https://doi.org/10.21516/2072-0076-2019-12-2-74-82

Возможности диагностики и мониторинга оптической нейропатии при первичной открытоугольной глаукоме. Сообщение 1

О.А. Киселева — д-р мед. наук, начальник отдела глаукомы
Н.В. Балацкая — канд. биол. наук, начальник отдела иммунологии и вирусологии
А.М. Бессмертный — д-р мед. наук, старший научный сотрудник отдела глаукомы
В.И. Котелин — аспирант отдела глаукомы

ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, 105062, Москва, ул. Садовая-Черногрязская, д. 14/19

Обзор посвящен анализу современных методов инструментальной диагностики первичной открытоугольной глаукомы. Рассматриваются диагностические возможности и информативность объективных измеряемых параметров с точки зрения специальных критериев, называемых точками клинической эффективности.

Ключевые слова: первичная открытоугольная глаукома, глаукоматозная оптическая нейропатия, диагностика, инструментальные методы, чувствительность, специфичность, биомаркеры, клинические конечные точки, суррогатные конечные точки

Для цитирования: Киселева О.А., Балацкая Н.В., Бессмертный А.М., Котелин В.И. Возможности диагностики и мониторинга оптической нейропатии при первичной открытоугольной глаукоме. Сообщение 1. Российский офтальмологический журнал. 2019; 12 (2): 74-82. doi: 10.21516/2072-0076-2019-12-2-74-82

Конфликт интересов: отсутствует.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Facilities of diagnosis and monitoring of optic neuropathy in primary open-angle glaucoma. Part 1

O.A. Kiseleva — Dr. Med. Sci., head, glaucoma department
N.V. Balatskaya — Cand. Med. Sci., head, department of immunology and virology
A.M. Bessmertny — Dr. Med. Sci., senior researcher, glaucoma department
V.I. Kotelin — Ph.D. student, glaucoma department

Moscow Helmholtz Research Institute of Eye Diseases, 14/19, Sadovaya-Chernogryazskaya St., Moscow, 105062, Russia
bessmeram@gmail.com

The review is focused on modern methods of instrumental diagnostics of primary open-angle glaucoma. Diagnostic possibilities and informativeness of objective measurable parameters are discussed with regard to special criteria, called clinical endpoints.

© О.А. Киселева, Н.В. Балацкая, А.М. Бессмертный, В.И. Котелин
ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России

Keywords: primary open-angle glaucoma, glaucomatous optic neuropathy, diagnostics, instrumental diagnostic methods, sensitivity, specificity, biomarkers, clinical endpoints, surrogate endpoints

For citation: Kiseleva O.A., Balatskaya N.V., Bessmertny A.M., Kotelin V.I. Facilities of diagnosis and monitoring of optic neuropathy in primary open-angle glaucoma. Part 1. Russian ophthalmological journal. 2019; 12 (2): 74-82 (In Russian). doi: 10.21516/2072-0076-2019-12-2-74-82

Conflict of interests: there is no conflict of interests.

Financial disclosure: No author has a financial or property interest in any material or method mentioned.

Первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ) — хроническое многофакторное нейродегенеративное заболевание зрительного нерва (ЗН), при котором апоптоз ганглиозных клеток сетчатки (ГКС) и прогрессирующая потеря аксонов зрительного пути приводят к необратимой потере зрительных функций. ПОУГ является одной из ведущих причин слепоты в мире, социальная значимость заболевания определяется высокой распространенностью и тенденцией к неуклонному росту во всех странах [1]. В связи с вышесказанным большое значение приобретают своевременная диагностика, прогноз и оценка эффективности лечения ПОУГ с определением информативных параметров — биологических маркеров и стандартизированных методов их анализа.

В 2001 г. рабочей группой Biomarkers Definitions Working Group, организованной Национальным институтом здоровья США, было введено и определено понятие биомаркеров как индикаторов (объективных характеристик) физиологических и патологических процессов в организме или фармакологических ответов на терапевтическое вмешательство, которые могут быть подвергнуты объективной оценке или измерению [2].

К общим свойствам биомаркеров относится их специфическая связь с патологией, чувствительность, доступность применения для лиц разного пола и возраста, однозначность идентификации, высокая разрешающая способность метода определения, совместимость с имеющимся оборудованием.

Важнейшей характеристикой биомаркера является его способность оценить возможный исход заболевания, так называемые клинические конечные точки — clinical endpoints (CE) [3].

В случае глаукомы истинная конечная точка — значительная потеря зрения со снижением качества жизни. Поскольку глаукома, как правило, является медленно прогрессирующим заболеванием, клинические испытания, проводимые для непосредственного наблюдения за CE, должны быть длительными.

В связи со сложностью изучения патогенетических механизмов глаукомного процесса и поиска диагностических критериев заболевания важным является вопрос определения значимых биомаркеров, которые можно рассматривать в качестве CE в научных исследованиях (например, оценивающих новые методы лечения глаукомы), а также возможной замены CE биомаркерами, доступными определению в ранние сроки заболевания [4]. Такими биомаркерами, по мнению ряда исследователей, могут являться суррогатные (заместительные) конечные точки, или surrogate endpoints (SE) — предикторы клинического исхода.

Использование в научных исследованиях (например, в разработке нового антиглаукоматозного лекарственного препарата) SE-биомаркера оптимизирует процесс, сокращая время научной разработки. Идеальным SE-биомаркером следовало бы считать измеряемую величину, имеющую прогностическое значение, демонстрирующую ответ на терапевтическое вмешательство и взаимосвязанную с хорошо изученным патогенетическим механизмом заболевания.

Биомаркеры могут использоваться для нескольких различных целей, таких как стратификация риска заболеваний, профилактика, скрининг, диагностика, классификация и прогноз. Однако, хотя многие измеряемые характеристики связаны с патологическим процессом и имеют широкий спектр применения, лишь единичные из них могут быть рассмотрены в качестве объективных параметров диагностики и особенно как SE-биомаркеры для прогноза и оценки эффективности лечения заболевания.

