

УДК 617.7-007.681-07

Роль оптической когерентной томографии с функцией ангиографии в ранней диагностике и мониторинге глаукомы

КУРЫШЕВА Н.И., д.м.н., профессор, руководитель консультативно-диагностического отдела¹;

МАСЛОВА Е.В., врач-офтальмолог консультативно-диагностического отдела¹;

ТРУБИЛИНА А.В., интерн²;

ЛАГУТИН М.Б., ассистент³.

¹ Центр офтальмологии ФМБА России, Клиническая больница № 86, 123098, Российская Федерация, Москва, ул. Гамалеи, 15;

² ФГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации Федерального медико-биологического агентства России», кафедра офтальмологии, Клиническая больница № 86, 123098, Российская Федерация, Москва, ул. Гамалеи, 15;

³ МГУ им. М.В. Ломоносова, Механико-математический факультет, кафедра математической статистики и случайных процессов, 119991, Российская Федерация, Москва, ГСП-1, Ленинские горы, д. 1.

Авторы не получали финансирование при проведении исследования и написании статьи.

Конфликт интересов: отсутствует.

Резюме

ЦЕЛЬ. Оценить роль оптической когерентной томографии с функцией ангиографии в ранней диагностике и мониторинге глаукомы.

МЕТОДЫ. В 48 глазах больных с начальной стадией и 47 глазах с продвинутой стадией первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ), а также в 42 глазах здоровых обследуемых аналогичного возраста методом ОКТ-ангиографии (RtVue xR Avanti с функцией AngioVue) исследовали относительную плотность сосудов микроциркуляторного русла (Angio Flow Density, AFD). Измерения проводились в зоне диска зрительного нерва (ДЗН) и перипапиллярно, отступая на 750 мкм от края ДЗН, а также в макулярной области (AFD Retina) в окружности диаметром 3 мм, включая фовеа и парафовеа, в поверхностном (Superficial) и глубоком (Deer) сосудистых сплетениях на уровне внутренних слоев сетчатки. Параметры ретробульбарного кровотока, включая глазную артерию (ГА), центральную артерию сетчатки (ЦАС), задние короткие цилиарные артерии (ЗКА), центральную вену сетчатки (ЦВС) и вортикозные вены (ВВ), исследованы методом цветового доплеровского картирования (ЦДК). Среднюю толщину комплекса ганглиозных клеток сетчатки (avg. GCC), слоя нервных волокон сетчатки (avg. RNFL) и сосудистой оболочки (Tx), а также объем фокальных (FLV) и глобальных (GLV) потерь GCC измеряли методом SD-OCT. Автоматизированную периметрию осуществляли на периметре Humphrey («Carl Zeiss Meditec», Dublin, CA). Роговично-компенсированное ВГД (IOPcc) и корнеальный гистерезис (CH) определяли на анализаторе биомеханических свойств глаза (ORA). Исследование среднего перфузионного давления (СПД) осуществлялось путем измерения ВГД и артериального давления (АД) непосредственно перед сканированием

методом ОКТ и далее ПД высчитывалось по формуле: $[(2/3 \text{ АДдиаст} + 1/3 \text{ АДсисст}) \times 2/3 - \text{ВГД}]$.

Статистический анализ проводили с помощью статистического пакета SPSS версии 21 и библиотеки MASS языка R. В качестве меры важности показателя для различения групп использовалась абсолютная величина скорректированной стандартизованной статистики Z-value критерия Манна-Уитни, а также площади под характеристической кривой (AUC).

РЕЗУЛЬТАТЫ. Несмотря на достоверное снижение всех структурных параметров и показателей ретробульбарного кровотока при начальной глаукоме по сравнению с нормой, главными критериями отличия этих групп обследуемых явились плотность сосудистого русла в макуле (AFD Retina Superficial Whole En Face: $z=3,86$, $p<0,0001$; AUC 0,8 (0,69-0,90)) и толщина макулы в нижнем секторе (Macula Thickness ILM-RPE: $z=3,86$, $p<0,0001$; AUC 0,8 (0,69-0,91)). Начальную глаукому от продвинутых стадий заболевания наиболее отличали следующие параметры: AFD Disc Peripapillary Inferior Temporalis ($z=5,61$, $p<0,0001$; AUC 0,94 (0,86-1,0)) и средняя скорость кровотока в ЦАС ($z=4,16$, $p<0,0001$; AUC 0,81 (0,69-0,92)).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Настоящее исследование показало важную роль ОКТ-ангиографии в ранней диагностике глаукомы и выявило приоритетность исследования показателей микроциркуляции в макулярной зоне и ее толщину в нижнем секторе. Полученные результаты позволяют понять причину раннего вовлечения внутренних слоев макулы в патологический процесс при глаукоме.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: первичная открытоугольная глаукома, SD-OCT, глазной кровоток, оптическая когерентная томография с функцией ангиографии.

Для контактов:

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

ENGLISH

OCT-angiography (OCT-A) in early glaucoma detection and monitoring

KURYSHEVA N.I., Med.Sc.D., Professor, Head of the Diagnostic Department¹;

MASLOVA E.V., M.D.¹;

TRUBILINA A.V., Clinical intern²;

LAGUTIN M.B., Assistant professor³.

¹ The Ophthalmological Center of the Federal Medical and Biological Agency, Clinical Hospital No. 86, 15 Gamalei st., Moscow, Russian Federation, 123098;

² Institute of Improvement of Professional Skills of the Federal Medico-Biological Agency of Russia, Ophthalmology Department, Clinical Hospital No. 86, 15 Gamalei st., Moscow, Russian Federation, 123098;

³ The Lomonosov Moscow State Institute, Faculty of Mechanics and Mathematics, Department of Mathematical Statistics and Stochastic Processes GSP-1, 1 Leninskie Hills st., Moscow, Russian Federation, 119991.

Conflicts of Interest and Source of Funding: none declared.

Abstract

PURPOSE: To evaluate the role of optical coherence tomography with angiography (OCT-A) in early glaucoma detection and its monitoring.

METHODS: 48 eyes of patients with early stage and 47 eyes of patients with advanced primary open angle glaucoma (POAG) and 42 eyes of age-matched healthy subjects were examined by means of SD-OCT-A (RtVue xR Avanti with the AngioVue software). Retinal Thickness and Angio Flow Density (AFD) were measured. AFD Disc and Peripapillary Flow Density were measured in ONH and 750-μm-wide elliptical annulus extending from the optic disc boundary. AFD retina was evaluated in macula (area bounded by a circle with a 3 mm diameter) including fovea and parafovea regions (superficial and deep) of the inner retinal layers. Retrobulbar blood flow parameters, including ophthalmic artery (OA), central retinal artery (CRA), posterior short ciliary artery (PCA), central retinal vein (CRV) and vortex vein (VV) were measured by CDI. The average thickness of the retinal ganglion cells complex (avg. GCC), retinal nerve fiber layer (avg. RNFL) and choroid (Tx), and the focal loss volume (FLV) and global loss volume (GLV) of GCC were measured using SD-OCT. Visual fields were evaluated using Humphrey Visual Field Analyzer 3 («Carl Zeiss Meditec», Dublin, CA). Corneal-compensated IOP (IOPcc) and corneal hysteresis (CH) were determined using Ocular Response Analyzer (ORA). Mean ocular perfusion pressure (MOPP) was calculated using IOP and mean arterial blood pressure (MAP) measurements, according to the following formula:

$MOPP = ([2/3 \text{ diastolic BP} + 1/3 \text{ systolic BP}] \times 2/3 - IOP)$. Statistical analysis was performed using SPSS version 21 and MASS library of language R. The value of each diagnostic indicator (z-value) was calculated using the Wilcoxon-Mann-Whitney test and the area under the receiver operating characteristic curve (AUC) was used for discrimination of studied groups.

