

УДК 617.7-073.178

Корреляции и поправочные коэффициенты при различных видах тонометрии. Биомеханика и биогеометрия фиброзной оболочки глаза. Сообщение 2

Волкова Н.В., к.м.н., заведующая научно-образовательным отделом^{1,2};

Юрьева Т.Н., д.м.н., заместитель директора по научной работе^{1,3};

Грищук А.С., ассистент кафедры глазных болезней³;

Михалевич И.М., кандидат геолого-минералогических наук, заведующий кафедрой информатики и компьютерной технологии³.

¹Иркутский филиал ФГАУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, 664033, Российская Федерация, Иркутск, ул. Лермонтова, д. 337;

²Иркутский государственный медицинский университет, 664003, Российская Федерация, Иркутск, ул. Красного Восстания, д. 1;

³ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, 664079, Российская Федерация, Иркутск, м/р Юбилейный, д. 100.

Авторы не получали финансирования при проведении исследования и написании статьи. Конфликт интересов: отсутствует.

Резюме

ЦЕЛЬ. Оценить корреляцию между биогеометрическим параметром — центральной толщиной роговицы (ССТ) и биомеханическими параметрами — корнеальным гистерезисом (CH) и фактором резистентности роговицы (CRF) и выяснить клиническую ценность параметров двунаправленной пневмоаппланации роговицы (Ocular Response Analyzer®, ORA): роговично-компенсированного внутриглазного давления (ВГД) (IOPcc), ВГД по Goldmann (IOPg), CH и CRF в диагностике и мониторинге различных форм глаукомы.

МЕТОДЫ. Обследованы 476 здоровых субъектов и 356 больных глаукомой. Исследование на анализаторе ORA проведено 150 субъектам (230 глаз) в группах: здоровые, открытоугольная глаукома, закрытоугольная глаукома, глаукома нормального давления.

Сравнительная оценка параметров ORA в разных группах выполнена с применением t-критерия Стьюдента. Простой регрессионный анализ с вычислением коэффициента детерминации r^2 выявил зависимость между ССТ и уровнем ВГД, оцененным разными способами (по Маклакову, Goldmann, Icare). С применением кластерного анализа оценена теснота связей показателей ССТ, CH, CRF, IOPcc и IOPg в норме и при различных видах глаукомы. Статистически значимыми считались значения $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ. «Тонкая» роговица (< 520 мкм) встречается в 3,5 раза чаще у пациентов с глаукомой. При глаукоме нормального давления (ГНД) ССТ составляет $491,35 \pm 21,23$ мкм. Коэффициент детерминации (r^2) между

ССТ и ВГД по Маклакову равен 0,3, между ССТ и ВГД по Гольдману — 0,38 (обнаружена зависимость в 30% случаев), между ССТ и Icare — 0,00024 (зависимость между переменными не найдена). У здоровых субъектов и пациентов с нормализованным уровнем ВГД при глаукоме соотношения IOPcc/IOPg и CH/CRF демонстрируют тесную взаимосвязь и стремятся к значению «1». У пациентов с ГНД соотношение IOPcc/IOPg достигает $1,5 \pm 1,04$, что соответствует высокой «биомеханической поправке тонометрии», свидетельствует об отсутствии компенсации истинного офтальмотонуса и дисбалансе внутриглазной гидродинамики.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ.

1. Показатель ССТ ниже 520 мкм дает наибольшую погрешность в оценке истинного офтальмотонуса.

2. ORA-критериями нормализации гидродинамики можно считать соотношения IOPcc/IOPg и CH/CRF, равные или приближенные к значению «1».

3. Использование Ocular Response Analyzer®, а именно оценка IOPcc/IOPg и CH/CRF, в диагностике и контроле лечения пациентов в различными формами открытоугольной глаукомы позволяют уточнить диагноз, оценить адекватность проводимой терапии и при необходимости внести коррективы в лечебные мероприятия, направленные на адекватную компенсацию офтальмотонуса и стабилизацию глаукоматозного процесса.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: биомеханика наружной капсулы, Ocular Response Analyzer® (ORA), центральная толщина роговицы, глаукома, аппланационная тонометрия.

Для контактов:

Волкова Наталья Васильевна, e-mail: vnv-mntk@mail.ru

Поступила в печать: 24.06.2015

Received for publication: June 24, 2015

ENGLISH

Correlations and correction factors in different types of tonometry. Biomechanics and biogeometry of fibrous membrane of the eye. Report 2

VOLKOVA N.V., Ph.D., Chief of Scientific and Educational Department of Irkutsk Branch of S. Fyodorov Federal State Autonomic Eye Microsurgery Institution¹;

IUREVA T.N., M.D., Ph.D., Deputy-Director on Scientific Work of Irkutsk Branch of S. Fyodorov Federal State Autonomic Eye Microsurgery Institution¹;

GRISHCHUK A.S., Assistant of Chair of Ocular Diseases of Irkutsk Institute of continuing medical education³;

MIKHALEVICH I.M., Candidate of Geologo-Mineralogical Sciences, Head of Department of computer science and computer technology of Irkutsk Institute of continuing medical education³.

¹Irkutsk Branch of S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, 337 Lermontova Str., Irkutsk, Russian Federation, 664033;

²Irkutsk State Medical University, 1 Krasnogo Vosstania Str., Irkutsk, Russian Federation, 664003;

³Irkutsk Institute of continuing medical education, 100 microdistrict Ubileiny, Irkutsk, Russian Federation, 664079.

Conflicts of Interest and Source of Funding: none declared.

Abstract

PURPOSE: To assess correlation between biogeometric parameter — central corneal thickness (CCT) and biomechanical parameters — corneal hysteresis (CH) and corneal resistance factor (CRF); to evaluate the clinical significance of parameters of Ocular Response Analyzer® (ORA): corneal-compensated IOP (ORAcc), Goldmann-correlated IOP (ORAg), CH and CRF in diagnosis and monitoring of various forms of glaucoma.

METHODS: 476 healthy subjects and 356 patients with glaucoma were examined. 150 patients (230 eyes) underwent ORA examination in groups: healthy, open-angle glaucoma, angle-closure glaucoma, normal pressure glaucoma. Comparative evaluation of ORA parameters was performed using Student t-test. The dependence on CCT and IOP level, valuated by different applanation tonometers (by Maklakov, Goldmann, Icare®), was assessed with a simple regression analysis with calculation of coefficient of determination (r^2). Using single-linkage clustering the closeness of relationship of biomechanical parameters CH and CRF, biogeometric index of CCT and indices of ORAcc and ORAg in norm and in various types of glaucoma were defined. Values, corresponding to $p < 0.05$, were considered statistically significant.