Основными критериями SE-биомаркеров, по мнению ряда авторов, являются: простота выявления; доказанная эпидемиологическая связь с патогенезом, реальными конечными клиническими точками и ответ на терапевтическое вмешательство [5].

Выделяют критерии подтверждения SE-биомаркера: суррогатная конечная точка должна статистически коррелировать с клинической конечной точкой, эффект от терапевтического вмешательства на клиническую конечную точку должен полностью соответствовать эффекту вмешательства на SE [3]. Для валидации данных параметров существует специализированный операционный ROC-анализ (receiver operating characteristic) с построением операционной ROC-кривой и вычислением площади под ней — AUC (area under ROC curve).

Для диагностики и мониторинга ПОУГ в настоящее время появилось достаточно большое количество высокотехнологичных методов, с

использованием которых измеряемые параметры можно рассматривать как потенциальные SE-биомаркеры [5].

Известно, что пусковым фактором развития оптической нейропатии при глаукоме, вызывающим структурные и функциональные изменения зрительного анализатора, является высокий уровень внутриглазного давления (ВГД) или снижение ликворного давления в ретробульбарном отделе ЗН [6].

На сегодняшний день сложилось единое мнение, что уровень ВГД — основной измеряемый параметр оценки риска заболевания. Однако уровень ВГД может варьировать и не всегда свидетельствует о прогрессировании болезни [7].

Измерение ВГД, наиболее широко известного биомаркера глаукоматозного процесса, самая часто повторяемая процедура при обследовании пациентов с подозрением на глаукому и мониторинге лиц с установленным диагнозом [8].

В клинической практике для оценки ВГД используют показатели тонометрии, которые тесно связаны с офтальмотонусом, но могут существенно отличаться по абсолютной величине. На сегодняшний день широко применяются тонометры Маклакова, Гольдмана, бесконтактные пневмотонометры. Каждый прибор имеет свои особенности калибровки и модель измерения, поэтому нет единой стандартизированной схемы измерения ВГД.

Точное значение истинного ВГД может быть измерено только при инвазивном манометрическом исследовании в условиях операционной [9]. Этот способ в клинической практике неприменим.

В настоящее время не существует понятия нормы ВГД. Для конкретного пациента ВГД может считаться повышенным при значении, превышающем 21 мм рт. ст., но этот уровень офтальмотонуса не всегда коррелирует с тяжестью заболевания [10]. Уровень ВГД, выходящий за рамки среднестатистических значений, является фактором риска развития глаукомы, но не показателем, подтверждающим наличие заболевания, поскольку пациенты с глаукомой нормального давления не имеют признаков его повышения [11].

Центральная толщина роговицы (ЦТР) в последние годы привлекла внимание офтальмологов как источник погрешностей при измерении уровня ВГД. В связи с наличием у каждого пациента индивидуальных особенностей ЦТР, мнение многих исследователей сегодня сводится к тому, что все существующие на данный момент методы измерения ВГД имеют значительные погрешности. Характерна гипердиагностика уровня ВГД у пациентов с большей и гиподиагностика с меньшей ЦТР [12].

На результаты исследований существенно влияют биомеханические параметры роговицы и склеры, связанные с их биометрическими и структурными характеристиками. Разнообразие параметров фиброзной оболочки глаза в популяции столь велико, что ими нельзя пренебречь при проведении тонометрии [13]. Таким образом, исследование ВГД в условиях популяционного разнообразия должно иметь персонифицированный подход и проводиться с помощью методов, учитывающих индивидуальные свойства фиброзной оболочки глаза.

Комплексный анализ причин погрешностей в определении ВГД с помощью тонометрических методик должен учитывать целый ряд биометрических (ЦТР, кривизна и диаметр роговицы, толщина склеры, глубина передней камеры и т. п.) и биомеханических (вязкость, упругость роговицы и склеры) параметров глаза, обусловленных структурными особенностями коллагена, биохимическими факторами и т. д. [14].

На сегодняшний день можно выделить методы двунаправленной пневмоаппланации роговицы (прибор Ocular Response Analyzer — ORA, Reicher, США) с определением так называемого роговично-компенсированного ВГД (IOPcc) и динамическую контурную тонометрию (прибор PASCAL, Pascal Dynamic Contour Tonometer, SMT Swiss Microtechnology AG, Швеция). Алгоритм расчета IOPcc подразумевает минимизацию влияния индивидуальных свойств роговицы и склеры на результат измерения. Такой показатель тонометрии нивелирует влияние современных кераторефракционных операций, а также популяционного разнообразия в параметрах фиброзной оболочки глаза [15]. Но четких критериев оценки ригидности наружной капсулы для коррекции значения офтальмотонуса в современной практике не существует.

Хотя ВГД является наиболее важным и известным фактором риска развития глаукомы, но его значение не всегда коррелирует с исходами заболевания. Известно, что у многих пациентов может развиться глаукома, несмотря на относительно низкое давление [16]. У некоторых пациентов с высоким уровнем офтальмотонуса могут отсутствовать функциональные признаки глаукомы в течение многих лет [17].

Параметр ВГД как потенциальный SE-биомаркер не изучен при проведении клинических исследований применения гипотензивных препаратов. Высокое ВГД является прогностическим фактором изменения поля зрения, однако снижение ВГД при местной гипотензивной терапии каким-либо препаратом не гарантирует сохранение поля зрения при глаукоме. Препарат может успешно снижать ВГД, но в то же время оказывать недостаточное воздействие на клинически значимый результат из-за побочных эффектов. И наоборот, лекарство, обладающее меньшим гипотензивным эффектом, может предотвратить потерю поля зрения, действуя через дополнительные механизмы [18].

Доказано, что чувствительность тонометрии в ранней диагностике ПОУГ с позиции верхней границы среднестатистической нормы у больных с на-

чальной стадией заболевания оказалась низкой (55 %; 753 глаза). У 45 % пациентов (616 глаз) офтальмотонус находился в пределах нормальных значений [19].

