

Питання клінічної офтальмології

УДК 617.7-007.681:612.842]-039.36-07

Оцінка впливу короткотривалих коливань внутрішньоочного тиску на прогресування первинної відкритокутової глаукоми

Н. С. Луценко^{1,2}, професор, д-р мед. наук; Т. В. Неділька², лікар

¹ Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Навчально-науковий інститут післядипломної освіти

² Комунальне некомерційне підприємство «Запорізька обласна клінічна лікарня» Запорізької обласної ради
Запоріжжя (Україна)

Мета: вплив короткотривалих коливань внутрішньоочного тиску (ВОТ) на прогресування глаукомної оптичної нейропатії за даними оптичної когерентної томографії (ОКТ).

Матеріали та методи. У дослідженні взяли участь 32 особи (62 ока), хворі на первинну відкритокутову глаукому (ПВКГ), що поділені на 2 групи: 15 осіб (30 очей) зі стандартним відхиленням ВОТ ≤ 3 мм рт. ст. та 17 осіб (32 ока) зі стандартним відхиленням ВОТ > 3 мм рт. ст. Усім пацієнтам проводили стандартне офтальмологічне обстеження з подальшим динамічним спостереженням за допомогою ОКТ за показниками товщини шару нервових волокон (ШНВ) і гангліонарного комплексу (ГК) протягом 1 року. Показник стандартного відхилення ВОТ визначали за допомогою тонометра ICare HOME2 під час добової тонометрії, що проводили в кінці однорічного терміну спостереження.

Результати. Визначена достовірна різниця показників зміни товщини ШНВ, що становила $3,20 \pm 3,86$ мкм/рік і $8,11 \pm 9,1$ мкм/рік у першій і другій групах відповідно ($p=0,03$), а також показників глобальних утрат ГК, що становили $0,87 \pm 3,98\%$ та $5,24 \pm 8,05\%$ відповідно в першій і другій групах ($p=0,04$). У пацієнтів другої групи визначено зв'язок між величиною стандартного відхилення ВОТ і показником зміни товщини ГК ($r=0,5161$, $p=0,02$) і глобальних утрат ГК ($r=0,6258$, $p=0,03$), на відміну від першої групи, де зв'язок між динамікою морфологічних змін і стандартним відхиленням ВОТ не виявлено.

Висновок. Коливання ВОТ зі стандартним відхиленням, більше ніж 3 мм рт. ст., є фактором прогресування ПВКГ, зокрема впливаючи на втрати ГК сітківки.

Ключові слова:

глаукома, прогресування глаукоми, внутрішньоочний тиск, короткотривалі коливання, оптична когерентна томографія

Актуальність. Глаукома є другою в світі причиною сліпоти, поступаючись лише катаракті [1]. Проте глаукома залишається основною причиною саме незворотної втрати зору [2]. Невпинність прогресування первинної відкритокутової глаукоми (ПВКГ) і тяжка інвалідизація роблять навички оцінювання динаміки процесу та здатність до прогнозування перебігу глаукомної нейропатії пріоритетними для клініциста. Статус глаукоми оцінюють шляхом динамічного спостереження за змінами поля зору (ПЗ) і морфологічними змінами, такими як зміни площі й відношення розмірів екскавації диска зорового нерва, зміна товщини гангліонарного комплексу сітківки (ГК) і товщини шару нервових волокон сітківки (ШНВ). Швидкість зниження цих показників, яка перевищує вікову норму, оцінюють як прогресування нейрооптикопатії. Фактором, що достовірно впливає та пришвидшує перебіг глаукоми, є

підвищення внутрішньоочного тиску (ВОТ) [3]. Відомо, що ВОТ є мінливою величиною, яка становить 15–16 мм рт. ст. зі стандартним відхиленням (SD, standard deviation) до 3 мм рт. ст. у здорових осіб. Підвищеним вважається ВОТ, вищий за 21 мм рт. ст. [4]. Сьогодні зниження ВОТ залишається основною метою терапевтичних заходів, що проводяться. Окрім того, оцінювання величини ВОТ дає змогу лікарю визначити тяжкість глаукоми, її схильність до прогресування та реагування на проведені лікування. І хоча факт патологічного впливу підвищеного ВОТ не піддається сумніву, досі не сформована єдина думка стосовно впливу його короткотривалих і довготривалих коливань на перебіг ПВКГ. Короткотривалими коливаннями ВОТ

