

УДК 617.7-007.681-07

Оптическая когерентная томография в диагностике глаукомной оптиконейропатии. Часть 2

КУРЫШЕВА Н.И., д.м.н., профессор, руководитель консультативно-диагностического отдела.

Центр офтальмологии ФМБА России, Клиническая больница № 86,
123098, Российская Федерация, Москва, ул. Гамалеи, 15.

Автор не получал финансирование при написании данного обзора. Конфликт интересов: отсутствует.

Резюме

Метод спектральной оптической когерентной томографии (ОКТ, SD-OCT) на сегодня становится основным в ранней диагностике глаукомы. Толщина слоя нервных волокон перипапиллярной сетчатки (RNFL) представляется наиболее надежным клиническим параметром в этом плане. Однако последние данные литературы свидетельствуют о важной роли исследования внутренних слоев макулы, в частности параметров ганглиозного комплекса сетчатки (GCC), объема фокальных (FLV) и глобальных потерь (GLV) для раннего выявления глаукомы. В этом плане исследование ДЗН и решетчатой мембраны склеры пока отстают по диагностической ценности от упомя-

нутых выше показателей. В то же время в центре внимания исследователей — минимальная ширина неврального ободка (minimum rim width, MRW), — новый перспективный параметр в ранней диагностике глаукомы.

Применение SD-OCT для определения прогрессирования глаукомы изучено достаточно широко, но до сих пор нет четких клинических рекомендаций. В обзоре приведен сравнительный анализ рассматриваемых методов как для ранней диагностики заболевания, так и для наблюдения в динамике. Отмечены ограничения метода ОКТ в диагностике глаукомы. Показаны преимущества комбинации методов структурной и функциональной оценки.

ENGLISH

Optical coherence tomography in glaucoma optic neuropathy diagnostics. Part 2

KURYSHEVA N.I., Med.Sc.D., Professor, Head of the Diagnostic Department.

Ophthalmological Center of the Federal Medical and Biological Agency, Clinical Hospital No. 86,
15 Gamalei St., Moscow, Russian Federation, 123098.

Conflicts of interest and source of funding: none declared.

Abstract

Today, the method of spectral optical coherence tomography (SD-OCT) is gaining the main role in the early diagnosis of glaucoma. The thickness of the peripapillary retinal nerve fiber layer (RNFL) is the most reliable clinical parameter in this regard. However, recent literature data suggests an important role of the study of the macular inner layers, in particular the parameters of ganglion cell complex (GCC), focal loss volume (FLV) and global loss volume (GLV) for the early glaucoma detection. In this regard, the study of the ONH and lamina cribrosa is of less diagnostic value. At the same time researchers are focused on minimum

width of the neural rim (minimum rim width, MRW), — a promising new option in early glaucoma diagnostics. The application of SD-OCT for determining glaucoma progression is still under development. The review provides a comparative analysis of these methods for early diagnosis and monitoring of the disease. Limitations of OCT in glaucoma diagnostics are noted. The advantages of combining structural and functional evaluation methods in glaucoma diagnostics are also shown.

KEYWORDS: primary open-angle glaucoma, GCC, SD-OCT, choroidal thickness, RNFL, lamina cribrosa.

Для контактов:

Курышева Наталья Ивановна, e-mail: e-natalia@list.ru

Поступила в печать: 12.10.2015

Received for publication: October 12, 2015

Применение ОКТ в ранней диагностике глаукомы

Длительное время исследования диска зрительного нерва (ДЗН) путем офтальмоскопии или методом ретинальной томографии являлись основными в ранней диагностике глаукомы [1-7]. Несмотря на имеющийся в настоящее время приоритет определения параметров RNFL и макулярной области, диагностическая ценность исследования ДЗН при глаукоме все еще сохраняет свою актуальность. SD-OCT способна обеспечить топографические измерения ДЗН, в том числе его площади, площади и объема нейроретинального ободка, а также площади и объема экскавации. Хотя предыдущие версии ОКТ также позволяли получить эту информацию, она была менее точной [8, 9]. В целом надежность параметров ДЗН, выявленных с помощью спектральной ОКТ (SD-OCT) для ранней диагностики глаукомы, на сегодня вызывает сомнения. Хотя некоторые исследования показали, что эти параметры столь же информативны, как и RNFL или GCC [10], согласно другим, они уступают измерению RNFL для выявления глаукомы [11]. В 2007 г., проведя сравнительный анализ эффективности конфокальной сканирующей офтальмоскопии, лазерной поляриметрии и ОКТ в раннем выявлении глаукомы, мы отметили преимущества последней перед всеми другими методами. Следует отметить, что в ту пору коммерчески доступными были только временные ОКТ, и в нашем исследовании мы применяли прибор OCT Stratus [12].

В течение последних 10 лет аналогичные работы проводятся по всему миру, и преимущества спектральных ОКТ различных производителей становятся все более очевидными. Вполне вероятно, что различия в результатах обследования разными методами визуализации объясняются неоднозначным подходом к выбору сравниваемых групп. Прежде всего, это касается пациентов с препериметрической глаукомой и здоровых лиц. Для их сравнения, как известно, необходимо использовать некий эталонный стандарт [13]. При отсутствии дефектов полей зрения таким стандартом могут быть только видимые изменения в ДЗН. Следует подчеркнуть, что они более заметны, чем повреждения в слое нервных волокон. Поэтому в случае отбора пациентов с начальной глаукомой (без дефектов в поле зрения) опорные критерии диагностики включают в себя оценку ДЗН посредством офтальмоскопии или его фотографий. При этом высока вероятность, что пациенты с очевидными отклонениями характеристик ДЗН, такими как изменение ширины невральное ободка или увеличение экскавации, будут скорее включены в группу больных, чем те, у кого имеются только начальные дефекты RNFL, которые значительно сложнее различить [14, 15]. Аналогичная ситуация наблюдается при выборе

контрольной группы. Она часто отбирается по принципу «нормальный диск зрительного нерва», что, по сути, сводится к отбору лиц с нормальными нейроретинальным кольцом и экскавацией. Такие критерии отбора могут сильно смещать результаты некоторых исследований в пользу достоверности топографических параметров ДЗН и часто являются основным источником неправильного толкования и применения методов визуализации в клинической практике [13].

Если у больного имеются дефекты поля зрения, то отличить такого больного от здорового гораздо легче, чем в препериметрическую стадию заболевания. Используя дефекты поля зрения как эталонный стандарт, Rao et al. оценили достоверность протоколов сканирования толщины RNFL, ONH и макулы, полученных с помощью SD-OCT с целью дифференцировать глаукомных больных от здоровых лиц [16]. Оказалось, что измерения толщины RNFL и внутренней макулярной области сетчатки имели высокую диагностическую точность (площадь под ROC-кривой составили 0,88 и 0,87 соответственно), превосходящую таковую при оценке ДЗН (площадь под ROC-кривой составила 0,81). Однако наличие дефектов полей зрения не всегда может служить критерием для выбора эталонного стандарта при изучении диагностической точности/достоверности при глаукоме. В частности, это невозможно, если речь идет о ранней (препериметрической) стадии глаукомы. Сравнивая таких пациентов со здоровыми лицами, мы установили, что наибольшую диагностическую ценность имели параметры для макулярной зоны: площадь под ROC-кривой для толщины комплекса ганглиозных клеток составила 0,67, а для объема фокальных потерь указанного комплекса (FLV) — 0,66. Диагностическая ценность рассматриваемых параметров оказалась равной 2,05 ($p=0,04$) и -1,86 ($p=0,06$) соответственно для GCC и FLV [17].

При анализе показателей ретинальной томографии (HRT-II) наиболее высокая диагностическая ценность была получена для объема невального ободка (3,7; $p=0,0001$), отношения вертикального размера экскавации и диска (-3,4; $p=0,0004$) и толщины RNFL (3,1; $p=0,001$). Исходя из этого, очевидно, что параметры ретинальной томографии хотя и позволяли дифференцировать глаукому по стадиям, их диагностическая ценность уступала таковой для показателей, полученных при ОКТ макулы [17].