RESULTS: «Thin» cornea ($< 520 \mu\text{m}$) occurs 3.5 times more frequently in patients with glaucoma. In Normal

Pressure Glaucoma (NPG) CCT is $491.35 \pm 21.23 \mu\text{m}$. The CCT was associated with IOP by Maklakov ($r^2 = 0.3$) and with IOP by Goldmann ($r^2 = 0.38$); (dependence in 30% of cases). CCT wasn't associated with IOP by Icare ($r^2 = 0.00024$) (correlation CCT — Icare was not found). In healthy subjects and patients with POAG with normalized IOP the ratio ORAcc / ORAg and CH / CRF demonstrate the close relationship and aims at «1». In patients with NPG the ratio IOPcc / IOPg is 1.5 ± 1.04 , which indicates the absence of true IOP compensation and imbalance of intraocular hydrodynamics.

CONCLUSION:

1. Index CCT $< 520 \mu\text{m}$ gives the greatest error in the assessment of the true IOP.

2. The relations ORAcc / ORAg and CH / CRF, equal or approximate to the value «1», can be regarded as ORA-criteria of normalizing intraocular hydrodynamics.

3. Assessment of correlation ORA parameters (the ratio ORAcc / ORAg and CH / CRF) allow measuring the level of hydrodynamic processes, to specify the diagnosis, to assess the choice of therapy, and, if necessary, making adjustments to the treatment for adequate compensation of IOP and stabilization of glaucomatous process.

KEYWORDS: corneal biomechanics, Ocular Response Analyzer® (ORA), central corneal thickness, glaucoma, applanation tonometry.

Как известно, биомаркеры — это индикаторы физиологических и патологических процессов, которые могут быть объективно измерены и оценены. Согласно большинству современных исследований, пусковым фактором развития глаукоматозной нейрооптикопатии, вызывающим структурные и функциональные изменения зрительного анализатора, а следовательно, и прогрессирование глаукоматозного процесса в целом,

является нетолерантный уровень внутриглазного давления [1-3, 30, 31]. В современной практике офтальмолога внимание к оценке уровня офтальмотонуса как ведущего биомаркера глаукомного процесса не ослабевает по нескольким причинам. Во-первых, в связи с внедрением новых методов и устройств для измерения ВГД (см. сообщение 1); во-вторых — с внедрением новых концепций целевого давления, зон комфорта и рекомендуемых

показателей уровня ВГД при разных стадиях глаукоматозного процесса. Кроме того, сегодня у офтальмологов появилась возможность оценивать не только объемные, но и биомеханические характеристики глазного яблока для получения истинного значения офтальмотонуса.

Величина офтальмотонуса складывается из объема внутриглазного содержимого и ригидности наружной капсулы, а равные объемные приращения (ΔV) должны приводить к неодинаковым изменениям офтальмотонуса (ΔP) в глазах с различной ригидностью: $\Delta P = f(E, \Delta V)$ [4]. Ригидность наружной капсулы глаза генетически детерминирована и в норме не имеет тенденции к патологическому растяжению и деформации. Исключением являются случаи врожденной глаукомы, когда коллаген наружной капсулы еще несовершенен, и миопии, когда в составе фиброзной оболочки обнаруживается дисбаланс коллагеновых и эластичных волокон различного типа, следствием чего является ее патологическое растяжение. Поэтому до недавнего времени ригидность роговицы при оценке уровня ВГД было принято считать величиной постоянной, так как оценка этого параметра *in vivo* не представлялась возможной [4, 5].

Сегодня накоплено большое количество работ, посвященных оценке этого параметра [6-9]. С клинической точки зрения, в большей степени оценка биомеханики необходима в тех ситуациях, когда, казалось бы, при нормальном уровне ВГД или достигнутом давлении цели продолжается прогрессирование глаукоматозного процесса [1, 3, 10]. Следовательно, уже исходно показатель офтальмотонуса требует всесторонней оценки, включающей не только объемные, но и биомеханические характеристики [6-8, 11,].

Не вызывает сомнения, что фиброзная оболочка глаза и роговица, как часть её, имеет отличные от других (индивидуальные) эластичные и биомеханические характеристики. Следовательно, значение, полученное в результате аппланации роговицы, индивидуально и зависит как от объемных колебаний, так и от жесткости (ригидности) наружной капсулы, которая ассоциируется с толщиной роговицы, её кривизной, степенью гидратации, составом и вязкоэластичными свойствами [11-13]. Другими актуальными причинами, требующими точной оценки полученного значения ВГД, в современной практике офтальмолога и в большей степени специалиста-глаукоматолога является наличие у пациента с подозрением на глаукому предшествующих хирургических вмешательств — операций *laser in situ keratomileusis* (LASIK), *photorefractive keratectomy* (PKR), *small incision lenticulae extraction* (SMILE) и др. или дегенеративно-дистрофических патологических процессов в роговице (кератоконус, дистрофические изменения, рубцы). Кроме того, определение истинных цифр офтальмотонуса

играет важную роль в дифференциальной диагностике открытоугольной глаукомы (ОУГ) с высоким ВГД и глаукомы нормального давления (ГНД).

На сегодняшний день клиническими методами, позволяющими судить о ригидности наружной капсулы глаза, принято считать ультразвуковую пахиметрию и биомеханическую двунаправленную пневмоаппланацию роговицы [2, 5, 6, 12, 14, 32-35].

Внедрение в алгоритм обследования пациентов с подозрением на глаукому метода ультразвуковой пахиметрии продемонстрировало актуальность вычисления погрешности показателя ВГД в зависимости от толщины роговицы. С появлением в практике офтальмолога нового прибора, описывающего вязкоэластичные свойства роговицы, оценка биомеханических параметров наружной капсулы глазного яблока вышла на качественно новый уровень.

Однако четких критериев оценки ригидности наружной капсулы с целью коррекции значения офтальмотонуса в современной практике офтальмолога не существует, а научные изыскания в этом направлении продолжают оставаться актуальными. Показатель ультразвуковой пахиметрии (CCT), характеризующий толщину роговицы, корнеальный гистерезис (CH) и фактор резистентности роговицы (CRF), характеризующие вязкоэластичные свойства фиброзной капсулы, требуют дальнейшей детализации. Что считать поправочными коэффициентами тонометрии при оценке ригидности наружной капсулы глаза, как это влияет на оценку показателя ВГД, — до сих пор не имеет четких клинических рекомендаций.