уважають коливання, що відбуваються в термін від 24 годин до кількох діб, довготривалими – коливання ВОТ, що відзначають між візитами пацієнта протягом місяців і років [5]. Результати проведених досліджень залишаються суперечливими. Деякі роботи доводять вплив коливань ВОТ на розвиток ПВКГ [6, 7], інші ж, навпаки, спростовують цю тезу [8, 9]. Певною мірою досягненню консенсусу перешкоджає варіативність визначень коливань ВОТ і відсутність стандартизації в їх вимірюваннях. Оскільки вимірювання обсягу короткотривалих коливань ВОТ та оцінювання їх параметрів є більш доступними в повсякденній клінічній практиці, розширення розуміння їх впливу на перебіг ПВКГ може мати безпосередній ефект підвищення якості надання рутинної офтальмологічної допомоги хворим на глаукому. У дослідженні ми мали на меті визначення показників, пов'язаних із короткотривалими флуктуаціями ВОТ, що мали б прогностичну цінність в аспекті впливу їх на прогресування ПВКГ.

Мета дослідження – дослідити вплив короткотривалих коливань ВОТ на прогресування глаукомної оптичної нейропатії за даними оптичної когерентної томографії (ОКТ).

Матеріали та методи

У дослідженні взяли участь 32 особи (62 ока), хворі на ПВКГ, що поділені на 2 групи. У перші групу ввійшли 15 осіб (30 очей) зі стандартним відхиленням ВОТ ≤ 3 мм рт. ст.; у другу групу – 17 осіб (32 ока) зі стандартним відхиленням ВОТ > 3 мм рт. ст. Демографічна та клінічна характеристика груп дослідження наведена в табл. 1. Досліджуваних спостерігали протягом року. Кожні 6 місяців пацієнтам проводили контрольну ОКТ диска зорового нерва та макулярної ділянки з розрахунком товщини перипапільярного ШНВ, товщини шару ГК, з розрахунком глобальних і фокальних утрат величини ГК. За втрату товщини ГК в межах норми прийнято втрату 0,26 мкм/рік і ШНВ – 0,14 мкм/рік [10]. Прогресування глаукоми оцінювали шляхом розрахунку різниці в товщинах ГК та ШНВ протягом року, і ПВКГ вважали прогресуючою, якщо показники зменшувалися зі швидкістю, що перевищує вікову норму. ОКТ зображення диска зорового нерва й оцінювання ШНВ проводили в режимі ONH із діа-

метром кола 4,5 мм. ГК оцінювали в режимі GCC із площею скану 6 x 6 мм. Під час останнього візиту в рамках дослідження всім обстежуваним проведена добова тонометрія протягом 4 діб із вимірюваннями кожні 3 години за допомогою рикошетного тонометра I-Care Home2.

Критеріями включення в дослідження були вік від 36 до 70 років, відсутність на цей момент і раніше будь-яких офтальмологічних захворювань, окрім ПВКГ та аномалій рефракції в діапазоні від мінус 4,0 дптр до 2,0 дптр, що піддаються повній корекції. Критеріями виключення були наявність низької якості зображення ОКТ (оцінка якості скану (SQ) нижче за 7 балів) через непрозорість середовищ або мимовільні рухи очей.

Усі дослідження проведено з дотриманням умов Гельсінської конвенції. Так само отримано позитивне рішення локального етичного комітету. Усі учасники дослідження добровільно підписали інформовану згоду.

Для статистичного аналізу результатів використовували пакет програм Statistica 10.0 («Statsoft», США). Дані описової статистики представлено у вигляді середньої арифметичної і стандартного відхилення ($M \pm SD$), статистичну значимість оцінювали за допомогою t-тесту (статистично значущими вважали відмінності при $p \leq 0,05$). Взаємозв'язок між параметрами визначали за допомогою коефіцієнта кореляції Пірсона (статистична достовірність прийнята при $p \leq 0,05$).

