

ЧЖАН ГОФАН

«Влияние разгрузочных проб на биомеханические параметры фиброзной оболочки глаза при первичной открытоугольной глаукоме»

14.01.07 – глазные болезни

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Диссертационная работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт глазных болезней»

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Макашова Надежда Васильевна

Официальные оппоненты:

Румянцева Ольга Александровна, доктор медицинских наук, профессор, ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения РФ, профессор кафедры офтальмологии имени академика А.П.Нестерова лечебного факультета

Соколовская Татьяна Викторовна, кандидат медицинских наук, ФГАУ «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н.Федорова» Министерства здравоохранения РФ, ведущий научный сотрудник отдела хирургического лечения глаукомы

Ведущая организация: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства образования и науки РФ

Защита состоится « 15 » февраля 2016 г. в 14.00 на заседании диссертационного совета Д 001.040.01 при Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт глазных болезней» по адресу: 119021, Москва, ул. Россолимо, д. 11, корп. А,Б.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте www.niigb.ru Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт глазных болезней»

Автореферат разослан « ____ » _____ 2016 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук

Иванов М.Н.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы и степень ее разработанности

В последнее десятилетие особую роль получило изучение биомеханических свойств роговицы как для оценки офтальмотонуса, так и для определения уровня компенсированного ВГД, появились данные о роли изменения биомеханических свойств фиброзной оболочки глаза в патогенезе ПОУГ (Затулина Н.И. с соавт., 2000; Светлова О.В., 2000, С.Э. Аветисов с соавт., 2007). Со второй половины XX века для ранней диагностики глаукомы разрабатываются различные нагрузочные и разгрузочные пробы (Tsamprlakakis G.C. 1964, А.М. Водовозов, 1975-89, В.В. Волков, 1981). Однако изменения ВГД в процессе проведения нагрузки или разгрузки не всегда указывают на наличие глаукомы, а лишь констатирует факт неустойчивости определенных структур глаза к внешнему воздействию. Прежде всего, такими барьерными структурами на пути изменений ВГД являются роговица и склера, то есть, фиброзная оболочка глаза. Как при проведении различных проб изменяются биомеханические свойства роговицы, склеры, фиброзной оболочки в целом, какую роль эти изменения играют в патогенезе глаукомы, как прогнозировать устойчивость ГЗН к повышению ВГД у пациентов с ПОУГ - эти вопросы остаются неизученными.

Цель: Изучение влияния разгрузочных проб на биомеханические параметры фиброзной оболочки глаза у пациентов с подозрением на глаукому и с установленным диагнозом ПОУГ I-III стадий.

Задачи:

1. Изучить влияние разгрузочных медикаментозных проб на биомеханические параметры фиброзной оболочки глаза и головки зрительного нерва (ГЗН) у пациентов с подозрением на глаукому.

2. Разработать показатель, достоверно характеризующий ригидность структур ГЗН, на основании результатов Гейдельбергской ретинальной томографии.

3. Определить влияние пилокарпиновой пробы на биомеханические свойства фиброзной оболочки глаза и ГЗН у пациентов с узким профилем угла передней камеры.

4. Изучить влияние медикаментозных разгрузочных проб на биомеханические свойства фиброзной оболочки глаза при ПОУГ I-III стадии. 5. С помощью разгрузочных проб оценить степень ригидности ГЗН у пациентов с подтвержденным диагнозом ПОУГ I-III стадии.

6. Определить частоту наличия перипапиллярной атрофии (ППА) у пациентов с ПОУГ, выявить и оценить различия в биомеханических свойствах ГЗН у пациентов с ППА и без нее.

7. Оценить взаимосвязь ригидности ГЗН с состоянием зрительных функций по данным статической периметрии в исследуемых группах.

Научная новизна:

1. Впервые выявлено, что изменения биомеханических свойств фиброзной оболочки глаза, головки зрительного нерва (ГЗН) при снижении ВГД во время проведения медикаментозных разгрузочных проб зависят от стадии глаукомы и длительности течения заболевания.

2. Впервые для оценки биомеханических свойств ГЗН использован коэффициент ригидности головки зрительного нерва (КР ГЗН).

3. Выявлена положительная корреляция коэффициента ригидности головки зрительного нерва со стадией глаукомы, что может свидетельствовать о связи изменений морфологии ГЗН с ее функциональными характеристиками.

4. Впервые доказано, что у пациентов ПОУГ с увеличением площади перипапиллярной атрофии повышается коэффициент ригидности ГЗН.

Теоретическая и практическая значимость работы

Биомеханические свойства роговицы, склеры и головки зрительного нерва необходимо исследовать у пациентов с подозрением на глаукому – для ранней диагностики, у пациентов с ПОУГ – для динамического наблюдения и своевременного определения прогрессирования глаукомного процесса.

Результаты проведенных исследований позволяют рекомендовать включение в комплекс обследования пациентов с первичной открытоугольной глаукомой расчет коэффициента ригидности ГЗН, расчет площади ППА, которые могут служить прогностическими факторами для оценки возможного прогрессирования глаукомной оптической нейропатии.

Методология и методы диссертационного исследования

Методологической основой диссертации явилось применение комплекса методов научного познания. Работа выполнена в дизайне проспективного открытого сравнительного исследования с использованием клинических, аналитических и статистических методов.

Положения, выносимые на защиту:

1. Изменения биомеханических свойств фиброзной оболочки глаза и головки зрительного нерва у пациентов с ПОУГ в зависимости от стадии глаукомы при проведении медикаментозных разгрузочных проб.

2. Положительная корреляционная связь коэффициента ригидности головки зрительного нерва со стадией глаукомы.

3. Увеличение ригидности ГЗН и отсутствие достоверных изменений биомеханических свойств роговицы в начальной стадии глаукомы; в далекозашедшей стадии глаукомы изменения биомеханических свойств и в роговице, и в ГЗН.

4. В начальных стадиях ПОУГ при снижении ВГД улучшение периметрических индексов наряду с уменьшением объема экскавации и увеличением объема нейроретинального пояса; у пациентов с развитой и далекозашедшей стадиями глаукомы на фоне достоверного снижения офтальмотонуса отсутствие статистически достоверных изменений в периметрических и в морфометрических параметрах.