В целом следует отметить, что, хотя технологии визуализации обладают хорошей способностью выявлять глаукому, диагностические возможности для обнаружения ранней стадии заболевания снижены по сравнению с диагностикой умеренной или поздней стадий [18]. Leite et al. указали, что у пациентов с минимальной потерей поля зрения измерение средней толщины RNFL обладало чувствительностью 48% при специфичности 95% (площадь под ROC-кривой = 0,82), в то время как у пациентов

с умеренной потерей поля зрения чувствительность увеличилась до 84% при той же специфичности (площадь под ROC-кривой = 0,96) [19].

Очевидно, что точность выявления глаукомных дефектов зависит от качества нормативной базы, заложенной в тот или иной томограф. Кроме того, важно учитывать этническую разнообразность этой нормативной базы. Наиболее обширная нормативная база данных ОКТ на сегодня представлена в RTVue-100 («Optovue, Inc.», Fremont, CA). Для ее создания в 15 клиниках мира было отобрано свыше 1000 глаз здоровых лиц различной этнической принадлежности, включая европейцев, испанцев, японцев, китайцев, индусов. Исследования проводились также широко в Африке и Азии, а набор данных, которые были структурированы по полу, возрасту, расе и размерам ДЗН, осуществлялся через независимые агентства.

Важно также учитывать, каким образом формировался алгоритм, позволяющий дифференцировать глаукомные глаза от здоровых. Поэтому большинство исследований, оценивающих диагностическую точность SD-OCT, направлены на выявление способности метода различать глаукомные глаза с повторяющимися дефектами поля зрения от здоровых глаз [13, 20, 21]. Подобные исследования важны для того, чтобы ответить на вопрос: какие именно из недавно предложенных технологий перспективны для раннего выявления глаукомы? Например, если заболевание не выявляется на раннем этапе, далее пациент, у которого пропущено заболевание, вообще не будет наблюдаться. И наоборот, если метод ОКТ позволяет точно выявлять глаукому на ранней стадии, то это создает возможность для правильного отбора как больных, так и здоровых лиц для проведения клинических исследований, как уже обсуждалось ранее. В клинической практике диагностический тест используется при подозрении на заболевание, а не у пациентов с подтвержденным диагнозом. С практической точки зрения представляется бесполезным демонстрировать, что инструмент визуализации способен диагностировать глаукому у пациента с подтвержденным благодаря периметрии диагнозом «глаукома». Оптимальным дизайном для оценки точности диагностического теста считается проспективное слепое сравнение теста с контрольным в последовательной серии обследований у пациентов с подозрением на заболевание [20].

Lisboa et al. оценили достоверность диагностики RNFL на Spectralis SD-OCT с целью выявить повреждения у больных с подозрением на глаукому [22]. В исследовании изучали 134 глаза 88 субъектов с подозрением на глаукому (диагноз ставился на основании изменений ДЗН, при нормальном поле зрения на момент тестирования методом ОКТ). Этот дизайн исследования, таким образом, воспроизводит ситуацию, в которой часто оказываются врачи

при попытке диагностировать ранние глаукомные изменения у пациентов с подозрением на заболевание, но с нормальным полем зрения. Сложность таких исследований состоит в том, что как только отобраны пациенты с подозрением на глаукому, необходимо найти способ установить, точно ли у них есть глаукома, при этом не учитывая состояние поля зрения (т. к. оно нормально). Способ преодоления этой трудности был предложен Medeiros et al. [23]. Исследователи обнаружили, что SD-OCT способна различать глаза с препериметрической глаукомой и глаза с подозрением на глаукому [22]. Лучшие показатели были получены для толщины верхней височной, общей и нижней височной RNFL. Площади под ROC-кривыми для этих параметров были 0,88, 0,86 и 0,81 соответственно [22].

В другом исследовании Lisboa et al. сравнили диагностическую способность параметров RNFL, ONH и макулы выявлять препериметрическую глаукому. Их исследование было проведено по дизайну, подобному описанному выше, включающему когорту пациентов с подозрением на заболевание, за которыми велось наблюдение в среднем 13 лет. Исследователи показали, что параметры RNFL дали лучшие результаты по сравнению с параметрами ONH и макулы. Средняя толщина RNFL оказалась более показательна при обнаружении препериметрической глаукомы по сравнению с вертикальным соотношением C/D (экскавация/диск) (площади под ROC-кривыми 0,89 против 0,74 соответственно; $p=0,007$) и средней толщиной GCC (0,89 против 0,79; $p=0,015$) [24].

Недавно в ретроспективном кросссекционном исследовании Kim et al. оценили диагностическую достоверность параметров внутренних макулярных слоев сетчатки и RNFL, полученных на Topcon 3D SD-OCT. Они обследовали 64 здоровых глаза, 68 глаз с препериметрической глаукомой и 72 глаза с начальными глаукомными дефектами поля зрения. К препериметрической стадии были отнесены глаза с нормальным полем зрения, но с одним или более локализованным дефектом RNFL на основании фотографий глазного дна, полученных в бескрасном свете, или с задокументированной историей, доказывающей прогрессирование заболевания. Параметры толщины слоя нервных волокон и показатели, полученные при сканировании макулы, продемонстрировали одинаковую диагностическую эффективность в стадию препериметрической глаукомы: площади под ROC-кривой оказались близкими по значению для толщины RNFL (0,77), GCIPL* (0,73) и GCC (0,72) [25]. Эти же авторы использовали идентичную методологию для оценки пригодности исследования толщины макулярного GCIPL для выявления препериметрической глаукомы на Cirrus-OCT и обнаружили, что диагностическая способность параметров макулярного GCIPL была сопоставима с параметрами перипапиллярного RNFL и ONH [26].

Предпринятое нами недавно исследование также было направлено на поиск надежных маркеров в ранней диагностике глаукомы [17]. Другим диагностически важным показателем, выявленным в ходе настоящего исследования, явилась толщина перипапиллярной хориоидеи, о чем упоминалось ранее (z -value = -2,28, p -value = 0,022). Ее значение в питании преламинарного отдела зрительного нерва весьма значительно.

Планируя это исследование, мы стремились выяснить, какие из параметров, полученных методом ОКТ, будут иметь наибольшую диагностическую значимость. Средняя толщина комплекса ганглиозных клеток сетчатки (avg. GCC: z -value 2,05, p =0,04) оказалась в числе наиболее важных диагностических критериев ранней глаукомы. Значимость исследования ганглиозных клеток для ранней диагностики глаукомы активно обсуждается в литературе последних лет. Т. Ojima в 2007 г., S. Mori в 2010 г. показали, что изменения толщины макулярной зоны, полученные при помощи ОКТ, могут быть использованы для диагностики глаукомы, так как в макуле сосредоточено до 50% ГКС [27, 28]. Все большим интересом исследователей пользуются новые показатели ОКТ, отражающие количественные изменения в макулярной зоне — объем глобальных потерь (GLV) и фокальных потерь (FLV). FLV отражает локальные поражения комплекса GCC, GLV — его диффузную потерю. Ещё в 2009 г. O. Tan et al. показали, что GLV — наиболее ценный показатель для диагностики препериметрической и начальной стадии глаукомы, а FLV имеет большую ценность при мониторинге заболевания [29]. По данным P. Arintawati et al., наиболее ценная дифференциальная диагностика между препериметрической глаукомой и нормой основана на двух показателях: avg. GCC и GLV [30]. Таким образом, впервые показатели внутренних слоев сетчатки в макулярной области оказались более значимыми в ранней диагностике глаукомы, чем толщина слоя нервных волокон сетчатки (RNFL). Наши результаты подтвердили эту находку. Они также согласуются с данными В.С. Акопяна с соавт., согласно которым индекс FLV был признан важным маркером в ранней диагностике препериметрической глаукомы [31].

Комбинирование исследования структурных и функциональных изменений для диагностики глаукомы

Выше неоднократно подчеркивалось, что, как правило, структурные повреждения в сетчатке и ДЗН при глаукоме удается выявлять раньше, чем определить статистически значимые отклонения по SAP [32-34]. Тем не менее возможны и противоположные ситуации: у некоторых пациентов удается выявить функциональные нарушения при отсутствии измеряемых структурных изменений [32-34].

