

*На правах рукописи*

**Маслова Екатерина Владимировна**

**Исследование роли и места ОКТ-ангиографии  
в диагностике глаукомы**

14.01.07 – глазные болезни

**АВТОРЕФЕРАТ**

**диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук**

Москва – 2016

Работа выполнена на кафедре офтальмологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Институт повышения квалификации Федерального медико-биологического агентства», г. Москва

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор **Курышева Наталия Ивановна**

**Официальные оппоненты:**

**Каменских Татьяна Григорьевна**, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой глазных болезней Государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Саратовский Государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Саратов.

**Зольникова Инна Владимировна**, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник отдела клинической физиологии зрения им. С.В. Кравкова Федерального государственного бюджетного учреждения «Московский научно-исследовательский институт глазных болезней им. Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва.

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства образования и науки Российской Федерации, г. Москва.

Защита диссертации состоится « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2016 г. в \_\_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета Д 208.120.03 при ФГБОУ ДПО ИПК ФМБА России по адресу: 125371 Москва, Волоколамское шоссе, д. 91.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ДПО ИПК ФМБА России по адресу: 125371 Москва, Волоколамское шоссе, д. 91.

Автореферат разослан « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2016 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

Овечкин Игорь Геннадьевич

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность и степень разработанности темы

Первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ) – многофакторное заболевание с недостаточно изученным патогенезом. Это обуславливает отсутствие надежных методов диагностики ПОУГ. Многоцентровые эпидемиологические исследования подвергли сомнению роль внутриглазного давления (ВГД) как диагностического критерия глаукомы, ввиду относительно редкого обнаружения заболевания среди лиц с офтальмогипертензией и частого выявления глаукомы при нормальном ВГД. В литературе приводится немало доказательств того, что ухудшение гемоперфузии неблагоприятно сказывается на развитии глаукомной оптиконейропатии (Caprioli J., 2010; Schmid D., 2015; Астахов Ю.С., 1990; Каменских, Т.Г., 2012, Курышева Н.И., 2013, 2015). Несмотря на признание сосудистого фактора патогенеза ГОН многими исследователями, роль определения глазного кровотока в диагностике заболевания практически не изучена. Это обусловлено отсутствием надежных методов измерения глазной гемоперфузии (Shmetterer L., 2013).

Поиск наиболее информативного и точного метода исследования кровотока глаза продолжается на протяжении многих десятилетий (Riva C.E., 1983; Nayfeh S.S., 1999; Курышева Н.И., 2014; Котляр К.Е., 2003). Появление новой неинвазивной технологии – ОКТ-ангиографии (ОКТ-А) – открыло новые перспективы в исследовании глазного кровотока при глаукоме. Важным этапом развития метода стало измерение степени декорреляции последовательных по времени сканов, являющейся следствием движущейся в мелких сосудах крови (split-spectrum amplitude-decorrelation angiography — SSADA). Уже первые исследования с применением указанной технологии, выполненные у пациентов с глаукомой, выявили снижение кровотока в диске зрительного нерва (ДЗН) и перипапиллярной сетчатке (ППС), что коррелировало с дефектами полей зрения (ПЗ) (Wang X., 2011; Wojikian K.D., 2016; Lévêque P.M., 2016). Недавно было замечено, что пораженному при глаукоме сектору ПЗ соответствует

значительное снижение локального ретинального кровотока (SehiM., 2014). Вместе с тем в целом исследования, посвященные изучению взаимосвязи глазного кровотока и светочувствительности сетчатки, в частности такими тонкими методами, как электрофизиологические (ЭФИ), немногочисленны (VolayS.,2005;HarrisA., 2007;Каменских, Т.Г., 2006). Таким образом, поиск новых диагностических критериев, основанных на использовании современных высокотехнологичных методов исследования микроциркуляторного русла ППС и ДЗН, является актуальным направлением современной офтальмологии.