5. Сильная положительная корреляция площади ППА с коэффициентом ригидности головки зрительного нерва.

6. Наибольшая площадь ППА у пациентов с далекозашедшей стадией глаукомы при отсутствии достоверных различий площади ГЗН.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных результатов определяет репрезентативный объем материала с использованием современных методов исследований и объективных методов обработки данных. В работе использовано современное сертифицированное офтальмологическое оборудование, условия исследования стандартизованы для выполнения поставленных задач. Анализ материала и статистическая обработка полученных данных выполнены с применением современных методов сбора и обработки научных данных. Основные положения диссертации доложены на XII Международной научно-практической конференции «Федоровские чтения-2014» (Москва, 2014); заседании проблемной комиссии ФГБНУ «НИИГБ» (Москва, 12.10.2015 г.)

Личный вклад автора в проведенное исследование состоит в непосредственном участии в проведении клинических исследований, обработке, интерпретации и анализе результатов, подготовке публикаций.

Внедрение результатов работы: результаты работы внедрены в клиническую практику ФГБНУ «НИИГБ».

Публикации. По теме диссертации опубликовано 7 научных работ, 3 из них – в журналах, входящих в перечень рецензируемых журналов и изданий, рекомендованных ВАК. Получен патент РФ.

Структура и объем диссертационной работы. Диссертация изложена на 120 страницах машинописи и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения результатов, выводов и списка литературы. Работа иллюстрирована 11 рисунками, 7 гистограммами и 16 таблицами. Список литературы содержит 152 источников (80 отечественных и 72 зарубежных).

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования. Всего обследовано 194 пациента, 287 глаз. Средний возраст пациентов - $62 \pm 8,2$ лет. В исследовании принимали участие 102 женщины, 92 мужчины, группы были стандартизированы по полу и возрасту, диапазону исходного роговично-компенсированного ВГД (21-30 мм рт.ст.). Все пациенты перед проведением проб были полностью обследованы и распределены на следующие группы: *С подозрением на ПОУГ с узким профилем угла передней камеры (УПК) с разными уровнями ВГД – 44 пациента, 85 глаз; Пациенты с ПОУГ - 120 человек, 166 глаз с установленным диагнозом ПОУГ.* Все пациенты данной группы были разделены на подгруппы в соответствии с двумя критериями: 1. Наличие или отсутствие гипотензивной терапии. 2. Выраженность морфофункциональных изменений – стадия глаукомы. Основные данные по распределению пациентов по этим критериям представлены в таблице 1.

Таблица 1
Распределение пациентов по стадиям ПОУГ и уровню ВГД

Группы		Уровень ВГД мм рт. ст.	Кол-во пациентов (глаз)
ПОУГ I	Без лечения	21-30	15 (26)
ПОУГ II	Без лечения	21-30	59 (81)
	На фоне лечения	21-30	16 (20)
ПОУГ III	Без лечения	21-30	14 (19)
	На фоне лечения	21-30	16 (20)

При проведении разгрузочных проб у пациентов без медикаментозного режима в качестве гипотензивного препарата применяли в инстилляциях фиксированную комбинацию Дорзоламида гидрохлорида и Тимолола малеата (Косопт). Через 2 часа проводили повторные исследования. Пациенты, получающие максимальную гипотензивную терапию в каплях и имеющие высокий уровень ВГД, принимали внутрь Глицероаскорбат из расчета 1,5 г на 1 кг массы тела пациента. В этом случае контрольные исследования проводили через 1 час. Для стандартизации оценки изменений биомеханических свойств ФОГ все пациенты были рандомизированы по уровню снижения ВГД в результате проведения разгрузочных проб: в исследование

вошли больные с изменением роговично-компенсированного ВГД в диапазоне от 5 до 10 мм рт.ст., группы достоверно не различались по этому параметру ($p>0,05$). Сводная таблица распределения пациентов по группам и проведению медикаментозных проб представлена ниже (табл.2).

Таблица 2

Распределение пациентов по группам (n=194 пациента, 287 глаз)

Группы		Число пациентов (число глаз)	Число пациентов с ППА (число глаз)
Подозрение на глаукому с узким профилем УПК		«+» проба Хаймса 14 (27)	9(17)
		«-» проба Хаймса 30 (58)	-
ПОУГ I	Без лечения (пробы с каплями)	15 (26)	5(9)
ПОУГ II	Без лечения (пробы с каплями)	59(81)	15(19)
	На медикаментозном режиме - проба с глицероаскорбатом	16(20)	8(12)
ПОУГ III	Без лечения (проба с глицероаскорбатом)	14 (19)	9(11)
	На медикаментозном режиме - проба с глицероаскорбатом	16(20)	10(15)
Группа контроля	Без лечения	30 (36)	-

Методы исследования

Всем пациентам проводили стандартное офтальмологическое обследование, включавшее визометрию, биомикроскопию, гониоскопию, офтальмоскопию и компьютерную статическую периметрию Humphrey. Исследование вязкоэластических свойств фиброзной оболочки глаза и внутриглазного давления с помощью динамической двунаправленной аппланации роговицы выполняли на приборе OcularResponseAnalyzer (ORA) (Reichert, США). Длину ПЗО глаза измеряли с помощью ультразвукового А-сканирования на приборе Ocuscan RxP (Alcon США) в режиме 10МГц. Для оценки морфометрических характеристик ГЗН использовали

конфокальную лазерную сканирующую офтальмоскопию (Heidelberg Retina Tomograph) HRT III.

Коэффициент ригидности ГЗН и площадь ППА. Для оценки биомеханических свойств головки зрительного нерва (ГЗН) и окружающих тканей по данным Гейдельбергской томографии зрительного нерва был разработан коэффициент ригидности головки зрительного нерва (КР ГЗН).