Все это и определило цель настоящей работы:

1. Оценить влияние центральной толщины роговицы на значение офтальмотонуса при разных способах его измерения.
2. Оценить корреляцию между биометрическим параметром — центральной толщиной роговицы (CCT) и новыми биомеханическими параметрами — корнеальным гистерезисом (CH) и фактором резистентности роговицы (CRF).
3. Выяснить клиническую ценность показателей двунаправленной пневмоаппланации роговицы: роговично-компенсированного ВГД (IOPcc), ВГД по Goldmann (IOPg), CH и CRF в диагностике и мониторинге различных форм глаукомы.

Материалы и методы

Исследование проведено у субъектов, обратившихся в Иркутский филиал МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» в период с января 2013 по апрель 2015 года. Все исследования одобрены локальным этическим комитетом и проведены с соблюдением принципов, предъявляемых Хельсинской декларацией Всемирной медицинской ассоциации.

Таблица 1

Характеристика пациентов и дизайн исследования

Показатели	Здоровые субъекты	Субъекты с глаукомой
Возраст (годы)	40,31±9,8 (31-54)	60,83±4,51 (55-71)
Число пациентов (n)	238	490
Число глаз (n)	476	536
Пациенты с ОУГ	–	111
Пациенты с ЗУГ	–	30
Пациенты с ГНД	–	18
Скрининг ССТ	402	230
Зависимость ССТ — вид тонометрии	71	223
Оценка корнеальной биомеханики	71	149

Все пациенты прошли полное офтальмологическое обследование, включающее сбор анамнеза, рутинные и высокотехнологичные методы обследования, в т. ч. ультразвуковую (УЗ) пахиметрию (sp-3000, «Tomey», Japan) и двунаправленную пневмоаппланацию роговицы (прибор Ocular Response Analyzer® (ORA); «Reichert», USA). Исследуемые имели рефракцию $\pm 3,0$ дптр, при этом цилиндрический компонент составлял не более $\pm 2,5$ дптр. В исследование включались пациенты без хирургических вмешательств в анамнезе, не использующие постоянные инстилляции медикаментозных препаратов, не носящие контактных линз как минимум в течение 2-х предшествующих обследованию недель. Все исследования проводили как минимум через 2 часа после сна для исключения возможной избыточной гидратации роговой оболочки, что обеспечивало наилучшее их качество. С использованием УЗ-пахиметрии оценивали толщину роговицы в центре (ССТ) (мкм). С использованием ORA у пациентов с различными формами глаукомы оценивали стандартные показатели, включенные в протокол исследования прибора (в мм рт.ст.): тонометрия по Goldman (IOPg), роговично-компенсированное ВГД (IOPcc), фактор резистентности роговицы (CRF) и корнеальный гистерезис (CH). Индексом качества измерения считали графическое изображение волнового сигнала Waveform Score (WS) величиной более 7,0 (средним значением считается показатель WS $7,6 \pm 1,6$). Корнеальная биомеханика вычислялась после серии четырех измерений, причем разница между получаемыми значениями составляла не более 2,4 мм рт.ст. (рекомендации авторов разработки).

Общее число вошедших в исследование на разных этапах составило 476 здоровых лиц и 356 больных глаукомой. Изучение биомеханических свойств склеры на приборе ORA проведено у 150 человек (230 глаз). Исследуемые были разбиты на группы в зависимости от офтальмологического статуса: здоровые (n=71); открытоугольная глаукома (ОУГ) с высоким ВГД (n=111); закрытоугольная глаукома (ЗУГ) (n=30); глаукома нормального давления (ГНД) (n=18). Основными критериями для постановки диагноза ЗУГ являлись строение иридоцилиарной зоны и данные гониоскопического исследования. Определяющим критерием к постановке диагноза глаукомы высокого давления и глаукомы нормального давления, помимо типичных повреждений диска зрительного нерва (ДЗН), дефектов поля зрения, открытого угла передней камеры, явился уровень ВГД. При $P_0 > 21$ мм рт.ст. выставлялся диагноз ОУГ, а при уровне ВГД $P_0 < 21$ мм рт.ст. в течение суточного мониторинга без лечения диагностировали глаукому нормального давления (ГНД) (согласно критериям, выдвинутым Европейским глаукомным обществом).

Характеристика пациентов и виды проводимого исследования представлены в табл. 1.

Критериями исключения явились: патологические изменения роговицы, аметропия высокой степени (более 6 дптр, астигматизм более 2,5 дптр, острота зрения менее 0,1).

Статистический анализ. Статистический анализ и оценка достоверности полученных результатов проведены с применением программ Microsoft Excel 2010 и Statistica 8.0. Дескриптивный анализ использован для выяснения средних значений ССТ, IOPcc, IOPg, CH и CRF и их стандартных отклонений ($M \pm SD$).

Сравнительная оценка интересующих параметров выполнена с применением t-критерия Стьюдента. Статистически значимым считался уровень, соответствующий значению $p < 0,05$.

Для прогнозирования зависимости между показателем толщины роговицы и цифровым значением ВГД при различных видах тонометрии применен простой регрессионный анализ [15, 16]. Полученные коэффициенты детерминации (r^2) позволили определить качество построенных регрессионных моделей и оценить возможность использования биогеометрического параметра ССТ в качестве поправочного коэффициента при тонометрии. Значение коэффициента детерминации до 0,3 оценивалось как слабая корреляционная взаимосвязь; от 0,3 до 0,7 — как средняя корреляционная связь, от 0,7 и выше — как тесная корреляционная связь между переменными в составленных математических уравнениях [15].

С применением кластерного анализа и расчета коэффициента Пирсона оценена теснота связей и взаимное влияние биомеханических параметров

СН и CRF, биогеометрического показателя CCT и показателей IOPcc и IOPg. В построенных дендрограммах с использованием метода одиночной кластеризации (Single linkage) оценена величина (расстояние объединения) между переменными с применением коэффициента корреляции Пирсона [14, 15]. Целью кластерного анализа явился поиск корреляционных связей между переменными в построенных моделях и возможность использования их в клинической оценке гидродинамики глазного яблока.

Результаты и обсуждение

В литературе предприняты неоднократные попытки пересчета значений ВГД в соответствии с показателями толщины роговицы в центре по данным ультразвукового исследования. Но результаты таких исследований оказываются довольно противоречивыми, а поправочные коэффициенты для расчета значения ВГД с учетом CCT в разных исследованиях имеют достаточно значимые различия [1, 12].