Даже в норме связь между толщиной слоя нервных волокон сетчатки (структура) и контрастной чувствительностью (функция) весьма слабая [35].

Было показано, что данные периметрии коррелируют с морфометрическими характеристиками RGC* [36]. Medeiros et al. разработали единый индекс структуры и функции, который смог бы повысить надежность и точность оценки нервной потери при глаукоме [37]. Метод сочетает в себе количественную оценку структуры RGC*, полученную с помощью ОКТ, и их функции (SAP) и позволяет рассчитать некую усредненную величину с учетом различия в показателях SAP и параметров визуализации на разных стадиях заболевания [38].

Таким образом, был разработан и введен в клиническую практику комбинированный индекс «структура-функция» (a combined structure-function index (CSFI) [38]. CSFI позволяет оценить процент потерь RGC в сравнении с количеством RGC, ожидаемые в данном возрасте согласно нормативной базе данных. Глаз с CSFI 100% имеет количество RGC, равное ожидаемому в данном возрасте, в то время как в глазу с CSFI 50% количество RGC снижено вдвое по сравнению с возрастной нормой. Объединяя структурные и функциональные тесты в единую оценку потери RGC, индекс является удобным параметром для клинического применения.

Применение CSFI показало вполне удовлетворительную клиническую пригодность [38].

Определение прогрессирования ГОН методом ОКТ

Сравнение структурных и функциональных изменений при оценке темпов прогрессирования глаукомы

Длительное время определение прогрессирования глаукомной оптической нейропатии (ГОН) основывалось исключительно на исследовании полей зрения. Используемый при этом метод GPA позволяет зафиксировать ухудшение заболевания (анализ событий) и прогнозировать дальнейший распад зрительных функций (анализ тенденции). Однако для этого требуется длительное наблюдение за пациентом (в среднем не менее пяти лет), а количество периметрий должно быть не менее шести за первые два года наблюдения. Только в этом случае создается более или менее надежная база для определения прогрессирования. Это явно создает ограничения в использовании САП с этой целью. Поэтому актуальным представляется поиск новых методов определения прогрессирования глаукомы на основе визуализации структур ДЗН и сетчатки.

RGC* — retinal ganglion cells (примеч. авт.)

GCIPL* — The combined ganglion cell and inner plexiform layers (GCL + IPL) — комплекс, состоящий из ГКС и внутреннего плексиформного слоя (идентичный GCC+, что описано выше (примеч. авт.))

Наиболее ранние исследования в этом плане выполнялись в отношении сканирующей лазерной офтальмоскопии, поскольку этот метод визуализации используется уже на протяжении 20 лет. Для выявления прогрессирования заболевания были изучены различные структурные параметры [39], в частности, относящиеся к невральному ободку. Динамика его ширины согласовывалась с ожидаемыми результатами при глаукоме [40], однако изменение площади не всегда связывалось с происходящими функциональными изменениями [41]. Это вносит серьезные ограничения с точки зрения выявления прогрессирования ГОН [42]. Несколько более высокая согласованность функциональных и структурных потерь была отмечена у сканирующей лазерной поляриметрии (SLP), особенно ее последних версий [43].

Появление SD-OCT стало революционным в определении прогрессирования глаукомы. Было выдвинуто предположение, что с помощью «анализа событий» SD-OCT может выявить изменения в средней толщине RNFL в 5 мкм [44]. Способность любого метода визуализации выявлять глаукомные повреждения в определенный момент времени (перекрестная оценка) имеет ограничения. Это связано со значительной вариабельностью исследуемых параметров среди здоровых людей, или с так называемыми «широкими доверительными интервалами нормы». В конечном итоге это приводит к тому, что глаукомные изменения могут быть расценены как нормальные, и наоборот. В то же время, если принять во внимание, что во многих случаях глаукомный глаз с существенной потерей нервной ткани длительное время может иметь нормальные показатели периметрии, оценка структурного повреждения претендует стать единственным способом, позволяющим четко поставить диагноз «глаукома» для многих глаз с подозрением на заболевание. Для того чтобы подтвердить диагноз и вовремя выявить его прогрессирование, необходимо продолжительное наблюдение.

Следует, однако, отметить, что эффективность современных ОКТ в выявлении глаукомы гораздо выше [45], чем в определении ее прогрессирования, поскольку данных наблюдений для этого явно недостаточно [46].

Потеря аксонов ганглиозных клеток сетчатки может быть обнаружена клинически как истончение RNFL, в то время как об изменениях в ДЗН судят на основании сужения нейроретинального ободка, экскавации и смещения решетчатой пластинки. Хотя OCT может фиксировать как прогрессивное истончение RNFL, так и указанные изменения ДЗН, первое получило более широкое применение в клинической практике. Одно из ранних исследований, посвященных использованию OCT для анализа прогрессирования глаукомы, как раз и было нацелено на выявление динамики толщины перипапиллярного RNFL.

Исследование слоя нервных волокон методом OCT с целью определения прогрессирования ГОН

Используя прототип аппарата OCT с продольным разрешением 10 мкм и скоростью сканирования 40 А-скан/сек, Wollstein et al. [47] измеряли толщину перипапиллярного RNFL (с диаметром сканирования 3,4 мм) в 64 глазах 37 пациентов, страдающих глаукомой. Они наблюдали за пациентами более 4 лет, выполняя OCT каждые 6 месяцев. В качестве критерия прогрессирования авторы выбрали уменьшение средней толщины RNFL не менее чем на 20 мкм, причем это изменение должно было быть подтверждено в ходе двух последовательных визитов. Пользуясь такими критериями, они зарегистрировали развитие глаукомы в 22% глаз. При этом периметрия, обычно применяемая для оценки прогрессирования, позволила выявить его только в 9%. И только в 3% случаев наблюдалось выявление прогрессии обоими методами одновременно. Хотя о точности OCT, позволяющей регистрировать развитие глаукомы? в ту пору еще не знали, это исследование стало первым, продемонстрировавшим такие возможности метода.

C. Leung et al. в 2010 г. определили скорость прогрессирования ГОН по результатам изменения средней толщины RNFL в 116 глазах 64 пациентов, имеющих глаукому и находящихся под наблюдением в течение 3-5 лет [48]. Оказалось, что в глазах с прогрессированием глаукомы скорость уменьшения средней толщины RNFL находилась в пределах от 1,2 до 15,4 мкм/год, составив в среднем 3,3 мкм/год.

В исследовании Medeiros et al. наблюдение велось за 253 глазами 253 больных с подозрением на глаукому в течение 4 лет, причем пациенты сравнивались со здоровыми лицами. Оказалось, что средняя скорость истончения RNFL равнялась 0,72 мкм/год у больных с подозрением на глаукому и 0,04 мкм/год у здоровых лиц [49].

Следует отметить, что в обоих исследованиях применялся так называемый анализ тенденции (trend analysis), который, подобно периметрии, позволяет не только определить сам факт прогрессирования глаукомы, но также рассчитать его скорость. Однако возможности Stratus OCT ввиду низкого качества сканирования в сравнении с современными спектральными томографами ограничены. В современных томографах существуют специальные функции «слежения за глазом», что значительно повышает надежность исследования в динамике и улучшает регистрацию изменений. В сравнительном исследовании, выполненном Leung et al. на приборах Stratus OCT («Carl Zeiss Meditec») и SD-OCT Cirrus HD-OCT («Carl Zeiss Meditec»), была продемонстрирована значительно более высокая эффективность спектральных томографов по отношению к временным OCT: количество глаз с прогрессированием

ГОН, зарегистрированном на Cirrus HD-OCT, было в пять раз выше, чем при обследовании на Stratus OCT [50]. Примечательно, что когда был произведен анализ с замерами, получаемыми на time-domain OCT, для пяти глаз было отмечено, что они имеют позитивную тенденцию, в то время как при использовании SD-OCT увеличение толщины RNFL не было отмечено ни в одном случае. Из этого можно сделать вывод, что SD-OCT более точно оценивает прогрессирующее истончение RNFL, чем time-domain OCT.