**Цель работы** – определить клиническую значимость применения ОКТ-ангиографии в диагностике глаукомы.

**Основные задачи работы:**

1. Исследовать показатели микроциркуляции в ДЗН и перипапиллярной сетчатке методом ОКТ-А у больных с разными стадиями ПОУГ.
2. Проанализировать корреляционные связи показателей ОКТ-А с параметрами регионарного кровотока глаза, толщиной хориоидеи и с перфузионным давлением глазав норме и при глаукоме.
3. На базе полученных результатов рассмотреть возможные патогенетические закономерности циркуляторных расстройств при разных стадиях глаукомы.
4. Изучить взаимосвязь функциональных расстройств (данных периметрии и зрительных вызванных потенциалов) с циркуляторными показателями (параметрами ОКТ-А и ретробульбарного кровотока).
5. Оценить диагностическую значимость параметров кровотока в ДЗН и ППС среди прочих клинических показателей при ПОУГ, включая результаты ЭФИ.
6. Определить пороговые значения наиболее важных параметров ОКТ-А для ранней диагностики и мониторинга ПОУГ.

## **Основные положения, выносимые на защиту диссертационной работы:**

1. Показатели, полученные методом ОКТ-ангиографии: индекс кровотока, плотность капиллярной сети в перипапиллярной сетчатке (ППС) и объединенный показатель плотности капиллярной сети в ДЗН и ППС, имея высокую корреляцию с функциональными и морфометрическими показателями и преимущество в выявлении начальной глаукомы, превосходя по диагностической значимости все параметры толщины перипапиллярного СНВС, и являются сопоставимыми с толщиной ГКС.

2. При мониторинге заболевания важно исследовать плотность капилляров в ниже-височном секторе ППС.

3. Наличие корреляционных связей показателей ОКТ-ангиографии с параметрами артериального кровотока глаза свидетельствуют о сохранении ауторегуляции глазного кровотока на ранних этапах глаукомного процесса, а с параметрами венозного кровотока и толщиной перипапиллярной хориоидеи – о затруднении венозного кровотока, как ведущего механизма нарушения микроциркуляции при глаукоме.

### **Научная новизна работы:**

Впервые показано, что плотность капиллярной сети в ДЗН, а также в перипапиллярной области, особенно в ниже-темпоральном секторе являются наиболее важными диагностическими маркерами для мониторинга ПОУГ.

Установлено, что указанные параметры ОКТ-А ( $z$ -score=3,19;  $p$ -value <0,002; AUC=0,75) имеют преимущества перед показателями ретробульбарного кровотока и структурными показателями в определении начальной глаукомы. Диагностическая ценность параметров ОКТ-А сопоставима только с толщиной ГКС ( $z$ -score=3,09;  $p$ -value=0,002; AUC=0,74).

Впервые установлены пороговые значения плотности капиллярного русла ДЗН и перипапиллярной сетчатки, позволяющие дифференцировать больных с начальной ПОУГ от здоровых лиц (WholeImageDisc<54%), а также больных с

разными стадиями ПОУГ (WholeImageDiscVesselDensity<50%, PeripapillaryVesselDensityInferiorTemporalis<53%).

**Теоретическая значимость работы** заключается в обосновании роли циркуляторных расстройств в патогенезе глаукомной оптической нейропатии: показана значимость венозной дисциркуляции как возможного пускового фактора ГОН; получены данные, свидетельствующие о сохранении ауторегуляции кровотока в начале заболевания.

**Практическая значимость работы** заключается в разработке рекомендаций по динамическому наблюдению за состоянием кровотока в диске зрительного нерва и перипапиллярной сетчатки при ПОУГ.

#### **Методология и методы исследования**

В работе применялся комплексный подход к оценке гемодинамических и морфофункциональных изменений при ПОУГ с позиций исследования микроциркуляторного руслаППС и ДЗН, ретробульбарного кровотока, морфометрических параметров ДЗН, комплекса ГКС, биоэлектрической активности зрительного нерва. Анализировалась их взаимосвязь и влияние на прогрессирование патологического процесса.

#### **Степень достоверности результатов**

Степень достоверности результатов исследования основывается на адекватных и апробированных методах сбора клинического материала, применении современных методов исследования, а также использовании современных методов обработки информации и статистического анализа, включая параметрические и непараметрические тесты.

#### **Внедрение работы**

Теоретические и практические положения, разработанные в диссертационном исследовании, внедрены в научно-практическую и педагогическую деятельность кафедры офтальмологии ФГБОУ ДПО "Институт повышения квалификации Федерального медико-биологического агентства", включены в материалы сертификационного цикла и цикла профессиональной

переподготовки, в клиническую работу консультативно-диагностического отделения Центра офтальмологии ФМБА России Клинической больницы № 86.

