

# Программное обеспечение для определения толерантного и целевого давления у больных первичной открытоугольной глаукомой

С.В. Балалин, В.П. Фокин, О.В. Юферов

Волгоградский филиал ФГБУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России

## Резюме

**Цель:** разработать методику и программное обеспечение для определения целевого давления у больных первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ) с позиции толерантного давления при учете факторов риска прогрессирования глаукомы.

**Методы:** в исследование были включены пациенты с ПОУГ и здоровые лица. Толерантное ВГД определяли по данным компьютерной тонографической и статической периметрии при медикаментозном снижении офтальмотонуса. Исследована зависимость между толерантным внутриглазным давлением и целевым давлением с учетом факторов риска прогрессирования глаукомы.

**Результаты:** обследовано 1310 больных ПОУГ (1638 глаз) и 365 здоровых лиц (640 глаз). Среднее значение толерантного истинного ВГД у больных глаукомой было равно  $16,5 \pm 0,1$  мм рт.ст., что на 2,5 мм рт.ст. выше среднего значения индивидуального давления у здоровых лиц ( $P < 0,001$ ).

На основании многофакторного анализа определена зависимость толерантного ВГД от возраста пациента, диастолического уровня артериального давления, центральной толщины роговицы, передне-заднего размера глазного яблока у больных с начальной стадией глаукомы. На основании формулы

$P_0 \text{ тл} = 19,6 + 0,056 * \text{АД диаст.} - 0,015 * \text{Возраст} - 0,78 * \text{ПЗР} + 0,021 \text{ ЦТР}$  разработано программное обеспечение для определения толерантного и целевого давления.

Прогрессирование ПОУГ приводило к снижению толерантного давления в среднем на 0,3 мм рт.ст. на каждую стадию болезни.

Понижение уровня толерантного ВГД у больных ПОУГ отмечается с увеличением возраста пациента, передне-заднего размера глазного яблока, при снижении артериального давления и уменьшении центральной толщины роговицы, а также при прогрессировании глаукомного процесса.

**Заключение:** программное обеспечение позволяет определять целевое ВГД с учетом факторов риска прогрессирования глаукомы, прогнозировать динамику и скорость прогрессирования заболевания.

**Ключевые слова:** первичная открытоугольная глаукома, толерантное внутриглазное давление, целевое давление, факторы риска.

## Abstract

### Software for definition of the tolerant and target intraocular pressure in patients with primary open-angle glaucoma

Balalin S.V., Fokin V.P., Yuferov O.V.

**Volgograd department of FGBU MNTK «Eye microsurgery»**

**Purpose:** Development of method and software for definition of the target IOP in patients with primary open-angle glaucoma (POAG) according to the tolerant pressure level and taking into account the risk factors of progression of glaucoma.

**Methods:** Both patients with POAG and healthy subjects were enrolled into the study. We studied correlation between tolerant intraocular pressure and target pressure with considering of risk factors of glaucoma progression.

**Results:** There were examined 1310 patients (1638 eyes) with primary open-angle glaucoma and 365 healthy subjects (640 eyes). Mean value of tolerant IOP in glaucoma patients equaled to  $16,5 \pm 0,1$  mm Hg, which exceeds mean value of individual pressure in healthy subjects by 2,5 mm Hg ( $P < 0,001$ ).

By multivariate analysis the dependence of tolerant IOP level from patient's age, diastolic blood pressure, central corneal thickness (CCT), anterior-posterior ocular globe size (APS) in patients with initial glaucoma stage was defined. According to formula:

$P_0 \text{ тл} = 19,6 + 0,056 * (\text{Diast. pressure}) - 0,015 * \text{age} - 0,78 * \text{ant-post size} + 0,021 \text{ central corneal thickness}$

Software for tolerant and target IOP was developed.

Primary open-angle glaucoma progression induced decrease of tolerant pressure: on average by 0,3 mm Hg along with progression by each stage of glaucoma.

Decrease of the tolerant IOP level in patients with primary open-angle glaucoma is registered depending on patient's age, enlarging of anterior-posterior ocular globe size (APS), lowering of blood pressure, decrease of central corneal thickness and glaucoma progression.

**Conclusion:** The software allows defining of the target IOP with consideration of glaucoma risk factors, to predict the dynamics and the rate of progression of the disease.