Несмотря на широкое использование методов тонометрии в клинических испытаниях, в литературе нет данных о проведении валидации ВГД как SE для какого-либо класса препаратов, снижающих ВГД.

Повреждения при глаукоме могут быть разделены на две группы: структурные и функциональные (исследуемые с помощью психофизических методов, из которых наиболее часто применяемым является периметрия).

Компьютерная периметрия (КП) — стандартный метод исследования, используемый для оценки зрительных функций пациента. Золотым стандартом компьютерной автоматизированной периметрии являются исследования на анализаторе поля зрения Humphrey Field Analyzer — HFA (Carl Zeiss Meditec Inc., Германия — США) [20], при этом наиболее популярным сегодня является метод автоматизированной статической периметрии (SAP).

Из-за присущей методу субъективности, эффекта обучения и возможного утомления пациента интерпретируемые результаты могут быть искажены. Часто требуется длительный период времени, чтобы достоверно идентифицировать прогрессирование заболевания. За этот период может произойти гибель большого количества ГКС [21].

При анализе результатов SAP выделяют стандартизированные индексы (название и показатели которых могут варьировать в зависимости от конкретного прибора). Принято выделять глобальные (общие) индексы и индексы надежности. К первым относятся: Visual Field Index — VFI, Mean Deviation — MD, Pattern Standard Deviation — PSD. VFI/MD характеризуют суммарную потерю светочувствительности, VFI минимально подвержен влиянию катаракты и показывает более точную картину потери ГКС. PSD (sLV — square root of loss variance, аналогичный индекс, рассчитываемый по другому алгоритму и используемый в приборах фирмы Octopus) характеризует нарушения поля зрения, вызванные локализованными дефектами.

Индексы надежности теста оценивают величину ошибок ложноположительного (false positive — FP), ложноотрицательного ответов (false negative — FN), а также ошибку потери фиксации взора (fixation losses — FL) [22]. Эти параметры объективизируют методику SAP.

Показано, что КП, проведенная на HFA, хоть и демонстрирует низкую чувствительность — всего 47,8 % для MD и 63,7 % для PSD, ее специфичность значительно выше — 84,8 и 73,4 %. Тем не менее вероятность пропуска начальной стадии глаукомы при этом виде обследования относительно высока [23].

Выяснилось, что другая методика — HEP (Heidelberg Edge Perimeter, Heidelberg Engineering GmbH, Германия) по программе Frequency Doubling Technology Perimetry (FDF) показала максимальные значения чувствительности, диагностической точности и прогностической ценности отрицательного результата. Это означает, что данный метод обладает наиболее высокой способностью диагностировать заболевание, идеально подходит для диагностики глаукомы, хотя не обладает высокой специфичностью — 55,7 и 59,5 % для MD и PSD соответственно, т. е. метод HEP дает много ложноположительных результатов, поэтому возможна гипердиагностика глаукомы [23].

К недостаткам методов SAP относится отсутствие селективности, поскольку вспыхивающий на затемненном фоне белый объект одномоментно возбуждает все основные типы ГКС. Вследствие врожденной избыточности зрительной системы КП не является чувствительной к ранним глаукомным изменениям [24]. Кроме того, результаты КП и других функциональных тестов сильно варьируют при повторном исследовании [25].

Коротковолновая автоматическая периметрия (Short Wavelength Automated Perimetry — SWAP) в одном из исследований показала недостаточную информативность в ранней диагностике глаукомы [26]. Но SWAP более чувствительна, чем SAP, к раннему выявлению патологических изменений в центральном поле зрения при дифференциальной диагностике между офтальмогипертензией и начальной глаукомой [27]. С другой стороны, SWAP оказалась более чувствительной к нарушениям прозрачности хрусталика, что в значительной степени снижает достоверность ее результатов у пациентов с сочетанием глаукомы и катаракты. Кроме того, достоверность результатов SWAP снижается вследствие их выраженной вариабельности при повторных исследованиях из-за длительности тестирования.

Создание укороченного алгоритма SITA для SWAP позволило сократить время исследования примерно на 70 % (с 15–20 до 4 мин) без значимой потери чувствительности результатов теста и увеличения вариабельности показателей, что позволяет расширить возможности использования SWAP для ранней диагностики глаукомы [28].

В вопросе ранней диагностики глаукомы все больше внимания уделяется методам, исследующим нарушения пространственной контрастной чувствительности сетчатки. Одним из таких методов является периметрия с удвоенной пространственной частотой (Frequency Doubling Technology Perimetry, или FDT-периметрия). Результаты FDT-периметрии, по данным зарубежной литературы, по уровню чувствительности не уступают, а по уровню специфичности и вариабельности повторных исследований (test-retest) превосходят результаты периметрии по Humphrey [29, 30].

К периметрам экспертного класса относят анализатор поля зрения HFA II (Германия — США) и периметр Octopus (Швейцария) [31]. В настоящее

время при подозрении на глаукому наиболее распространенными являются периметрические пороговые тесты, выполненные с помощью периметров HFA II (программа «24-2» в 54 точках) или Octopus (программа G-1 в 59 точках) [32]. Такая приверженность офтальмологов всего мира к этим периметрам объясняется их высокой стандартизацией и надежной базой данных средней нормы, которая позволяет контролировать результаты тестирования с учетом возраста и состояния оптических сред глаза испытуемого.

Многими исследованиями подтверждена высокая корреляция результатов, полученных при обследовании больных глаукомой методом оптической когерентной томографии (ОКТ), с данными КП и конфокальной офтальмоскопии [33, 34].

Однако КП без дополнительных методов обследования не считается надежным исследованием для мониторинга глаукомы, а измеряемые показатели (такие как MD, PSD) на сегодняшний день не подходят на роль SE и биомаркеров диагностики глаукоматозной нейродегенерации.

К функциональным методам диагностики глаукомы относятся электрофизиологические исследования (ЭФИ). С их помощью возможно регистрировать биоэлектрические потенциалы, возникающие в нейронах зрительной системы в ответ на вспышку или паттерн-стимул. ЭФИ позволяют объективно оценить функциональные нарушения определенной локализации (фоторецепторов, биполярных клеток, ганглиозных клеток или зрительного нерва) [35].