RESULTS: Despite the significant decrease of all structural parameters and variables of retrobulbar blood flow in early POAG the following indicators had the largest AUC and diagnostic value (z-value) to discriminate the early glaucoma from normal eyes: AFD Retina Superficial Whole En Face ($z=3.86$, $p<0.0001$; AUC 0.8 (0.69-0.90)), and macular thickness in the inferior sector ($z=3.86$, $p<0.0001$; AUC 0.8 (0.69-0.91)) and to discriminate the early glaucoma from the advanced stages: AFD Disc Peripapillary Inferior Temporalis ($z=5.61$, $p<0.0001$; AUC 0.94 (0.86-1.0)) and the mean flow velocity in the CRA ($z=4.16$, $p<0.0001$; AUC 0.81 (0.69-0.92)).

CONCLUSION: The present study revealed the important role of OCT-angiography in the early glaucoma detection and its monitoring. Microcirculation in the macular area and its thickness in the inferior sector are of high importance. These results allow understanding the early involvement of macula inner layers in the pathological process in glaucoma.

KEYWORDS: Primary open-angle glaucoma, SD-OCT, ocular blood flow, optical coherence tomography with angiography function.

Оптическая когерентная томография (ОКТ) — метод, претендующий на ведущую роль в диагностике глаукомы [1], который имеет высокую воспроизводимость [2] и позволяет выявлять заболевание на ранней стадии [3-4]. Преимущественное значение в этом плане имеет оценка толщины слоя нервных волокон [5], включая анализ по секторам перипапиллярной сетчатки

[6-7]. В последние годы для оценки повреждений при глаукоме все большее внимание уделяется макулярной области [8]. Хотя макула занимает менее 2% области сетчатки, она содержит 30% ее ганглиозных клеток [9]. Применение SD-OCT открыло новые возможности визуализации макулярной зоны и позволило обнаружить существенное истончение макулы у больных глаукомой [10, 11].

Таким образом, слой нервных волокон перипапиллярной сетчатки, макулярной области, а также ее ганглиозный слой представляются наиболее привлекательными структурными маркерами диагностики глаукомы. Наши недавние исследования показали тем не менее, что к ним могут быть отнесены также циркуляторные параметры, в частности показатели кровотока в ретробульбарных сосудах и толщина перипапиллярной хориоидеи [12, 13]. Снижение гемоперфузии сетчатки при глаукоме неоднократно упоминалось в литературе [14-19]. Однако только с появлением спектральной томографии с функцией ангиографии (ОКТ-А) появилась возможность наиболее точной его оценки как в перипапиллярной, так и в макулярной зонах [20-22].

Цель настоящего исследования — оценить роль оптической когерентной томографии с функцией ангиографии в ранней диагностике и мониторинге глаукомы.

Материалы и методы

Исследование проведено на 95 глазах больных первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ), из них 48 глаз — с начальной глаукомой, 47 — с развитой и далеко зашедшей стадиями. Группу контроля составили 42 глаза здоровых обследуемых аналогичного возраста, не имевших офтальмопатологии.

Глаукому диагностировали на основании характерных изменений в диске зрительного нерва (ДЗН), выявляемых при офтальмоскопии (патологическое отклонение от нормы пропорций невральноем ободка, глаукомная экскавация диска зрительного нерва (ЭДЗН), перипапиллярная атрофия, клиновидные дефекты в слое нервных волокон сетчатки, примыкающие к краю ДЗН, геморрагии по краю ДЗН). Результаты стандартной автоматизированной периметрии были за пределами нормы.

Тем больным, которые применяли раньше антиглаукомные капли, было рекомендовано отменить их на период до 3 недель (период вымывания лекарства), остальные пациенты имели впервые выявленную глаукому. В обследование были включены по одному глазу каждого пациента: у больных глаукомой — худший глаз, у здоровых лиц — правый глаз.

В контрольную группу вошли лица, не имеющие родственников первой линии, страдающих глаукомой, с роговично-компенсированным внутриглазным давлением (IOPcc) < 21 мм рт.ст., неизменным ДЗН, нормальным состоянием слоя нервных волокон сетчатки и отсутствием дефектов полей зрения: нормальными результатами тестирования по программе Humphrey Swedish Interactive Threshold Algorithm (SITA) 24-2 со средним отклонением (MD) и паттерн стандартным отклонением (PSD) в пределах 95% доверительного интервала и результатом глаукомного гемиполярного теста в пределах 97%.

В качестве критериев включения учитывали аметропическую рефракцию не более 0,5 дптр и открытый угол передней камеры (УПК), что подтверждалось в результате оптической когерентной томографии переднего отрезка глаза (Visante OCT, «Zeiss»), при этом допустимым был угол передней камеры не меньше 30°.

Критериями исключения являлись: системное применение бета-блокаторов и блокаторов кальциевых каналов, признаки первичной или вторичной сосудистой дисрегуляции, а также наличие сопутствующей офтальмопатологии (кроме начальной катаракты); наличие хронических аутоиммунных заболеваний, сахарного диабета, острых нарушений кровообращения в анамнезе и любых сопутствующих заболеваний, требующих применения стероидных препаратов. В анализ были включены только пациенты, ранее не подвергавшиеся хирургическим операциям на глазах. Больные с нормотензивной глаукомой также не вошли в данное исследование.

Исследование проводилось в перипапиллярной и макулярной зонах методом спектральной оптической когерентной томографии (SD-OCT) на приборе RtVue xR Avanti (компания «Оптовью, Инк.», г. Фремонт, Калифорния, США) с функцией AngioVue ОКТ-ангиографии. Оценивали толщину макулярной области по секторам (рис. 1) и слоя нервных волокон сетчатки (RNFL), а также измеряли толщину ганглиозного комплекса сетчатки (GCC) и его характеристики (GLV, FLV) и толщину хориоидеи, как было описано нами ранее [13].

В ходе ОКТ-ангиографии были изучены два сосудистых плексуса (сплетения): поверхностный (superficial), расположенный между внутренней пограничной мембраной (отступая от нее вниз на 3 мкм) и внутренним плексиформным слоем (ниже его на 15 мкм), и глубокий (deep), локализованный в слое сетчатки на глубине от 15 до 70 мкм ниже внутренней пограничной мембраны (рис. 1).

В макулярной области были измерены два показателя: толщина сетчатки и относительная плотность сосудов (Angio Flow Density, AFD) микроциркуляторного русла сетчатки (AFD Retina). AFD — площадь, занимаемая сосудами в исследуемой зоне, по отношению к площади этой зоны, измеряется в процентах. Измерения проводились в фовеальной зоне (в окружности диаметром 1 мм) и в парафовеа — в зоне между границей фовеа и окружностью диаметром 3 мм вокруг центра, а также усредненное по фовеа и парафовеа значение — AFD Retina Whole En Face.

Относительная плотность сосудов микроциркуляторного русла диска зрительного нерва (ДЗН) — AFD Disc Whole En Face — измерялась в зоне, охватывающей ДЗН, и перипапиллярно (отступая на 750 мкм от края ДЗН в слое толщиной 100 мкм от внутренней пограничной мембраны (ВПМ)), а также только в перипапиллярной области (Peripapillary Vessel Density), как показано на рис. 2.

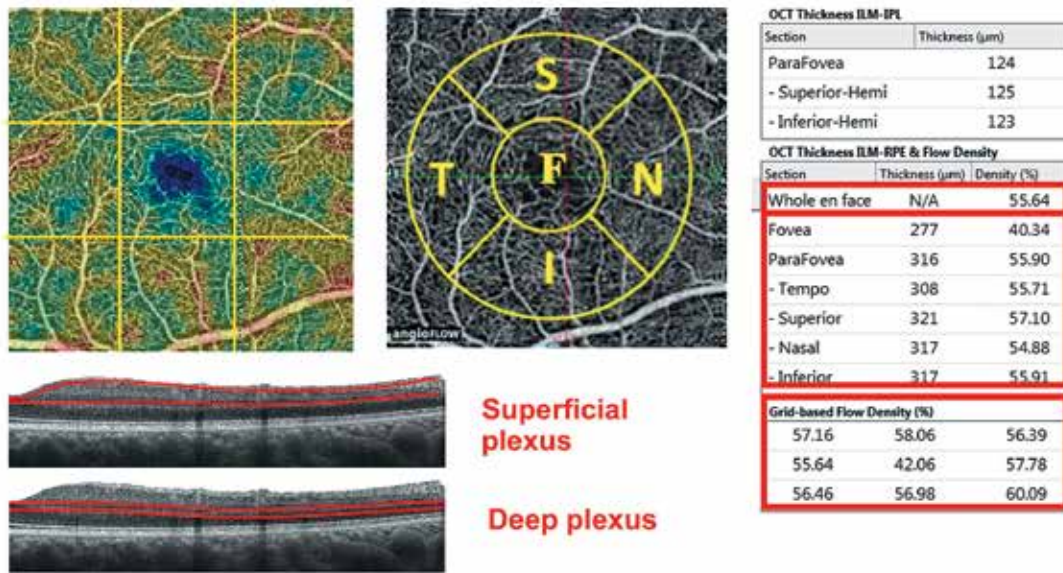


Рис. 1. Протокол исследования плотности сосудистого русла в макуле (протокол Angio Vue Retina на приборе RtVue xR Avanti с функцией Angio Vue), объяснения в тексте