На сегодняшний день исследования, изучающие измерения с помощью OCT RNFL в процессе развития глаукомы, базируются на кольцевом скане 3,46 мм. Выбор диаметра 3,46 мм для кольцевого скана по большей мере случаен: полагают, что замеры средней толщины RNFL, полученные от кольцевого скана диаметром 3,46 мм, более воспроизводимы в сравнении со сканами других диаметров [51]. Однако тот факт, что дефекты RNFL при мониторинге глаукомы могут все же остаться незамеченными, указывает на важность исследования RNFL в областях, выходящих за пределы кольцевого скана для [52]. Таким образом, анализ толщины RNFL более пригоден для визуализации развития дефектов RNFL при прогрессировании глаукомы.

Средняя скорость снижения толщины RNFL в глазах с прогрессирующей глаукомой колеблется от 0,67 до 3,72 мкм/год [53].

Исследование макулы методом OCT с целью определения прогрессирования ГОН

Помимо изменений в RNFL, метод OCT позволяет также анализировать изменения в макулярной области. Пример визуализации динамики ее истончения по мере прогрессирования глаукомы по данным измерения GCC на OCT RTVue-100 («Optovue, Inc.», Fremont, CA) представлен на *рис. 1*.

По данным D. Huang et al. (2012), изменения в комплексе ганглиозных клеток (GCC) опережают те, что могут быть выявлены по результатам периметрии. Наблюдение за 153 пациентами в течение 3 лет показало, что наиболее ценным прогностическим параметром является объем фокальных потерь GCC (индекс FLV) [54].

Исследование ДЗН методом OCT с целью определения прогрессирования ГОН

Объективная оценка изменений ДЗН длительное время выполнялась главным образом при помощи конфокальной лазерной сканирующей офтальмоскопии, и только в некоторых исследованиях выявлялись долгосрочные изменения нейроретинального ободка и экскавации ДЗН методом OCT. Используя Stratus OCT («Carl Zeiss Meditec»), Медейрос и др. [55] наблюдали за 253 пациентами и лицами с подозрением на глаукому в течение 4 лет и показали, что скорость изменения ЭДЗН была различной у больных с прогрессированием ГОН (оно

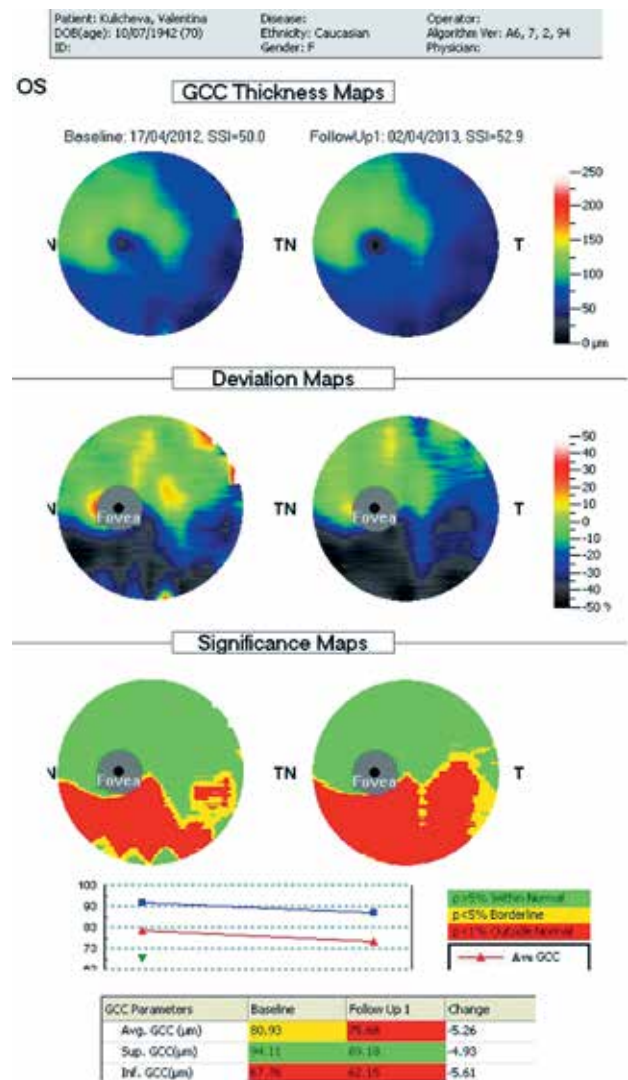


Рис. 1. Пример прогрессирования ГОН. На протоколе исследования GCC в динамике заметно уменьшение как средней толщины GCC, так и ее истончение в нижнем секторе

было подтверждено данными стереофотографий и САП) и при ее стабильном течении.

Какова скорость прогрессирования ГОН на основании измеряемых изменений структурных показателей ДЗН? Согласно данным, полученным методом лазерной офтальмоскопии («Heidelberg Retina Tomograph», HRT), она различна [56]. Как и в случае периметрии, чем чаще проводится обследование больного, тем больше шансов получить более информативный результат [57]. Те немногочисленные исследования, которые были посвящены этой проблеме, свидетельствуют о более выраженном изменении параметров невральное ободка при глаукоме по сравнению со здоровыми лицами. Следует подчеркнуть, что в норме эти изменения также происходят, что объясняется истончением RNFL с возрастом. Особенно эти изменения выражены в нижнем и верхнем сегментах ДЗН [58].

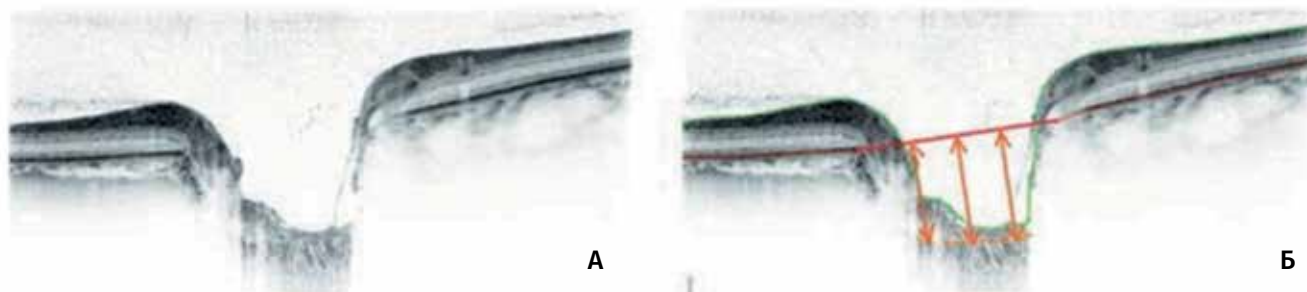


Рис. 2. Исследование решетчатой мембраны склеры методом оптической когерентной томографии: А — кросс-секционное изображение ДЗН, полученное при помощи спектральной ОСТ (Spectralis OCT, «Heidelberg Engineering, GmbH», Dossenheim, Germany); Б — передняя поверхность решетчатой мембраны обозначена оранжевым цветом, а границы окончания мембраны Бруха (ВМО) — красными точками. Смещение решетчатой мембраны (оранжевые стрелки) может быть оценено при помощи замеров дистанции между линией, соединяющей окончание мембраны Бруха (красная линия) и передней поверхностью решетчатой мембраны (цит. по Wu Z. et al., 2015 [62])

Повышение качества изображений ДЗН благодаря SD-OCT, а также разработка новых параметров его оценки, таких как отверстие в мембране Бруха ВМО (см. выше), позволяют более точно определять границы ДЗН и анализировать состояние нейроретинального ободка [10, 59]. Это необходимо для определения прогрессирования ГОН по ДЗН.

Исследование решетчатой пластинки склеры методом ОСТ с целью определения прогрессирования ГОН

При помощи изображений, полученных с использованием SD-OCT, стало возможным исследовать решетчатую пластинку склеры (рис. 2) [60]. Lee et al. продемонстрировали уменьшение глубины решетчатой мембраны, которая определяется расстоянием от линии, соединяющей отверстие в мембране Бруха (ВМО) до передней поверхности решетчатой пластинки [61]. Исследование было выполнено на 100 глазах 100 пациентов, страдающих глаукомой, после снижения ВГД: 62 получали медикаментозную гипотензивную терапию в виде глазных капель, 38 пациентам выполнена трабекулэктомия. При этом степень уменьшения глубины решетчатой мембраны зависела от возраста пациентов и уровня ВГД.