### **Апробация и публикация материалов исследования:**

Основные материалы диссертационной работы были доложены и обсуждены на научно-практических конференциях "IX Российский общенациональный офтальмологический форум" (Москва, 2015г.), "XIII Международный конгресс "Глаукома: теории, тенденции, технологии. НРТ Клуб" (Москва, 2015г.)", "XV Всероссийская школа офтальмологов" (Москва, 2016г.), на конференции молодых ученых "Актуальные проблемы офтальмологии" (Москва, 2016г.), "Федоровские чтения" (Москва, 2016г.), на международных зарубежных конференциях ICATTO (Милан, 2015), 3th International Congress on OCT angiography and advances OCT (Рим, 2015), WOC (Гвадалахара, 2016), 12th EGS Congress (Прага, 2016), II Congress "Ophthalmic imaging: from Theory to Current Practice" (Париж, 2016).

Диссертация апробирована на кафедре офтальмологии ФГБОУ ДПО ИПК ФМБА России 27.09.2016 г.

Материалы диссертации представлены в 15 научных работах, в том числе в 3-х статьях, опубликованных в определенных ВАК РФ ведущих рецензируемых научных журналах.

### **Структура диссертации**

Диссертация изложена на 141 страницах машинописного текста и состоит из введения, трех глав («Обзор литературы», «Материалы и методы», «Результаты собственных исследований»), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы. Диссертация иллюстрирована 36 рисунками и 23 таблицами. Список литературы содержит 210 источников, из них 27 отечественных и 183 зарубежных.

## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Материал и методы исследования

Исследование проведено на 95 глазах больных ПОУГ. Группу контроля составили 42 глаза здоровых обследуемых (таблица 1).

Таблица 1 – Клиническая характеристика обследуемых

Показатель	Контроль (норма) 42 глаза	p-value*	ПОУГ I 48 глаза	p- value**	ПОУГ II-III 47 глаз	Среднее p-value***
Возраст, годы	61,9 (6,2)	0,622	62,5 (7,6)	0,367	64,8 (4,7)	0,071
ПЗО, мм	23,5 (0,8)	0,748	23,1 (1,4)	0,781	23,3(0,5)	0,901
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
ВГД (IOPcc), мм рт. ст.	15,5 (3,1)	0,001	19,4 (4,6)	0,549	19,4 (6,2)	<0,001
ПД, 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
Agv.RNFL, мкм	101,9 (6,1)	<0,001	91,8 (10,3)	<0,001	69,3 (14,3)	<0,001
Agv.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
ТХп, мкм	181,4(51,3)	0,348	179,3(93,3)	0,472	161,9(64,9)	0,346

Примечания: указаны данные медианы и в скобках стандартное отклонение, фактический уровень значимости (*p-value*) между группой контроля и ПОУГ I, \*\* *p-value* между группой ПОУГ I и группой ПОУГ II-III, \*\*\*Среднее *p-value*, сравнение трех групп по ранговому критерию Краскела — Уоллиса.



У каждого из обследуемых было изучено 109 клинико-функциональных показателей. Клиническая характеристика обследуемых представлена в таблице 1. Глаукому диагностировали на основании характерных изменений в ДЗН, выявляемых при офтальмоскопии (патологическое отклонение от нормы пропорций неврального ободка, глаукомная экскавация ДЗН, перипапиллярная атрофия, клиновидные дефекты в слое нервных волокон сетчатки, примыкающие к краю ДЗН, геморрагии по краю ДЗН). Результаты САП были за пределами нормы. Принимали во внимание также повышенный офтальмотонус, который учитывали только в совокупности с описанными выше офтальмоскопическими изменениями. В обследование были включены по одному глазу каждого пациента: у больных глаукомой – худший глаз, у здоровых лиц – правый глаз. Тем больным, которые применяли раньше антиглаукомные капли, было рекомендовано отменить их на период до 3 недель (период вымывания лекарства), остальные больные имели впервые выявленную глаукому. В качестве критериев включения учитывали наличие аметропической рефракция (миопия не более 0,5D гиперметропия не более 6,0 D, астигматизм не более 3,0 D) и открытого УПК по данным ОКТ переднего отрезка глаза.

В контрольную группу вошли лица, не имеющие родственников первой линии, страдающих глаукомой, с ИОРсс < 21 мм рт. ст., неизменным ДЗН, нормальным состоянием СНВС и отсутствием дефектов полей зрения по данным САП.

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.