В настоящее время в диагностике глаукомы наиболее чувствительными и специфичными методами являются: паттерн-электроретинография (ПЭРГ), мультифокальная электроретинография (МЭРГ) и мультифокальные зрительные вызванные потенциалы (МЗВП) [36, 37].

ПЭРГ по стандарту International Society for Clinical Electrophysiology of Vision (ISCEV) рекомендована для оценки функции внутренней сетчатки [38]. Эта методика отражает активность самих ГКС при глаукоме. ГКС наиболее чувствительны к эксайтотоксичности и ишемии [39], они в большей степени поражаются при глаукоме среди всех нейронов сетчатки. Поэтому ПЭРГ, как и фотопический негативный ответ (ФНО), обладает наибольшей специфичностью и чувствительностью при глаукоме. Доказано, что метод в большей степени подходит для выявления ранних диффузных повреждений ГКС, чем их локальных изменений [40].

С помощью МЭРГ осуществляется топографический анализ электрической активности сетчатки (регистрация локальных ответов колбочковой системы при световой адаптации во множестве точек) [41].Получаемые параметры рано изменяются при глаукоме, при этом МЭРГ не относится к методам ранней диагностики, но может служить для мониторинга эффективности проводимой терапии [42].

МЗВП основывается на электроэнцефалографии. Суть метода заключается в регистрации слабых электрических сигналов от зрительной коры с помощью специальных кожных электродов [43]. Метод позволяет определять поражение различных структур зрительного пути от сетчатки до зрительной коры [44]. Исследования показали, что МЗВП могут быть использованы как для пациентов с глаукомой, так и с подозрением на данное заболевание [45]. В одном из исследований установлено, что метод обладает высокой чувствительностью (75 %) и специфичностью (90 %) [46]. В другом исследовании чувствительность была представлена на уровне 30–45 %, а специфичность — 85 %, выше относительно КП [47]. В других публикациях сообщается, что чувствительность МЗВП при глаукоме соответствовала 97,5 %, а при ранней глаукоме — до 95 % [48].

Таким образом, применение электрофизиологических методов перспективно, однако необходимо учитывать широкий разброс выявляемых параметров. На сегодняшний день чувствительность и специфичность методик не достигают надлежащего уровня, чтобы считать показатели ЭФИ SE-биомаркерами. Методики являются дополнительными и требуют комплексного подхода при применении для диагностики глаукомы.

Конфокальная сканирующая лазерная офтальмоскопия — технология получения трехмерного изображения ДЗН и заднего сегмента глаза с возможностью определения их количественных параметров. На рынке эта технология представлена в серийно выпускаемом приборе Heidelberg Retina Tomograph (HRT, Heidelberg Engineering, Германия). Данный вид исследования позволяет рассчитать основные параметры ДЗН и перипапиллярной зоны: диаметр диска, глубину экскавации, площадь и объем нейроретинального пояска (НРП), толщину слоя нервных волокон сетчатки (СНВС).

По оценкам разных авторов, чувствительность и специфичность метода HRT по отношению к здоровым людям и пациентам с выявленными глаукоматозными изменениями полей зрения составляет, соответственно, 51–97 и 75–95 % [49–53].

Информативность метода недостоверна в связи с необходимостью ручного выделения границ ДЗН и использованием базисной плоскости при расчете стереометрических параметров [54].

Известно, что площадь ДЗН индивидуальна у каждого человека и имеет большую вариабельность. Были выпущены такие аппараты, как HRT 1, HRT 2, HRT 3, HRT3 + HEP, HRT 3 + OCT. Однако анализ параметров в приборах HRT по сей день производится на основании разделения на 3 группы в зависимости от площади ДЗН [55] (1,63–2,43 мм², менее 1,63 мм² и более 2,43 мм²), несмотря на то, что глаукоматологи выделяют микродиски с площадью менее 1,14 мм² и макродиски с площадью более 2,71 мм² [56]. В связи с этим параметры диска, не

входящие в установленные нормативы базы данных прибора, могут влиять на оцениваемые размеры экскавации. Широкий разброс в оценке данных здоровых людей и лиц с выявленными изменениями полей зрения (чувствительность и специфичность метода) не позволяет рекомендовать данное исследование для определения SE.

ОКТ — усовершенствованный метод низкокогерентной интерферометрии, используется для неинвазивной визуализации строения ткани сетчатки как в поперечном, так и в продольном сечениях, т. е. производит ее так называемую оптическую биопсию. Методика предоставляет качественные и количественные данные, обладает высоким разрешением, предназначается для оценки толщины СНВС и анализа ДЗН.

Сегодня на рынке представлен ряд приборов ОКТ с различным программным обеспечением и протоколами сканирования. Однако существуют общепринятые количественные параметры, изучаемые при диагностике глаукомы, такие как профиль толщины СНВС у ДЗН, площадь диска и экскавации, соотношение экскавации и диска, карта комплекса ганглиозных клеток сетчатки (КГК). Как было показано в ходе сравнительных исследований диагностических возможностей трех различных аппаратов спектральной ОКТ при диагностике глаукомы (Spectralis, Heidelberg Engineering, Германия; Cirrus, Carl Zeiss Meditec, Германия — США; Optovue RTVue Inc., США), нет существенных различий между аппаратами ОКТ по выявлению изменений СНВС [57].

К ограничениям метода относятся: необходимость расширения зрачка у некоторых пациентов, недостаточный объем этнически специфичной нормативной базы данных, а также низкое качество снимков при помутнении оптических сред глаза.

Измерения могут быть неинформативными у пациентов с высокой миопией [58], так как программный пакет в приборах ОКТ не содержит выборки пациентов с данной патологией.

Кроме того, важно отметить, что изменение толщины СНВС, измеренное с помощью ОКТ и HRT, не может использоваться в мониторинге заболевания, поскольку характеризует не только потерю аксонов ГКС, но и связанное с возрастом увеличение объема глиальной ткани [59].