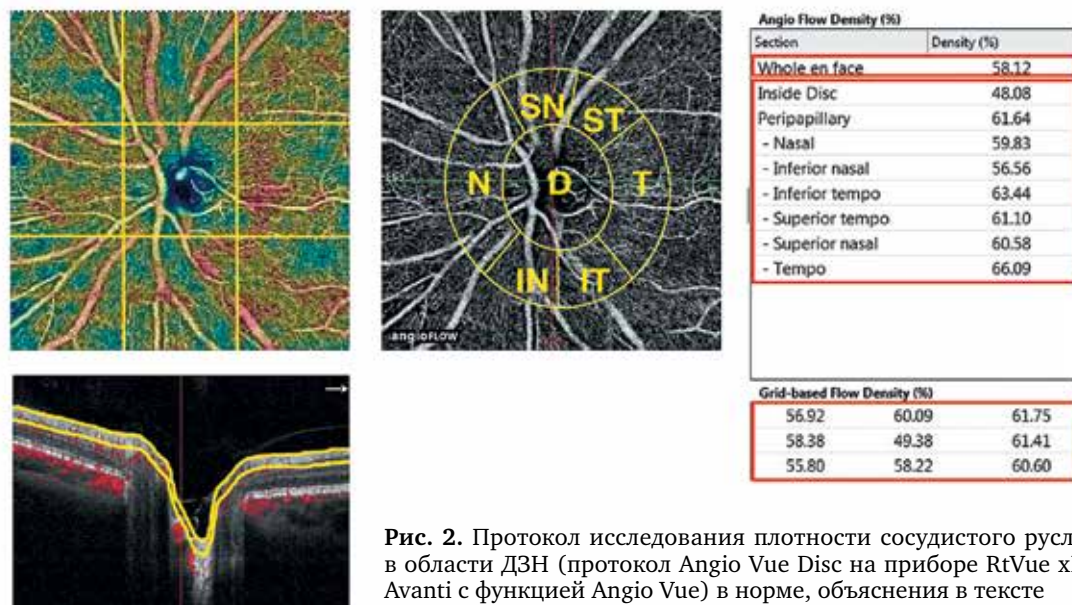


Рис. 2. Протокол исследования плотности сосудистого русла в области ДЗН (протокол Angio Vue Disc на приборе RtVue xR Avanti с функцией Angio Vue) в норме, объяснения в тексте

Представлен протокол исследования здорового глаза. Слева сверху — карта плотности сосудистого русла и ее разделение по секторам (верхний рисунок в центре): F — fovea, S — parafovea superior, N — parafovea nasal, I — parafovea inferior, T — parafovea temporalis. Все пять секторов вместе составляют показатель Whole En Face. В таблице справа приведены данные толщины парафовеальной области от внутренней пограничной мембраны (ВПМ) до внутреннего плексиформного слоя (ВПС) (верхняя таблица), толщина макулы от ВПМ до пигментного эпителия (ПЭ) и относительная плотность сосудов (Flow Density) в фовеа и парафовеа (средняя таблица), относительная плотность сосудов по секторам (Grid-based Flow Density) на всем скане (нижняя таблица).

Внизу на протоколе показаны зоны исследования поверхностного (superficial) и глубокого (deep) сосудистых плексусов на В-сканах.

Вверху слева — карта плотности сосудов, справа — карта разделения области диска зрительного нерва (ДЗН) по секторам: D — inside disc, N — peripapillary nasal, IN — peripapillary inferior nasal, IT — peripapillary inferior temporalis, T — peripapillary temporalis, ST — peripapillary superior temporalis, SN — peripapillary superior nasal. Все семь секторов вместе составляют показатель Whole En Face. В таблице справа приведены данные относительной плотности сосудов (Flow Density) внутри ДЗН и перипапиллярно (отступая на 750 мкм от края ДЗН), а также относительная плотность сосудов

Клиническая характеристика обследуемых

Таблица 1

Показатель	Контроль (норма)	p-value*	ПОУГ I	p-value**	ПОУГ II-III	Среднее p-value***
N	42	–	48	–	47	–
Возраст, годы	61,9 (6,2)	0,622	62,5 (7,6)	0,367	64,8 (4,7)	0,071
Сист. АД, мм рт.ст.	126,6 (4,6)	0,010	135,4 (17,4)	0,472	130,9 (13,7)	0,018
Диаст. АД, мм рт.ст.	81,4 (6,9)	0,183	83,6 (9,9)	0,726	83,15 (8,2)	0,344
IOРсс, мм рт.ст.	15,5 (3,1)	0,001	19,4 (4,6)	0,549	19,4 (6,2)	<0,001
Среднее перфузионное давление глаза, мм рт.ст.	50,4 (2,4)	0,198	47,8 (9,8)	0,594	46,6 (7,7)	0,081
MD, дБ	-0,03 (0,84)	<0,001	-1,95 (3,48)	<0,001	-12,13 (6,2)	<0,001
PSD, дБ	1,41 (0,19)	0,006	2,20 (1,62)	<0,001	9,79 (3,59)	<0,001
RNFL, мкм	101,9 (6,1)	<0,001	91,8 (10,3)	<0,001	69,3 (14,3)	<0,001
GCC, мкм	98,3 (7,6)	0,001	89,2 (10,4)	<0,001	70,5 (10,4)	<0,001
FLV, %	0,21 (0,23)	0,004	2,18 (2,05)	<0,001	9,50 (3,68)	<0,001
GLV, %	1,62 (1,06)	0,001	7,60 (6,10)	<0,001	25,91 (9,44)	<0,001
Толщина хориоидеи в фовеа, мкм	312,3 (88,5)	0,342	279,9 (105,3)	0,906	276,6 (82,6)	0,581
Толщина перипапиллярной хориоидеи, мкм	181,4 (51,3)	0,348	179,3 (93,3)	0,472	161,9 (64,9)	0,346

Примечание: указаны значения медианы и в скобках стандартное отклонение; * — фактический уровень значимости (p-value) между группой контроля и ПОУГ I; ** — p-value между группами ПОУГ I и ПОУГ II-III; *** — среднее p-value, сравнение трех групп по ранговому критерию Краскела — Уоллиса.

(Grid-based Flow Density) по секторам на всем скане (нижняя таблица). На рисунке снизу на В-скане показана зона исследования — слой толщиной 100 мкм ниже внутренней пограничной мембраны.

Для оценки кровотока в сосудах глаза и ретробульбарного пространства применяли цветовое доплеровское картирование (ЦДК) с импульсной доплерографией при помощи многофункционального ультразвукового диагностического прибора Voluson 730 ProSystem с использованием линейных датчиков частотой от 10 до 16 МГц. Исследовали кровотоки в глазной артерии (ГА), центральной артерии сетчатки (ЦАС), медиальных и латеральных задних коротких цилиарных артериях (ЗКЦА), центральной вене сетчатки (ЦВС) и вортикозных венах (ВВ). Определяли следующие количественные показатели кровотока: максимальную систолическую скорость (Vsyst), конечную диастолическую скорость (Vdiast), среднюю скорость в течение сердечного цикла (Vmean), индекс резистентности (RI) и пульсационный индекс (PI).