Нейроретинальный поясok является одной из структур ГЗН, наиболее подверженный изменению под влиянием повышенного ВГД. Однако, изменения объема НРП вычислить достоверно с помощью программного обеспечения Гейдельбергского томографа оказалось сопряжено с трудностями, - из-за колебания дистанции между базисной плоскостью и базисным кольцом по Z-оси при оценке объема НРП возникала соответствующая изменчивость одного из основных параметров - площади и объема НРП. Поэтому в формуле использовали объем экскавации (cupVolume). Коэффициент рассчитывали по формуле: $КР\ ГЗН = (\Delta ВГД / \Delta CupVolume) / 100$. В соответствии с данной формулой увеличение модуля коэффициента свидетельствует о росте ригидности структур головки зрительного нерва.

По результатам HRT в отдельную подгруппу были выделены пациенты, у которых наблюдалась перипапиллярная атрофия (ППА) хориоидеи. В этом случае дополнительно оценивали площадь ППА с помощью HRTIII по формуле: $S_{ППА} = S_{(ГЗН+ППА)} - S_{ГЗН}$.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Результаты разгрузочных медикаментозных проб у пациентов группы контроля (30 пациентов, 36 глаз)

В данной группе пациентов по данным периметрии Humphrey и конфокальной лазерной офтальмоскопии патологических изменений ГЗН выявлено не было. Проводили разгрузочную пробу с фиксированной комбинацией растворов Дорзоламида гидрохлорида и Тимолола Малеата (Косопт). Через 2 часа повторяли

измерение ВГД с помощью прибора ORA, проводили компьютерную периметрию Humphrey, HRT.

Таблица 3

Значения исследуемых параметров при проведении разгрузочной пробы у пациентов группы контроля (30 пациентов, 36 глаз)

	До пробы	После пробы
ИОРсс(мм рт.ст.)	18,52±2,6	11,85*±2,2
Δ ИОРсс(мм рт.ст.)	6,7±1,92	
ИОРg (ммрт.ст.)	16,77±1,7	10,6*±2,8
СН (мм рт.ст.)	9,37±2,3	10,33*±1,67
Δ СН (мм рт.ст.)	0,96±0,36	
CRF (мм рт.ст.)	9,67±2,21	8,87*±1,73
Δ CRF (мм рт.ст.)	0,93±0,46	
СН/CRF	0,97±0,07	1,17±0,09
Δ СН/ Δ CRF	1,03±0,41	
Rim Volume (мм ³)	0,44 ±0,09	0,43±0,10
Mean RNFL (мм)	0,26±0,05	0,26±0,07
КР ГЗН,мм рт.ст./мм ³	3,0±1,4	
ПЗО (мм)	23,2±0,4	

Достоверность изменений $p < 0,05$*

Результаты исследований, представленные в таблице 3, показывают достоверное снижение внутриглазного давления (ORA) после проведения разгрузочной пробы, дельта ИОРсс составила 6,7±1,92 мм рт.ст. Уровень снижения ИОРсс достоверно не различался с таковым в остальных группах ($p > 0,05$). Соотношение СН/CRF в результате разгрузочных проб достоверно не изменилось, однако наблюдалась тенденция к увеличению. Изменения корнеального гистерезиса и фактора резистентности роговицы достоверно не различались, то есть компенсация ИОРсс происходила примерно в равной степени за счет увеличения СН и уменьшения CRF. Соотношение ΔСН/ΔCRF составило 1,03±0,41 и было принято за условную норму. Периметрические индексы также достоверно не изменились. Полученные результаты подтверждают отсутствие изменений в состоянии биомеханических параметров роговицы и в морфофункциональных характеристиках глаза в этой группе пациентов. Коэффициент ригидности ГЗН составил 3,0±1,4, полученное значение которого в дальнейших расчетах стало служить условной нормой.

Результаты нагрузочной пробы Хаймса у пациентов с подозрением на глаукому с узким УПК (44 пациента, 85 глаз)

Всем пациентам с диагностированным гониоскопически узким профилем угла передней камеры проводили нагрузочную позиционную пробу Хаймса. По итогам проведения нагрузочной пробы были выделены пациенты с положительной пробой – 14 человек (27 глаз), которые включались в следующий этап исследования – проведение отсроченной разгрузочной пробы с раствором Пилокарпина гидрохлорида 1% (закапывание в течение недели 2 раза в день). Повторные исследования через неделю выявили статистически достоверное снижение ВГД (как IOPсс, так и IOPg), дельта IOPсс составила $5,9 \pm 1,89$ мм рт.ст. Соотношение CH/CRF приблизилось к 1,0, изменения корнеального гистерезиса превалировали над изменениями фактора резистентности роговицы, что выразилось в недостоверном увеличении соотношения Δ CH/ Δ CRF по сравнению с группой контроля (табл.4). Уменьшение роли изменения фактора резистентности роговицы для компенсации IOPсс может свидетельствовать о начальном снижении упругих свойств роговицы у пациентов данной группы, а преобладание изменений корнеального гистерезиса – о компенсаторном увеличении вязко-эластических свойств фиброзной оболочки глаза. Анализ результатов статической периметрии в этой группе пациентов выявил статистически недостоверную тенденцию увеличения индекса MD ($p > 0,05$). При проведении компьютерной периметрии диаметр зрачка до и после пробы достоверно не изменялся. Пациентам данной группы на основании положительной позиционной пробы Хаймса, а также положительной динамики изменений светочувствительности сетчатки наряду с восстановлением биомеханических свойств роговицы на фоне положительной пилокарпиновой пробы был поставлен диагноз ПОУГ I стадии.

Таблица 4

Результаты исследования ВГД и биомеханических характеристик роговицы при проведении разгрузочной пробы с раствором Пилокарпина гидрохлорида 1% (14 пациентов, 27 глаз)

Показатели (ммрт.ст.)	До пробы	Через 1 неделю
ИОРсс(мм рт.ст.)	24,9±1,8	18,4*±1,3
Δ ИОРсс(мм рт.ст.)	5,9 ±1,89	
ИОРg (ммрт.ст.)	24,2±1,8	18,3*±1,2
СН (мм рт.ст.)	9,1±1,2	10,5*±1,8
Δ СН (мм рт.ст.)	1,4±0,42	
CRF (мм рт.ст.)	11,5±1,8	10,7*±1,6
Δ CRF (мм рт.ст.)	0,8±0,21	
СН/CRF	0,8±0,01	0,99*±0,01
Δ СН/ Δ CRF	1,75±0,57	
Rim Volume (мм ³)	0,34 ±0,11	0,36±0,12
Mean RNFL (мм)	0,26±0,07	0,27±0,05
КР ГЗН, мм рт.ст./мм ³	4,9±2,0	
ПЗО (мм)	22,21±0,45	

p – достоверность различий после проведения пробы с Пилокарпином гидрохлоридом 1%; * – *p*<0,05

