

# Морфометрические характеристики прогрессирования перипапиллярной атрофии у пациентов с разными формами открытоугольной глаукомы

**А.В. Куроедов, В.В. Городничий, В.Ю. Огородникова\*,  
Е.Б. Цалкина, А.А. Эркенова\***

ФГУ «2-й Центральный военный клинический госпиталь им. П.В. Мандрыка», Москва  
\*РГМУ

## Morphometric characteristics of the progression of peripapillary atrophy in patients with different forms of open-angle glaucoma

**A.V. Kuroyedov, V.V. Gorodnichy, E.B. Tsalkina,  
V.Yu. Ogorodnikova\*, A.A. Aerkenova\***

FGU «2nd central military clinical hospital named after Mandryka P.V.»

\*GOU VPO Russian State Medical University of Roszdraz Moscow

**Purpose.** To define features of the progression of peripapillary atrophy (PPA) in patients with POAG and normal tension glaucoma (NTG).

**Methods.** The retrospective study was conducted from April to June 2010. All included patients with POAG and NTG underwent computer retinotomography.

**Results.** 65 patients (106 eyes, average age  $64,72 \pm 14,16$  years) with POAG and NTG were examined. Statistically significant increase of PPA area in patients with moderate and advanced stages of glaucoma was registered. It was found out that supra-nasal sector in patients with early stage of NTG was significantly wider than the one in patients with POAG (0,1 and 0,07 respectively;  $p < 0,05$ ), and nasal and temporal sectors in patients with moderate stage of NTG were significantly wider than similar ones in patients with POAG ( $p < 0,05$ ).

**Conclusion.** Retinotomography may be proposed as method of calculation of PPA area (beta-zone) in glaucoma patients. Observed data dictate necessity for greater attention to nasal hemisphere of optic nerve disc in NGT patients. Optic disk of patients with advanced stages of POAG was characterized by greater size which may be regarded as an independent risk factor of disease or an evidence of transformation of the struc-

ture of the disc because of the development of the glaucoma process (pathological «flattening effect»).