Среднее перфузионное давление глаза (СПД) вычислялось по формуле:

$$\text{СПД} = ([2/3 \text{ диастАД} + 1/3 \text{ систАД}] \times 2/3 - \text{ВГД}).$$

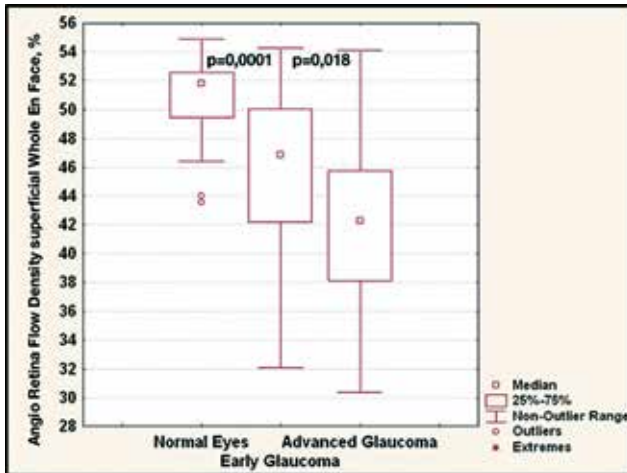
Статистическая обработка данных. В работе использовался точный двусторонний критерий ранговых сумм Уилкоксона – Манна – Уитни. Показатели со значением p-value < 0,05 считались статистически значимыми.

В качестве меры важности показателя для различения групп использовались абсолютная величина скорректированной стандартизованной статистики Z-value критерия Манна – Уитни, а также площади под характеристической кривой (AUC) с помощью логистической модели, в которую показатель входил в качестве единственного предиктора. Ввиду того, что повышенное ВГД и периметрические индексы учитывались при формировании групп больных с ПОУГ, такие параметры, как IOРсс, MD и PSD, были исключены из непараметрического дисперсионного анализа (nonparametric ANOVA).

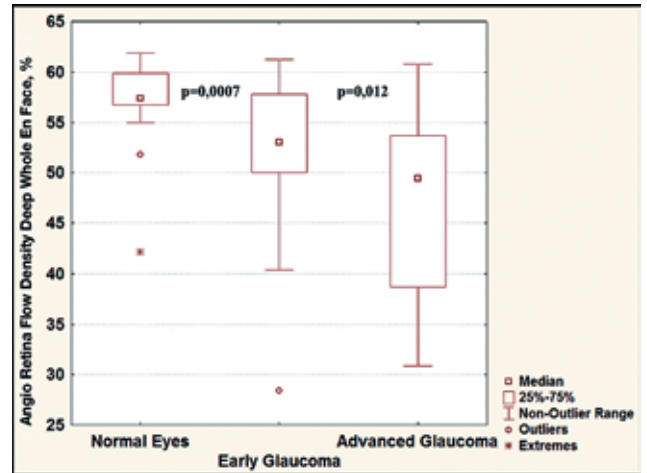
Поскольку целый ряд показателей (GCC, GLV, систолическое и среднее перфузионное давление и толщина хориоидеи) зависели от длины переднезадней оси (ПЗО) и возраста обследуемых, была проведена их корректировка с учетом данных показателей на основе линейной регрессионной модели. Для изучения взаимосвязи признаков был использован коэффициент корреляции Пирсона. Статистический анализ проводили с помощью статистического пакета SPSS версии 21 и библиотеки MASS языка R.

Результаты

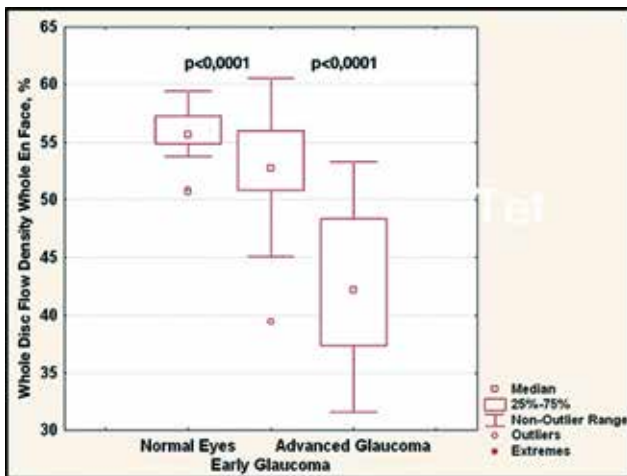
Структурные и функциональные показатели достоверно отличались между обследуемыми группами (табл. 1).



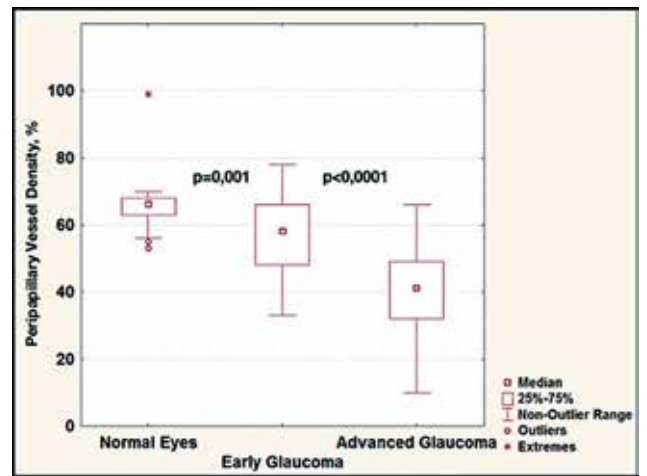
A. AFD Retina Superficial Whole En Face



B. AFD Retina Deep Whole En Face



B. AFD Disc Whole En Face



Г. Peripapillary Vessel Density

Рис. 3. Диаграммы сравнения показателей кровотока при глаукоме по данным ОКТ-А: А, Б — относительная плотность сосудов в поверхностном (А) и глубоком (Б) сосудистых сплетениях макулы; В — относительная плотность сосудов в области ДЗН и перипапиллярной зоны; Г — плотность сосудов перипапиллярной сетчатки. На каждой из приведенных диаграмм: слева — норма, в середине — начальная глаукома, справа — продвинутые стадии глаукомы

Все показатели ОКТ-А достоверно отличались между группами обследуемых больных. Вариабельность (разброс) параметров ОКТ-А при глаукоме была более выражена, чем в норме (рис. 3). Наиболее существенное отличие пациентов с начальной глаукомой от здоровых лиц характеризовалось плотностью капиллярной сети в поверхностном и глубоком сосудистых сплетениях в макуле. При этом различие между начальной стадией и продвинутыми стадиями глаукомы было менее выраженным (рис. 3, 5). В сравнении групп больных глаукомой между собой более значительным было отличие параметров ОКТ-А в области ДЗН и перипапиллярной сетчатки (рис. 4), а также толщины сетчатки в макуле. Отличие последнего показателя у больных с начальной глаукомой от здоровых лиц было достоверным только в нижнем секторе (табл. 2).

Результаты предпринятого нами непараметрического дисперсионного анализа представлены в табл. 3 и 4. Наиболее значимыми показателями, отличающими начальную глаукому от нормы, оказались параметры макулярной области: ее толщина в нижнем парафовеальном секторе и плотность капилляров в поверхностном и глубоком сосудистых сплетениях (табл. 3). Снижение плотности капиллярной сети в перипапиллярной сетчатке уступало по своей значимости вышеперечисленным параметрам, равно как и структурные показатели (RNFL, GCC, GLV). Из табл. 3 также видно, что параметры кровотока, полученные методом ОКТ-А, по своей диагностической значимости превосходили показатели ретробульбарного кровотока. Ввиду высокой корреляции между собой представленных в табл. 3 показателей, для дифференциального