Коэффициент ригидности ГЗН после анализа данных пробы с раствором Пилокарпина гидрохлорида 1% варьировал от 1,1 до 9,3 мм рт.ст./мм³, его средний показатель составил 4,9±2,0 мм рт.ст./мм³, достоверно отличаясь от КР ГЗН группы контроля. У 9 пациентов (16 глаз) наблюдалась перипапиллярная атрофия хориоидеи. У подгруппы пациентов с ППА выявлен средний показатель КР ГЗН, равный 7,0±0,9 мм рт.ст./мм³. Среднее значение площади ППА составило у данных пациентов 0,46±0,14 мм². Выявлена положительная сильная корреляция коэффициента ригидности ГЗН с площадью перипапиллярной атрофии: *r*=0,86; *p*=0,002.

Результаты разгрузочных медикаментозных проб у пациентов с ПОУГ

У пациентов всех наблюдаемых групп с ПОУГ I-III стадий на фоне разгрузочных проб выявлено достоверное снижение ВГД (ORA); во всех группах достоверно увеличивалось отношение СН к CRF (кроме группы контроля), что свидетельствовало о тенденции к компенсации ВГД. У пациентов с ПОУГ начальной и развитой стадий на фоне снижения ВГД соотношение СН/CRF в большей степени

приближалось к 1,0, тогда как у пациентов с далекозашедшей стадией глаукомы были выявлены самые низкие его значения (таблица 5).

Таблица 5

Динамика показателей тонометрии и биомеханических характеристик роговицы до и после разгрузочных проб в группах исследования ($M \pm \sigma$)

		ПОУГ I без лечения n=26	ПОУГ II без лечения n=81	ПОУГ II на фоне лечения n=20	ПОУГ III без лечения n=19	ПОУГ III на фоне лечения n=20	Контроль n=36
ЮРсс	<i>До</i>	23,87* \pm 3,10	24,4* \pm 1,61	25,32* \pm 2,24	28,06* \pm 1,28	26,8* \pm 2,76	18,52 \pm 2,61
	<i>после</i>	15,31* \pm 2,87	17,44* \pm 2,29	15,82* \pm 2,08	19,23* \pm 2,6	18,08* \pm 1,51	11,85 \pm 2,2
	Δ	8,56* \pm 1,42	6,97** \pm 1,79	9,5* \pm 0,29	8,84* \pm 1,47	8,0* \pm 2,72	6,7 \pm 1,92
ЮРg	<i>До</i>	23,92* \pm 3,51	24,2* \pm 2,4	25,44* \pm 2,7	26,1* \pm 1,44	24,98* \pm 1,47	16,77 \pm 1,7
	<i>после</i>	15,94* \pm 3,55	17,51* \pm 1,71	16,37* \pm 2,37	17,28* \pm 2,7	16,0* \pm 1,18	10,6 \pm 2,8
	Δ	1,79* \pm 0,62	1,2* \pm 0,47	1,87* \pm 0,43	0,45** \pm 0,6	0,35** \pm 1,27	0,96 \pm 0,36
СН	<i>До</i>	9,82** \pm 1,42	9,67* \pm 1,84	9,59** \pm 1,16	7,4* \pm 1,11	8,06* \pm 1,43	9,37 \pm 2,3
	<i>после</i>	11,39* \pm 1,21	10,91** \pm 1,7	11,46* \pm 1,04	7,83* \pm 1,44	8,41* \pm 1,20	10,33 \pm 1,67
	Δ	1,79* \pm 0,62	1,2* \pm 0,47	1,87* \pm 0,43	0,45** \pm 0,6	0,35** \pm 1,27	0,96 \pm 0,36
СН/СН	<i>До</i>	12,43* \pm 1,74	11,60* \pm 1,75	12,4* \pm 1,37	10,25* \pm 0,88	10,7* \pm 1,20	9,67 \pm 1,21
	<i>после</i>	11,37* \pm 1,74	11,02* \pm 1,73	11,36* \pm 1,31	8,23** \pm 1,09	8,58** \pm 1,10	8,87 \pm 1,43
	Δ	1,06** \pm 0,48	0,59* \pm 0,38	1,04** \pm 0,42	1,98* \pm 1,06	2,15* \pm 0,9	0,93 \pm 0,46
СН/СН/СН	<i>До</i>	0,79* \pm 0,07	0,83* \pm 0,05	0,77* \pm 0,04	0,72* \pm 1,05	0,75* \pm 0,09	0,97 \pm 0,07
	<i>после</i>	1,01** \pm 0,10	0,99** \pm 0,04	1,01** \pm 0,06	0,94* \pm 0,08	0,98* \pm 0,06	1,17 \pm 0,09
	Δ	1,62** \pm 0,9	2,03* \pm 2,41	2,12* \pm 1,07	0,27* \pm 0,32	0,16* \pm 1,29	1,03 \pm 0,41

достоверность различий ** $p \geq 0,5$ по сравнению с группой контроля, * $p < 0,5$ по сравнению с группой контроля

При анализе полученных данных в результате разгрузочных проб выявлено, что в начальной, развитой стадиях ПОУГ в сравнении с группой контроля при отсутствии достоверных различий между группами в уровне снижения ЮРсс, а также в уровне начального ЮРсс, при тенденции к компенсации ВГД большому изменению подвергается корнеальный гистерезис, что выражается в более высоких

значениях соотношения $\Delta\text{CH}/\Delta\text{CRF}$ по сравнению с другими группами. У пациентов с ПОУГ 1 стадии данный параметр по сравнению с группой контроля достоверно не различался ($p>0,05$). В развитой стадии ПОУГ по сравнению с начальной значение изменения фактора резистентности роговицы для компенсации ВГД падает, возрастает значение корнеального гистерезиса. Таким образом, с увеличением стадии ПОУГ от начальной до развитой снижается роль фактора резистентности роговицы в пользу больших изменений корнеального гистерезиса. Возможно, такие изменения предполагают снижение упругих свойств фиброзной оболочки глаза и компенсаторное увеличение вязко-эластических ее свойств в начальной и развитой стадиях глаукомы. В далекозашедшей стадии ПОУГ наблюдается обратная закономерность: приближение соотношения CH/CRF к 1,0 происходит в большей степени за счет CRF , а изменения CH резко падают, в некоторых случаях имеют даже отрицательные значения. Полученные данные подтверждаются резким снижением соотношения $\Delta\text{CH}/\Delta\text{CRF}$ (таблица 5). Можно предположить, что снижение значимости изменения корнеального гистерезиса для компенсации ВГД у таких пациентов свидетельствуют о декомпенсации вязко-эластических характеристик и более глубоких изменениях биомеханических свойств ФОГ.

