартное клиническое обследование для пополнения информации этих методов. Когда результаты ОКТ комбинируются с данными других структурно-функциональных методов, итогом является более точная оценка состояния пациента.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При первичной открытоугольной глаукоме первые патологические изменения в виде уменьшения толщины слоя нервных волокон сетчатки в перипапиллярной зоне определяются соответственно 7-часовому (на 25,8%, $p < 0,001$) и 11-часовому (на 3,0%, $p < 0,001$) секторам. При подозрении на глаукому снижение толщины СНВС значимо в 7-часовом секторе (на 4,5%, $p = 0,025$) при сравнении с глазами контрольной группы. В глазах со II стадией глаукомы толщина СНВС меньше, за исключением 3-, 4-, 8- и 9-часовых секторов. При III и IV стадии заболевания истончение слоя нервных волокон значимо во всех секторах ($p < 0,001$).

Изменение слоя нервных волокон сетчатки является более ранним критерием развития глаукомной оптиконеуропатии, чем компьютерная периметрия.

Топические изменения СНВС коррелируют с преимущественной локализацией дефектов НРП.

Существенное количество информации утрачивается, когда сравнение проводится по квадрантам, так как три отдельных часовых измерения подводятся под одно значение. Изучение локализованной потери СНВС по часовым областям должно потенциально обеспечить более подробную информацию о более узких областях перипапиллярного СНВС.

ЛИТЕРАТУРА

1. The Ocular Hypertension Treatment Study: a randomized trial determines that topical hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma / M.A. Kass [et al.] // Arch. Ophthalmol. – 2002. – Vol. 120. – P. 701–713.
2. Бирич, Т.А. Первичная открытоугольная глаукома (современный взгляд на этиопатогенез, клинику и лечение) / Т.А. Бирич. – Минск: Аверсэв, 2007. – 360 с.
3. Толщина перипапиллярного ретинального слоя нервных волокон по часовым секторам при первичной глаукоме // Ю.И. Рожко [и др.] / Медико-биологические проблемы жизнедеятельности. – 2009. – № 2. – С. 104–112.
4. Oddone, F. Exploring the Heidelberg Retinal Tomograph 3 diagnostic accuracy across disc sizes and glaucoma stages a multicenter study / F. Oddone // Ophthalmology. – 2008. – Asian J. Ophthalmol. – 2008. – Vol. 10. – P. 147–149.
5. Diagnostic capability of optical coherence tomography in evaluating the degree of glaucomatous retinal nerve fibre damage / R. Sihita [et al.] // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 2006. – Vol. 47. – P. 2006–2010.
6. Baseline optical coherence tomography predicts the development of glaucomatous change in glaucoma suspect / M. Lalezaty [et al.] // Am. J. Ophthalmol. – 2006. – Vol. 142. – P. 576–582.
7. Detection of early glaucoma with optical coherence tomography (StratusOCT) / K. Nouri-Mahdavi [et al.] // J. Glaucoma. – 2008. – Vol. 17. – P. 183–188.
8. Quigley, H.A. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020 / H.A. Quigley, A.T. Broman // Br. Ophthalmol. – 2006. – Vol. 90. – P. 262–267.
9. Имшенецкая, Т.А. Оптическая когерентная томография заднего отрезка глаза при заболеваниях зрительного нерва: учеб.-метод. пособие / Т.А. Имшенецкая, Г.В. Вашкевич, О.А. Ярмач. – Белорус. мед. акад. последиплом. образования. – Минск, 2009. – 40 с.
10. БД томография // Информационные ресурсы Беларуси: каталог. Вып. 8 / сост. В.Н. Агафонов; под общ. ред. О.И. Галиновского, С.А. Шаврова. – Минск: Адукацыя і выхаванне, 2009. – С. 218.