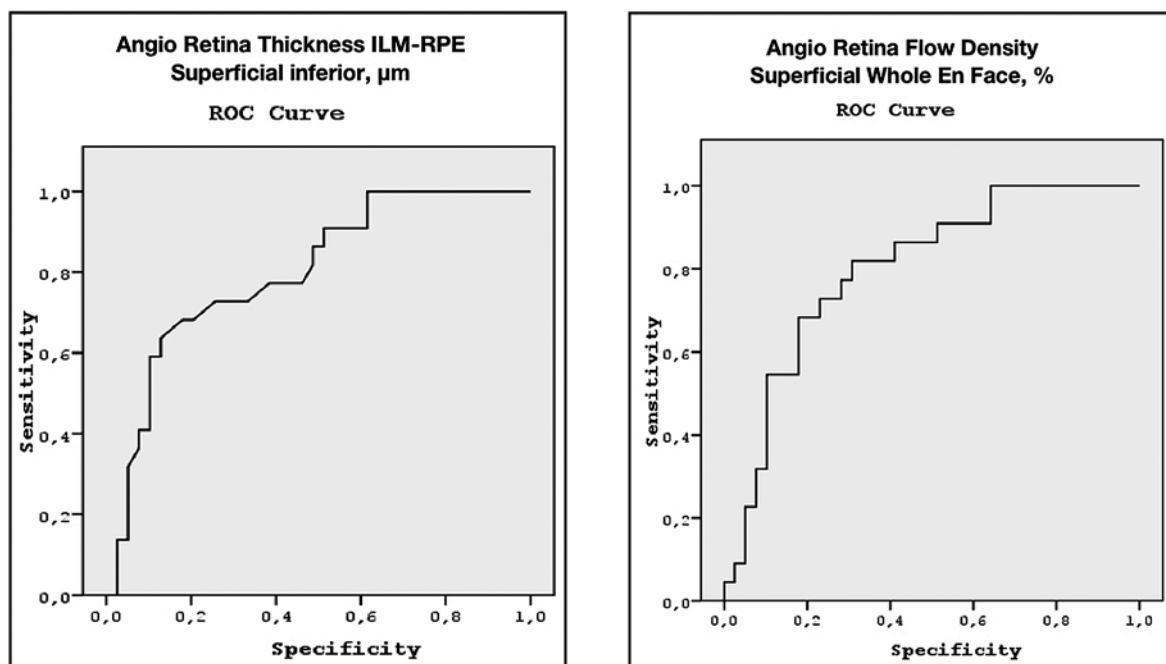


Рис. 4. ROC-кривые для показателей Angio Retina Thickness ILM-RPE superficial inferior и Angio Retina Flow Density superficial Whole En Face

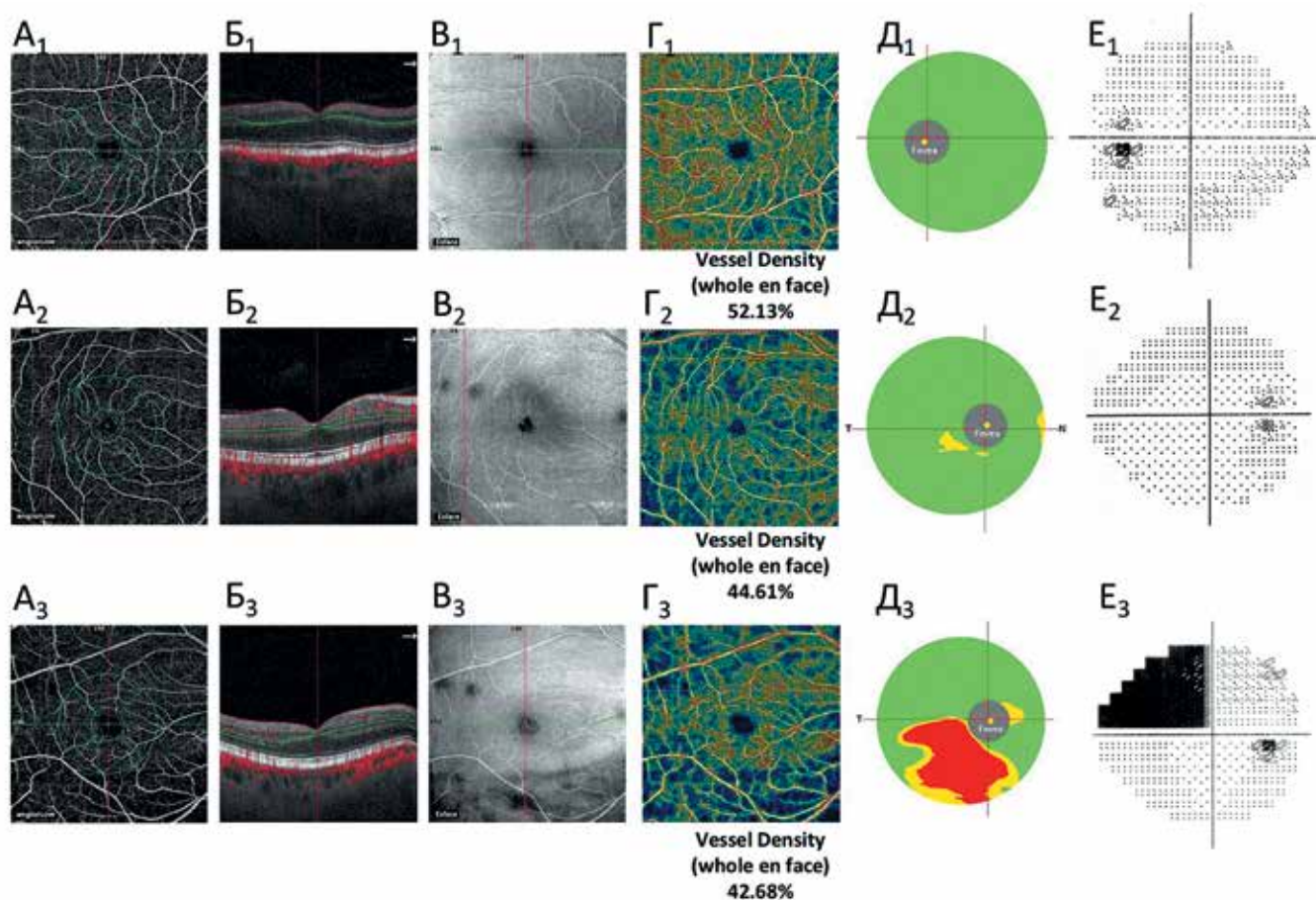


Рис. 5. Клинические примеры нормы (A1-E1), начальной глаукомы (A2-E2) и развитой глаукомы (A3-E3): A1-A3 — карта плотности (AFD) микроциркуляторного русла в поверхностном плексусе макулы (от 3 мкм ниже ВПМ до 15 мкм ниже ВПМ); B1-B3 — соответствующие В-сканы; B1-B3 — соответствующие En Face OCT-изображения; Г1-Г3 — цветные карты плотности макулярного сосудистого сплетения; Д1-Д3 — цветные карты GCC; Е1-Е3 — данные САП

Таблица 2

**Толщина сетчатки от внутренней пограничной мембраны до пигментного эпителия
в различных секторах макулы в норме и при глаукоме**

Параметр		Контроль	p-value	ПОУГ I	p-value	ПОУГ II-III
Толщина ВПМ-ПЭ, мм	Фовеа	268,6 (13,3)	0,489	266,4 (18,5)	0,516	266,7 (35,0)
	Парафовеа	322,3 (21,1)	0,112	309,5 (47,9)	<0,001	298,4 (22,5)
	– височный сектор	317,8 (22,9)	0,075	308,7 (23,5)	<0,001	287,1 (20,2)
	– верхний сектор	324,9 (21,6)	0,328	320,3 (23,2)	0,001	304,3 (26,0)
	– носовой сектор	324,0 (20,8)	0,313	313,8 (47,9)	0,017	310,2 (29,2)
	– нижний сектор	322,6 (21,2)	< 0,001	240,8 (60,6)	0,737	291,8 (18,9)

Таблица 3

**Наиболее значимые показатели, позволяющие дифференцировать
начальную глаукому от нормы**

Параметр	z-value	p-value	AUC	AUC LCL*	AUC UCL**
AFD Retina Superficial Whole En Face, %	3,86	<0,0001	0,80	0,69	0,90
Macula Thickness ILM-RPE parafovea inferior, %	3,86	<0,0001	0,80	0,69	0,91
AFD Retina Deep Whole En Face, %	3,31	0,0007	0,756	0,636	0,875
Peripapillary Vessel Density, %	3,189	0,001	0,747	0,626	0,868
GCCavg, мкм	3,09	0,002	0,74	0,60	0,88
RNFL, мкм	2,85	0,004	0,72	0,59	0,85
TPCA, EDV, см/с	2,78	0,005	0,72	0,58	0,86
GLV, %	-2,66	0,007	0,7	0,57	0,87
CRV, EDV, см/с	2,4	0,02	0,7	0,54	0,86

Примечание: жирным шрифтом выделены наиболее важные показатели, позволяющие дифференцировать начальную глаукому от нормы; * — lower confidence limit of 95% confidence interval for AUC; ** — upper confidence limit of 95% confidence interval for AUC.