На сегодняшний день представлено несколько исследований, показывающих корреляцию между CCT, уровнем ВГД и развитием глаукоматозной нейрооптикопатии [17-21]. За среднестатистическое значение нормы ЦТР принят показатель 540 ± 30 мкм [2]. Из исследования Ocular Hypertension Treatment Study (OHTS) следует, что значение CCT может являться фактором риска развития и прогрессирования глаукомы у пациентов с офтальмогипертензией [19]. За уровень отсчета поправок Dougherty et al. (2000) предлагают толщину роговицы 545 мкм (для тонометрии по Goldmann) и рекомендуют 2,5 мм рт.ст. на каждые 50 мкм девиации CCT [22]. Другие исследования рекомендуют от 0,13 до 0,34 мм рт.ст. на каждые 10 мкм девиации CCT [11, 18, 23].

Исходя из клинического опыта, наиболее сложными являются те случаи, когда наблюдаются значительные девиации толщины роговицы от среднестатистических нормальных значений в популяции, затрудняющие оценку офтальмотонуса. Эти ситуации опасны с позиции гипердиагностики, или наоборот, недооценки и упущения своевременного выявления глаукомы.

При оценке толщины роговицы у пациентов с глаукомой и без нее оказалось, что «тонкая» роговица (<520 мкм) встречается в 3,5 раза чаще у пациентов с глаукомой, и наоборот, пациенты без глаукомы в 3 раза чаще имеют толстую роговицу (рис. 1).

При этом, по нашим данным, значения уровня ВГД, определенного методом Маклакова при тонометрии грузом 10,0 г, в зависимости от толщины роговицы у лиц, не имеющих глаукомы, выглядят следующим образом (табл. 2).

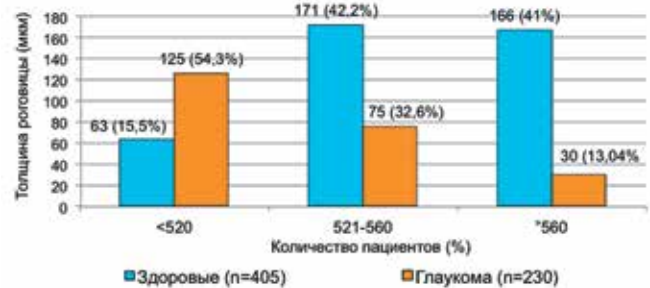


Рис. 1. Частота встречаемости глаукомы у пациентов с различной толщиной роговицы (абсолютные значения и в процентах)

Т.е. при толщине роговицы более 560 мкм определяется увеличение полученного значения ВГД по Маклакову лишь на 1-1,5 мм рт.ст. в сравнении с группами пациентов с нормальной и сниженной толщиной роговицы. Однако обнаруженная разница уровней ВГД при разной толщине роговицы у здоровых субъектов не является убедительной для использования её в качестве поправочного коэффициента, так как может являться погрешностью прибора или нюансами техники измерения.

Далее, повторяя многочисленные исследования, оценивающие зависимость между биогеометрическим показателем центральной толщины роговицы и цифровым значением офтальмотонуса, нами применен линейный регрессионный анализ.

Уравнения 1, 2, 3 для каждого способа измерения представлены ниже. При этом CCT — предикторная переменная; MT — тонометрия по Маклакову, GT — тонометрия Goldmann и RT — метод Icare — переменные отклика; а f — показатель, определяющий взаимосвязь между этими переменными.

Уравнение 1:

$$CCT = f(MT) = 0,19 + 0,65 \times MT;$$

коэффициент детерминации (r^2) составил 0,32.

Уравнение 2:

$$CCT = f(GT) = 3,38 + 0,60 \times GT;$$

значение коэффициента детерминации (r^2) составило 0,38.

Уравнение 3:

$$CCT = f(RT) = 511,69 + 0,21 \times RT;$$

значение коэффициента детерминации (r^2) составило 0,00024.

Данные табл. 3 демонстрируют слабую статистическую значимость составленных выше уравнений. В уравнениях 1 и 2 взаимодействие корнеальной геометрии в случае с методами измерения по Маклакову и Goldmann в 30% обнаруживают влияние ЦТР на показатель ВГД. В случае тонометрии Icare корреляционная зависимость между переменными отсутствует полностью.

Таким образом, полученные данные не позволяют рассматривать биогеометрический показатель ЦТР в качестве ведущего поправочного коэффициента при оценке полученного значения ВГД.

Таблица 2

Зависимость уровня ВГД (значение по Маклакову) при различных диапазонах толщины роговицы в здоровой популяции (n=402)

Показатель ультразвуковой пахиметрии (мкм)	Средний уровень ВГД по Маклакову (мм рт.ст.)
<520	15,3±0,1 * _{p₃₋₁}
520-560	15,6±0,15 * _{p₃₋₂}
>560	16,5±0,06

Примечание: * — достоверность различий уровня ВГД при различной толщине роговицы (при $p < 0,05$).

Анализ вязкоэластичных свойств наружной оболочки при использовании Ocular Response Analyzer® (ORA) основывается на математической оценке биомеханических характеристик роговицы, посредством воздействия на неё воздушного потока большой площади аппланации (в млсек). При этом в процессе аппланации инфракрасный электронно-оптический преобразователь оценивает значения ВГД при разных состояниях роговицы (при вогнутости и возвращении ее в первоначальное положение), что позволяет получить 2 значения уровня ВГД — P_1 и P_2 . Эти значения различны между собой в связи с условиями, в которых они были получены. В дальнейшем оценка этих двух точек используется для описания новых введенных в практику офтальмолога параметров: корнеальный гистерезис, фактор резистентности роговицы, а также роговично-компенсированное ВГД [5, 12].