Офтальмологическое обследование включало: визометрию, тонометрию на анализаторе биомеханических свойств глаза (OcularResponseAnalyzer, ORA, ReichertOphthalmicInstrumentsInc., Depew, NY), биомикроскопию, гониоскопию, измерение УПК (VisanteOCT), пахиметрию (SP-100, Tomey, GmbH), САП (Humphrey, CarlZeissMeditec, Dublin, CA) с определением периметрических индексов MD (MeanDefect) и PSD (PatternStandardDeviation). Оптическая когерентная томография проводилась при помощи ОКТ RTVue-100 (Optovue, Inc., Fremont, CA) в области ДЗН (протоколы ONH и 3D Disc) в режиме трекинга. Оценивали толщину СНВС по секторам, а также измеряли толщину ГКС (GCC), и его характеристики (GLV, FLV). Толщину хориоидеи (TX) исследовали на ОКTRTVue 100 в режиме трекинга (протокол RetinaCrossLine) по методике, описанной Курышевой Н.И. и соавт. (2014).

Исследования микроциркуляторного русла ДЗН и ППС проводилось на приборе RtVue xRAvanti (Optovue, Inc., Fremont, CA) с функцией AngioVue ОКТ ангиографии по алгоритму SSADA. Область исследования показана на рисунке 1.

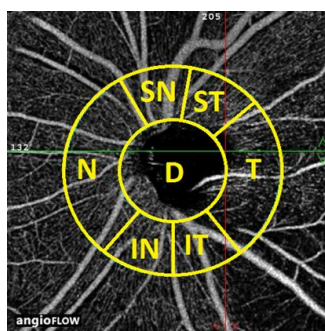


Рисунок 1 – Обозначение исследуемых в ходе ОКТ-ангиографии зон ДЗН и перипапиллярной сетчатки, D – ДЗН (InsideDisc), SN – верхний носовой сектор (SuperiorNasalis), ST – верхний височный (SuperiorTemporalis) N– носовой (Nasalis), T – височный (Temporalis), IN - нижний носовой (InferiorNasalis), IT – нижний височный (InferiorTemporalis), перипапиллярная сетчатка (Peripapillaryarea): SN+ST+T+IT+IN+N. WholeImageDisc: D + (Peripapillaryarea)

Исследовали индекс кровотока ППС (PeripapillaryFlowIndex) – среднее значение амплитуд декорреляции сканов и плотность сосудистой сети (VesselDensity, VD) – площадь, занятую сосудами, выраженную в % от общей площади исследуемой зоны. Последний показатель определяли как по всей

ППС, так и по секторам (Peripapillary), а также внутри ДЗН (InsideDisc). Кроме того, измеряли объединенный показатель плотности сосудистой сети: в ДЗН и в ППС (WholeImageDisc) и относительную плотность сосудов (Grid-basedFlowDensity) по квадрантам. Зона перипапиллярной сетчатки исследовалась на расстоянии 750 мкм от края ДЗН и на глубину 100 мкм от внутренней пограничной мембраны.

#### Метод исследования глазного кровотока

Для оценки кровотока в сосудах глаза и ретробульбарного пространства применяли цветное доплеровское картирование (ЦДК) с импульсной доплерографией при помощи многофункционального ультразвукового диагностического прибора Voluson 730 ProSystem и mylab 70 Esaote по стандартной методике (Киселева Т.Н., 2003; Stalman I., 2011).

Перфузионное давление (ПД) рассчитывали по формуле:  $ПД = 2/3 \text{ ср. АД} - \text{ВГД}$ , где  $\text{ср. АД} = \text{диаст. АД} + (1/3 \times (\text{сист. АД} - \text{диаст. АД}))$ , а  $\text{сист. ПД} = \text{сист. АД} - \text{ВГД}$  и  $\text{диаст. ПД} = \text{диаст. АД} - \text{ВГД}$ .

ЭФИ проводились при помощи прибора Tomey EP-1000. Определяли ЗВП на вспышку, характеризующие функциональное состояние всего зрительного пути, ЗВП на реверсию паттерна (паттерн-ЗВП), которые регистрировали с использованием черно-белого реверсивного шахматного поля, предъявляемого на дисплее компьютера с угловыми размерами квадратов  $1^\circ$  (характеристика магна-пути), и  $0,3^\circ$  (характеристика парва-пути), ЗВП на включение — выключение паттерна (ЗВП на включение), когда средняя освещенность паттерна и сменяющего его гомогенного поля постоянна.