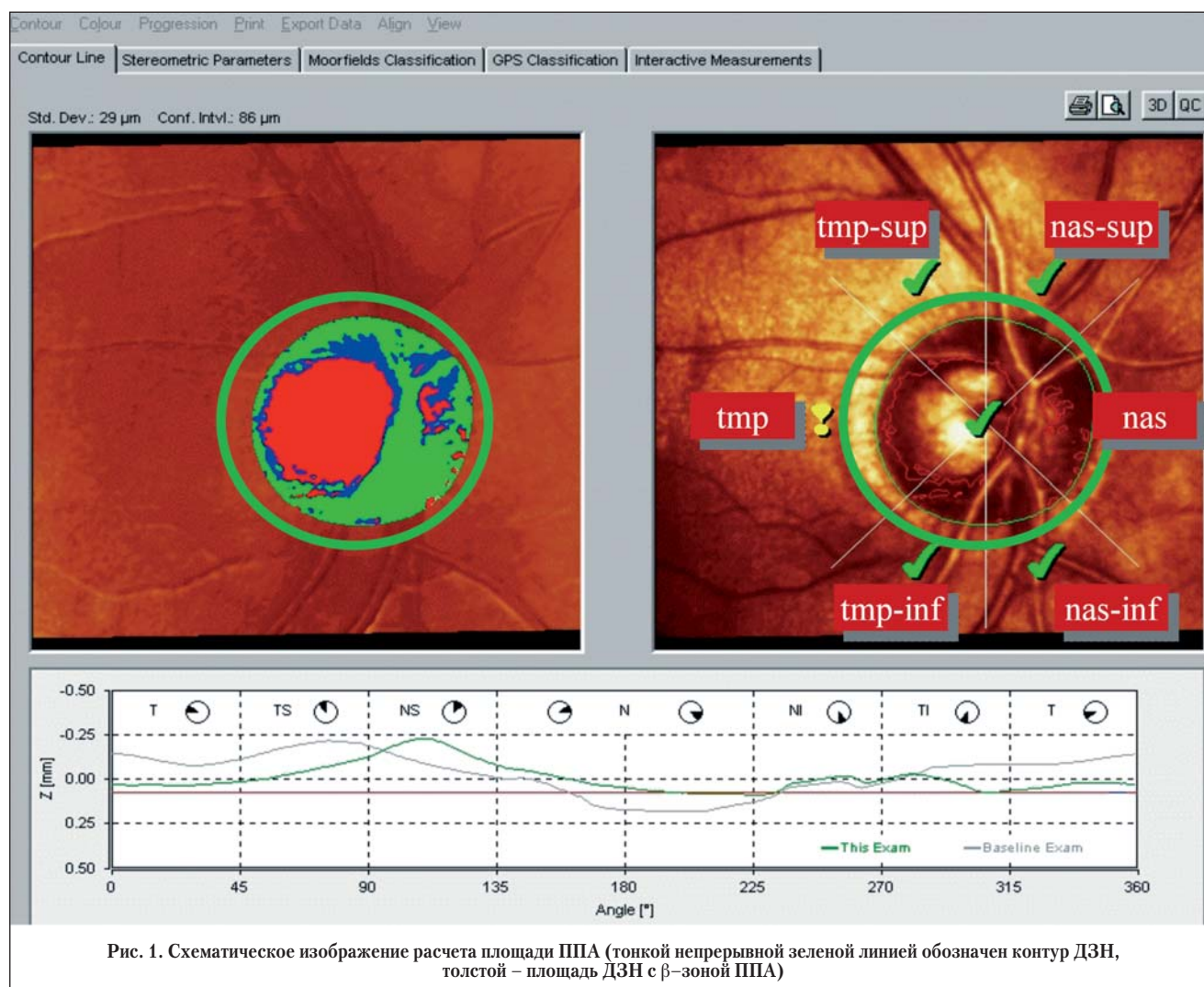
**Key words:** primary open-angle glaucoma, normal tension glaucoma, peripapillary atrophy, alpha-zone, beta-zone, computer retinotomography.

## Введение

Характеристики перипапиллярной хориоретинальной атрофии (ППА) были достаточно широко изучены при глаукоме. ППА встречается как в здоровых глазах (наиболее часто в пожилом возрасте и у пациентов с аметропиями), так и у больных глаукомой. Гистологически ППА представляет собой несоответствие границ невральнй сетчатки, пигментного эпителия сетчатки и сосудистой оболочки. Ее наличие считается признаком сниженной хориоидальной перфузии. Офтальмоскопически видимая зона атрофии может быть представлена  $\beta$ - и  $\alpha$ -зонами. Происхождение  $\beta$ -зоны связано с атрофией пигментного эпителия и хориокапилляров и в норме наблюдается в 15–20% случаев.  $\alpha$ -зона характеризуется истончением хориоида, может сопровождаться очагами как гипер-, так и гипопигментации и в основном наблюдается в норме [6,11–14,22]. Наряду с другими факторами риска глаукомы наличие  $\beta$ -зоны ППА расценивается как прогностически неблагоприятный признак заболевания. Местоположение зоны атрофии обычно соответствует наиболее выраженной потере ткани в нейроретинальном пояске (НРП) и часто обнаруживается в темпоральной полусфере диска зритель-