При анализе результатов ретинотомографических исследований, описанных в таблице 6, у пациентов с **первой стадией** глаукомы на фоне снижения ВГД были выявлены достоверные изменения в объеме нейроретинального ободка (RimVolume), а также в объеме экскавации (CupVolume). Коэффициент КР ГЗН в этой группе недостоверно отличался от контроля, даже имел тенденцию к снижению, что может косвенно свидетельствовать о начальных и, возможно, обратимых изменениях окружающих тканей ГЗН у пациентов с первой стадией глаукомы. На фоне снижения ВГД в этой группе выявлено достоверное улучшение периметрических индексов MD ($p<0,05$).

Таблица 6

Динамика морфометрических характеристик ГЗН до и после разгрузочных проб в группах исследования ($M \pm \sigma$)

		ПОУГ I без лечения n=26	ПОУГ II без лечения n=81	ПОУГ II на фоне лечения n=20	ПОУГ III без лечения n=19	ПОУГ III на фоне лечения n=20	Контроль n=36
Cup Volume(mm ³)	<i>До</i>	0,14±0,04	0,19 [#] ±0,08	0,24 [#] ±0,08	0,27 [#] ±0,07	0,29 [#] ±0,05	0,12±0,08
	<i>после</i>	0,11±0,05	0,15 [#] ±0,07	0,21 [#] ±0,08	0,26 ^{*#} ±0,09	0,28 ^{*#} ±0,04	0,10 [*] ±0,07
Rim Volume (mm ³)	<i>До</i>	0,33±0,11	0,28 [#] ±0,15	0,27 [#] ±0,17	0,22 [#] ±0,06	0,16 [#] ±0,07	0,38±0,12
	<i>после</i>	0,35±0,11	0,31 [#] ±0,16	0,28 ^{*#} ±0,16	0,24 [#] ±0,06	0,17 ^{*#} ±0,07	0,39 [*] ±0,14
Mean RNFL (mm)	<i>До</i>	0,24±0,04	0,19 [#] ±0,05	0,17 [#] ±0,06	0,13 [#] ±0,05	0,13 [#] ±0,05	0,24±0,03
	<i>после</i>	0,24 [*] ±0,04	0,20 ^{*#} ±0,05	0,17 ^{*#} ±0,06	0,13 ^{*#} ±0,05	0,13 ^{*#} ±0,05	0,24 [*] ±0,03
ПЗО		23,4±0,5	22,6±0,9	22,7±1,0	22,7±1,2	22,5±0,7	23,2±0,9
КР ГЗНмм рт.ст./мм ³		3,0±2,1	3,2±2,7	5,7 [#] ±1,1	7,3 [#] ±3,4	11,3 [#] ±4,1	3,0±1,4
			4,6 [#] ±2,7		8,6 [#] ±3,6		

*достоверность различий * $p \geq 0,5$ в результате разгрузочной пробы; # - $p < 0,05$ по сравнению с группой контроля*

В группе впервые выявленной глаукомы второй стадии без предшествующего лечения на фоне снижения ВГД наблюдались более значимые изменения в таких морфометрических параметрах, как объем экскавации и объем нейроретинального пояса по сравнению с группой пациентов, имеющих постоянный медикаментозный режим. Коэффициент ригидности ГЗН имел меньшие значения ($3,2 \pm 2,6$ мм рт.ст./мм³ – без лечения, $5,7 \pm 1,1$ мм рт.ст./мм³ – на фоне лечения), что может свидетельствовать о большей сохранности и способности к восстановлению биомеханических свойств структур ГЗН в случае меньшей длительности заболевания. КР ГЗН группы с ПОУГ развитой стадии без медикаментозного режима по сравнению с группой контроля и группой с ПОУГ I стадии имел тенденцию к увеличению, однако достоверно не различался.

В группе пациентов с **развитой стадией ПОУГ**, у которых пробы проводились **на фоне медикаментозного режима**, патологические изменения ГЗН были более выражены, а динамика изменений после снижения ВГД была значительно меньшей. Коэффициент ригидности ГЗН в этой группе, по сравнению с группой контроля и группой пациентов с ПОУГ I стадии, имел большее значение, $-5,7 \pm 1,1$ мм рт.ст./мм³. КР ГЗН положительно коррелировал с длительностью заболевания ПОУГ ($r=0,4$; $p=0,006$). Полученные результаты позволяют говорить о большей ригидности ГЗН и окружающих ее тканей у пациентов на медикаментозном режиме. Отсутствие компенсации даже на фоне длительной медикаментозной терапии, вероятно, за время заболевания приводит к изменению биомеханических свойств тканей ГЗН. Полученные данные соотношения СН/CRF, близких к 1,0 ($0,99 \pm 0,04$ / $1,01 \pm 0,06$) в результате снижения ВГД в обеих группах пациентов с развитой стадией глаукомы (таблица 5), свидетельствуют о компенсации ВГД. Снижение изменчивости фактора резистентности роговицы и его значения для компенсации ЮРсс может служить признаком патологических изменений ФОГ. Периметрические индексы и общая светочувствительность в центральном поле зрения достоверно не изменились ($p>0,05$): отмечалась лишь тенденция снижения модулей MD, PSD. Необходимо подчеркнуть более выраженные изменения в параметрах, характеризующих светочувствительность сетчатки у пациентов, находящихся на постоянной гипотензивной терапии.