В целях статистической обработки данных в работе использовали точный двусторонний критерий ранговых сумм Уилкоксона-Манна-Уитни. В качестве меры важности показателя для различения групп использовали абсолютную величину скорректированной стандартизованной статистики Z-value критерия Манна-Уитни, а также площади под характеристической кривой (AUC) с помощью логистической модели. Для изучения взаимосвязи признаков использован коэффициент корреляции Пирсона. Статистический анализ

проводили с помощью статистического пакета SPSS версии 21 и библиотеки MASS языка R.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты показали снижение параметров ОКТ-А как в перипапиллярной сетчатке, так и в ДЗН. Индекс перипапиллярного кровотока составил  $0,061 \pm 0,009$  в норме,  $0,051 \pm 0,01$  при начальной глаукоме ( $p < 0,002$ ) и  $0,041 \pm 0,017$  в продвинутой стадии глаукомы ( $p < 0,02$ ) (рисунок 2).

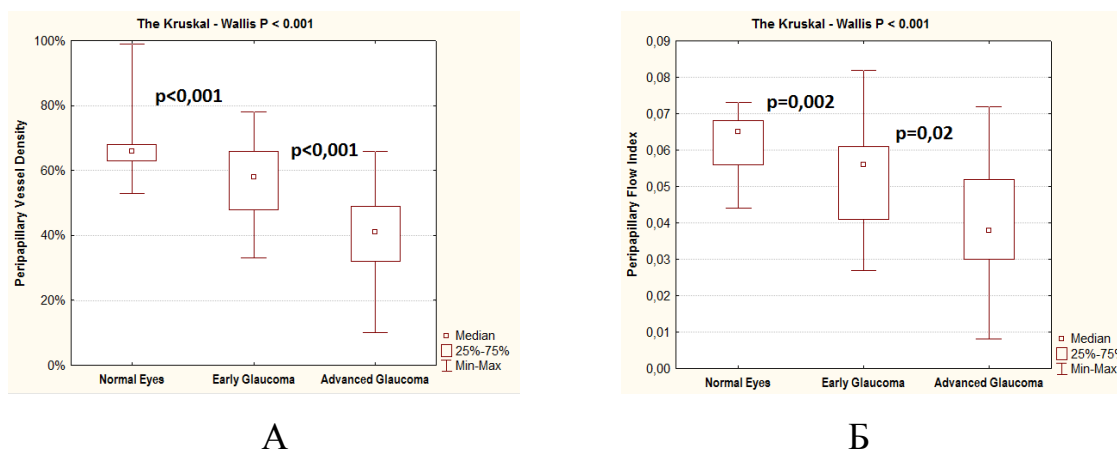


Рисунок 2 – Показатели кровотока в перипапиллярной зоне по данным ОКТ-А в норме (слева), при начальной глаукоме (в середине), и при продвинутой стадии заболевания (справа) А: плотность сосудистой сети, Б: индекс кровотока в перипапиллярной области

Плотность перипапиллярного сосудистого русла уменьшалась от  $66,55 \pm 8,7\%$  в норме и  $55,74 \pm 10,6\%$  при начальной глаукоме ( $p < 0,001$ ) до  $40,19 \pm 14,04\%$  в продвинутой стадии глаукомы ( $p < 0,001$ ) (рисунок 3), а внутри ДЗН: от  $50,2 \pm 4,3\%$  в норме и  $45,3 \pm 6,5\%$  при начальной глаукоме ( $p = 0,001$ ) до  $37,7 \pm 5,6\%$  ( $p < 0,001$ ) в продвинутой стадии заболевания.

При начальной глаукоме была установлена корреляционная связь плотности сосудистой сети ППС индексом MD ( $r = 0,435$ ,  $p < 0,001$ ) и показателем GLV ( $r = -0,422$ ,  $p < 0,001$ ). Более высоким значениям параметров ОКТ-А соответствовали более высокие значения показателей MD, RNFL, GCC, и более низкие показатели PSD, FLV, GLV.

На рисунке 3 приведены клинические примеры, демонстрирующие соответствие снижения плотности сосудистой сети ППС дефектам комплекса ганглиозных клеток сетчатки, слоя нервных волокон и полей зрения.