Z. Wu et al. (2015) опубликовали результаты измерения РМ по данным длительного (5 лет) наблюдения за 108 пациентами с глаукомой, причем ОСТ выполнялась им каждые 4 месяца [62]. Это — первое и на сегодня единственное исследование, демонстрирующее динамику положения РМ и поверхности ДЗН (а также их соотношение) за столь длительный период наблюдения. В этой работе было отмечено много интересных и неожиданных моментов. Подобно результатам Lee, описанным выше, авторы заметили уменьшение глубины расположения передней поверхности РМ при снижении ВГД, хотя это происходило в меньшей мере, чем смещение передней поверхности ДЗН. Особенно заметное уменьшение глубины расположения передней поверхности РМ (в среднем на 90 мкм)

было отмечено спустя полгода после синустрабекулэктомии. Эти результаты подтвердили наблюдение Reis et al., согласно которым смещение РМ кпереди также происходило спустя 6 месяцев после операции, хотя и на меньшую величину (18 мкм) [63].

Примечательно, однако, что в ряде случаев передняя поверхность мембраны при глаукоме смещается не только назад, но и кпереди. Особенно это было заметно у пожилых пациентов при длительном наблюдении, что авторы объяснили повышением жесткости мембраны и другими процессами ремоделирования коллагена. Другое объяснение этому — смещение описанной выше ВМО назад за счет истончения перипапиллярной хориоидеи. Возможно, эти находки объясняют интересный факт, отмеченный в работе Z. Wu et al.: в половине случаев прогрессирование ГОН (по данным САП) не сопровождается смещением решетчатой мембраны склеры [62]. Авторы отметили связь между уровнем ВГД (в этом исследовании оно измерялось методом контурной динамической тонометрии, как наиболее точным методом тонометрии, не зависящим от толщины роговицы) и степенью смещения передней поверхности мембраны. Было даже рассчитано, что каждому 1 мм рт.ст. повышения ВГД соответствует смещение РМ на 2 мкм. Для передней поверхности ДЗН эта величина составила 1,6 мкм.

С учетом всех изложенных выше фактов, а также данных, полученных в эксперименте на приматах, о том, что деформация РМ предшествует истончению RNFL при глаукоме, остается открытым вопрос, насколько исследование РМ методом ОСТ перспективно в ранней диагностике глаукомы.

В настоящее время продолжают активные клинические и экспериментальные исследования по совершенствованию изображений ДЗН и решетчатой мембраны при помощи SD-OCT. Это позволит лучше понять процессы изменения в ДЗН по мере прогрессирования заболевания, оценить ответные реакции на сжатие и растяжение пластин решетчатой мембраны склеры, а также их взаимосвязь с развитием аксональной дегенерации при глаукоме [64].

Исследование слоя нервных волокон макулы методом ОСТ для определения прогрессирования ГОН

В предыдущих разделах подчеркивалась важность исследования макулы при глаукоме. Тем не менее исследований, оценивающих возможность применения параметров макулярной зоны для мониторинга глаукомы, не так много. Самые первые из них, выполненные еще с применением временных ОСТ, не выявили достоверного различия в толщине макулы при сравнении глаз с прогрессированием глаукомы и без такового. Однако последующие исследования, уже с применением спектральных ОКТ, продемонстрировали противоположные результаты. Так, Sung et al. исследовали 98 пациентов с развитой глаукомой (средняя исходная величина периметрического индекса MD $-14,3 \pm 5,5$ дБ), наблюдая за ними в течение 2 лет. О прогрессировании судили на основе стереофотографий и данных САП. Результаты показали значительную разницу в скорости изменения толщины макулы, но не в скорости изменения толщины перипапиллярного RNFL, между глазами с прогрессирующим заболеванием и со стабильным течением [65].

Однако впоследствии, сравнивая аналогичные группы больных, но с начальной глаукомой (MD $-4,30$ дБ), авторы заметили, что у больных с прогрессирующим течением ГОН происходит истончение не только макулы, но и перипапиллярного RNFL [66]. Эти исследования обнаружили возможность использования такого параметра, как толщина макулы, для определения прогрессирования глаукомы и подчеркнули ограничение измерений толщины RNFL для этой цели на поздних стадиях заболевания. Таким образом, измерения толщины RNFL в макуле, слоя ганглиозных клеток и внутреннего плексiformного слоя весьма полезны для мониторинга глаукомы.

Сравнивая больных с разными стадиями глаукомы (препериметрической и периметрической), мы оценили прогностическую значимость и диагностический вес различных клинических показателей, в том числе полученных методом ОКТ. Больные были разделены на две группы в зависимости от данных периметрии, поэтому такие показатели, как MD, PSD, не учитывались при сравнительной оценке изучаемых параметров [67].

Наиболее важным параметром оказалась толщина слоя нервных волокон (RNFL), что вполне согласуется со всеми данными литературы, которые приводятся в настоящем обзоре. Однако нам впервые удалось выявить диагностическую значимость толщины перипапиллярной хориоидеи в мониторинге больных глаукомой. Мы предположили, что прогрессирование глаукомного процесса происходит на фоне истончения хориоидеи и, возможно,

ухудшения трофики зрительного нерва. Примечательно, что ВГД (в нашем исследовании мы измеряли его методами контурной динамической тонометрии и на анализаторе биомеханических свойств глаза) не оказалось в числе диагностически значимых параметров. Вместе с тем таковым явился корнеальный гистерезис, что косвенно свидетельствует о роли биомеханических свойств глаза в развитии заболевания [17, 67].

Meira-Freitas et al. использовали упомянутый выше CSFI, чтобы прогнозировать развитие глаукомы и потерю поля зрения в 288 глазах у 288 субъектов с подозрением на заболевание на момент начала исследования. За 4 года наблюдения в 48 глазах диагноз подтвердился на основе повторяющихся дефектов полей зрения или прогрессирующих глаукомных изменений ДЗН по данным стереоснимков. Глаза с меньшим ожидаемым количеством ганглиозных клеток (retinal ganglion cells, RGC) в начале исследования и глаза с более высокими темпами изменений количества RGC с течением времени оказались подвержены большему риску развития глаукомы. Результаты этого исследования показали важность продолжительного наблюдения за пациентами с подозрением на глаукому для подтверждения диагноза [39].

Ограничение метода ОСТ в диагностике глаукомы и определении ее прогрессирования

Изображения, полученные при сканировании, могут отражать артефакты, такие как движения глаз или помутнение оптических сред [68], а также являющиеся следствием сбоя в алгоритме SD-OCT, который автоматически «выстраивает» слои сетчатки. Подобные ошибки могут привести к ложным измерениям толщины различных слоев и структур [68, 69]. Близорукость [70], возрастная макулярная дегенерация или наличие макулярных друз [30] также могут повлечь за собой появление артефактов и мешать интерпретации результатов определенных параметров.

Не все изменения параметров ДЗН, толщины RNFL и макулы, зарегистрированные методом ОСТ, обусловлены прогрессированием глаукомы. Они могут быть следствием возрастных изменений [71, 72]. Было подсчитано, что в среднем в норме RNFL истончается со скоростью $0,52$ мкм/год, а внутренние слои макулы — со скоростью $0,25$ мкм/год. В проспективном исследовании в процессе наблюдения каждые 4 месяца в течение 3,8 года за 150 глазами 90 пациентов, страдающих глаукомой, прогрессирование ГОН было зафиксировано в 50% глаз по результатам трендового анализа для толщины внутреннего слоя макулы, в 30% — для общей толщины макулы и в 27,3% — для перипапиллярного RNFL [72]. С учетом возраста доля

глаз с зарегистрированным развитием болезни уменьшилась до 20% для толщины внутреннего слоя сетчатки, 16% — для общей толщины макулы и 26,7% — для толщины RNFL. Эти данные подчеркивают влияние возраста на изменение толщины макулы и RNFL, что важно принимать во внимание при оценке прогрессирования глаукомы методом ОСТ.