**Key words:** primary open-angle glaucoma, tolerant intraocular pressure, target pressure, risk factors, software.

**Введение.** Ведущим фактором риска развития и прогрессирования глаукомной оптической нейропатии является повышение офтальмотонуса выше уровня индивидуально переносимого (толерантного) давления [2–4, 6, 7, 10, 14–16]. Под целевым давлением понимают уровень внутриглазного давления (ВГД) для данного пациента, при котором не происходит дальнейшее ухудшение зрительных функций [5, 8–13].

Наиболее распространена рекомендация о необходимости первоначального снижения ВГД на 20–40% ниже исходного уровня. По данным литературы, эта методика определения целевого давления является неточной, особенно у пациентов с умеренно повышенным или высоким уровнем офтальмотонуса. По данным исследователей, у пациентов с умеренно повышенным ВГД необходимо снижать исходный уровень на 45%, а

при высоком значении – на 60%. Авторами было отмечено, что для определения толерантного и целевого ВГД необходимо учитывать у конкретного пациента наличие факторов риска прогрессирования глаукомы: возраст, артериальное давление (АД) в плечевой артерии, стадию глаукомы и офтальмобиометрические показатели: передне-задний размер (ПЗР) глазного яблока и толщину центральной зоны роговицы [10, 14].

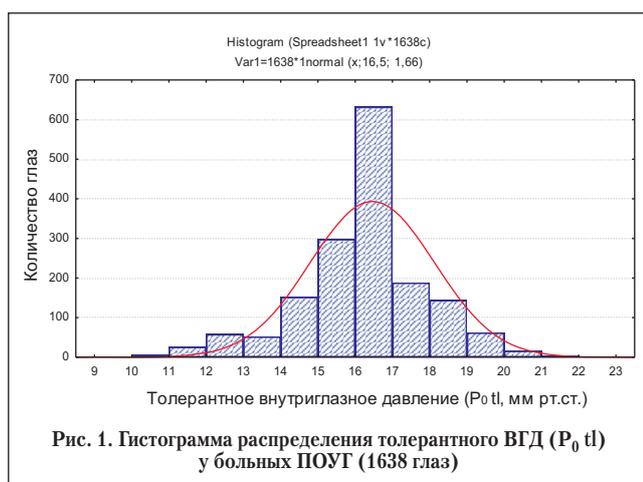
Внедрение в практику простого и надежного метода определения целевого ВГД – это одна из важнейших задач патогенетического лечения глаукомы.

**Цель исследования:** разработать приемлемую методику и программное обеспечение для определения целевого давления у больных ПОУГ с позиции толерантного давления при учете факторов риска прогрессирования глаукомы.

## Методы

Для разработки методики и программного обеспечения определения толерантного и целевого ВГД с учетом факторов риска прогрессирования глаукомы были обследованы 1310 больных (1638 глаз) ПОУГ. Начальная стадия глаукомы была выявлена у 866 пациентов (1037 глаз, 63,3% случаев), развитая стадия – у 254 пациентов (279 глаз, 17% случаев), далеко зашедшая стадия – у 190 пациентов (322 глаз, 19,7% случаев). По уровню ВГД пациенты были распределены на следующие группы: с нормальными значениями офтальмотонуса (от 11 до 21 мм рт. ст.) – 41,9% (686 глаз), с умеренно повышенными значениями (от 22 до 32 мм рт. ст.) – 47,2% (774 глаза), с высокими значениями (свыше 32 мм рт. ст.) – 10,9% (178 глаз). Контрольная группа состояла из 365 здоровых лиц (640 глаз).

У всех пациентов проводилось стандартное офтальмологическое обследование, а также исследовалось толерантное ВГД и измерялось АД в плечевой артерии. Толерантное ВГД определяли по данным компьютерной тонографической по нормализации показателя эластичности внутриглазных сосудов (ПЭСГ) при снижении офтальмотонуса. ПЭСГ определяли по формуле



О. Франка [1], который равен отношению систолического прироста пульсового объема (СППО) к амплитуде глазного пульса давления (АГПД):  $PЭСГ = СППО/АГПД$ . При толерантном давлении показатель ПЭСГ больше значения 1,3 мм<sup>3</sup>/мм рт. ст. На данный метод нами был получен патент на изобретение № 2212866 от 26.11.2001 г.