У пациентов с ПОУГ II стадии, находящихся на максимальном медикаментозном режиме, после разгрузочной пробы, несмотря на достоверное снижение ВГД и тенденцию к улучшению световой чувствительности сетчатки, не наблюдалось достоверного восстановления ретиноматографических показателей ГЗН, отмечена лишь тенденция. Этот факт можно объяснить более глубокими нарушениями в биомеханических свойствах структур ГЗН у пациентов ПОУГ II стадии, длительно страдающих глаукомой, не имеющих постоянной компенсации на максимальном медикаментозном режиме.

Результаты разгрузочной пробы с глицероаскорбатом в группе пациентов с **III стадией глаукомы** на фоне медикаментозного гипотензивного лечения показали достоверное снижение IOP_{сс} и IOP_g ($p < 0,001$), однако соотношение CH/CRF не всегда достигало 1,0. Уменьшение значимого изменения корнеального гистерезиса в пользу больших изменений фактора резистентности роговицы позволяет говорить о снижении возможности ФОГ компенсировать высокое ВГД за счет ее вязко-эластических свойств. Периметрические индексы и общая светочувствительность сетчатки имели недостоверную тенденцию к улучшению, продолжали соответствовать далекозашедшей стадии глаукомы.

В группе пациентов с **третьей стадией ПОУГ без гипотензивного режима** наблюдались высокие значения КР ГЗН - $8,32 \pm 3,44$ мм рт.ст./мм³. Эти данные могут свидетельствовать о выраженном увеличении ригидности структур ГЗН и окружающих ее тканей. Однако тенденция (недостоверная) к повышению функциональных результатов периметрии после снижения ВГД может свидетельствовать о частичной сохранности остаточных восстановительных резервов зрительного нерва у пациентов с впервые выявленной глаукомой с далекозашедшей стадией.

У пациентов с **третьей стадией ПОУГ, находящихся на максимальном медикаментозном режиме**, длительность заболевания варьировала от 3-х до 11 лет, и в среднем составила $5,4 \pm 2,7$ лет. В результате разгрузочной пробы с глицероаскорбатом во всех случаях отмечали снижение ВГД. Функциональные и морфометрические показатели имели недостоверную тенденцию к улучшению ($p > 0,05$). Рассчитанное значение соотношения CH/CRF после снижения ВГД достоверно повысилось, но осталось меньше 1,0. Отмечено резкое снижение значимости изменения корнеального гистерезиса для компенсации IOP_{сс}, и наоборот – повышение изменчивости фактора резистентности роговицы. Впервые у 16% пациентов этой группы в результате снижения ВГД отмечено уменьшение корнеального гистерезиса на фоне более резкого снижения фактора резистентности

роговицы. Такие результаты позволяют говорить о, возможно, необратимых изменениях вязко-эластических свойств ФОГ. Данные периметрических индексов и светочувствительности сетчатки соответствовали далекозашедшей стадии глаукомы. На фоне снижения ВГД эти функциональные параметры имели тенденцию к улучшению, однако, их изменения были недостоверны. Результаты исследования ретинотомографических параметров ГЗН по данным HRT не выявили значимых изменений. КР ГЗН имел самое высокое значение по сравнению с таковым во всех остальных группах.

Таким образом, результаты разгрузочной пробы с глицероаскорбатом в группе пациентов с далекозашедшей стадией ПОУГ с длительным анамнезом заболевания показали, что даже при приближении уровня офтальмотонуса к компенсации по данным соотношения CH/CRF , морфометрические параметры ГЗН изменяются недостоверно и незначительно, а изменяемость корнеального гистерезиса становится минимальной, в 16% случаев – патологической. Полученные данные свидетельствуют о декомпенсации биомеханических свойств фиброзной оболочки у пациентов с далекозашедшей стадией ПОУГ.

В заключение анализа результатов разгрузочных проб у пациентов с ПОУГ можно отметить следующие тенденции:

1. Во всех группах выявлено достоверное снижение ВГД на фоне применения гипотензивных медикаментозных средств.

2. У пациентов с начальной стадией ПОУГ не выявлено достоверных изменений биомеханических свойств роговицы – соотношение $\Delta CH/\Delta CRF$ в результате снижения ВГД достоверно не отличалось от группы контроля. Достоверное уменьшение объема экскавации ГЗН и увеличение объема нейроретинального пояса может свидетельствовать о сохранении способности к восстановлению структур ГЗН и окружающих ее тканей. Эти результаты подтверждаются низкими значениями коэффициента ригидности ГЗН, сопоставимыми с группой контроля.

3. У пациентов с развитой стадией ПОУГ снижается значимость изменений фактора резистентности роговицы для компенсации ВГД, растет изменчивость корнеального гистерезиса. Данные результаты подтверждаются более высокими цифрами соотношения $\Delta CH/\Delta CRF$ ($2,03 \pm 2,41; 2,12 \pm 1,07$ -табл.5), которые свидетельствуют о снижении упругих свойств роговицы в пользу включения и использования вязко-эластических резервов ФОГ для достижения компенсации ВГД. Менее значимые изменения ретинотомографических параметров отражены в достоверном увеличении коэффициента ригидности ГЗН.

4. У пациентов с далекозашедшей стадией ПОУГ на фоне снижения ВГД соотношение CH/CRF не во всех случаях достигало 1,0. Резкое снижение изменчивости корнеального гистерезиса в пользу больших изменений фактора резистентности роговицы ($\Delta CH/\Delta CRF - 0,27^* \pm 0,32; 0,16^* \pm 1,29$) свидетельствуют о декомпенсации вязко-эластических резервов ФОГ. Минимальные недостоверные изменения объемных ретинотомографических параметров, высокие значения КР ГЗН позволяют сделать вывод в пользу выраженного увеличения ригидности структур ГЗН и окружающих ее тканей.

5. Пациенты с длительным течением заболевания на фоне постоянной медикаментозной терапии имеют более выраженные изменения биомеханических свойств как ФОГ, так и структур ГЗН.

6. Разработанный коэффициент ригидности ГЗН достоверно отражает степень влияния снижения ВГД на объем экскавации головки зрительного нерва и повышение его может служить фактором риска прогрессирования ГОН.