Как улучшить качество определения прогрессирования ГОН?

Важным ограничивающим фактором при определении темпов является относительно редкое проведение тестирования. Количество доступных тестов существенно влияет на производительность регрессионного анализа, позволяющего определить достоверность прогноза [74, 75]. Комбинирование анализа структурных и функциональных изменений первоначально было предложено Саргиоли для ранней диагностики глаукомы [75], а затем — для определения скорости ее прогрессирования [75-77].

Проблема соотношения структурных и функциональных изменений при глаукоме связана с тем, что непосредственные корреляции структурных параметров (линейных) и функциональных (дБ) имеют нелинейную связь, что может привести к опережению в выявлении структурной потери в начале заболевания и преобладанию обнаруживаемых функциональных дефектов в далекозашедшую стадию [78, 79].

Заключение

Таким образом, SD-ОСТ является перспективным методом как для раннего выявления глаукомы, так и для определения ее прогрессирования. Однако еще предстоит выяснить, какие именно структуры более предпочтительны для этих целей. Кроме того, важной проблемой является определение не просто факта прогрессирования глаукомы, но и ее скорости, что возможно только при создании надежной нормативной базы.

Литература / References

1. Алябьева Ж.Ю., Егоров А.Е. Лазерные сканирующие офтальмоскопы: перспективы их применения в офтальмологии. *Вестник офтальмологии* 2000; 4:36-38. [Aliabieva J.Y., Egorov A.E. Laser scanning ophthalmoscopes: prospects for their use in ophthalmology. *Vestn Ophthalmol* 2000; 4:36-38. (In Russ.)].
2. Куроедов А.В., Городничий В.В. Компьютерная ретинотомография (HRT): диагностика, динамика, достоверность. М., 2007; 236 с. [Kuroedov A.V., Gorodnichii V.V. Komp'yuternaya retinotomografiya (HRT): diagnostika, dinamika, dostovernost' [Heidelberg computed tomography (HRT): diagnostics, dynamics, reliability]. Moscow, Meditsina Publ., 2007; 236 p. (In Russ.)].
3. Курышева Н.И. Глаукомная оптическая нейропатия. Москва: МЕДпресс-информ., 2006. [Kuryшева N.I. Glaukomnaya opticheskaya neiropatiya [Glaucoma optic neuropathy] Moscow: MEDpress-inform. 2006. (In Russ.)].
4. Мачехин В.А., Манаенкова Г.Е. Параметры диска зрительного нерва при различных стадиях открытоугольной глаукомы по данным лазерного сканирующего ретинотомографа HRT II. *Глаукома* 2005; 4:3-10. [Machekhin V.A., Manaenkova G.E. Parameters of the optic nerve in various stages of open-angle glaucoma according to the laser scanning retina tomograph HRT II. *Glaucoma* 2005; 4:3-10. (In Russ.)].
5. Chiba N., Omodaka K., Yokoyama Y., Aizawa N., Tsuda S., Yasuda M. et al. Association between optic nerve blood flow and objective examinations in glaucoma patients with generalized enlargement disc type. *Clin Ophthalmol* 2011; 5:1549-1556. doi:10.2147/OPHT.S22097.
6. Omodaka K., Nakazawa T., Otomo T., Nakamura M., Fuse N., Nishida K. Correlation between morphology of optic disc determined by Heidelberg Retina Tomograph II and visual function in eyes with open-angle glaucoma. *Clin Ophthalmol* 2010; 4:765-772. doi.org/10.2147/oph.s9741.
7. Yokoyama Y., Tanito M., Nitta K., Katai M., Kitaoka Y., Omodaka K. et al. Stereoscopic analysis of optic nerve head parameters in primary open angle glaucoma: the glaucoma stereo analysis study. *PLoSOne* 2014; 9:99-138. doi: 10.1371/journal.pone.0099138.
8. Iliev M.E., Meyenberg A., Garweg J.G. Morphometric assessment of normal, suspect and glaucomatous optic discs with Stratus OCT and HRT II. *Eye* 2006; 20:1288-1299. doi.org/10.1038/sj.eye.6702101.
9. Ortega J.L., Kakati B., Girkin C.A. Artifacts on the optic nerve head analysis of the optical coherence tomography in glaucomatous and nonglaucomatous eyes. *J Glaucoma* 2009; 18:186-191. doi.org/10.1097/ijg.0b013e31818159cb.
10. Mwanza J.C., Oakley J.D., Budenz D.L., Anderson D.R. Cirrus Optical Coherence Tomography Normative Database Study Group. Ability of cirrus HD-OCT optic nerve head parameters to discriminate normal from glaucomatous eyes. *Ophthalmology* 2011; 118:241-248. doi.org/10.1016/j.ophtha.2010.06.036.
11. Sung K.R., Na J.H., Lee Y. Glaucoma diagnostic capabilities of optic nerve head parameters as determined by Cirrus HD optical coherence tomography. *J Glaucoma* 2012; 21:498-504. doi.org/10.1097/ijg.0b013e318220dbb7.
12. Курышева Н.И., Арджевнишвили Т.Д., Киселева Т.Н., Фомин А.В. Хориоидея при глаукоме: результаты исследования методом оптической когерентной томографии. *Национальный журнал глаукома* 2013; 4:73-83. [Kuryшева N.I., Ardzhvishvili T.D., Kiseleva T.N., Fomin A.V. Choroid in glaucoma: the results of a study by means of optical coherence tomography. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma* 2013; 4:73-83. (In Russ.)].
13. Medeiros F.A. How should diagnostic tests be evaluated in glaucoma? *Br J Ophthalmol* 2007; 91:273-274. doi.org/10.1136/bjo.2006.107409.
14. Kong Y.X., Coote M.A., O'Neill E.C. et al. Glaucomatous optic neuropathy evaluation project: a standardized internet system for assessing skills in optic disc examination. *Clin Exp Ophthalmol* 2011; 39:308-17. doi.org/10.1111/j.1442-9071.2010.02462.x.
15. Wong E.Y., Keeffe J.E., Rait J.L. et al. Detection of undiagnosed glaucoma by eye health professionals. *Ophthalmology* 2004; 111:1508-1514. doi.org/10.1016/j.ophtha.2004.01.029.
16. Rao H.L., Zangwill L.M., Weinreb R.N., Sample P.A., Alencar L.M., Medeiros F.A. Comparison of different spectral domain optical coherence tomography scanning areas for glaucoma diagnosis. *Ophthalmology* 2010; 117:1692-1699. doi.org/10.1016/j.ophtha.2010.01.031.
17. Курышева Н.И., Паршунина О.А., Арджевнишвили Т.Д., Иртегова Е.Ю., Киселева Т.Н., Лагутин М.Б. Поиск новых маркеров в ранней диагностике первичной открытоугольной глаукомы. *Российский офтальмологический журнал* 2015; 8(3):23-30. [Kuryшева N.I., Parshunina O.A., Ardzhvishvili T.D., Irtegov E.Yu., Kiseleva T.N., Lagutin M.B. The search for new markers in the early diagnosis of primary open-angle glaucoma. *Russian Ophthalmological J* 2015; 8(3):23-30. (In Russ.)].
18. Bengtsson B., Andersson S., Heijl A. Performance of time-domain and spectral-domain optical coherence tomography for glaucoma screening. *Acta Ophthalmologica* 2012; 90:310-315. doi.org/10.1111/j.1755-3768.2010.01977.x.
19. Leite M.T., Zangwill L.M., Weinreb R.N. et al. Effect of disease severity on the performance of Cirrus spectral-domain OCT for