Исследование толерантного ВГД также проводилось по данным компьютерной периметрии при медикаментозном снижении офтальмотонуса – с использованием лекарственных препаратов, которые не оказывают отрицательного действия на гемодинамику глаза, таких как бетоптик, азопт, траватан, диакарб, 20% раствор глицероаскорбата. ВГД, при котором регистрируется максимальное улучшение исследуемой функции, является толерантным и обозначается как  $P_0$  tl. У всех пациентов рассчитывался также индекс интолерантности:  $I_{int} = P_0 - P_0$  tl. Полученные данные были обработаны с помощью программы Statistica 10.0 на IBM PC.

## Результаты

Распределение индивидуального ВГД у здоровых лиц было следующим: зона низкой индивидуальной нормы (истинное ВГД от 9 до 13 мм рт. ст.) отмечалась у 38% лиц контрольной группы (76 глаз), зона средней нормы (от 13 до 18 мм рт. ст.) – в 56% случаев (112 глаз), зона высокой нормы (от 18 до 21 мм рт. ст.) – только в 6% случаев (12 глаз). Среднее значение истинного ВГД у здоровых лиц было равно  $14 \pm 0,1$  мм рт. ст.

Распределение толерантного ВГД у больных ПОУГ (1638 глаз) представлено на рисунке 1. Толерантное давление с уровнем истинного офтальмотонуса выше 18,0 мм рт. ст. встречалось у больных ПОУГ только в 5% случаев. Поэтому зону высокой индивидуальной нормы (от 18 до 21 мм рт. ст.) с позиции толерантного давления следует рассматривать как опасную для 95% больных ПОУГ.

Среднее значение толерантного истинного ВГД у больных ПОУГ было равно  $16,5 \pm 0,1$  мм рт. ст., что на 2,5 мм рт. ст. выше среднего значения индивидуального давления у здоровых лиц. Различия между средними значениями офтальмотонуса у здоровых лиц и толерантного давления у больных ПОУГ было статистически достоверно ( $P < 0,05$ ). Это означает, что толерантное давление соответствует верхней границе индивидуальной нормы ВГД, что согласуется с данными А.М. Водовозова и соавт. [6, 7].

Таблица 2. Средние значения толерантного истинного ВГД у больных в зависимости от стадии ПОУГ

| Стадия                      | Толерантное ВГД (мм рт. ст.) |         |
|-----------------------------|------------------------------|---------|
|                             | М                            | $\pm m$ |
| Начальная (1037 глаз)       | 16,7                         | 0,03    |
| Развитая (279 глаз)         | 16,4                         | 0,072   |
| Далеко зашедшая (322 глаза) | 16,1                         | 0,066   |

Таблица 1. Средние значения толерантного ВГД у больных ПОУГ в зависимости от толщины центральной зоны роговицы

| Показатель (ед. изм.)             | Толерантное ВГД у больных ПОУГ (1638 глаз) |         | P     |
|-----------------------------------|--|---------|-------|
|                                   | М  | $\pm m$ |       |
| ЦТР менее 520 мкм (325 глаз)      | 15,8                                       | 0,08    | <0,05 |
| ЦТР от 520 до 580 мкм (1148 глаз) | 16,5                                       | 0,03    | <0,05 |
| ЦТР свыше 580 мкм (165 глаз)      | 17,6                                       | 0,11    | <0,05 |

На основании корреляционного анализа была установлена зависимость толерантного ВГД от возраста и уровня диастолического АД в плечевой артерии:

$$P_0 tl = 12,2 + 0,07 * \text{АД диаст.} - 0,024 * \text{возраст} \quad (1).$$

Из формулы видно, что повышение диастолического АД приводит к повышению толерантного офтальмотонуса, а к его снижению – увеличению возраста.

Толерантное истинное ВГД у больных ПОУГ находилось в диапазоне от 13,5 до 19,6 мм рт. ст. Учитывая, что индивидуальное ВГД у здоровых лиц в среднем ниже толерантного давления у больных ПОУГ на 2,5 мм рт. ст., целевое давление также должно быть ниже толерантного давления на 2,5 мм рт. ст. и соответствовать индивидуальному офтальмотонусу у здоровых лиц. Целевое истинное ВГД у больных ПОУГ находилось в диапазоне от 11 до 17 мм рт. ст., а тонометрическое ВГД – от 16 до 22 мм рт. ст.