Сравнительные результаты разгрузочных проб во всех группах у пациентов с перипапиллярной атрофией (56 пациентов, 82 глаза) и без ППА (78 пациентов, 111 глаз)

Выявлена частота встречаемости ППА среди пациентов с ПОУГ I-II-III стадий. Для стандартизации полученных результатов из исследования были исключены диски с маленькими и большими диаметрами, включены таковые только средних размеров ($1,63-2,42 \text{ мм}^2$). Частота встречаемости ППА варьировала от 23,4% у

пациентов с развитой стадией глаукомы до 75% среди пациентов с далекозашедшей стадией глаукомы. Необходимо отметить, что у пациентов с ПОУГ I стадии и узким УПК частота встречаемости ППА находится на одном уровне по сравнению с группами пациентов с далекозашедшей стадией глаукомы. Данные ретинотомографических измерений площади ГЗН и перипапиллярной атрофии представлены в табл. 7

Таблица 7

Результаты ретинотомографических измерений площади ДЗН и ППА в исследуемых группах, Me (Q25%; Q75%)

<i>Группы</i>		ПОУГ I без лечения	ПОУГ II без лечения	ПОУГ II на фоне лечения	ПОУГ III без лечения	ПОУГ III на фоне лечения	ПОУГ I с узким профилем УПК
С ППА, n		n=9	n=19	n=12	n=11	n=15	n=17
Без ППА, n		n=17	n=62	n=8	n=8	n=5	n=10
SDЗН (мм ²)		1,97 (1,82; 2,0)	2,02 (1,9; 2,22)	2,18 (2,02; 2,31)	2,2 (2,1; 2,30)	2,28 (2,2; 2,3)	1,99 (1,9; 2,1)
S ППА (мм ²)		0,32(0,27; 0,36)	0,44(0,36; 0,46)	0,45(0,38; 0,47)	0,99(0,79; 1,16)	1,14(1,05; 1,19)	0,43(0,39; 0,48)
КРГЗН	С ППА	4,6(4,3; 4,9)	5,71(5,1; 5,8)	6,31(6,2; 6,4)	7,81(7,6; 8,8)	12,01 (11,9; 12,2)	7,1(7,0;7,2)
	Без ППА	2,11(2,0;2,2)	3,10(2,8;3,1)	3,41(3,3;3,5)	3,81(3,6;3,8)	4,21(4,1;4,3)	3,7(3,5;3,8)
Rim Volume	С ППА	0,31(0,24;0,36)	0,24(0,19;0,26)	0,22(0,17;0,24)	0,19(0,14;0,21)	0,13(0,15;0,09)	0,31(0,26;0,35)
	Без ППА	0,28(0,21;0,31)	0,21(0,18;0,24)	0,19(0,16;0,23)	0,17(0,13;0,09)	0,10(0,08;0,06)	0,22(0,24;0,27)

Был обнаружен высокий уровень корреляции между площадью перипапиллярной атрофии и объемным коэффициентом ригидности ГЗН: $r= 0,86$ ($p=0,002$), то есть выявлена положительная связь площади ППА с уровнем ригидности структур ГЗН и окружающих ее тканей. При анализе данных площади перипапиллярной атрофии, КРГЗН у пациентов с и без перипапиллярной атрофии во всех исследуемых группах, становятся очевидными следующие тенденции: **1.** Наибольшая площадь ППА (при отсутствии достоверных различий по площади ГЗН)

наблюдается у пациентов с далекозашедшей стадией глаукомы. 2. Наличие перипапиллярной атрофии хориоидеи у пациентов с узким профилем УПК и ПОУГ отражает статистически значимую более высокую ригидность ГЗН, достоверно ($p < 0,05$) отличающуюся от таковой в случаях отсутствия ППА. Увеличение коэффициента ригидности ГЗН с прогрессированием глаукомы от I к III стадии свидетельствует о снижении способности структур ГЗН к восстановлению. У пациентов с перипапиллярной атрофией КРГЗН достоверно превышает таковой у пациентов без перипапиллярной атрофии, что обусловлено минимальными изменениями объема экскавации в результате разгрузочных медикаментозных проб. Полученные данные могут свидетельствовать в пользу меньшей изменчивости и, соответственно, большей ригидности головки зрительного нерва и окружающих ее тканей при наличии ППА. 3. У пациентов с перипапиллярной атрофией в 78% случаев наблюдаются плоские, маленькие по объему экскавации, объем которых достоверно различается ($p < 0,05$) только между начальной и далекозашедшей стадиями глаукомы.

ВЫВОДЫ

1. Клиническое исследование выполнено на 194 пациентах, 287 глазах (с подозрением на глаукому 44 пациента (85 глаз), пациентов с ПОУГ – 120 чел., (166 глаз), группа контроля 30 чел. (36 глаз). Проведены разгрузочные пробы с контролем измерений ВГД с помощью прибора ORA, проанализированы функциональные (статическая компьютерная периметрия Humphrey) и анатомо-морфологические (HRT) изменения головки зрительного нерва, ППА. Выявлены изменения в биомеханических характеристиках фиброзной оболочки глаза, ГЗН и ППА, зависящие от стадии глаукомы и длительности заболевания.

2. Впервые для оценки биомеханических свойств структур головки зрительного нерва разработан и внедрен в исследование коэффициент ригидности ГЗН, который достоверно увеличивается в группах пациентов ПОУГ: в I стадии ПОУГ КР ГЗН – $3,0 \pm 2,1$ мм рт.ст./мм³, во II стадии – $4,6 \pm 2,7$ мм рт.ст./мм³, в III стадии – $8,6 \pm 3,6$ мм рт.ст./мм³.