- glaucoma diagnosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010; 51:4104-4109. doi.org/10.1167/iovs.09-4716.
20. Jaeschke R., Guyatt G., Sackett D.L. Users' guides to the medical literature. III. How to use an article about a diagnostic test are the results of the study valid? Evidence-based medicine working group. *JAMA* 1994; 271:389-391. doi.org/10.1001/jama.271.5.389.
 21. van der Schouw Y.T., Verbeek A.L., Ruijs S.H. Guidelines for the assessment of new diagnostic tests. *Invest Radiol* 1995; 30:334-340. doi.org/10.1097/00004424-199506000-00002.
 22. Lisboa R., Leite M.T., Zangwill L.M., Tafreshi A., Weinreb R.N., Medeiros F.A. Diagnosing preperimetric glaucoma with spectral domain optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2012; 119:2261-2269. doi.org/10.1016/j.ophtha.2012.06.009.
 23. Medeiros F.A., Zangwill L.M., Bowd C., Sample P.A., Weinreb R.N. Use of progressive glaucomatous optic disk change as the reference standard for evaluation of diagnostic tests in glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2005; 139:1010-1018. doi.org/10.1016/j.ajo.2005.01.003.
 24. Lisboa R., Paranhos A., Jr., Weinreb R.N., Zangwill L.M., Leite M.T., Medeiros F.A. Comparison of different spectral domain OCT scanning protocols for diagnosing preperimetric glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013; 54:3417-3425. doi.org/10.1167/iovs.13-11676.
 25. Kim Y.J., Kang M.H., Cho H.Y., Lim H.W., Seong M. Comparative study of macular ganglion cell complex thickness measured by spectral-domain optical coherence tomography in healthy eyes, eyes with preperimetric glaucoma, and eyes with early glaucoma. *Jpn J Ophthalmol* 2014; 58:244-251. doi.org/10.1007/s10384-014-0315-7.
 26. Kim M.J., Jeoung J.W., Park K.H., Choi Y.J., Kim D.M. Topographic profiles of retinal nerve fiber layer defects affect the diagnostic performance of macular scans in preperimetric glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014; 55:2079-2087. doi.org/10.1167/iovs.13-13506.
 27. Mori S., Hangai M., Sakamoto A. et al. Spectral-domain optical coherence tomography measurement of macular volume for diagnosing glaucoma. *J Glaucoma* 2010; 19:528-534. doi.org/10.1097/ijg.0b013e3181ca7acf.
 28. Ojima T., Tanabe T., Hangai M. et al. Measurement of retinal nerve fiber layer thickness and macular volume for glaucoma detection using optical coherence tomography. *Jpn J Ophthalmol* 2007; 51:197-203. doi.org/10.1007/s10384-006-0433-y.
 29. Tan C.S., Ouyang Y., Ruiz H., Sadda S.R. Diurnal variation of choroidal thickness in normal, healthy subjects measured by spectral domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012; 53:261-266. doi.org/10.1167/iovs.11-8782.
 30. Arintawati P., Sone T., Akita T., Tanaka J., Kiuchi Y. The applicability of ganglion cell complex parameters determined from SD-OCT images to detect glaucomatous eyes. *J Glaucoma* 2013; 22:713-718. doi.org/10.1097/ijg.0b013e318259b2e1.
 31. Акопян В.С., Семенова Н.С., Филоненко И.В., Цысарь М.А. Оценка комплекса ганглиозных клеток сетчатки при первичной открытоугольной глаукоме. *Офтальмология* 2011; 8(1):20-26. [Akopyan V.S., Semenova N.S., Filonenko I.V., Tsysar' M.A. Retinal ganglion cells evaluation in patients primary open-angle glaucoma. *Ophthalmology* 2011; 8(1):20-26. (In Russ.)].
 32. Artes P.H., Chauhan B.C. Longitudinal changes in the visual field and optic disc in glaucoma. *Prog Retin Eye Res* 2005; 24:333-354. doi.org/10.1016/j.preteyeres.2004.10.002.
 33. 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; 120:701-713. doi.org/10.1001/archophth.120.6.701.
 34. Miglior S., Zeyen T., Pfeiffer N. et al. Results of the European glaucoma prevention study. *Ophthalmology* 2005; 112:366-375. doi.org/10.1016/j.ophtha.2004.11.030.
 35. Hood D.C., Anderson S.C., Wall M., Kardon R.H. Structure versus function in glaucoma: an application of a linear model. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007; 48(8):3662-3668. doi.org/10.1167/iovs.06-1401.
 36. Harwerth R.S., Wheat J.L., Fredette M.J., Anderson D.R. Linking structure and function in glaucoma. *Prog Retin Eye Res* 2010; 29:249-271.
 37. Na J.H., Sung K.R., Baek S. et al. Detection of glaucoma progression by assessment of segmented macular thickness data obtained using spectral domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012; 53:3817-3826. doi.org/10.1167/iovs.11-9369.
 38. Medeiros F.A., Leite M.T., Zangwill L.M. et al. Combining structural and functional measurements to improve detection of glaucoma progression using Bayesian hierarchical models. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52:5794-5803. doi.org/10.1167/iovs.10-7111.
 39. Meira-Freitas D., Lisboa R., Tatham A. et al. Predicting progression in glaucoma suspects with longitudinal estimates of retinal ganglion cell counts. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013; 54:4174-4183. doi.org/10.1167/iovs.12-11301.
 40. Moon B.G., Sung K.R., Cho J.W. et al. Glaucoma progression detection by retinal nerve fiber layer measurement using scanning laser polarimetry: event and trend analysis. *Korean J Ophthalmol* 2012; 26:174-181. doi.org/10.3341/kjo.2012.26.3.174.
 41. Strouthidis N.G., Gardiner S.K., Sinapis C. et al. The spatial pattern of neuro retinal rim loss in ocular hypertension. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009; 50:3737-3742. doi.org/10.1167/iovs.08-2844.
 42. Nassiri N., Nilforushan N., Coleman A.L. et al. Longitudinal structure-function relationships with scanning laser ophthalmoscopy and standard achromatic perimetry. *Arch Ophthalmol* 2012; 130:826-832. doi.org/10.1001/archophth.2012.1057.
 43. Leung C.K., Liu S., Weinreb R.N., Lai G. et al. Evaluation of retinal nerve fiber layer progression in glaucoma a prospective analysis with neuro retinal rim and visual field progression. *Ophthalmology* 2011; 118:1551-1557. doi.org/10.1167/iovs.09-3468.
 44. Mwanza J.C., Chang R.T., Budenz D.L. et al. Reproducibility of peripapillary retinal nerve fiber layer thickness and optic nerve head parameters measured with cirrus HD-OCT in glaucomatous eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010; 51:5724-5730. doi.org/10.1167/iovs.10-5222.
 45. Эскина Э.Н., Зыкова А.В. Ранние критерии риска развития глаукомы у пациентов с близорукостью. *Офтальмология* 2014; 11(2):59-63. [Eskina E.N., Zyкова A.V. Early criteria of glaucoma development risk in patients with myopia. *Ophthalmology* 2014; 11(2):59-63. (In Russ.)].
 46. Na J.H., Sung K.R., Baek S. et al. Detection of glaucoma progression by assessment of segmented macular thickness data obtained using spectral domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012; 53:3817-3826. doi.org/10.1167/iovs.11-9369.
 47. Wollstein G., Schuman J.S., Price L.L. et al. Optical coherence tomography longitudinal evaluation of retinal nerve fiber layer thickness in glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2005; 123:464-470. doi.org/10.1001/archophth.123.4.464.
 48. Leung C.K., Cheung C.Y., Weinreb R.N. et al. Retinal nerve fiber layer imaging with spectral-domain optical coherence tomography: a variability and diagnostic performance study. *Ophthalmology* 2009; 116:1257-1263. doi.org/10.1016/j.ophtha.2012.03.044.
 49. Medeiros F.A., Zangwill L.M., Alencar L.M. et al. Detection of glaucoma progression with stratus OCT retinal nerve fiber layer, optic nerve head, and macular thickness measurements. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009; 50:5741-5748. doi.org/10.1167/iovs.09-3715.
 50. Leung C.K., Cheung C.Y., Weinreb R.N. et al. Evaluation of retinal nerve fiber layer progression in glaucoma: a study on optical coherence tomography guided progression analysis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010; 51:217-222. doi.org/10.1167/iovs.09-3468.
 51. Schuman J.S., Pedut-Kloizman T., Hertzmark E. et al. Reproducibility of nerve fiber layer thickness measurements using optical coherence tomography. *Ophthalmology* 1996; 103:1889-1898. doi.org/10.1016/s0161-6420(96)30410-7.
 52. Leung C.K., Lam S., Weinreb R.N. et al. Retinal nerve fiber layer imaging with spectral-domain optical coherence tomography: analysis of the retinal nerve fiber layer map for glaucoma detection. *Ophthalmology* 2010; 117:1684-1691. doi.org/10.1097/ijg.0b013e3182070684.
 53. Dilraj S.G., Mitra S., James D.P., David S. Greenfield and The Advanced Imaging in Glaucoma Study Group, Detection of progressive retinal nerve fiber layer thickness loss with optical coherence tomography using three criteria for functional progression. *J Glaucoma* 2012; 21(4):214-220. doi:10.1097/IJG.0b013e3182071cc7.