С увеличением ПЗР глазного яблока у больных ПОУГ отмечалось снижение уровня толерантного давления (рис. 2). Данная зависимость характеризуется обратной корреляционной связью и формулой:

$$P_0 tl = 29,1 - 0,54 * \text{ПЗР}.$$

Коэффициент корреляции был равен – 0,45. Полученные данные говорят о том, что при миопии одним из существенных факторов, ведущих к снижению толерантности зрительного нерва у больных глаукомой, является увеличение передне-заднего отрезка глаза, что согласуется с данными других исследователей [13, 14]. Так, у пациентов с ПЗР глазного яблока 21 мм толерантное истинное ВГД было равно 17,8 мм рт. ст., с ПЗР 23 мм – 16,7 мм рт. ст., а с ПЗР 27 мм – 14,5 мм рт. ст.

С увеличением центральной толщины роговицы (ЦТР) у больных глаукомой отмечалось повышение толерантного давления. Данная зависимость характеризовалась формулой:

$$P_0 tl = 9,2 + 0,0135 * \text{ЦТР} \quad (r=0,33; p=0,00001).$$

В таблице 1 представлены средние значения толерантного давления у больных ПОУГ (1638 глаз) в зависимости от ЦТР.

На основании многофакторного анализа определена зависимость толерантного ВГД от возраста пациента, диастолического уровня АД, ЦТР, ПЗР глазного яблока у больных с начальной стадией глаукомы:

$$P_0 tl = 19,6 + 0,056 * \text{АД диаст.} - 0,015 * \text{В} - 0,78 * \text{ПЗР} + 0,021 * \text{ЦТР} \quad (2)$$

где АД диаст. – диастолическое артериальное давление в плечевой артерии (мм рт. ст.), В – возраст пациента, ПЗР – передне-задний размер глазного яблока (мм), ЦТР – центральная толщина роговицы (мкм). Все коэффициенты данной формулы: 19,6; 0,056; 0,015; 0,78 и 0,021 достоверны ( $P < 0,001$ ).

При проведении корреляционного анализа была установлена также обратная зависимость толерантного давления от стадии глаукомы, которая характеризовалась формулой:  $P_0 tl = 17,0 - 0,3 * \text{St}$ , где St – стадия глаукомы ( $P = 0,00001$ ). Коэффициент корреляции рангов Спирмена равен - 0,24 ( $t = -10,1; P < 0,05$ ). Из формулы и таблицы 1 видно, что прогрессирование заболевания приводило к снижению толерантного давления – в среднем на 0,3 мм рт. ст. на каждую стадию ПОУГ.

Различие между средними значениями толерантного давления в начальной, развитой и далеко зашедшей стадиях было статистически достоверно ( $p < 0,001$ ).

В таблице 3 представлены средние значения индекса интолерантности на фоне лечения при стабилизированной и нестабилизированной глаукоме. При стабилизированной глаукоме (1526 глаз) среднее значение индекса интолерантности было равно  $-1,5 \pm 0,04$  мм рт. ст. Это означает, что офтальмотонус у данных пациентов был ниже уровня толерантного давления. Только у 5,7% больных ПОУГ индекс интолерантности был выше нуля, но менее 2 мм рт. ст. Это подтверждает, что для стабилизации зрительных функций важно, чтобы ВГД не превышало толерантное давление.

Для медленно прогрессирующей формы глаукомы характерным являлось снижение светочувствительности сетчатки на 0,5 дБ в год, ухудшение морфометрических показателей ДЗН и уменьшение толщины СНВС не более 7% в год, колебания офтальмотонуса превышали толерантное давление, средняя величина индекса интолерантности составляла  $2,6 \pm 0,12$  мм рт. ст., а максимальное его значение (I int.) – не более 4,7 мм рт. ст.

Для быстро прогрессирующей формы первичной глаукомы характерным являлось снижение светочувствительности сетчатки на 1 дБ и более в год, ухудшение морфометрических показателей ДЗН на более чем 10% в год, а также повышение индекса интолерантности свыше 5 мм рт. ст.

При индексе интолерантности от 5 до 10 мм рт. ст. величина ПЭСГ снижалась на 31%, а свыше 10 мм рт. ст. – уменьшалась почти в 2 раза, что указывает на высокую