Результати

Дані змін товщини ШНВ та ГК, величини глобальних і фокальних утрат ГК, зміни площі нейроретинального пояса в порівнянні I та II груп наведено в таблиці 2.

Під час обчислення встановлено достовірну різницю між I та II групами в зміні товщини ШНВ ($p=0,03$) і глобальних утрат ГК ($p=0,04$).

Кореляційний аналіз не виявив достовірного зв'язку між середнім добовим ВОТ із жодним із таких досліджуваних показників, як зміна товщини ШНВ ($r=-0,04$; $p=0,91$), зміна товщини ГК ($r=-0,07$; $p=0,8$), глобальні втрати ГК ($r=-0,21$; $p=0,56$), фокальні втрати ГК ($r=-0,13$; $p=0,64$) і зміна площі нейроретинального пояса ($r=0,33$; $p=0,18$).

Таблиця 1. Демографічні та клінічні показники

| | I група (n=30) | II група (n=32) | p |
|--|--------------------------|--------------------------|------|
| Стать | Жінок – 8, чоловіків – 7 | Жінок – 9, чоловіків – 8 | |
| Вік ($M \pm SD$) | 62,3 \pm 12,70 | 67,2 \pm 13,23 | 0,51 |
| Найвищий ВОТ, мм рт. ст. ($M \pm SD$) | 21,50 \pm 4,44 | 26,3 \pm 3,36 | 0,00 |
| Найнижчий ВОТ, мм рт. ст. ($M \pm SD$) | 12,56 \pm 4,42 | 11,30 \pm 1,82 | 0,38 |
| Середній ВОТ, мм рт. ст. ($M \pm SD$) | 16,61 \pm 3,97 | 17,45 \pm 1,64 | 0,53 |

Примітка: n – кількість очей; p – рівень значущості різниці; : «ВОТ – внутрішньо очний тиск; M – середній показник; SD – середнє квадратичне відхилення середнього показника

Таблиця 2. Зміни показників морфології сітківки та диска зорового нерва в пацієнтів із первинною відкритокутовою глаукомою та SD менше й більше ніж 3 мм рт. ст.

| Показник | I група (n=30) | II група (n=32) | p |
|--|----------------|-----------------|-------------|
| Зміна товщини ШНВ, мкм/рік (M±SD) | 3,20±3,86 | 8,11±9,1 | 0,03 |
| Зміна товщини ГК, мкм/рік (M±SD) | 3,47±12,04 | 5,85±9,26 | 0,36 |
| Глобальні втрати ГК, % (M±SD) | 0,87±3,98 | 5,24±8,05 | 0,04 |
| Фокальні втрати ГК, % (M±SD) | 0,55±2,11 | 0,90±1,80 | 0,54 |
| Зміна площі нейроретинального пояса (M±SD) | 0,04±0,08 | 0,10±0,20 | 0,49 |

Примітка: ШНВ – шар нервових волокон, ГК – гангліонарний комплекс, n – кількість очей; p – рівень значущості різниці; M – середній показник; SD – середнє квадратичне відхилення середнього показника

Таблиця 3. Взаємозв'язок між SD та змінами морфологічних показників сітківки й диска зорового нерва в пацієнтів із SD менше ніж 3 мм. рт. ст.

| Показник | r | p |
|---|--------|------|
| SD до зміни товщини ШНВ | 0,2308 | 0,53 |
| SD до зміни товщини ГК | 0,5853 | 0,17 |
| SD до глобальних утрат ГК | 0,1898 | 0,47 |
| SD до фокальних утрат ГК | 0,5311 | 0,20 |
| SD до зміни площі нейроретинального пояса | 0,4022 | 0,31 |

Примітка: ШНВ – шар нервових волокон, ГК – гангліонарний комплекс, r – коефіцієнт кореляції; p – рівень значущості різниці; SD – середнє квадратичне відхилення середнього показника

Також проведено кореляційний аналіз між величиною SD коливань тиску та зміною вибраних показників прогресування глаукоми в першій і другій групах окремо. Результати наведені в таблицях 3 і 4.

У досліджуваних із першої групи не виявлено достовірних кореляційних зв'язків у жодному з наведених параметрів.