В настоящее время возможности методов HRT и ОКТ в оценке прогрессирования ПОУГ остаются недостаточно изученными, особенно при начальной стадии глаукомы, а для HRT не обозначены конкретные критерии прогрессирования болезни [60]. Тем не менее разнообразие методов диагностики HRT, ОКТ, включая ангиоОКТ, вариант с «перестраиваемой» частотой (SWEPT-SOURS) и адаптивной оптикой, а также отдельные комбинации методик позволили повысить процент обнаружения заболевания на начальной стадии [61, 62].

Для доказательства и валидации диагностических параметров методов визуализации как потенциальных SE-биомаркеров важно точно проанализировать их диагностические критерии. Такая оценка должна проводиться с точки зрения биологической достоверности, прогностической ценности и соответствия ответа на терапевтическое вмешательство клинически значимым результатам.

В исследовании ответа на терапевтическое вмешательство при офтальмогипертензии с использованием HRT измерение площади НРП с помощью регрессионного анализа Moorfields показало отношение рисков (hazard ratio) — 3,9 (95 % CI: 2,09–7,28) в многопараметрической модели прогнозирования развития глаукомы [63]. Однако аномальный результат по этому параметру был связан с положительным прогностическим значением только в 24 %. Таким образом, только 24 % из тех, у кого отмечался аномальный результат, могли перейти в число больных глаукомой во время медианного наблюдения за промежуток времени более 10 лет.

В недавнем отчете исследовательской Advanced Imaging for Glaucoma Group изучена прогностическая ценность исследования значений СНВС на ОКТ для определения прогрессирования изменений поля зрения. Несмотря на то, что большинство параметров имели статистически значимые отношения рисков (hazard ratios), количественная оценка прогностической значимости площади под ROC-кривой при проведении операционного анализа показала значения ниже 0,65 для всех параметров [64].

В одном из исследований было показано, что корреляционные взаимосвязи между структурными повреждениями ЗН и изменениями поля зрения при глаукоме сильнее, чем корреляция с уровнем ВГД [65].

По данным некоторых исследователей, методику ОКТ нельзя считать надежной для оценки ранних структурных изменений при отсутствии изменений в полях зрения. Высокая специфичность для КГК и СНВС делают ОКТ методом выбора для скрининга глаукомы. Однако низкая специфичность не позволяет считать его достаточным для диагностики препериметрической глаукомы [66].

Показано, что возможности диагностики при использовании протоколов ДЗН, СНВС и КГК (значение AUC для них составляет 0,76; 0,76 и 0,75 соответственно) недостаточны, чтобы дифференцировать препериметрические изменения с нормой при больших размерах физиологических экскаваций [67].

Учитывая ограничения метода ОКТ и многообразие данных различных исследований, свидетельствующих о разной диагностической значимости параметров ОКТ, на сегодняшний день невозможно считать их потенциальными SE-биомаркерами.

Чтобы доказать, что структурные изменения можно использовать в качестве надежных SE-биомаркеров, необходимо продемонстрировать влияние лечения на структурные изменения, что

может являться предиктором функциональных изменений.

Таким образом, на сегодняшний день возможности инструментальных методов диагностики при глаукоме остаются недостаточно изученными, измеряемые с их помощью параметры как потенциальные диагностические характеристики и особенно как SE-биомаркеры прогнозирования и клинической эффективности лечения не исследованы.

Повышение информативности диагностических методик позволит выявить такие объективные характеристики, которые смогли бы претендовать на роль SE-биомаркера.

В представленном обзоре проведен анализ диагностических инструментальных методик, применяемых при глаукоме. В следующем сообщении будет представлен аналитический обзор существующих лабораторных методов ранней диагностики заболевания.