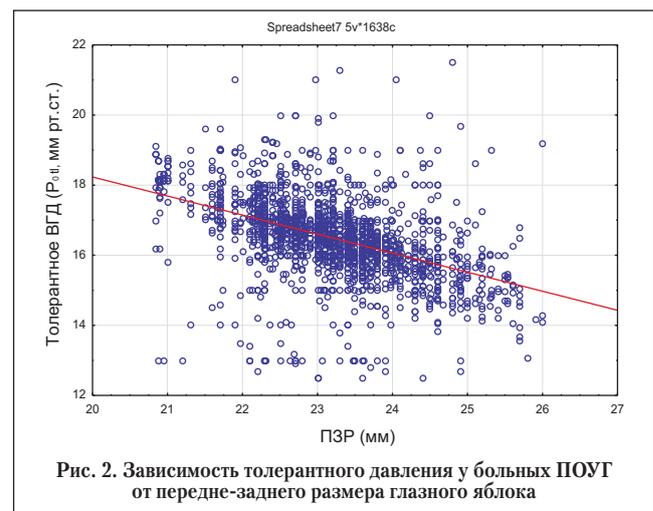


Рис. 2. Зависимость толерантного давления у больных ПОУГ от передне-заднего размера глазного яблока

Таблица 3. Средние значения индекса интолерантности при стабилизированной и нестабилизированной глаукоме, значения толерантного истинного ВГД у больных в зависимости от стадии ПОУГ

| Показатель | Стабилизированная глаукома (1526 глаз) |      | Нестабиллизированная глаукома       |      |                                 |     | P     |
|------------|--|------|-------------------------------------|------|---------------------------------|-----|-------|
|            |  |      | Медленно прогрессирующая (74 глаза) |      | Быстропрогрессирующая (38 глаз) |     |       |
|            | M                                      | ± m  | M                                   | ± m  | M                               | ± m |       |
| I int.     | -1,5                                   | 0,04 | 2,6                                 | 0,12 | 7,2                             | 0,2 | <0,05 |

чувствительность данного показателя в оценке динамики глаукомного процесса.

С целью оценки точности предложенной выше формулы (2) для определения толерантного и целевого давления были проведены также исследования флюктуаций офтальмотонуса с определением максимального уровня ВГД у 226 больных ПОУГ (236 глаз) со стабилизацией зрительных функций от 2 до 7 лет по данным статической периметрии. Средняя исходная величина суммарной светочувствительности сетчатки по данным статической периметрии составляла  $2683 \pm 84,3$  db. За время наблюдения средняя величина суммарной светочувствительности сетчатки у пациентов данной группы не изменялась и составляла  $2709 \pm 74,9$  db. Различие между средними значениями было статистически недостоверно ( $t=0,23$ ;  $P>0,05$ ). Среднее значение  $P_0$  max у больных ПОУГ в данной группе было равно  $16,7 \pm 0,13$  мм рт. ст. Различие между средним значением толерантного давления ( $16,5 \pm 0,1$  мм рт. ст.), которое было определено у больных глаукомой (1638 глаз), и средним значением максимального ВГД ( $P_0$  max) было статистически недостоверным ( $P>0,05$ ). Это подтверждает надежность формулы (2) для ее практического применения при определении толерантного ВГД.

На основании полученных формул (1, 2) разработано программное обеспечение, позволяющее определять толерантное и целевое ВГД у больных ПОУГ с учетом факторов риска прогрессирования глаукомы (рис. 3).

**Клинический пример.** Пациент П., 54 лет, наблюдается в клинике Волгоградского филиала ФГБУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» с диагнозом «Открытоугольная развитая (IIa) глаукома правого глаза. Открытоугольная начальная (Ia) глаукома левого глаза».

Для нормализации ВГД пациенту в поликлинике в оба глаза были назначены инстилляцией 0,5% раствора тимолола по 1 капле 2 р./день. Из рисунка 3 видно, что у пациента на правом глазу отмечается нормальное значение офтальмотонуса ( $P_0=20$  мм рт. ст.), однако с учетом факторов риска толерантное давление равно 13,9 мм рт. ст., а индекс интолерантности – 6,1 мм рт. ст. Эти данные позволяют прогнозировать у пациента отсутствие стабилизации зрительных функций и быстрое прогрессирование глаукомного процесса на правом глазу. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости усиления гипотен-

зивного режима для правого глаза. На левом глазу толерантное давление равно 15,6 мм рт. ст., индекс интолерантности – 1,3 мм рт. ст., что указывает на стабилизацию глаукомного процесса.

## Заключение

Важным условием стабилизации зрительных функций у больных глаукомой является снижение повышенного офтальмотонуса до целевого ВГД, которое не должно превышать толерантное давление.

Программное обеспечение позволяет определять целевое ВГД с учетом факторов риска прогрессирования глаукомы, прогнозировать динамику и скорость прогрессирования заболевания.