54. Huang J.Y., Pekmezci M., Mesiwala N., Kao A., Lin S. Diagnostic power of optic disc morphology, peripapillary retinal nerve fiber layer thickness, and macular inner retinal layer thickness in glaucoma diagnosis with fourier-domain optical coherence tomography. *J Glaucoma* 2011; 20:87-95. doi.org/10.1097/jgg.0b013e3181d787b6.
55. Leung C.K., Chiu V., Weinreb R.N., Liu S. et al. Evaluation of retinal nerve fiber layer progression in glaucoma: a comparison between spectral-domain and time domain optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2011; 118:1558-1562.
56. Budenz D.L., Anderson D.R., Varma R., Schuman J., Cantor L., Savell J., Greenfield D.S., Patella V.M., Quigley H.A., Tielsch J. Determinants of normal retinal nerve fiber layer thickness measured by Stratus OCT. *Ophthalmology* 2007; 114(6):1046-1052. doi.org/10.1016/j.ophtha.2006.08.046.
57. Owen V.M., Strouthidis N.G., Garway-Heath D.F. et al. Measurement variability in Heidelberg Retina Tomograph imaging of neuroretinal rim area. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006; 47:5322-5330. doi.org/10.1167/iops.06-0096.
58. Leung C.K., Yu M., Weinreb R.N. et al. Retinal nerve fiber layer imaging with spectral-domain optical coherence tomography: patterns of retinal nerve fiber layer progression. *Ophthalmology* 2012; 119:1858-1866. doi.org/10.1016/j.ophtha.2012.03.044.
59. Chauhan B.C., Burgoyne C.F. From clinical examination of the optic disc to clinical assessment of the optic nerve head: a paradigm change. *Am J Ophthalmol* 2013; 156:218-227. doi.org/10.1016/j.ajo.2013.04.016.
60. Agoumi Y., Sharpe G.P., Hutchison D.M. et al. Lamellar and prelaminar tissue displacement during intraocular pressure elevation in glaucoma patient and healthy controls. *Ophthalmology* 2011; 118:52-59. doi.org/10.1016/j.ophtha.2010.05.016.
61. Lee E.J., Kim T.W., Weinreb R.N., Suh M.H., Kang M., Park K.H. et al. Three-dimensional evaluation of the lamina cribrosa using spectral-domain optical coherence tomography in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012; 53:198-204. doi: 10.1167/iops.11-7848.
62. Wu Z., Xu G., Weinreb R. et al. Optic nerve head deformation in glaucoma: a prospective analysis of optic nerve head surface and lamina cribrosa surface displacement. *Ophthalmology* 2015; 122(7):1317-1329. doi.org/10.3410/f.725495745.793508053.
63. Reis A.S., O'Leary N., Yang H., Sharpe G.P., Nicolela M.T., Burgoyne C.F., Chauhan B.C. Influence of clinically invisible, but optical coherence tomography detected, optic disc margin anatomy on neuroretinal rim evaluation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012; 53(4):1852-1860. doi: 10.1167/iops.11-9309.
64. Burgoyne C.F., Downs J.C., Bellezza A.J. et al. The optic nerve head as a biomechanical structure: a new paradigm for understanding the role of IOP related stress and strain in the pathophysiology of glaucomatous optic nerve head damage. *Prog Retin Eye Res* 2005; 24:39-73. doi.org/10.1016/j.preteyeres.2004.06.001.
65. Sung K.R., Sun J.H., Na J.H. et al. Progression detection capability of macular thickness in advanced glaucomatous eyes. *Ophthalmology* 2012; 119:308-313. doi.org/10.1016/j.ophtha.2011.08.022.
66. Sung K.R., Wollstein G., Kim N.R. et al. Macular assessment using optical coherence tomography for glaucoma diagnosis. *Br J Ophthalmol* 2012; 96:1452-1455.
67. Курешева Н.И., Иртегова Е.Ю., Паршунина О.А., Киселева Т.Н., Арджевнишкили Т.Д., Фомин А.В. Новые технологии в диагностике первичной открытоугольной глаукомы. *Национальный журнал глаукома* 2015; 14(2):22-31. [Kuryseva N.I., Irtegov E.Yu., Parshunina O.A., Kiseleva T.N., Ardzhevnikshkili T.D., Fomin A.V. New technologies in primary open-angle glaucoma diagnostics. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma* 2015; 14(2):22-31. (In Russ.)].
68. Somfai G.M., Salinas H.M., Puliafito C.A., Fernandez D.C. Evaluation of potential image acquisition pitfalls during optical coherence tomography and their influence on retinal image segmentation. *J Biomed Opt* 2007; 12:412-419. doi.org/10.1117/1.2774827.
69. Han I.C., Jaffe G.J. Evaluation of artifacts associated with macular spectral-domain optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2010; 117:1177-1189. doi.org/10.1016/j.ophtha.2009.10.029.
70. Melo G.B., Libera R.D., Barbosa A.S., Pereira L.M., Doi L.M., Melo L.A. Comparison of optic disk and retinal nerve fiber layer thickness in nonglaucomatous and glaucomatous patients with high myopia. *Am J Ophthalmol* 2006; 142:858-860. doi.org/10.1016/j.ajo.2006.05.022.
71. Lee E.J., Kim T.W., Park K.H., Seong M., Kim H., Kim D.M. Ability of Stratus OCT to detect progressive retinal nerve fiber layer atrophy in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009; 50:662-668. doi.org/10.1167/iops.08-1682.
72. Nouri-Mahdavi K., Nikkhou K., Hoffman D.C., Law S.K., Caprioli J. Detection of early glaucoma with optical coherence tomography (Stratus OCT). *J Glaucoma* 2008; 17:183-188. doi.org/10.1097/jgg.0b013e31815768c4.
73. Nouri-Mahdavi K., Zarei R., Caprioli J. Influence of visual field testing frequency on detection of glaucoma progression with trend analyses. *Arch Ophthalmol* 2011; 129:1521-1527. doi.org/10.1001/archophthalmol.2011.224.
74. Chauhan B.C., Garway-Heath D.F., Goni F.J. et al. Practical recommendations for measuring rates of visual field change in glaucoma. *Br J Ophthalmol* 2008; 92:569-573. doi.org/10.1136/bjo.2007.135012.
75. Caprioli J. Discrimination between normal and glaucomatous eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992; 33:153-159.
76. Caprioli J. Clinical evaluation of the optic nerve in glaucoma. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1994; 92:589-641.
77. Shah N.N., Bowd C., Medeiros F.A. et al. Combining structural and functional testing for detection of glaucoma. *Ophthalmology* 2006; 113:1593-1602. doi.org/10.1016/j.ophtha.2006.06.004.
78. Cho J.W., Sung K.R., Lee S. et al. Relationship between visual field sensitivity and macular ganglion cell complex thickness as measured by spectral-domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010; 51:6401-6407. doi.org/10.1167/iops.09-5035.
79. Kim N.R., Lee E.S., Seong G.J., Kim J.H., An H.G., Kim C.Y. Structure-function relationship and diagnostic value of macular ganglion cell complex measurement using Fourier-domain OCT in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010; 51:4646-4651. doi.org/10.1167/iops.09-5053.

Поступила 12.10.2015