ного нерва (ДЗН) [2,7,8,18,24]. Большинство авторов согласны, что выраженность  $\beta$ -зоны ППА увеличивается вместе со стадией болезни. Так, Rockwood E.J., Anderson D.P. (1988) нашли, что при прогрессировании глаукомы ППА увеличивается в 21% случаев, в то время как в контрольной группе такие изменения происходили лишь в 4% наблюдений [19]. Тем не менее роль ППА для диагностики и мониторинга глаукомы по-прежнему дискутируется на уровне экспертов. Такая дискуссия стала возможной благодаря внедрению в клиническую практику высокоэффективных технологий, позволяющих объективно оценивать состояние структуры зрительного анализатора. Диагностическая ценность таких технологий очевидна. Во-первых, сложность обнаружения параметров, характеризующих морфометрические изменения на ранних стадиях глаукомы, обусловлена анатомическим разнообразием форм ДЗН в популяции. Во-вторых, проградцентное течение болезни подразумевает необходимость систематического сравнения базовых количественных результатов с последующими [1–3]. В исследовании See J.L. et al. (2009) авторы не обнаружили достоверных различий в изменениях ППА у больных глаукомой и пациентов контрольной группы при наблюдении за ними в среднем  $8,6 \pm 2,9$  года ( $p=0,173$ ) [20]. Wang X.H. с соавт. (1996) установили, что у больных с глаукомой низкого (псевдонормального) давления (ГНД) со средним уровнем внутриглазного давления (ВГД)  $\leq 15$  мм рт.ст. (Р<sub>0</sub>)  $\beta$ -зона в нижнем полюсе ДЗН шире, чем у пациентов с глаукомой низкого давления, чей средний уровень ВГД находился в диапазоне от 16 до 21 мм рт.ст., и больных

простой первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ) ( $0,65 \pm 0,38$  мм<sup>2</sup> против  $0,40 \pm 0,38$  мм<sup>2</sup> и  $0,34 \pm 0,25$  мм<sup>2</sup> соответственно,  $p < 0,005$ ) [23]. Seong M. et al. (2008) подтвердили первоначальное повреждение слоя нервных волокон сетчатки (СНВС) в нижнем полюсе ДЗН, прогрессирующее от стадии к стадии, коррелирующее с данными статической периметрии [21]. Pan Y.Z. et al. (2006) обнаружили, что размер ППА у пациентов с ПОУГ достоверно шире, чем у здоровых лиц, чьи ДЗН офтальмоскопически были похожи на глаукомные ( $p < 0,05$ ). В то же время статистически значимых различий между размерами ППА у больных ПОУГ и ГНД выявлено не было ( $p > 0,05$ ) [17]. Lee J.N. et al. (2008), изучив данные ретинотомографических исследований (HRT 3, Heidelberg Engineering, Германия) у 80 пациентов с ГНД и 75 больных ПОУГ, также не обнаружили достоверно значимых различий в степени наклона перипапиллярной сетчатки, косвенно подтвердив результаты предыдущей работы [16]. В собственной работе (2009) мы установили, что изменения ДЗН у больных с ГНД начинаются с поражения СНВС в нижне-темпоральном секторе ДЗН. В силу особенностей метода компьютерной ретинотомографии истончение СНВС есть не что иное, как изменение зоны, находящейся на стыке наружного колъца НРП и  $\beta$ -зоны ППА [5]. Также нами было обнаружено, что поражение перипапиллярного СНВС в нижнем полюсе ДЗН у пациентов, находящихся на одной стадии глаукомы, более выражено по сравнению с верхним, однако эти изменения не были статистически значимыми [4]. Страхову В.В. и соавт. (2009) при использовании оптической когерентной томо-



графии (ОКТ, Stratus 3000, Carl Zeiss Meditech, Германия – США) удалось найти статистически значимые различия между показателями толщины СНВС в нижнем и верхнем секторах ДЗН [9]. Эти результаты также подтверждены Рожко Ю.И. (2009), установившей, что более выраженное изменение толщины СНВС при всех стадиях глаукомы наблюдалось в нижнем секторе ДЗН [10]. Неоднозначность обнаруженных результатов, а также небольшое количество работ в отечественной печати в отношении развития и прогрессирования изменений ППА у больных с ПОУГ и ГНД определило цель нашего исследования: определение особенностей прогрессирования перипапиллярной атрофии у пациентов с разными формами открытоугольной глаукомы.