диагноза начальной глаукомы от нормы были отобраны лишь те, что не коррелировали друг с другом (в таблице они выделены жирным шрифтом). Эти два показателя имели высокую чувствительность и специфичность для ранней диагностики глаукомы, что следует из представленных на рис. 4 ROC-кривых.

Наиболее значимыми показателями дифференциальной диагностики стадий глаукомы оказались плотность капилляров в нижнем перипапиллярном секторе и средняя скорость кровотока в центральной артерии сетчатки (табл. 4).

Были установлены высокие корреляционные связи между плотностью капилляров во внутренних слоях макулярной области и в перипапиллярной сетчатке с параметрами ганглиозного комплекса (рис. 6, табл. 5).

Обсуждение

Поиск наиболее ценных критериев диагностики глаукомы продолжается на протяжении многих лет. Важность параллельного исследования структурных и функциональных изменений в ранней диагностике и мониторинге глаукомы неоднократно подчеркивалась в литературе [23-26].

В недавних исследованиях с той же целью мы впервые провели сравнительный анализ структурных параметров с циркуляторными [27] и обнаружили высокую диагностическую значимость показателей ретробульбарного кровотока в ранней диагностике глаукомы. В настоящем исследовании в число анализируемых показателей впервые были включены параметры микроциркуляции ДЗН, перипапиллярной сетчатки и макулы в результате

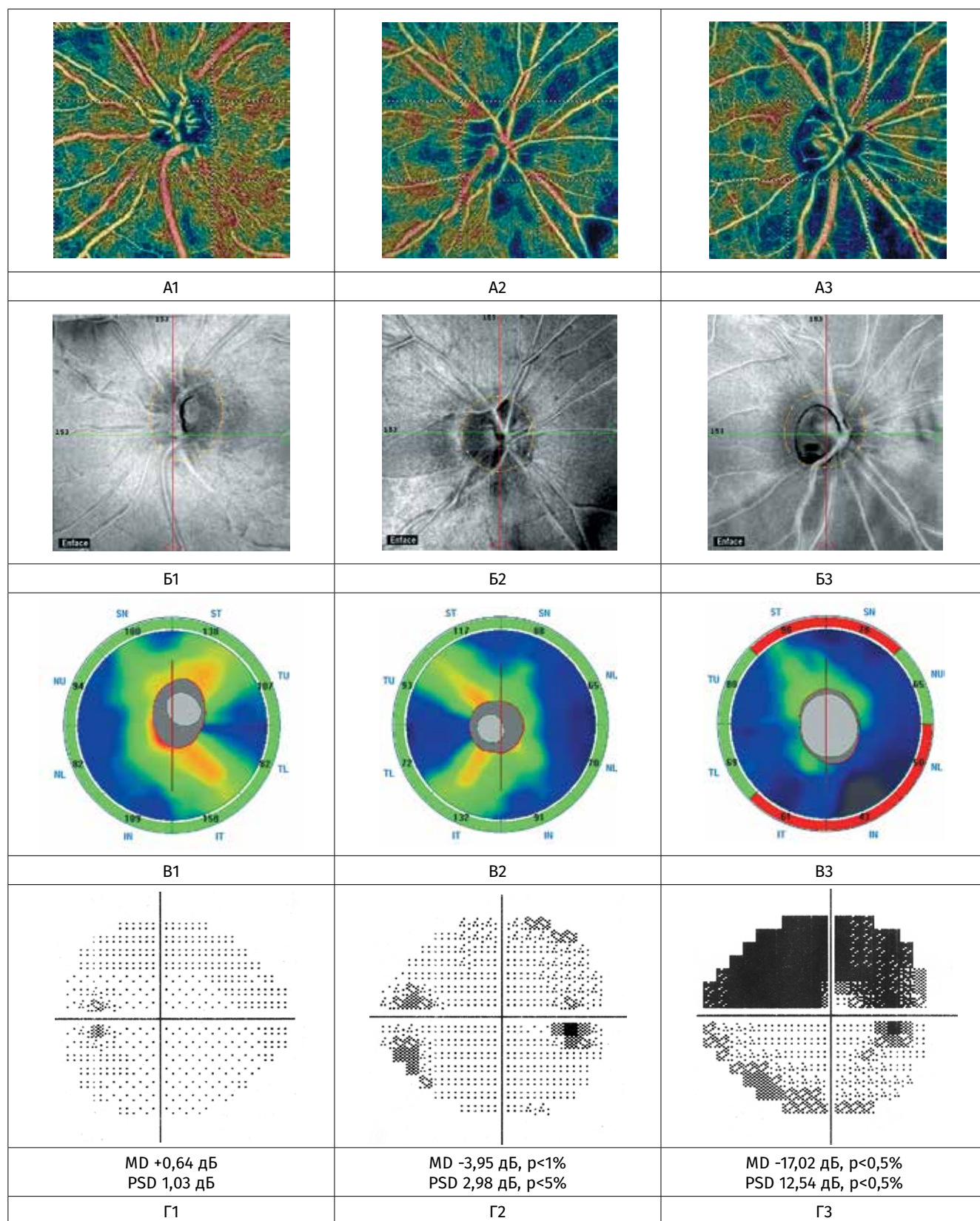


Рис. 6. Клинические примеры нормы (A1-Г1), начальной глаукомы (A2-Г2) и развитой глаукомы (A3-Г3), демонстрирующие соответствие снижения плотности капилляров в перипапиллярной сосудистой сети дефектам слоя нервных волокон сетчатки (RNFL) и полей зрения (стрелки): **A1-A3** — цветные карты плотности перипапиллярного сосудистого сплетения; **B1-B3** — соответствующие En Face OCT-изображения; **B1-B3** — цветные карты RNFL; **Г1-Г3** — данные САП

Таблица 4

Наиболее значимые показатели, позволяющие дифференцировать начальную глаукому от продвинутых стадий

Показатель	z- value	p-value	AUC	AUC LCL*	AUC UCL**
AFD Peripapillary Inferior Temporalis, %	5,61	<0,0001	0,94	0,86	1,0
CRA, Vmean, см/с	4,16	<0,0001	0,81	0,69	0,92

Примечание: * — lower confidence limit of 95% confidence interval for AUC; ** — upper confidence limit of 95% confidence interval for AUC.

Таблица 5

Корреляция между плотностью капиллярной сети во внутренних слоях макулярной области с параметрами ганглиозного комплекса при начальной глаукоме

Показатель	Peripapillary Vessel Density	AFD Retina Superficial parafovea	AFD Retina Superficial Whole En Face
GCC	r=0,38 p=0,002	r=0,481 p=0,003	r=0,486 p=0,002
GLV	r=-0,42 p<0,001	r=0,505 p=0,001	r=0,505 p=0,001
FLV	r=-0,36 p=0,003	—	—

ОКТ-ангиографии. Метод ОКТ-А основан на измерении степени декорреляции (разницы) амплитуды в определённой точке оптического В-скана при выполнении нескольких последовательных по времени В-сканов (Split-Spectrum Amplitude-Decorrelation Angiography — SSADA). ОКТ-А направлена на селекцию кровеносных сосудов от окружающих тканей на всю глубину сканирования без применения контрастных веществ. В отличие от флуоресцентной ангиографии метод ОКТ-А позволяет исследовать не только поверхностные сплетения сетчатки, но и глубокий плексус [19].