По данным производителей ORA («Reichert»), высокая корреляция показателей P_1 и P_2 ($r=0,931$, $P<0,001$) позволяет по этим двум параметрам получить значения IOPcc, IOPg, CH, CRF для каждого субъекта по формулам, заложенным в прибор для расчета обозначенных показателей:

$$\text{IOPg} = (P_1 + P_2) / 2;$$

$$\text{IOPcc} = 1,51 (P_2 - 0,43 \times P_1) + 13,82;$$

$$\text{CH} = P_1 - P_2;$$

$$\text{CRF} = (P_1 - 0,70 \times P_2) - 3,08.$$

Показатель корнеального гистерезиса (CH) обусловлен вязкоэластичными характеристиками роговицы и складывается из разности уровней ВГД в момент воздействия на роговицу воздушной аппланации и после неё. Фактор резистентности роговицы (CRF) призван описывать ригидность наружной капсулы в целом. По замыслу разработчиков прибора, показатели CH и CFR характеризуют биомеханику наружной капсулы, а математический расчет роговично-компенсированного уровня офтальмотонуса (IOPcc), зависящий от этих характеристик, позволяет получить максимально

Таблица 3

Регрессия корнеальной геометрии в оценке различных видов тонометрии

Предиктор	MT	GT	RT
ЦТР, мкм	0,65	0,6	0,21
Constant	0,19	3,38	511,69
r^2	0,32	0,38	0,00024

независимое от свойств ригидности значение офтальмотонуса. При этом вычисление значения тонометрии по Гольдману выполнено авторами прибора, так как этот вид тонометрии имеет статус «золотого» стандарта [24].

Однако данные литературы о степени взаимосвязи между показателями CH, CRF, IOPcc и IOPg различны и порой противоречивы [12, 25-28].

Требуется уточнения, каким образом математически вычисленные параметры роговицы позволяют оценить морфологию наружной капсулы, и какие точки клинического приложения имеют эти новые, введенные в практику офтальмолога характеристики. С целью клинической интерпретации и практического применения новых корнеальных характеристик и уровня IOPcc нами выполнены их измерения в группах: здоровые субъекты, пациенты с установленными диагнозами «открытоугольная глаукома», «закрытоугольная глаукома», «глаукома нормального давления».

Для определения взаимосвязей между параметрами ORA в каждой группе построены дендрограммы по результатам кластерного анализа.

Дендрограмма для группы здоровых субъектов представлена на рис. 2.

При оценке показателей корнеальной биомеханики в группе здоровых субъектов достоверной разницы между показателями IOPcc и IOPg, как и «биомеханической поправки тонометрии» (по Аветисову С.Э.), не обнаружено. Наибольшее сходство, найденное между показателями IOPcc и IOPg, подтверждает тесноту выявленной связи. Максимально тесной связью обладают и значения CH и CRF, которые объединяются с биометрическим показателем толщины роговицы. Интересным является факт отсутствия статистически значимой взаимозависимости между характеристиками, описывающими уровень ВГД (IOPcc и IOPg), и показателями биомеханики (CH и CRF) у здоровых субъектов с нормальной гидродинамикой (дистанция объединения более 1,0) (рис. 2).

При закрытоугольной глаукоме достоверной разницы между показателями IOPcc и IOPg, как и «биомеханической поправки тонометрии», также не обнаружено. Тесные корреляционные связи выявлены между показателями CCT, CFR и показателем

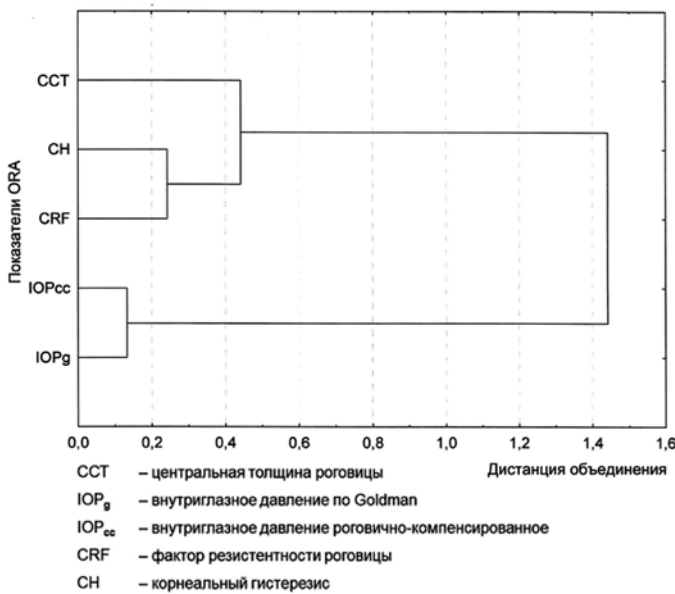


Рис. 2. Дендрограмма параметров ORA и ультразвуковой пахиметрии в группе здоровых субъектов

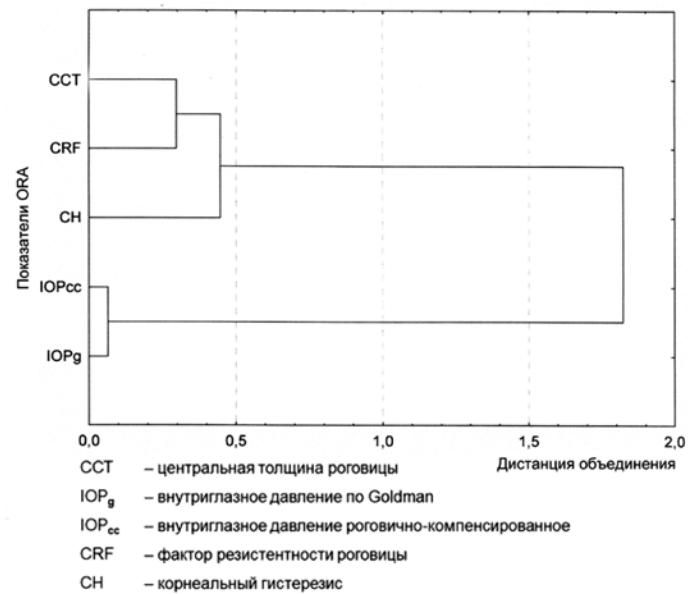


Рис. 3. Дендрограмма параметров ORA и ультразвуковой пахиметрии в группе пациентов с закрытоугольной глаукомой

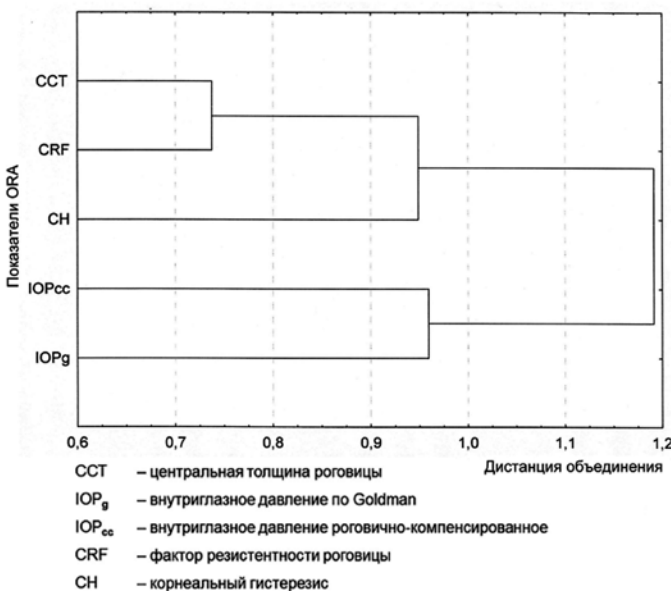


Рис. 4. Дендрограмма параметров ORA и ультразвуковой пахиметрии в группе пациентов с открытоугольной глаукомой с высоким ВГД