3. У пациентов с узким профилем УПК и установленной I стадией ПОУГ не выявлено достоверных изменений в биомеханических свойствах ФОГ, однако коэффициент ригидности ГЗН составил $4,9 \pm 2,0$ мм рт.ст./мм³, достоверно отличаясь от такового в группе контроля ($p < 0,05$).
4. Для оценки изменений биомеханических свойств ФОГ в результате медикаментозных проб был проведен анализ изменяемости фактора резистентности роговицы и корнеального гистерезиса для компенсации ИОРсс, использовано соотношение $\Delta CH/\Delta CRF$. У пациентов с ПОУГ I стадии параметр $\Delta CH/\Delta CRF$ по сравнению с группой контроля достоверно не различался ($p > 0,05$) и составил $1,62 \pm 0,9$. В развитой стадии ПОУГ большему изменению подвергается корнеальный гистерезис, а значение изменения фактора резистентности роговицы для компенсации ВГД снижается: $\Delta CH/\Delta CRF - 2,03 \pm 2,41, 2,12 \pm 1,07$. В далекозашедшей стадии ПОУГ наблюдается обратная закономерность: приближение соотношения CH/CRF к 1,0 происходит в большей степени за счет CRF, а изменения CH резко падают, в некоторых случаях имеют даже отрицательные значения: $\Delta CH/\Delta CRF - 0,27 \pm 0,32; 0,16 \pm 1,29$.
5. Коэффициент ригидности ГЗН достоверно не различается в группе контроля и у пациентов с начальной стадией глаукомы (КР ГЗН = $3,0 \pm 2,1$ мм рт.ст./мм³), а также в случаях с впервые выявленной развитой стадией глаукомы без фоновой гипотензивной терапии (КР ГЗН = $3,2 \pm 2,7$ мм рт.ст./мм³). Достоверное увеличение коэффициента ригидности ГЗН выявлено у пациентов с развитой стадией глаукомы на длительном медикаментозном режиме (КР ГЗН = $5,7 \pm 1,1$ мм рт.ст./мм³) и с далекозашедшей стадией глаукомы (КР ГЗН = $11,3 \pm 4,1$ мм рт.ст./мм³).
6. Частота наличия перипапиллярной атрофии у пациентов с ПОУГ варьировала от 23,4% у пациентов с развитой стадией глаукомы до 75% среди пациентов с далекозашедшей стадией глаукомы. КР ГЗН достоверно различался ($p < 0,05$) между группами пациентов с ППА и без ППА.
7. Во всех группах выявлена достоверная средняя отрицательная корреляционная связь КР ГЗН с периметрическим индексом MD ($r = -0,44; p = 0,009$), что подтверждает

роль изменений биомеханических свойств ГЗН в патогенетических механизмах ГОН.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Макашова Н.В., **ЧжанГофан**, А.Е. Васильева. Биомеханические свойства фиброзной оболочки глаза и показатели тонометрии при проведении разгрузочной пробы у больных ПОУГ (предварительное сообщение)// X11 Всероссийская школа офтальмолога: сборник научных трудов, Москва, 2013.- С .99-102.
2. Макашова Н.В., **ЧжанГофан**, А.Е. Васильева. Изменения биомеханических свойств фиброзной оболочки глаза у больных глаукомой при проведении медикаментозных проб// X1 Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Федоровские чтения-2013»: Сб.тез./ Под общей ред. Б.Э. Малюгина.– М.: Изд-во «Офтальмология».– 2013.– С.187-188.
3. Макашова Н.В., **ЧжанГофан**, А.Е. Васильева. Методы тонометрии и роль различных проб в ранней диагностике глаукомы. Обзор литературы (часть 1) // **Национальный журнал глаукома. -2014.- Том13.-№ 3.-С.88-93.**
4. Макашова Н.В., **ЧжанГофан**, А.Е. Васильева. Методы тонометрии и роль различных проб в ранней диагностике глаукомы. Обзор литературы (часть 2)// **Национальный журнал глаукома. 2014. –Том 13.-№ 4.- С.86-90.**
5. Макашова Н.В., **ЧжанГофан**, А.Е. Васильева, О.А. Шмелева-Демир.// Влияние разгрузочных медикаментозных проб на биомеханические параметры корнеосклеральной оболочки глаза у больных с впервые выявленной глаукомой. - **Национальный журнал глаукома. -2015. -Том 14.- № 1.-С.5-11.**
6. Макашова Н.В., **ЧжанГофан**, А.Е. Васильева. О роли различных методов тонометрии в ранней диагностике узкоугольной глаукомы при проведении нагрузочной пробы Хаймса. //Сборник трудов «X Съезд офтальмологов России. 17-19 июня 2015 года».- Москва,2015.-91.
7. Макашова Н.В., **ЧжанГофан**, А.Е. Васильева, Г.Б. Егорова, Т.С. Митичкина, Г.М. Мусаева. Методы оценки изменения ВГД при проведении пробы Хаймса у больных

с подозрением на глаукому // XIV Всероссийская школа офтальмолога. Сборник научных трудов.-Москва.-2015.- С 51.

Изобретения по теме диссертации:

Макашова Н.В., **Чжан Гофан**, А.Е. Васильева, Г.Б. Егорова, Т.С. Митичкина, Г.М. Мусаева. **Решение о выдаче патента** на изобретение RU «Способ прогнозирования функциональной блокады угла передней камеры глаза» № 2014110519 от 13.01.2015
 Макашова Н.В., **Чжан Гофан**, А.Е. Васильева. **Подана заявка на изобретение РФ** «Способ определения коэффициента ригидности головки зрительного нерва» № 2015146898, приоритет 02.11.15.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

СН	корнеальный гистерезис
CRF	фактор резистентности роговицы
HRT	Heidelberg Retina Tomograph
ЮРсс	роговично-компенсированное внутриглазное давление
ЮРg	внутриглазное давление, аналогичное результату тонометрии по Гольдману
MD	meandeviation-показатель среднего отклонения светочувствительности сетчатки от возрастной нормы
ORA	ocular response analyzer
PSD	patternstandarddeviation показатель среднеквадратичного отклонения, отражающий неоднородности в холме поля зрения-скотомы
ГЗН	головка зрительного нерва
ГОН	глаукомная оптическая нейропатия
КР ГЗН	коэффициент ригидности головки зрительного нерва
НРП	нейроретинальный поясок зрительного нерва
ПЗО	переднезадняя ось
ПОУГ	первичная открытоугольная глаукома
ППА	перипапиллярная атрофия
ТВГД	толерантное внутриглазное давление
ФОГ	фиброзная оболочка глаза