У пацієнтів другої групи визначено позитивний кореляційний зв'язок між величиною SD BOT і показником зміни товщини ГК (p=0,02) і глобальних утрат ГК (p=0,03).

Обговорення

Першочергово варто зауважити, що прогресування глаукомної оптикопатії за морфологічними критеріями, наявне в обох досліджуваних групах. Незважаючи на нижчі показники BOT у I групі (середній BOT –16,61±3,97 мм рт. ст. та SD BOT –≤3 ммрт.ст.), утрата товщини ГК (3,47±12,04 мкм/рік) і перипапільярного ШНВ (3,20±3,86мкм/рік) значно перевищувала втрати, пов'язані зі старінням, які, згідно з літературними даними, становлять 0,26 мкм/рік для ГК та 0,14 мкм/рік для ШНВ [10]. У другій групі, що характеризується вищими показниками BOT (середній BOT 17,45±1,64мм рт. ст. та SD BOT >3 ммрт.ст.), окрім прогресування втрат усіх досліджуваних показників щодо норми,

Таблиця 4. Взаємозв'язок між SD та змінами морфологічних показників сітківки й диска зорового нерва в пацієнтів із SD більше ніж 3 мм. рт. ст.

| Показник | r | p |
|---|--------|------|
| SD до зміни товщини ШНВ | 0,3645 | 0,21 |
| SD до зміни товщини ГК | 0,5161 | 0,02 |
| SD до глобальних утрат ГК | 0,6258 | 0,03 |
| SD до фокальних утрат ГК | 0,3896 | 0,51 |
| SD до зміни площі нейроретинального пояса | 0,1375 | 0,44 |

Примітка: ШНВ – шар нервових волокон, ГК – гангліонарний комплекс, r – коефіцієнт кореляції; p – рівень значущості різниці; SD – середнє квадратичне відхилення середнього показника

вираховано достовірно більші величини глобальних утрат ГК (5,24±8,05%; p=0,04) і швидкість утрат ШНВ (8,11±9,1 мкм/рік; p=0,03) стосовно першої групи. Прогресування морфологічних змін ШНВ та ГК в обох групах може свідчити про те, що підвищення BOT хоч і залишається основним, проте не є єдиним фактором розвитку глаукомної оптикопатії. Та все ж звертає на себе увагу різниця в зазначених показниках між першою та другою групами. Достовірно більші втрати ШНВ у другій групі можуть бути пояснені тим, що підвищення як середнього BOT, так і величини його коливань посилює фізичний вплив на гратчасту пластинку та призводить до її ремодуляції з наступним одночасним порушенням антероградного й ретроградного аксоплазматичного транспортування аксонами гангліозних клітин із поступовою їх загибеллю [11]. У разі подібної травматизації аксонів гангліозних клітин цілком виправдано очікувати наявності змін і в параметрах ГК. Достовірної різниці у швидкості втрати товщини ГК між I та II групою не визначено (p=0,36). Проте достовірна різниця у величині глобальних утрат ГК має більшу інформаційну цінність. Глобальні й фокальні втрати ГК становлять статистичні величини, які розраховують програмним забезпеченням ОКТ. Обсяг фокальних утрат указує на середню кількість вогнищевих утрат ГК, а обсяг глобальних утрат становить суму

від'ємного часткового відхилення [12]. Ці статистично вираховані величини визнані більш інформативними, ніж показник середньої товщини ГК, так як вогнищеву втрату товщини ГК можна не помітити на очах із вихідною товщиною ГК, більшою за середню [13, 14].