Литература/References

1. *Wostyn P., De Groot V., Van Dam D., et al.* The glymphatic hypothesis of glaucoma: a unifying concept incorporating vascular, biomechanical, and biochemical aspects of the disease. Biomed Res. Int. 2017; 29; 2017: 5123148. https://doi.org/10.1155/2017/5123148
2. *Downing G.* Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and Surrogate Endpoints. Commentary. Clinical Pharmacology & Therapeutics. 2001; 69 (3): 89. https://ascpt.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1067/mcp.2001.113989
3. *Atkinson Jr A.J., Colburn W.A., DeGruttola V.G., et al.* Biomarkers Definitions Working Group et al. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. Clin. Pharmacol. Ther. 2001; 69 (3): 89–95. https://doi.org/10.1067/mcp.2001.113989
4. *Lesko L.J., Atkinson Jr A.J.* Use of biomarkers and surrogate endpoints in drug development and regulatory decision making: criteria, validation, strategies. Annual review of pharmacology and toxicology. 2001; 41 (1): 347–66.
5. *Лазебник Л.Б., Гусейн-заде М.Г., Ефремов Л.И.* Выбор «суррогатных» и «конечных точек» в оценке эффективности медицинских вмешательств. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2011; 8: 73–9. Доступно на: https://cyberleninka.ru/article/n/vybor-surrogatnyh-i-konechnyh-tochek-v-otsenke-effektivnosti-meditsinskih-vmeshatelstv
   Lazebnik L.B., Gusein-zade M.G., Efremov L.I. The use of Surrogate and Clinical Endpoints in evaluating the effectiveness of medical interventions. Eksperimental'naja i klinicheskaja gastrojenterologija. 2011; 8: 73–9 (in Russian). Available at: https://cyberleninka.ru/article/n/vybor-surrogatnyh-i-konechnyh-tochek-v-otsenke-effektivnosti-meditsinskih-vmeshatelstv
6. *Нестеров А.П.* Глаукомная оптическая нейропатия. Вестник офтальмологии. 1999; 115 (4): 3–6.
   Nesterov A.P. Glaucoma optic neuropathy. Vestnik oftal'mologii. 1999; 115 (4): 3–6 (in Russian).
7. *Hindle A.G., Thoonen R., Jasien J.V., et al.* Identification of Candidate miRNA Biomarkers for Glaucoma. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2019; 60 (1): 134–46. doi: 10.1167/iovs.18-24878
8. *Hollo G., Hommer A.* The status of glaucoma diagnostics and care in Europe in 2015: a European survey. Eur. J. Ophthalmol. 2016; 26 (3): 216–20. doi: 10.5301/ejo.5000699
9. *Smith P.* The Blood-Pressure in the eye and its relation to the chamber pressure. Brit. J. Ophthalmol. 1923; 7 (10): 449–51.
10. *Davanger M., Ringvold A., Blika S., Elsas T.* Frequency distribution of IOP: Analysis of a material using the gamma distribution. Acta Ophthalmol. 1991; 69 (5): 561–4.
11. *Shields M.B.* Normal-tension glaucoma: is it different from primary open-angle glaucoma? Current opinion in ophthalmology. 2008; 19 (2): 85–8. doi: 10.1097/ICU.0b013e3282f3919b
12. *Егоров Е.А., Васина М.В.* Влияние толщины роговицы на уровень внутриглазного давления среди различных групп пациентов. Клиническая офтальмология. 2006; 7 (1): 16–9.
    Egorov E.A., Vasina M.V. The effect of corneal thickness on the level of intraocular pressure among different groups of patients. Klinicheskaya oftal'mologiya. 2006; 7 (1): 16–9 (in Russian).
13. *Аветисов С.Э., Бубнова И.А., Антонов А.А.* К вопросу о нормальных значениях биомеханических параметров фиброзной оболочки глаза. Национальный журнал глаукома. 2012; 3: 5–11.
    Avetisov S.E., Bubnova I.A., Antonov A.A. Talking about the normal values of the biomechanical parameters of the fibrous membrane of the eye. Natsional'nyy zhurnal glaukoma. 2012; 3: 5–11 (in Russian).
14. *Иомдина Е.Н., Бауэр С.М., Котляр К.Е.* Биомеханика глаза: теоретические аспекты и клинические приложения. Москва: Реал Тайм; 2015.
    Iomdina E.N., Bauer S.M., Kotlyar K.E. Eye biomechanics: theoretical aspects and clinical applications. Moscow: Real Time; 2015 (in Russian).
15. *Oncel B., Dinc U.A., Gorgun E., Ilgaz Yalvac B.* Diurnal variation of corneal biomechanics and intraocular pressure in normal subjects. Eur. J. Ophthalmol. 2009; 19 (5): 798–803.
16. *Werner E.B., Ritch R., Shields M.B., Krupin T.* The Glaucomas. 2nd ed. St. Louis: Mosby-Year Book; Normal-tension glaucoma. 1996.
17. *Kass M.A., Heuer D.K., Higginbotham E.J., et al.* The Ocular Hypertension Treatment Study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. Arch. Ophthalmol. 2002; 120: 701–13; discussion 829–830.
18. *Krupin T., Liebmann J.M., Greenfield D.S., et al.* A randomized trial of brimonidine versus timolol in preserving visual function: results from the Low-Pressure Glaucoma Treatment Study. Am. J. Ophthalmol. 2011; 151: 671–81. doi: 10.1016/j.ajo.2010.09.026
19. *Балалин С.В., Фокин В.П.* Анализ эффективности современных методов диагностики начальной стадии первичной глаукомы. Практическая медицина. 2012; 1 (4): 59–62.
    Balalin S.V., Fokin V.P. Analysis of the effectiveness of modern diagnostic methods for the initial stage of primary glaucoma. Prakticheskaya meditsina. 2012; 1 (4): 59–62 (in Russian).
20. *Еричев В.П., Антонов А.А., Козлова И.В.* Объективизация критериев оценки эффективности нейроретинопротекторной терапии глаукомы. Национальный журнал глаукома. 2018; 17 (3): 50–7.
    Erichev V.P., Antonov A.A., Kozlova I.V. Objectification of criteria for evaluating the effectiveness of neuroretino-protective glaucoma therapy. Natsional'nyy zhurnal glaukoma. 2018; 17 (3): 50–7 (in Russian). https://doi.org/10.25700/NJG.2018.03.06
21. *Kerrigan-Baumrind L.A., Quigley H.A., Pease M.E., Kerrigan D.F., Mitchell R.S.* Number of ganglion cells in glaucoma eyes compared with threshold visual field tests in the same persons. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2000; 41 (3): 741–8.
22. *Курышева Н.И.* Периметрия в диагностике глаукомной оптической нейропатии. Москва: Изд-во «Гринлайт»; 2015.
    Kurysheva N.I. Perimetry in the diagnosis of glaucomatous optic neuropathy. Moscow: Grinlayt; 2015 (in Russian).
23. *Фабрикантов О.Л., Шутова С.В., Сухорукова А.В.* Сравнительная характеристика методов стандартной компьютерной и контурной периметрии в диагностике начальной глаукомы. Офтальмохирургия. 2016; 4: 24–9.
    Fabrikantov O.L., Shutova S.V., Sukhorukova A.V. Comparative characteristics of standard computer and contour perimetry methods in the diagnosis of initial glaucoma. Oftal'mokhirurgiya. 2016; 4: 24–9 (in Russian). doi: 10.25276/0235-4160-2015-4-24-2
24. *Quigley H.A., Dunkelberger G.R., Green W.R.* Retinal ganglion cell atrophy correlated with automated perimetry in human eyes with glaucoma. Am. J. Ophthalmol. 1989; 107 (5): 453–64.
25. *Keltner J.L., Johnson C.A., Levine R.A., et al.* Normal visual field test results following glaucomatous visual field and points in the Ocular Hypertension Treatment Study. Arch. Ophthalmol. 2005; 123 (9): 1201–6. doi:10.1001/archopht.123.9.1201