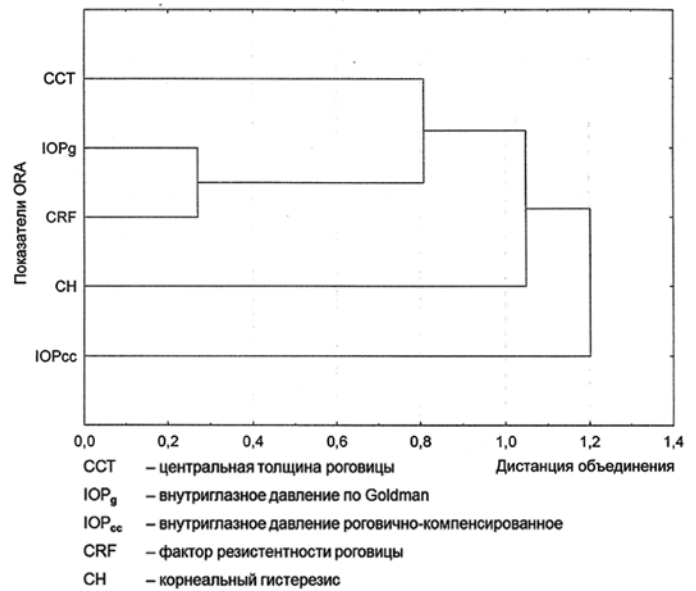


Рис. 5. Дендрограмма параметров ORA и ультразвуковой пахиметрии у пациентов с глаукомой нормального давления

корнеального гистерезиса. Окончательное построение дендрограммы у пациентов с закрытоугольной глаукомой не обнаруживает тесной связи между показателями ВГД и параметрами, характеризующими ригидность наружной оболочки, оцениваемыми в цифровом эквиваленте, как и у здоровых субъектов (рис. 3).

Параметры ORA имеют принципиально другое взаимоотношение у группы с открытоугольной глаукомой с высоким уровнем ВГД (рис. 4).

При оценке дендрограммы наиболее тесная взаимозависимость выявлена между CCT и CRF. У пациентов с высоким уровнем ВГД коэффициент

корреляции между значениями роговично-компенсированного ВГД и ВГД по Гольдману имеет слабую положительную связь, несмотря на то что находится в диапазоне до «1» ($p > 0,05$). В отличие от здоровых субъектов и пациентов с ЗУГ, взаимное влияние между CH, CCT, и CRF не определяется.

Еще большее рассогласование показателей ORA наблюдается при оценке этих показателей у пациентов с глаукомой нормального давления (рис. 5).

В данной группе выявлена тесная взаимосвязь между CRF и IOP_g, а показатель IOP_{cc} ведет себя как независимый от параметров, призванных характеризовать биомеханику наружной капсулы.

Средние значения параметров ORA в исследуемых группах пациентов с нормальным и нормализованным уровнем офтальмотонуса

	CCT $\pm$ SD (мкм)	IOPcc $\pm$ SD	IOPg $\pm$ SD	CH $\pm$ SD	CRF $\pm$ SD
Здоровые (n=71)	524,59 $\pm$ 36,17	17,98 $\pm$ 3,6	17,45 $\pm$ 4,14	10,14 $\pm$ 1,71	10,61 $\pm$ 2,47
ЗУГ (n=30)	522,33 $\pm$ 31,49	18,9 $\pm$ 5,07	18,2 $\pm$ 5,05	9,82 $\pm$ 1,70	10,72 $\pm$ 1,87
ОУГ (n=111)	524,27 $\pm$ 35,33	19,74 $\pm$ 16,49	18,3 $\pm$ 14,6	10,95 $\pm$ 1,8	11,59 $\pm$ 1,75
ГНД (n=18)	491,35 $\pm$ 21,23*	20,9 $\pm$ 3,3	14,27 $\pm$ 2,92*	8,34 $\pm$ 1,02*	8,39 $\pm$ 1,27*

Примечание: * — достоверность (при $p < 0,05$); *CCT — при ГНД достоверно снижена; *IOPcc — при ГНД достоверно повышено; *CRF, *CH — при ГНД достоверно снижены.

Как известно, ОУГ и ГНД являются заболеваниями с многофакторным патогенезом, при которых рассогласованность между биомеханическими свойствами и гидродинамикой определяет патологический уровень ВГД и развитие глаукоматозной нейрооптикопатии.

После нормализации офтальмотонуса и контроля, в силу традиции и привычки, уровня ВГД тонометром Маклакова массой 10,0 (эталонный метод в отечественной офтальмологии), у пациентов с ОУГ и ГНД вновь выполнена оценка параметров ORA.

Оценка показателей корнеальной биомеханики в различных группах пациентов с нормальным и нормализованным ВГД представлена в сводной табл. 4.

Обращает на себя внимание, что среднее значение центральной толщины роговицы во всех группах составляет $524,45 \pm 33,28$ мкм (см. выше). В группе пациентов с диагнозом «глаукома нормального давления» (ГНД) этот показатель достигает максимально низких значений $491,35 \pm 21,23$ мкм и достоверно отличается от других ($p < 0,05$) (табл. 4).

После нормализации офтальмотонуса значения CH и CRF в группе пациентов с ОУГ стремятся к уровню референтных, а соотношение CH/CRF — к «1», как в группах «здоровые субъекты» и «ЗУГ» [12, 25, 26, 28]. Подобная тенденция свидетельствует, вероятно, о стабилизации внутриглазной гидродинамики у пациентов с глаукомой на фоне адекватной гипотензивной терапии [29]. Кроме того, нами обнаружено, что при нормализации гидродинамики не только соотношение CH/CRF, но и соотношение IOPcc / IOPg также соответствует значению «1».