## Материалы и методы

В результаты ретроспективного исследования (метод «случай–контроль») были включены данные пациентов, которые обследовались в офтальмологическом отделении ФГУ «2-й ЦВКГ им. П.В. Мандрыка МО РФ» (Москва) с апреля по июнь 2010 г. Исследования проводились пятью офтальмологами, владеющими навыками работы на ретинальном томографе (HRT 3, версия программного обеспечения 3.1.2., Heidelberg Engineering, Германия). Всего было обследовано 65 пациентов (106 глаз, средний возраст –  $64,72 \pm 14,16$  года) с ПОУГ и ГНД. Пациенты были разделены на подгруппы в соответствии с формой глаукомы и стадией болезни. При этом если у одного пациента диагностировались разные стадии заболевания на парных глазах, то результаты исследований были отнесены к соответствующим группам. В исследование не включались пациенты с впервые выявленной глаукомой, а все стадии болезни были подтверждены дополнительными методами диагностики. Характеристики обследуемых групп представлены в таблице 1.

Средний возраст всех мужчин (34–52,3%) составил  $66,7 \pm 12,89$  года; женщин (31–47,7%) –  $62,24 \pm 15,47$  года,  $p < 0,05$ . Из таблицы видно, что средний возраст пациентов–мужчин, болеющих ПОУГ, выше, чем возраст мужчин, болеющих ГНД ( $68,9 \pm 12,27$  и  $64 \pm 13,53$  года соответственно,  $p < 0,05$ ), а женщины–пациенты с ПОУГ младше пациенток с ГНД ( $59,6 \pm 17,6$  и  $65 \pm 12,93$  года соответственно,  $p < 0,05$ ). Помимо общепринятого офтальмологического обследования выполнялись исследования топографической структуры ДЗН на компьютерном ретинотомографе. Для оценки морфометрических параметров ППА был выполнен расчет

исходных показателей площади ДЗН и площади ДЗН с ППА, после чего путем вычитания была рассчитана собственная площадь  $\beta$ -зоны ППА (рис. 1). Нанесение контурной линии, обозначающей ДЗН и ДЗН с ППА, в обоих случаях производилось вручную. При анализе использовались как цветные, так и черно–белые изображения ДЗН, позволяющие, как известно, повысить контрастность изображения. Площадь  $\beta$ -зоны оценивалась по общему и 6 локальным секторам ДЗН (общий (*global*), назальный (*nas*), верхне–назальный (*nas–sup*), нижне–назальный (*nas–inf*), темпоральный (*tmp*), верхне–темпоральный (*tmp–sup*), нижне–темпоральный (*tmp–inf*)), определенных в соответствии с программным обеспечением HRT.

Техника получения автоматизированного изображения, включая ее воспроизводимость и достоверность, уже была подробно описана ранее [3–5]. Результаты сканирований обрабатывались при помощи встроенных программных комплексных решений, поставляемых совместно с диагностической техникой, и вносились в память персонального компьютера с последующим статистическим анализом (программа Statistica, версия 6.0, StatSoft, Inc., Австралия–США), с использованием лицензионного программного обеспечения.

## Результаты и обсуждение

В таблице 2 представлены результаты измерений топографической структуры ДЗН и  $\beta$ -зоны ППА у пациентов с ПОУГ.

Было установлено, что площадь ДЗН пациентов с начальной стадией глаукомы ( $1,25–2,40$  мм<sup>2</sup>) достоверно меньше, чем у больных с развитой стадией болезни (мин.  $1,23$  – макс.  $2,49$  мм<sup>2</sup>),  $p = 0,02$ , а различия в площади ППА при сравнении в этих же группах были недостоверными ( $p > 0,05$ ). В то же время статистически достоверных различий между площадью ДЗН у больных с начальной и далеко зашедшей стадией болезни (мин.  $1,28$  – макс.  $2,70$  мм<sup>2</sup>) обнаружено не было ( $p > 0,05$ ), а изменения площади ППА были статистически значимыми ( $0,73 \pm 0,32$  и  $1,21 \pm 0,37$  мм<sup>2</sup>,  $p < 0,0002$ ). Помимо этого различия были обнаружены в параметрах  $\beta$ -зоны ППА у больных со 2–й и 3–й стадиями болезни ( $0,82 \pm 0,34$  и  $1,21 \pm 0,37$  мм<sup>2</sup>,  $p < 0,002$ ). Программные особенности HRT определяют темпоральный и назальный сектора равными  $90^\circ$  по сравнению с остальными  $45^\circ$ -градусными. В соответствии с этим, их обнаруженные абсолютные размеры были больше, чем площадь ППА в других