## Литература

1. Антонов В.В. и др. Биофизика. М.: Гуманит. изд. центр ВЛАДОС, 1999. 288 с.
2. Алексеев В.Н., Егоров Е.А., Мартынова Е.Б. О распределении уровней внутриглазного давления в нормальной популяции // Клиническая офтальмология. 2001. Т. 2. № 2. С. 38–40.
3. Балалин С.В., Гуцин А.В. Новые возможности исследования толерантного ВГД у больных первичной открытоугольной глаукомой с помощью автоматизированной офтальмотоноскографии // Глаукома. 2003. № 3. С. 15–20.
4. Балалин С.В., Фокин В.П. О толерантном и целевом внутриглазном давлении при первичной открытоугольной глаукоме // Рус. мед. журн. 2008. № 9 (4). С. 117–119.
5. Бачалдин И.Л., Марченко А.Н. Возможность повышения эффективности метаболической терапии глаукомной оптической нейропатии после достижения «давления цели» // Офтальмология стран Причерноморья: Сб. науч. тр. Краснодар, 2006. С. 282–285.
6. Водовозов А.М. Толерантное и интолерантное внутриглазное давление при глаукоме. Волгоград, 1991. 160 с.
7. Водовозов А.М., Балалин С.В., Мусса Аль-Хинди, Фролова Н.В. Новый метод измерения толерантного внутриглазного давления при глаукоме // Офтальмолог. журн. 1997. № 3. С. 157–161.
8. Волков В.В. Глаукома при псевдонормальном давлении. М., 2001. 352 с.
9. Волков В.В. Внутриглазное давление (ВГД) и стабилизация глаукомы: Тез. докл. VIII съезда офтальмологов России. М., 2005. С. 143–144.
10. Глаукома. Национальное руководство / под ред. Е.А. Егорова. М., 2013. 824 с.
11. Егоров Е.А. Рациональная фармакотерапия в офтальмологии. М., 2004. 954 с.
12. Краснов М.М. О целевом внутриглазном давлении // Клиническая офтальмология. 2003. Т. 4. № 2. С. 49.
13. Макашова Н.В. О роли определения истинного толерантного внутриглазного давления у близоруких пациентов с подозрением на глаукому: Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Глаукома: проблемы и решения». М., 2004. С. 108–110.
14. Мошетьева Л.К., Корецкая Ю.М. О тактике подхода к лечению больных глаукомой // Клиническая офтальмология. 2005. № 2. С. 78–80.
15. Нестеров А.П., Егоров Е.А. Глаукома: спорные проблемы, возможности консенсуса: Тез. докл. VIII съезда офтальмологов России. М., 2005. С. 142–143.
16. Хадикова Э.В., Егорова Т.Е. О способе определения индивидуально переносимого внутриглазного давления у больных глаукомой // Клиническая офтальмология. 2004. Т. 5. № 2. С. 51–54.

|  |   |
|--|---|
| Ф.И.О. пациента: Петров И.А.   |   |
| Фактическое ВГД ( $P_0$ , мм рт. ст.):   | OD: 20 OS: 14,3                                     |
| Возраст, годы:   | 54  |
| Систолическое АД (мм рт. ст.):   | 120   |
| Диастолическое АД (мм рт. ст.):  | 80  |
| Переднезадний размер глазного яблока, мм   | OD: 25,6 OS: 24,6                                   |
| Центральная толщина роговицы, мм   | OD: 520 OS: 550                                     |
| Стадия глаукомы  | OD: 2 OS: 1   |
| <b>РАСЧЕТ ПОКАЗАТЕЛЕЙ</b>  |   |
| Толерантное ВГД:   | OD 13,9 мм рт.ст. OS 15,6 мм рт.ст.                 |
| Целевое ВГД:   | OD 11,4 мм рт.ст. OS 13,1 мм рт.ст.                 |
| Индивидуальный диапазон нормы:   | OD от 9 до 13,9 мм рт.ст. OS от 9 до 15,6 мм рт.ст. |
| Индекс интолерантности:  | OD :6,1 мм рт.ст. OS :1,3 мм рт.ст.                 |
| Прогнозирование динамики и скорости прогрессирования ГОН:  |   |
| OD:  | нестабилизированная, быстрое прогрессирующее        |
| OS:  | стабилизированная                                   |
| Рис. 3. Расчет толерантного и целевого ВГД, прогнозирование динамики и скорости прогрессирования глаукомы у пациента П., 54 лет, с учетом факторов риска прогрессирования глаукомы |   |