В группе пациентов с ГНД после назначения гипотензивной терапии и нормализации ВГД, по данным аппланационной тонометрии по Маклакову, соотношение CH/CRF также равно «1». Однако уровень абсолютных значений показателей CH и CRF достоверно снижен в сравнении с другими группами ($p > 0,05$). При этом соотношение IOPcc / IOPg имеет высокую «биомеханическую поправку тонометрии», что свидетельствует об отсутствии

компенсации истинного ВГД, дисбалансе внутриглазной гидродинамики и требует коррекции лечебных мероприятий.

Выводы

1. Биометрический показатель CCT ниже 520 мкм дает наибольшую погрешность в оценке истинного офтальмотонуса, что позволяет отнести его к факторам риска развития глаукомы.

2. ORA-критериями нормализации гидродинамики можно считать соотношения IOPcc/IOPg и CH/CRF, соответствующие значению «1». Клинические ситуации, когда одно из соотношений значительно отклоняется от значения «1», свидетельствуют о дисбалансе внутриглазной гидродинамики.

3. Оценка соотношения параметров ORA клинически значима при открытоугольной форме глаукомы, а особенности соотношения параметров IOPcc/IOPg и CH/CRF позволяют оценить уровень гидродинамических процессов и при необходимости внести коррективы в лечебные мероприятия, направленные прежде всего на адекватную компенсацию офтальмотонуса и стабилизацию глаукоматозного процесса.

Литература / Reference

1. Глаукома. Национальное руководство / под ред. Е.А. Егорова. М.: ГОЭТАР-Медиа, 2013; 824 с. [Glaucoma. Natsional'noe rukovodstvo / pod red. E.A. Egorova [Glaucoma. National guide / ed. E.A. Egorov]. Moscow, GOETAR-Media Publ., 2013; 824 p. (In Russ.).]
2. Terminology and guidelines for glaucoma. 4th Edition. / ed. EGS-European Glaucoma Society. London: Publicomm., 2014: 191 p.
3. Балалин С.В., Фокин В.П. Факторы риска и толерантное внутриглазное давление при первичной открытоугольной глаукоме. Вестник Оренбургского государственного университета 2013; 153(4):32-35. [Balalin S.V., Fokin V.P. Risk factors and tolerant intraocular pressure in primary open angle glaucoma. Bulletin of the Orenburg State University 2013; 153(4):32-35. (In Russ.).]
4. Нестеров А.П., Бунин А.Я., Кацнельсон Л.А. Внутриглазное давление. Физиология и патология. М.: Наука, 1974; 381 с. [Nesterov A.P., Bunin A.Ya., Katsnel'son L.A. Vnutriglaznoe davlenie. Fiziologiya i patologiya [Intraocular pressure. Physiology and pathology]. Moscow, Nauka Publ., 1974; 381 p. (In Russ.).]