**Таблица 1. Характеристики исследуемых групп пациентов, n=65, M $\pm$  $\sigma$**

|                          | ПОУГ             |                 |                   | ГНД            |                |                   |
|--------------------------|------------------|-----------------|-------------------|----------------|----------------|-------------------|
|                          | мужчины          | женщины         | всего             | мужчины        | женщины        | всего             |
| Число пациентов (абс./%) | 20/57,1          | 15/42,9         | 35/100            | 14/46,6        | 16/53,4        | 30/100            |
| Средний возраст, лет     | $68,9 \pm 12,27$ | $59,6 \pm 17,6$ | $64,94 \pm 15,25$ | $64 \pm 13,53$ | $65 \pm 12,93$ | $64,46 \pm 13,03$ |

**Таблица 2. Результаты морфометрических измерений площади ДЗН и ППА ( $\beta$ -зона) у пациентов с ПОУГ, n=35, M $\pm$  $\sigma$**

|                | Площадь ДЗН (мм <sup>2</sup> ) |                   |                          | Площадь ППА (мм <sup>2</sup> ) |                   |                          |
|----------------|--------------------------------|-------------------|--------------------------|--------------------------------|-------------------|--------------------------|
|                | Начальная глаукома             | Развитая глаукома | Далеко зашедшая глаукома | Начальная глаукома             | Развитая глаукома | Далеко зашедшая глаукома |
| <i>global</i>  | $1,77 \pm 0,32$                | $1,97 \pm 0,3$    | $1,95 \pm 0,38$          | $0,73 \pm 0,32$                | $0,82 \pm 0,34$   | $1,21 \pm 0,37$          |
| <i>tmp</i>     | $0,42 \pm 0,08$                | $0,49 \pm 0,07$   | $0,47 \pm 0,08$          | $0,22 \pm 0,11$                | $0,21 \pm 0,09$   | $0,32 \pm 0,09$          |
| <i>tmp/sup</i> | $0,23 \pm 0,04$                | $0,25 \pm 0,04$   | $0,25 \pm 0,04$          | $0,07 \pm 0,04$                | $0,17 \pm 0,42$   | $0,14 \pm 0,06$          |
| <i>tmp/inf</i> | $0,24 \pm 0,05$                | $0,26 \pm 0,04$   | $0,25 \pm 0,05$          | $0,08 \pm 0,05$                | $0,09 \pm 0,04$   | $0,18 \pm 0,06$          |
| <i>nas</i>     | $0,42 \pm 0,08$                | $0,49 \pm 0,08$   | $0,47 \pm 0,09$          | $0,23 \pm 0,11$                | $0,21 \pm 0,08$   | $0,35 \pm 0,11$          |
| <i>nas/sup</i> | $0,23 \pm 0,05$                | $0,25 \pm 0,04$   | $0,25 \pm 0,04$          | $0,07 \pm 0,04$                | $0,09 \pm 0,05$   | $0,16 \pm 0,06$          |
| <i>nas/inf</i> | $0,23 \pm 0,05$                | $0,24 \pm 0,04$   | $0,24 \pm 0,04$          | $0,07 \pm 0,04$                | $0,09 \pm 0,04$   | $0,14 \pm 0,05$          |