Проведений нами аналіз виявив відсутність достовірного зв'язку між середнім значенням BOT і прогресією глаукоми. Беручи до уваги результати великих ретроспективних досліджень, таких як AGIS [15], які доводять зв'язок між підвищенням середнього BOT і прогресуванням глаукоми, що полягало в зростанні глибини дефекту поля зору, ми не намагатимемося заперечувати отримані авторами результати, а спробуємо доповнити загальну картину низкою спостережень, бо ми не перші, хто отримав подібні результати. Схожі спостереження засвідчили Matlach J., et al [16]. Упроваджені ними дослідження вони спостерігали достовірний зв'язок прогресування глаукоми не із середнім добовим тиском, а зі SD BOT і максимальним короткотривалим коливанням BOT. Прогресуванням глаукоми в цьому випадку вважали повторювані дефекти поля зору або витончення нейроретинального пояса (НП). Зміни поля зору, безумовно, залишаються критично важливим компонентом оцінювання перебігу глаукоми [17], проте, перш ніж автоматична комп'ютерна периметрія встановить початкові зміни, від 25% до 35% ГК вже може бути втрачено [18]. Крім того, помилки фіксації, хибно-позитивні та хибно-негативні відповіді можуть спотворити судження щодо результатів периметрії [19]. Оцінювання прогресії глаукоми за зміною площі НП також не є абсолютно правильним рішенням. Наявні дослідження демонструють значну перевагу вимірювання товщини ШНВ порівняно з оцінюванням площі НП [20]. Зокрема, у нашому досліді не визначено достовірної різниці в площі НП між першою та другою групами, також відсутній достовірний зв'язок між такими параметрами короткотривалих коливань, як середня величина BOT і SD BOT. Проведений кореляційний аналіз між SD BOT і показниками морфологічних змін ГК та ШНВ з кожною групою окремо продемонстрував наявність позитивного зв'язку в II групі між SD BOT і глобальними втратами ГК ($r=0,6258$; $p=0,03$) і зменшенням середньої товщини ГК ($r=0,5161$; $p=0,02$). З прогресуванням у першій групі достовірних зв'язків не встановлено. Це може вказувати на пришвидшення загибелі ГК та прогресії ПВКГ під впливом короткотривалих коливань із SD BOT, більшим за 3 мм рт.ст.

Таким чином, короткотривалі коливання BOT є фактором, що пришвидшує прогресування ПВКГ. Зокрема, коливання із SD BOT, більшим за 3 мм рт.ст., впливають на зростання втрат ГК сітківки. Прогресування глаукомної оптикопатії в обох досліджуваних групах указує на те, що підвищення BOT є хоч важливим, та не єдиним фактором прогресування глаукоми.

Література

1. **Quigley HA, Broman AT.** The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol.* 2006 Mar;90(3):262-7.
2. **Parihar JK.** Glaucoma: The 'Black hole' of irreversible blindness. *Med J Armed Forces India.* 2016 Jan;72(1):3-4.
3. **Saunders LJ, Medeiros FA, Weinreb RN, Zangwill LM.** What rates of glaucoma progression are clinically significant? *Expert Rev Ophthalmol.* 2016;11(3):227-234.
4. **Caprioli J, Coleman AL.** Intraocular pressure fluctuation a risk factor for visual field progression at low intraocular pressures in the advanced glaucoma intervention study. *Ophthalmology.* 2008 Jul;115(7):1123-1129.e3.
5. **Grippio TM, Liu JH, Zebardast N, Arnold TB, Moore GH, Weinreb RN.** Twenty-four-hour pattern of intraocular pressure in untreated patients with ocular hypertension. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013 Jan 17;54(1):512-7.
6. **De Moraes CG, Juthani VJ, Liebmann JM, Teng CC, Tello C, Susanna R Jr, Ritch R.** Risk factors for visual field progression in treated glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 2011 May;129(5):562-8.
7. **Bengtsson B, Leske MC, Hyman L, Heijl A;** Early Manifest Glaucoma Trial Group. Fluctuation of intraocular pressure and glaucoma progression in the early manifest glaucoma trial. *Ophthalmology.* 2007 Feb;114(2):205-9.
8. **Wang NL, Friedman DS, Zhou Q, Guo L, Zhu D, Peng Y, et al.** A population-based assessment of 24-hour intraocular pressure among subjects with primary open-angle glaucoma: the handan eye study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011 Oct 3;52(11):7817-21.
9. **Zhang X, Francis BA, Dastiridou A, Chopra V, Tan O, Varma R, et al.** Advanced Imaging for Glaucoma Study Group. Longitudinal and Cross-Sectional Analyses of Age Effects on Retinal Nerve Fiber Layer and Ganglion Cell Complex Thickness by Fourier-Domain OCT. *Transl Vis Sci Technol.* 2016 Mar 4;5(2):1.
10. **Davis BM, Crawley L, Pahlitzsch M, Javaid F, Cordeiro MF.** Glaucoma: the retina and beyond. *Acta Neuropathol.* 2016 Dec;132(6):807-826.
11. **Scuderi G, Fragiotta S, Scuderi L, Iodice CM, Perdicchi A.** Ganglion Cell Complex Analysis in Glaucoma Patients: What Can It Tell Us? *Eye Brain.* 2020 Jan 31;12:33-44.
12. **Tan O, Chopra V, Lu AT, Schuman JS, Ishikawa H, Wollstein G, et al.** Detection of macular ganglion cell loss in glaucoma by Fourier-domain optical coherence tomography. *Ophthalmology.* 2009 Dec;116(12):2305-14.e1-2.
13. **Kim NR, Lee ES, Seong GJ, Kim JH, An HG, Kim CY.** Structure-function relationship and diagnostic value of macular ganglion cell complex measurement using Fourier-domain OCT in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010 Sep;51(9):4646-51.
14. **The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 7. The relationship between control of intraocular pressure and visual field deterioration. The AGIS Investigators.** *Am J Ophthalmol.* 2000 Oct;130(4):429-40. doi.org/10.1016/S0002-9394(00)00538-9
15. **Matlach J, Bender S, König J, Binder H, Pfeiffer N, Hoffmann EM.** Investigation of intraocular pressure fluctuation as a risk factor of glaucoma progression. *Clin Ophthalmol.* 2018 Dec 18;13:9-16.