26. *Van der Schoot J., Reus N.J., Colen T.P., Lemij H.G.* The ability of short-wavelength automated perimetry to predict conversion to glaucoma. Ophthalmology. 2010; 117 (1): 30–4. doi: 10.1016/j.ophtha.2009.06.046
27. *Митрофанова Н.В., Анкудинова С.В., Даутова З.А. и др.* Некоторые аспекты применения в клинической практике коротковолновой периметрии для диагностики глаукомы. Медицинский вестник Башкортостана. 2014; 9 (2): 66–71.
Mitrofanova N.V., Ankudinova S.V., Dautova Z.A., et al. Some aspects of SW perimetry use in clinical practice for glaucoma diagnostics. Meditsinskiy vestnik Bashkortostana. 2014; 9 (2): 66–71 (in Russian).
28. *Bengtsson B., Heijl A.* Diagnostic sensitivity of fast blue-yellow and standard automated perimetry in early glaucoma: a comparison between different test programs. Ophthalmology. 2006; 113 (7): 1092–7. doi: 10.1016/j.ophtha.2005.12.028
29. *Horn F.K., Mardin C.Y., Bendschneider D.* Frequency doubling technique perimetry and spectral domain optical coherence tomography in patients with early glaucoma. Eye. 2011; 25 (1): 17–29. doi: 10.1038/eye.2010.155
30. *Pinilla I., Ferreras A., Idoipe M.* Changes in frequency-doubling perimetry in patients with type I diabetes prior to retinopathy. Biomed. Res. Int. 2013; 2013: 341269. doi: 10.1155/2013/341269
31. *Heijl A., Buchholz P., Norrgren G., Bengtsson B.* Rates of visual field progression in clinical glaucoma care. Acta Ophthalmol. 2013; 91 (5): 406–12. doi: 10.1111/j.1755-3768.2012.02492.x
32. *Zeppieri M., Brusini P., Parisi L., et al.* Pulsar perimetry in the diagnosis of early glaucoma. Am. J. Ophthalmol. 2010; 149 (1): 102–12. doi: 10.1016/j.ajo.2009.07.020
33. *Cvenkel B., Kontestabile A.S.* Correlation between nerve fibre layer thickness measured with spectral domain OCT and visual field in patients with different stages of glaucoma. Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 2011; 249 (4): 575–84. doi: 10.1007/s00417-010-1538-z
34. *Егоров Е.А., Курмангалиева М.М., Федотовских Г.В.* Морфологическое исследование сетчатки глаз больных глаукомой. Клиническая офтальмология. 2004; 5 (2): 54–56.
Egorov E.A., Kurmangalieva M.M., Fedotovskikh G.V. Morphological study of the retina of patients with glaucoma. Klinicheskaya oftal'mologiya. 2004; 5 (2): 54–6 (in Russian).
35. *Шамшинова А.М., Яковлева А.А., Романова Е.В. (ред.).* Клиническая физиология зрения. Москва: ПБОЮЛ «Т.М. Андреева»; 2002.
Shamshinova A.M., Yakovleva A.A., Romanova E.V. (eds). Clinical physiology of vision. Moscow: PBOYUL "T.M. Andreeva"; 2002 (in Russian).
36. *Tafreshi A., Racette L., Weinreb R.N., et al.* Pattern electroretinogram and psychophysical tests of visual function for discriminating between healthy and glaucoma eyes. Am. J. Ophthalmol. 2010; 149 (3): 488–95. doi: 10.1016/j.ajo.2009.09.027
37. *Bach M., Poloschek C.M.* Electrophysiology and glaucoma: current status and future challenges. Cell Tissue Res. 2013; 353 (2): 287–96. doi: 10.1007/s00441-013-1598-6
38. *Bach M.* Electrophysiological approaches for early detection of glaucoma. Eur. J. Ophthalmol. 2001; 11 (2): 41–9. PMID:11592530
39. *Kaur C., Foulds W.S., Ling E.A.* Hypoxia-ischemia and retinal ganglion cell damage. Clin. Ophthalmol., 2008; 2 (4): 879. doi: 10.2147/OPTH.S3361
40. *Preiser D., Lagreze W.A., Bach M., Poloschek C.M.* Photopic negative response versus pattern electroretinogram in early glaucoma. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2013; 54 (2): 1182–91. doi: 10.1167/iovs.12-11201.
41. *Marmor M.F., Hood D., Keating D., et al.* Guidelines for basic multifocal electroretinography (mfERG). Doc. Ophthalmol. 2003; 106: 105–15.
42. *Зуева М.В.* Фундаментальная офтальмология: роль электрофизиологических исследований. Вестник офтальмологии. 2014; 130 (6): 28–36.
Zueva M.V. Fundamental ophthalmology: the role of electrophysiological studies. Vestnik oftal'mologii. 2014; 130 (6): 28–36 (in Russian).
43. *Cappin J.M., Nissim S.* Visual evoked responses in the assessment of field defects in glaucoma. Arch. Ophthalmol. 1975; 93 (1): 9–18.
44. *Essock E.A., Gunvant P., Zheng Y., et al.* Predicting visual field loss in ocular hypertensive patients using wavelet-fourier analysis of GDx scanning laser polarimetry. Optom. Vis. Sci. 2007; 84 (5): 380–7. doi: 10.1097/OPX.0b013e318058a0de
45. *Klistorner A., Graham S.L.* Objective perimetry in glaucoma. Ophthalmology. 2000; 107 (12): 2283–99. PMID:11097611
46. *Fortune B., Bearse M.A.Jr., Cioffi G.A., Johnson C.A.* Selective loss of an oscillatory component from temporal retinal multifocal ERG responses in glaucoma. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2002; 43 (8): 2638–47. Available at: https://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2124274
47. *Fortune B., Demirel S., Zhang X., et al.* Comparing multifocal VEP and standard automated perimetry in high-risk ocular hypertension and early glaucoma. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2007; 48 (3): 1173–1180. doi: 10.1167/iovs.06-0561
48. *Brandao L.M., Monhart M., Schotzau A., Ledolter A.A., Palmowski-Wolfe A.M.* Wavelet decomposition analysis in the two-flash multifocal ERG in early glaucoma: a comparison to ganglion cell analysis and visual field. Doc. Ophthalmol. 2017; 135 (1): 29–42. doi: 10.1007/s10633-017-9593-y
49. *Miglior S., Guareschi M., Albe E., et al.* Detection of glaucomatous visual field changes using the Moorfields regression analysis of the Heidelberg retina tomograph. Am. J. Ophthalmol. 2003; 136 (1): 26–33. PMID: 12834666
50. *Miglior S., Guareschi M., Romanazzi F., et al.* The impact of definition of primary open-angle glaucoma on the cross-sectional assessment of diagnostic validity of Heidelberg retinal tomography. Am. J. Ophthalmol. 2005; 139 (5): 878–87. Available at: 10.1016/j.ajo.2005.01.013
51. *Ford B.A., Artes P.H., McCormick T.A., et al.* Comparison of data analysis tools for detection of glaucoma with the Heidelberg Retina Tomograph. Ophthalmology. 2003; 110 (6): 1145–50. Available at: 10.1016/S0161-6420(03)00230-6
52. *Mardin C.Y., Hothorn T., Peters A., et al.* New glaucoma classification method based on standard Heidelberg Retina Tomograph parameters by bagging classification trees. J. Glaucoma. 2003; 12 (4): 340–6. PMID:12897579
53. *Zangwill L.M., Chan K., Bowd C., et al.* Heidelberg retina tomograph measurements of the optic disc and parapapillary retina for detecting glaucoma analyzed by machine learning classifiers. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2004; 45 (9): 3144–51. doi: 10.1167/iovs.04-0202
54. *Swindale N.V., Stjepanovic G., Chin A., Mikelberg F.S.* Automated analysis of normal and glaucomatous optic nerve head topography images. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2000; 41 (7): 1730–42. Available at: https://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2123111
55. *Мачехин В.А., Фабрикантов О.Л.* Гейдельбергская ретинотомография диска зрительного нерва в ранней диагностике глаукомы. Вестник офтальмологии. 2017; 133 (4): 17–24. doi: 10.17116/oftalma2017133417-24
Machekhin V.A., Fabrikantov O.L. Heidelberg Retinotomography of the optic nerve head in the early diagnosis of glaucoma. Vestnik oftal'mologii. 2017; 133 (4): 17–24 (in Russian). doi: 10.17116/oftalma2017133417-24
56. *Мачехин В.А.* Ретинотомографические исследования диска зрительного нерва в норме и при глаукоме. Москва: Офтальмология; 2011.
Machekhin V.A. Retinotomographic studies of the normal optic nerve head and glaucoma. Moscow: Oftal'mologiya; 2011 (in Russian).
57. *Lumbroso B., Rispoli M.* Practical Handbook of OCT. New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers; 2012.
58. *Tatham A.J., Weinreb R.N., Medeiros F.A.* Strategies for improving early detection of glaucoma: the combined structure–function index. Clinical ophthalmology. 2014; 8: 611. doi: 10.2147/OPTH.S44586
59. *Harwerth R.S., Wheat J.L.* Modeling the effects of aging on retinal ganglion cell density and nerve fiber layer thickness. Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 2008; 246 (2): 305–14.