секторах ( $0,22 \pm 0,11$ ;  $0,21 \pm 0,09$ ;  $0,32 \pm 0,09$  мм<sup>2</sup> и  $0,23 \pm 0,11$ ;  $0,21 \pm 0,08$ ;  $0,35 \pm 0,11$  мм<sup>2</sup>, для начальной, развитой и далеко зашедшей стадий глаукомы,  $p < 0,002$ ), но не имели достоверно значимых различий на одной стадии болезни между собой ( $p > 0,05$ ). Таким образом, установлено, что выраженная трансформация размеров ДЗН между начальной и развитой стадией болезни происходит в первую очередь за счет изменения темпорального и назального секторов. Изменения ППА становятся статистически значимыми при сравнении данных 1-й и 3-й стадии болезни, в первую очередь за счет темпорального сектора ДЗН ( $p < 0,008$ ). При сравнении показателей ППА в ниже- и верхнетемпоральных отделах было установлено, что у больных с развитой стадией болезни изменения верхнетемпорального отдела выражены сильнее ( $0,17 \pm 0,42$  мм<sup>2</sup> и  $0,09 \pm 0,04$  мм<sup>2</sup>,  $p < 0,05$ ), а не наоборот, как было обнаружено ранее некоторыми исследователями. В то же время обнаруженные различия в этом секторе нивелируются у больных с далеко зашедшей стадией болезни ( $p > 0,05$ ), что может свидетельствовать в пользу равномерного поражения указанной структуры ДЗН на этой стадии болезни. Все остальные сектора ДЗН претерпели статистически значимые изменения (темпоральный –  $p < 0,0009$ ; нижнетемпоральный –  $p < 0,00002$ ; нижненазальный –  $p < 0,001$ ; назальный –  $p < 0,0002$ ; верхненазальный –  $p < 0,0001$ ).

В таблице 3 представлены результаты измерений топографической структуры ДЗН и перипапиллярной сетчатки у пациентов с ГНД.

При сравнении площади ДЗН больных с ГНД не было установлено статистически значимых различий в этом параметре в зависимости от стадии болезни ( $p > 0,05$ ). Единственным статистически значимым показателем стал параметр назального сектора у пациентов 1-й и 3-й стадии болезни:  $0,45 \pm 0,1$  и  $0,55 \pm 0,12$  мм<sup>2</sup>,  $p < 0,02$ . Площадь ППА постепенно изменялась за счет увеличения в верхнетемпоральном и нижненазальном секторах ( $p < 0,03$ , при сравнении между начальной и развитой стадиями глаукомы и  $p < 0,01$  при сравнении между развитой и далеко зашедшей стадиями болезни). Такие изменения присущи вертикальной трансформации ДЗН за счет увеличения продольного компонента экскавации.

Помимо этого был проведен перекрестный анализ: сравнение площади ППА у больных ПОУГ и ГНД. Статистически значимые различия были обнаружены в нескольких случаях: верхненазальный сектор больных начальной глаукомой низкого давления был достоверно шире, чем аналогичный у больных ПОУГ ( $0,1$  против  $0,07$ ,  $p < 0,05$ ), а назальный и темпоральный сектора больных развитой стадией ГНД были шире аналогичных больных ПОУГ ( $p < 0,05$ ).

Вторым этапом исследования стало изучение статистической связи (коэффициент корреляции Пирсона,  $r$ ) показателей, характеризующих состояние ППА и соответ-

ствующего сектора ДЗН. Для пациентов с ПОУГ была установлена следующая взаимосвязь: у больных с начальной глаукомой отрицательная корреляция была установлена в темпоральных ( $-0,51$ ;  $p < 0,05$ ) и назальных ( $-0,59$ ;  $p < 0,05$ ) секторах. У пациентов с ГНД были обнаружены следующие статистически значимые корреляции: развитая стадия – в нижнетемпоральном секторе ( $0,54$ ;  $p < 0,05$ ); верхне- и нижненазальных ( $0,63$  и  $0,68$ ;  $p < 0,05$ ). Обращает внимание разное направление связи в исследуемых группах. Так, для пациентов с ГНД присуща положительная корреляция, т.е. большему значению площади сектора ДЗН соответствует большее значение размера ППА. В то время как для ПОУГ была характерна обратная сила связи: большему значению сектора диска присуще меньшее значение площади  $\beta$ -зоны.