5. Бауэр С.М., Воронкова Е.Б. Модели неклассических теорий анизотропных оболочек в задачах биомеханики глаза. *Вестник нижегородского университета им. Н.И. Лобачевского* 2011; 4:2000-2001. [Bauer S.M., Voronkova E.B. Models of non-classical theories of anisotropic membranes in the problems of the biomechanics of the eye. *Bulletin of the Nizhny Novgorod University* 2011; 4:2000-2001. (In Russ.).]
6. Аветисов С.Э., Бубнова И.А., Петров С.Ю. Особенности биомеханических свойств фиброзной оболочки глаза у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. *Глаукома* 2012; 4:7-11. [Avetisov S.E., Bubnova I.A., Petrov S.Yu. Features of the biomechanical properties of the fibrous layer of the eye in patients with primary open-angle glaucoma. *Glaucoma* 2012; 4:7-11. (In Russ.).]
7. Аветисов С.Э., Бубнова И.А., Антонов А.А. К вопросу о нормальных значениях биомеханических параметров фиброзной оболочки глаза. *Глаукома* 2012; 3:5-11. [Avetisov S.E., Bubnova I.A., Antonov A.A. On the question of the normal values of biomechanical parameters of fibrous membrane of the eye. *Glaucoma* 2012; 3:5-11. (In Russ.).]
8. Якушев В.Л., Цибульский В.Р. Исследование по биомеханике глаза. [Yakushev V.L., Cybulski V.R. Study on the biomechanics of the eye. (In Russ.).] www.ipdn.ru/rics/vk/_private/vk14/69-75.pdf.
9. Luce D.A. Determining in vivo biomechanical properties of cornea with an ocular response analyzer. *J Cataract Refract Surg* 2005; 31:156-162.
10. Акопян А.И., Еричев В.П., Иомдина Е.Н. Ценность биомеханических параметров глаза в трактовке развития глаукомы, миопии и сочетанной патологии. *Глаукома* 2008; 7(1):9-14. [Akopyan A.I., Elichev V.P., Iomdin E.N. Value of biomechanical parameters of the eye in the treatment of glaucoma, myopia, and combined pathologies. *Glaucoma* 2008; 7 (1):9-14. (In Russ.).]
11. Lie J., Roberts C.J. Influence of corneal biomechanical properties on intraocular pressure measurement: quantitative analysis. *J Cataract Refract Surg* 2005; 31:146-155.
12. Lau W., Pye D. A clinical description of ocular response analyzer measurements. *IOVS* 2011; 52 (6):2911-2916.
13. Copt R.P., Thomas R., Mermoud A. Corneal thickness in ocular hypertension, primary open-angle glaucoma, and normal tension glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1999; 117:14-16.
14. Doughty M.J., Zaman M.L. Human corneal thickness and its impact on intraocular pressure measures: a review and metaanalysis approach. *Surv Ophthalmol* 2000; 44:367-408.
15. Ланг Т.А., Сесик М. Как описать статистику в медицине. Аннотированное руководство для авторов, редакторов и рецензентов / пер. с англ. под ред. В.П. Леонова. М.: Практическая медицина; 2011; 480 с. [Lang T.A., Sesik M. Kak opisat' statistiku v meditsine. Annotirovannoe rukovodstvo dlya avtorov, redaktorov i retsenzentov / per. s angl. pod red. V.P. Leonova. [Lang T.A., Sesik M. How to describe statistics in medicine. Annotated guidelines for authors, editors and reviewers / translated from English. Ed. V.P. Leonov]. Practical Medicine Publ., 2011; 480 p. (In Russ.).]
16. Алферова М.А., Михалевич И.М., Рожкова Н.Ю. Основы прикладной статистики (использование программы STATISTICA в медицинских исследованиях). Учебное пособие, выпуск III. Иркутск: РИО ИГиУБ, 2006; 92 с. [Alferova M.A., Mikhalevich I.M., Rozhkov N.Y. Fundamentals of applied statistics (using STATISTICA program in medical research). School-book, Release III. Irkutsk: Irkutsk Institute of continuing medical education, 2006; 92 p. (In Russ.).]
17. Abitbol O., Bouden J., Doan S. Corneal hysteresis measured with the Ocular Response Analyser® in normal and glaucomatous eyes. *Acta Ophthalmologica* 2009; 88:116-119.
18. Manni G., Oddone F., Parisi V. et al. Intraocular pressure and central corneal thickness. *Prog Brain Res* 2008; 173:25-30.
19. Gordon M.O., Beiser J.A., Brandt J.D. The Ocular Hypertension Treatment Study: baseline factors that predict the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2002; 120(6):714-720.
20. Shimmyo M., Ross A.J., Moy A. et al. Intraocular pressure, Goldmann applanation tension, corneal thickness, and corneal curvature in Caucasians, Asians, Hispanics and African-Americans. *Am J Ophthalmol* 2003; 136:603-613.
21. Mansouri K., Leite M.T., Weinreb R.N. et al. Association between corneal biomechanical properties and glaucoma severity. *Am J Ophthalmol* 2012; 153(3):419-427.
22. Doughty M.J., Zaman M.L. Human corneal thickness and its impact on intraocular pressure measures: a review and meta-analysis approach. *Surv Ophthalmol* 2000; 44:367-408.
23. Casson R.J., Abraham L.M., Newland H.S. et al. Corneal thickness and intraocular pressure in a nonglaucomatous Burmese population: the Meiktila Eye Study. *Arch Ophthalmol* 2008; 126:981-985.
24. Ocular Response Analyzer's User Guide (Version B). Buffalo, N.Y.: Reichert Ophthalmic Instruments; 2005; 43.
25. Montard R., Kopito R., Touzeau O. et al. Ocular Response Analyzer: feasibility study and correlation with normal eyes (in French). *J Fr Ophthalmol* 2007; 30:978-984.
26. Shah S., Laiquzzaman M., Cunliffe I. et al. The use of the Reichert Ocular Response Analyzer to establish the relationship between ocular hysteresis, corneal resistance factor and central corneal thickness in normal eyes. *Cont Lens Anterior Eye* 2006; 29:257-262.
27. Kotecha A., Elsheikh A., Roberts C.R. Corneal thickness and age-related biomechanical properties of the cornea measured with the ocular response analyzer. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006; 47:5337-5347.
28. Kamiya K., Shimizu K., Ohmoto F. Effect of aging on corneal biomechanical parameters using the ocular response analyzer. *J Refract Surg* 2009; 25:888-893.
29. Макашова Н.В., Гофан Ч., Васильева А.Е. Влияние разгрузочных медикаментозных проб на биомеханические параметры корнеосклеральной оболочки глаза у больных с впервые выявленной глаукомой. *Национальный журнал глаукома* 2015; 14(1):5-11. [Makashova N.V., Gofan Ch., Vasilieva A.E. Influence of discharge medication samples on biomechanical parameters of corneoscleral membrane of the eye in patients with newly diagnosed glaucoma. *National Journal Glaucoma* 2015; 14(1):5-11. (In Russ.).]
30. Аветисов С.Э., Мамиконян В.Р., Казарян Э.Э., Шмелева-Демир О.А., Мазурова Ю.В., Рыжкова Е.Г. и др. Новый скрининговый метод определения толерантного внутриглазного давления. *Вестник офтальмологии* 2009; 125(5):3-7. [Avetisov S.E., Mamikonyan V.R., Kazaryan E.E., Shmeleva-Demir O.A., Mazurova Yu.V., Ryzhkova E.G. et al. New screening method for determining the tolerance of intraocular pressure. *Vestn Oftalmol* 2009; 125(5):3-7. (In Russ.).]
31. Аветисов С.Э., Мамиконян В.Р., Казарян Э.Э., Шмелева-Демир О.А., Галоян Н.С., Мазурова Ю.В. и др. Результаты клинической оценки нового скринингового метода определения индивидуальной нормы внутриглазного давления. *Вестник офтальмологии* 2010; 126(2):5-7. [Avetisov S.E., Mamikonyan V.R., Kazaryan E.E., Shmeleva-Demir O.A., Galoyan N.S., Mazurova Yu.V. et al. The results of the clinical evaluation of a new screening method for determining an individual rate of intraocular pressure. *Vestn Oftalmol* 2010; 126(2):5-7. (In Russ.).]
32. Аветисов С.Э., Петров С.Ю., Бубнова И.А., Антонов А.А., Аветисов К.С. Влияние центральной толщины роговицы на результаты тонометрии (обзор литературы). *Вестник офтальмологии* 2008; 124(5):1-7. [Avetisov S.E., Petrov S.Yu., Bubnova I.A., Antonov A.A., Avetisov K.S. Influence of central corneal thickness on the results of tonometry (review). *Vestn Oftalmol* 2008; 124(5):1-7. (In Russ.).]
33. Еричев В.П., Еремина М.В., Якубова Л.В., Арефьева Ю.А. Анализатор биомеханических свойств глаза в оценке вязко-эластических свойств роговицы в здоровых глазах. *Глаукома* 2007; 1:11-15. [Elichev V.P., Eryomina M.V., Yakubova L.V., Arefyeva U.A. Ocular Response Analyzer in valuation of cornea's viscoelastic properties in normal eyes. *Glaucoma* 2007; 1:11-15. (In Russ.).]
34. Еремина М.В., Еричев В.П., Якубова Л.В. Влияние центральной толщины роговицы на уровень внутриглазного давления в норме и при глаукоме. *Глаукома* 2006; 4:78-83. [Eremina M.V., Elichev V.P., Yakubova L.V. Effect of central corneal thickness at the level of intraocular pressure in normal and in glaucoma. *Glaucoma* 2006; 4:78-83. (In Russ.).]
35. Астахов Ю.С., Потемкин В.В. Толщина и биомеханические свойства роговицы: как их измерить и какие факторы на них влияют. *Офтальмологические ведомости* 2008; 1(4):36-43. [Astakhov Yu.S., Potemkin V.V. The thickness and biomechanical properties of the cornea: how to measure it and what factors affect them. *Ophthalmologic vedomosti* 2008; 1(4):36-43. (In Russ.).]

Поступила 24.06.2015