Известно, что сетчатка имеет три уровня кровоснабжения (плексуса): радиальный перипапиллярный капиллярный плексус, поверхностный (глубокий) и глубокий (наружный) плексусы [28]. Все три указанных сосудистых сплетения кровоснабжают внутреннюю половину сетчатки, в то время как наружная половина сетчатки получает кровоснабжение из хориокапилляров [19]. В питании слоя нервных волокон основную роль играют капилляры радиального перипапиллярного плексуса, а ганглиозных клеток сетчатки — сосуды из поверхностного плексуса. Применяв метод ОКТ-А, Savastano et al. описали локализацию поверхностного плексуса, расположенного на уровне ГКС, и глубокого плексуса, локализованного в наружном плексиформном слое. В настоящем исследовании мы впервые применили указанный метод для исследования гемоперфузии всех трех сосудистых сплетений при глаукоме.

Данные о применении ОКТ-А при глаукоме в литературе единичны и ограничиваются результатами исследования области ДЗН и перипапиллярной сетчатки [20-21].

Результаты настоящего исследования показали, что наиболее высокую ценность для ранней диагностики глаукомы имеют параметры ОКТ-А, характеризующие кровоток в поверхностном и глубоком сосудистых сплетениях макулярной области.

В литературе имеется немало указаний на то, что при глаукоме уже в самом начале в процесс вовлекается макулярная область. В 1984 г. Heijl, Lundqvist исследовали 45 глаз больных глаукомой с прогрессирующим течением и выполняли им периметрию с тестированием в 5°, 10°, 15° и 20° от точки фиксации. Тогда впервые было отмечено «удивительное преобладание дефектов» в 5° от центра, особенно это касалось верхнего отдела VF [29]. Авторы сделали вывод, что раннее и даже первоначальное глаукомное повреждение поля зрения имеет место в макуле, а также в области классического при глаукоме аркуатного дефекта. Однако причины этого явления до сих пор остаются не совсем понятными.

Детальная информация об анатомии глаукомного поражения макулярной области была получена в 2010 г. Gabriele et al. благодаря ОСТ [30]. Получено немало доказательств раннего и даже первичного повреждения макулы при глаукоме [31-34]. Они неоднократно приводились в литературе на протяжении последних 40 лет [9-11, 34]. D. Hood впервые ввел понятие «максимально уязвимая при глаукоме макулярная зона» [11, 35].

Таким образом, глаукомное повреждение макулы — распространенное явление. Оно может появиться на ранней стадии заболевания и может быть не обнаружено и/или недооценено в процессе проведения стандартных тестов периметрии в точках, расположенных на расстоянии 6° друг от друга.

Кроме истончения RNFL в дугообразных областях рядом с ДЗН, истончение внутренних макулярных слоев можно встретить уже при подозрении на глаукому, когда результаты периметрии классифицируются как нормальные.

Следует подчеркнуть, что мы не встретили ни одной работы, посвященной исследованию кровоснабжения макулярной зоны при глаукоме.

Наши результаты показали достоверное снижение показателей кровотока при глаукоме не только в поверхностном плексусе (рис. 5), кровоснабжающем слой ГКС, но и в глубоком сосудистом сплетении по сравнению со здоровыми лицами аналогичного возраста. Наши предыдущие исследования [13] продемонстрировали снижение толщины хориоидеи в фовеальной зоне при глаукоме, что косвенно указывало на ухудшение гемоперфузии макулярных отделов при данном заболевании. Однако применение метода ОКТ-А благодаря его возможности провести сегментированную оценку кровотока позволило получить детальную информацию о кровоснабжении как внутренних слоев сетчатки в макуле, так и ее наружных отделов. Можно предположить, что ухудшение трофики во всех указанных слоях объясняет вовлечение макулы в патологический процесс уже на ранних стадиях глаукомы.

Настоящее исследование показало, что диагностическая ценность метода ОКТ-А по определению кровотока в макулярной зоне при глаукоме превосходит таковую при исследовании толщины СНВС (RNFL). Известно, что уменьшение толщины СНВС на сегодня признано наиболее важным показателем в диагностике глаукомы, который позволяет выявить глаукомное поражение за 5 лет до появления первых дефектов поля зрения у трети больных [36]. По мнению большинства исследователей, наиболее высокой прогностической ценностью обладает средняя толщина СНВС, определенная при суммировании измерений по секторам [37-42]. В то же время, как справедливо отмечает Т. Kuang [43], определение толщины СНВС методом ОКТ на сегодня не может заменить САП, поскольку истончение СНВС выявляется только у 53% пациентов, имеющих дефекты поля зрения, а сам метод определения толщины СНВС дает в значительном проценте случаев ложноположительные результаты. Чувствительность и специфичность параметра средней толщины СНВС возрастает по мере того, как появляются первые дефекты полей зрения, однако до сих пор определение указанного параметра рассматривается как вспомогательный метод, позволяющий более точно диагностировать глаукому, когда имеется подозрение на это заболевание. В этой связи можно предположить, что идентификация других параметров, которые не уступают по своей диагностической ценности рассматриваемому или даже превосходят его, могла бы сыграть положительную роль в диагностике и мониторинге глаукомы. Такими

параметрами могли бы стать, согласно результатам настоящего исследования, плотность сосудов в поверхностном и глубоком сосудистых сплетениях макулярной зоны. Полученная высоко достоверная корреляция параметров кровотока в макулярной области со структурными характеристиками ганглиозного комплекса сетчатки (табл. 5) согласуется с установленным фактом, что объем глобальных потерь ГКС (параметр GLV) также вошел в число диагностически важных показателей, позволяющих дифференцировать начальную глаукому от нормы. Особенно ценно то, что указанный параметр может быть получен методом все той же ОКТ, однако снабженной функцией ангиографии.

Выводы

Настоящее исследование показало важную роль ОКТ-ангиографии в ранней диагностике глаукомы и выявило приоритетность исследования показателей микроциркуляции в макулярной зоне и ее толщину в нижнем секторе. Полученные результаты позволяют понять причину раннего вовлечения внутренних слоев макулы в патологический процесс при глаукоме.

Литература / References

1. Chang R., Budenz D.L. New developments in optical coherence tomography for glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol* 2008; 19: 127-135. doi: 10.1097/ICU.0b013e3282f36cdf.
2. Menke M.N., Dabov S., Knecht P. et al. Reproducibility of retinal thickness measurements in healthy subjects using spectralis optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 2009; 147:467-472. doi: 10.1016/j.ajo.2008.09.005.
3. Pueyo V., Polo V., Larrosa J.M. et al. Diagnostic ability of the Heidelberg retina tomograph, optical coherence tomograph, and scanning laser polarimeter in open-angle glaucoma. *J Glaucoma* 2007; 16:173-177.
4. Leite M.T., Rao H.L., Zangwill L.M. et al. Comparison of the diagnostic accuracies of the Spectralis, Cirrus, and RTVue optical coherence tomography devices in glaucoma. *Ophthalmology* 2011; 118:1334-1339. doi: 10.1016/j.ophtha.2010.11.029.
5. Leung C.K., Ye C., 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: 10.1016/j.ophtha.2009.06.061.
6. Larrosa J., Polo V., Ferreras A., Calvo P. et al. Neural network analysis of different segmentation strategies of nerve fiber layer assessment for glaucoma diagnosis. *J Glaucoma* 2015; 24(9): 672-678. doi: 10.1097/IJG.0000000000000071.
7. Wang X., Li S., Fu J. et al. Comparative study of retinal nerve fibre layer measurement by RTVue OCT and GDx VCC. *Br J Ophthalmol* 2011; 95:509-513.
8. Leung C.K., Ye C., Weinreb R.N. et al. Impact of age-related change of retinal nerve fiber layer and macular thicknesses on evaluation of glaucoma progression. *Ophthalmology* 2013; 120:2493-2500.
9. Curcio C.A., Allen K.A. Topography of ganglion cells in human retina. *J Comp Neurol* 1990; 300:5-25.
10. 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(9):713-718. doi: 10.1097/IJG.0b013e318259b2e1.
11. Hood D.C., Raza A.S., de Moraes C.G. Glaucomatous damage of the macula. *Prog Retin Eye Res* 2013; 32:1-21. doi: 10.1016/j.preteyeres.2012.08.003.