## Заключение

Метод компьютерной ретинотомографии может быть предложен для расчета площади ППА ( $\beta$ -зоны) у больных глаукомой.

Установлено достоверно значимое увеличение площади ППА у пациентов с развитой и далеко зашедшей стадиями различных форм глаукомы по отношению к больным с начальной стадией болезни. Для пациентов с начальной ПОУГ характерны изменения ППА в темпоральном секторе, которые затем перемещаются в верхне-темпоральный сектор (развитая стадия болезни) и далее (далеко зашедшая стадия) – равномерно по всему периметру ДЗН, с более выраженными поражениями в нижнем полюсе. Для развитой стадии болезни больных ПОУГ также определено большее стандартное отклонение анализируемых данных в верхнетемпоральном секторе ДЗН, свидетельствующее о большей вариабельности ширины ППА у больных данной группы. Для пациентов с ГНД характерны изменения двух противоположных секторов: верхненазального и нижнетемпорального, что свидетельствует о вертикальном компоненте прогрессирования поражений. Для больных ГНД с продвинутыми стадиями болезни также характерна более широкая  $\beta$ -зона перипапиллярной атрофии в темпоральном, назальном и верхненазальном секторах. Такие изменения диктуют необходимость более пристального внимания к назальной полусфере при офтальмоскопической оценке состояния ДЗН.

Для больных продвинутыми стадиями ПОУГ характерны большие размеры площади ДЗН, что может быть как независимым фактором риска развития заболевания, так и свидетельством трансформации, происходящей в структуре диска от стадии к стадии (патологический «эффект расплющивания»).

Список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

**Таблица 3. Результаты морфометрических измерений площади ДЗН и ППА у пациентов с ГНД,  $n=30$ ,  $M \pm \sigma$**

|         | Площадь ДЗН (мм <sup>2</sup> ) |                   |                          | Площадь ППА (мм <sup>2</sup> ) |                   |                          |
|---------|--------------------------------|-------------------|--------------------------|--------------------------------|-------------------|--------------------------|
|         | Начальная глаукома             | Развитая глаукома | Далеко зашедшая глаукома | Начальная глаукома             | Развитая глаукома | Далеко зашедшая глаукома |
| global  | $2,01 \pm 0,37$                | $1,98 \pm 0,34$   | $2,12 \pm 0,38$          | $0,95 \pm 0,47$                | $0,95 \pm 0,65$   | $1,24 \pm 0,61$          |
| tmp     | $0,48 \pm 0,1$                 | $0,47 \pm 0,11$   | $0,54 \pm 0,12$          | $0,25 \pm 0,14$                | $0,3 \pm 0,19$    | $0,32 \pm 0,13$          |
| tmp/sup | $0,25 \pm 0,04$                | $0,27 \pm 0,05$   | $0,26 \pm 0,04$          | $0,1 \pm 0,05$                 | $0,08 \pm 0,06$   | $0,16 \pm 0,09$          |
| tmp/inf | $0,26 \pm 0,05$                | $0,27 \pm 0,04$   | $0,27 \pm 0,04$          | $0,11 \pm 0,06$                | $0,11 \pm 0,08$   | $0,15 \pm 0,1$           |
| nas     | $0,45 \pm 0,1$                 | $0,48 \pm 0,09$   | $0,55 \pm 0,12$          | $0,29 \pm 0,18$                | $0,3 \pm 0,17$    | $0,32 \pm 0,13$          |
| nas/sup | $0,24 \pm 0,04$                | $0,25 \pm 0,04$   | $0,26 \pm 0,04$          | $0,1 \pm 0,05$                 | $0,11 \pm 0,1$    | $0,14 \pm 0,09$          |
| nas/inf | $0,23 \pm 0,04$                | $0,27 \pm 0,07$   | $0,24 \pm 0,04$          | $0,09 \pm 0,05$                | $0,08 \pm 0,06$   | $0,15 \pm 0,08$          |