16. **Tanna, A.P., Desai, R.U.** Evaluation of Visual Field Progression in Glaucoma. *Curr Ophthalmol Rep.* 2014 May 07;2:75–79. Scuderi G, Fragiotta S, Scuderi L, Iodice CM, Perdicchi A. Ganglion Cell Complex Analysis in Glaucoma Patients: What Can It Tell Us? *Eye Brain.* 2020 Jan 31;12:33-44.
17. **Keltner JL, Johnson CA, Cello KE, Bandermann SE, Fan J, Levine RA, et al.** Ocular Hypertension Treatment Study Group. Visual field quality control in the Ocular Hypertension Treatment Study (OHTS). *J Glaucoma.* 2007 Dec;16(8):665-9.
18. **Alencar LM, Zangwill LM, Weinreb RN, Bowd C, Sample PA, Girkin CA, et al.** A comparison of rates of change in neuroretinal rim area and retinal nerve fiber layer thickness in progressive glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010 Jul;51(7):3531-9.

Відомості про авторів та розкриття інформації

Автор листування: Неділька Тарас Володимирович – nedelkatv@ukr.net

Внесок кожного автора в роботу: Луценко Н. С. – концептуалізація; нагляд; проведення досліджень; аналіз та інтерпретація даних; написання – початковий проект; рецензування й редагування; Неділька Т. В. – концептуалізація; методологія; проведення досліджень; аналіз та інтерпретація даних; формальний аналіз; написання – проектування; рецензування й

редагування. Усі автори проаналізували результати й погодили кінцевий варіант рукопису.

Відмови від відповідальності: висловлені у поданій статті думки є власними думками авторів, а не офіційними позиціями установи.

Дослідження проводили з участю людей. Дослідження схвалено місцевим комітетом з біоетики. Усі пацієнти дали інформативну згоду на участь у дослідженні. Дослідження проведено згідно з Гельсінською декларацією. Дослідження не включало експерименти на тваринах.

Джерела підтримки: відсутні.

Конфлікт інтересів: Автори засвідчують про відсутність конфліктів інтересів, які б могли вплинути на їх думку стосовно предмету чи матеріалів, описаних та обговорених в даному рукопису.

Абревіатури. SD – standart deviation, стандартне відхилення; VOT – внутрішньоочний тиск; ГК – гангліонарний комплекс; НП – нейроретинальний поясок; ОКТ – оптична когерентна томографія; ПВКГ – первинна відкритокутова глаукома; ПЗ – поле зору; ШНВ – шар нервових волокон.

Надійшла 02.10.2023