12. Курышева Н.И., Паршунина О.А., Маслова Е.В., Киселева Т.Н., Лагутин М.В. Диагностическая значимость исследования глазного кровотока в раннем выявлении первичной открытоугольной глаукомы. *Национальный журнал глаукома* 2015; 3(14):19-28. [Kuryшева N.I., Parshunina O.A., Maslova E.V., Kiseleva T.N., Lagutin M.V. Diagnostic significance of the research of ocular blood flow in early detection of primary open-angle glaucoma. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma* 2015; 3(14):19-28. (In Russ.)].
13. 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. The choroid in glaucoma: the results of a study by optical coherence tomography. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma* 2013; 4:73-83. (In Russ.)].
14. Anderson D.R. What happens to the optic disc and retina in glaucoma. *Ophthalmology* 1983; 90(7):766-770.
15. Balaratnasingam C., Morgan W.H., Hazelton M.L., House P.H., Barry C.J., Chan H., Cringle S.J., Yu D.Y. Value of retinal vein pulsation characteristics in predicting increased optic disc excavation. *Br J Ophthalmol* 2006; 91:441-444.
16. Caprioli J., Coleman A.L. Blood Flow in Glaucoma Discussion. Blood pressure, perfusion pressure, and glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2010; 149(5):704-712. doi: 10.1016/j.ajo.2010.01.018.
17. Schmidl D., Werkmeister R., Garhöfer G., Schmetterer L. Ocular perfusion pressure and its relevance for glaucoma. *Klin Monbl Augenheilkd* 2015; 232(2):141-146. doi: 10.1055/s-0034-1383398.
18. Konieczka K., Ritch R., Traverso C., Kim D., Kook M., Golubnitschaja O., Erb C., Reitsamer H., Kida T., Kuryшева N. Flammer syndrome. *The EPMA J* 2014; 5:11. doi: 10.1186/1878-5085-5-11.
19. Spaide R., Klancic J., Cooney M. Retinal vascular layers imaged by fluorescein angiography. *JAMA Ophthalmol* 2015; 133:45-50. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2014.3616.
20. Liu L., Jia Y., Takusagawa H., Morrison J., Huang D. Optical coherence tomography angiography of the peripapillary retina in glaucoma. *JAMA Ophthalmol* 2015; 133(9):1045-1052. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2015.2225.
21. Wang Y., Fawzi A.A., Varma R. et al. Pilot study of optical coherence tomography measurement of retinal blood flow in retinal and optic nerve diseases. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015; 52:840-845.
22. Savastano M., Lumbroso B., Rispoli M. In vivo characterization of retinal vascularization morphology using optical coherence tomography angiography. *Retina* 2015; 35(11):2196-2203.
23. 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. doi: 10.1016/j.preteyeres.2010.02.001.
24. Medeiros F.A., Lisboa R., Weinreb R.N., Girkin C.A., Liebmann J.M., Zangwill L.M. A combined index of structure and function for staging glaucomatous damage. *Arch Ophthalmol* 2012; 130:1107-1116.
25. 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: 10.1016/j.ophtha.2011.08.022.
26. Gardiner S.K., Johnson C.A., Demirel S. The effect of test variability on the structure-function relationship in early glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2012; 250:1851-1861. doi: 10.1007/s00417-012-2005-9.
27. Курышева Н.И., Иртегова Е.Ю., Паршунина О.А., Киселева Т.Н., Арджевнишвили Т.Д. Поиск новых маркеров в ранней диагностике первичной открытоугольной глаукомы. *Российский офтальмологический журнал* 2015; 3:23-29. [Kuryшева N.I., Irtegov E.Yu., Parshunina O.A., Kiseleva T.N., Ardzhvishvili T.D. The search for new markers in the early diagnosis of primary open-angle glaucoma. *Russian Ophthalmological J* 2015; 3:23-29. (In Russ.)].
28. Snodderly D., Weinhaus R., Choi J. Neural-vascular relationships in central retina of macaque monkeys (*Macaca fascicularis*). *J Neurosci* 1992; 12:1169-1193.
29. Heijl A., Lundqvist L. The frequency distribution of earliest glaucomatous visual field defects documented by automated perimetry. *Acta Ophthalmol* 1984; 62:657-664.
30. Gabriele M.L., Wollstein G., Ishikawa H., Xu J., Kim J., Kagemann L., Folio L.S., Schuman J.S. Three dimensional optical coherence tomography imaging: advantages and advances. *Prog Retin Eye Res* 2010; 29:556-579. doi: 10.1016/j.preteyeres.2010.05.005.
31. Antcliff J.-L., Anderson D.R. Early foveal involvement and generalized depression of the visual field in glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1984; 102:363-370.
32. Jeong J., Kang M., Kim S., Pattern of macular ganglion cell-inner plexiform layer defect generated by spectral-domain OCT in glaucoma patients and normal subjects. *J Glaucoma* 2015; 24:583-590. doi: 10.1097/IJG.0000000000000231.
33. Drance S. The early field defects in glaucoma. *Invest Ophthalmol* 1969; 8:84-91.
34. Kuang T., Zhang C., Zangwill L., Weinreb R., Medeiros F. Estimating lead time gained by optical coherence tomography in detecting glaucoma before development of visual field defects. *Ophthalmology* 2015; 122(10):2002-2009. doi: 10.1016/j.ophtha.2015.06.015.
35. Hood D.C., Raza A.S., de Moraes C.G.V., Odel J.G., Greenstein V.C., Liebmann J.M., Ritch R. Initial arcuate defects within the central 10 degrees in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52:940-946.
36. Medeiros F., Zangwill L., Alencar L. 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.
37. 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.
38. Leite M., Zangwill L., Weinreb R. 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: 10.1167/iov.09-4716.
39. Leite M.T., Zangwill L.M., Weinreb R.N., Rao H.L., Alencar L.M., Medeiros F.A. Structure-function relationships using the Cirrus spectral domain optical coherence tomograph and standard automated perimetry. *J Glaucoma* 2012; 21:49-54.
40. 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: 10.1016/j.ophtha.2012.06.009.
41. 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: 10.1016/j.ophtha.2012.03.044.
42. Liu S., Wang B.B., Yin B.M. et al. Retinal nerve fiber layer reflectance for early glaucoma diagnosis. *J Glaucoma* 2014; 23:45-52. doi: 10.1097/IJG.0b013e31829ea2a7.
43. Kuang T.M., Zhang C., Zangwill L.M., Weinreb R.N., Medeiros F.A. Estimating lead time gained by optical coherence tomography in detecting glaucoma before development of visual field defects. *Ophthalmology* 2015; 122(10):2002-2009. doi: 10.1016/j.ophtha.2015.06.015.

Список сокращений:

AFD — Angio Flow Density
 MD (Mean Deviation) — среднее отклонение
 PSD (Pattern Standard Deviation) — паттерн стандартное отклонение
 ILM (Inner Limiting Membrane) — внутренняя пограничная мембрана
 RPE (Retinal Pigment Epithelium) — пигментный эпителий
 RNFL (Retina Nerve Fiber Layer) — слой нервных волокон сетчатки
 GCC (Ganglion Cells Complex) — ганглиозный комплекс сетчатки
 FLV (Focal Loss Volume) — объем фокальных потерь GCC
 GLV (Global Loss Volume) — объем глобальных потерь GCC
 OA (Ophthalmic Artery) — глазная артерия (ГА)
 CRA (Central Retinal Artery) — центральная артерия сетчатки (ЦАС)
 CRV (Central Retinal Vein) — центральная вена сетчатки (ЦВС)
 TPCA (Temporal Short Posterior Ciliary Arteries) — височные задние короткие цилиарные артерии (ЗКЦА височн.)
 VV (Vortex Vein) — вортикозные вены (ВВ)
 PSV (Peak Systolic Velocity) — систолическая скорость кровотока
 EDV (End Diastolic Velocity) — диастолическая скорость кровотока
 Vmean (mean velocity) — средняя скорость кровотока
 RI (Resistive Index) — индекс резистентности
 PI (Pulsatility Index) — пульсовый индекс
 ВПС — внутренний плексиформный слой

Поступила 13.05.2016