60. *Шпак А.А., Севостьянова М.К.* Сравнительная ценность гейдельбергской ретинотомографии и спектральной оптической когерентной томографии в диагностике начальной глаукомы. Офтальмохирургия. 2011; 4: 40–4.
Shpak A.A., Sevost'yanova M.K. Comparative value of Heidelberg retinotomography and spectral optical coherent tomography in the diagnosis of initial glaucoma. Oftal'mokhirurgiya. 2011; 4: 40–4 (in Russian).
61. *Куроедов А.В., Городничий В.В.* Компьютерная ретинотомография (HRT): диагностика, динамика, достоверность. Москва: Издательский центр МНТК «Микрохирургия глаза»; 2007.
Kuroedov A.V., Gorodnichiy V.V. Computer retinotomography (HRT): diagnosis, dynamics, reliability. Moscow: Izdatel'skiy tsentr MNTK "Mikrokhirurgiya glaza"; 2007 (in Russian).
62. *Курышева Н.И.* Оптическая когерентная томография в диагностике глаукомы. Москва: АКСИ-М; 2015.
Kurysheva N.I. Optical coherent tomography in the diagnosis of glaucoma. Moscow: AKSI-M; 2015 (in Russian).
63. *Weinreb R.N., Zangwill L.M., Jain S., et al.* Predicting the onset of glaucoma: the confocal scanning laser ophthalmoscopy ancillary study to the Ocular Hypertension Treatment Study. Ophthalmology. 2010; 117: 1674–1683. doi: 10.1016/j.ophtha.2010.03.044
64. *Zhang X., Dastiridou A., Francis B.A., et al.* Baseline Fourier-domain optical coherence tomography structural risk factors for visual field progression in the Advanced Imaging for Glaucoma Study. Am. J. Ophthalmol. 2016; 172: 94–103. doi:10.1016/j.ajo.2016.09.015
65. *Medeiros F.A., Lisboa R., Weinreb R.N., et al.* A combined index of structure and function for staging glaucomatous damage. Arch. Ophthalmol. 2012; 130 (9): 1107–16. doi:10.1001/archophthalmol.2012.827
66. *Rolle T., Briamonte C., Curto D., Grignolo F.M.* Ganglion cell complex and retinal nerve fiber layer measured by Fourier-domain optical coherence tomography for early detection of structural damage in patients with preperimetric glaucoma. Clin. Ophthalmol. 2011; 5: 961–9. doi: 10.2147/OPTH.S20249
67. *Rao H.L., Babu J.G., Addepalli U.K., Senthil S., Garudadri C.S.* Retinal nerve fiber layer measured by spectral domain optical coherence tomograph in Indian eyes with early glaucoma. Eye. 2012; 26 (1): 133–9. doi: 10.1038/eye.2011.277

Поступила: 27.03.2019
Принята к печати: 12.04.2019

Для контактов: Александр Маркович Бессмертный
E-mail: bessmeram@gmail.com