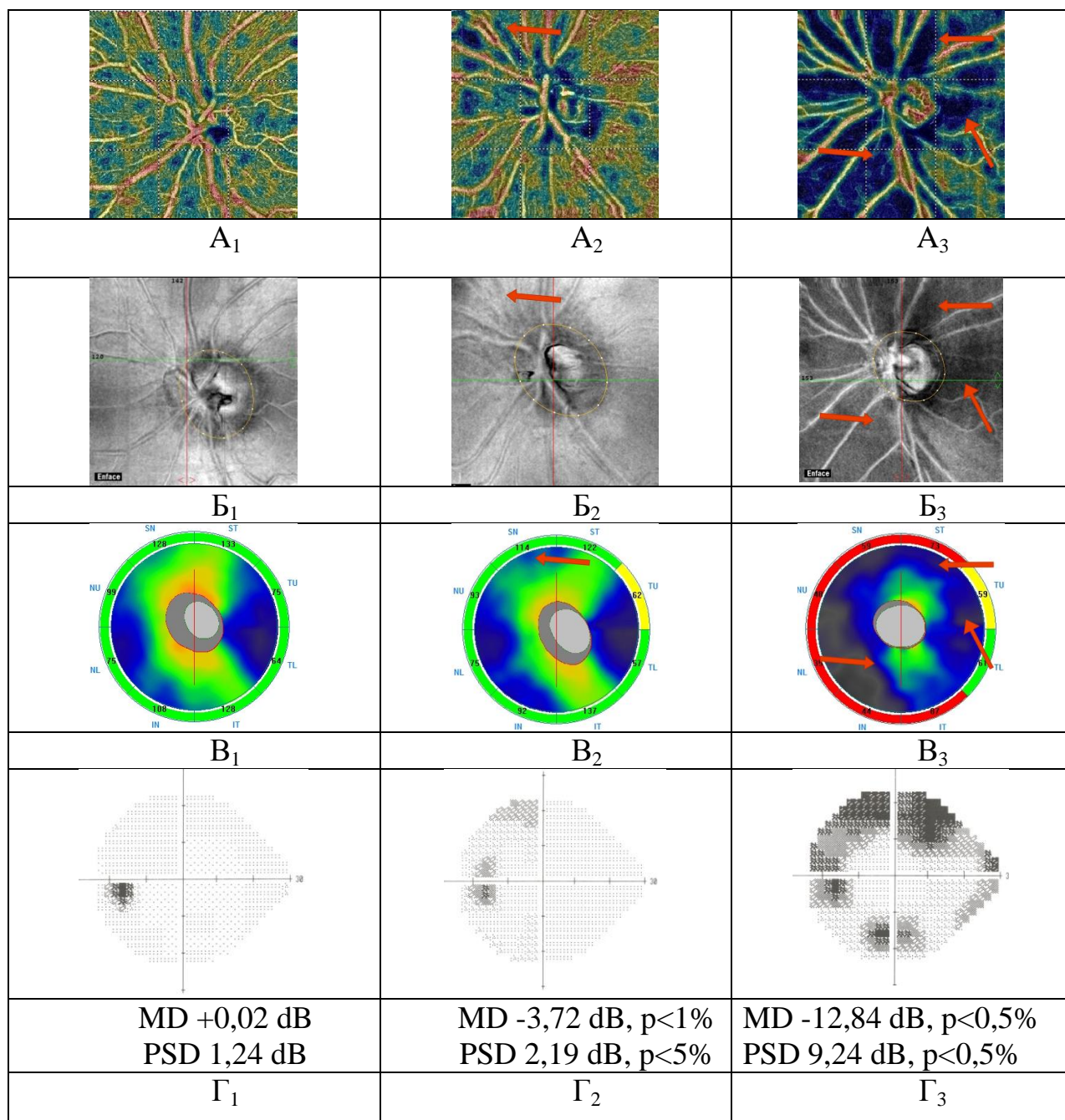


Рисунок 3 – Клинические примеры нормы (A1-Г1), начальной глаукомы (A2-Г2) и развитой глаукомы (A3-Г3), демонстрирующие соответствие снижения плотности сосудистой сети ДЗН и ППС дефектам СНВС и ПЗ. A1 - A3: цветные карты плотности сосудистой сети. B1 – B3 – соответствующие ОКТ- изображения (тёмные области – зоны пониженной плотности ткани в слое сечения). B1 – B3 – цветные карты СНВС; Г1 – Г3: данные САП. Стрелками отмечено выпадение в слое нервных волокон на изображениях (B2, B3) и карте СНВС (B2,B3) и соответствующие им дефекты плотности сосудов на ОКТ-А (A2, A3)

Обнаружено также снижение амплитуды и увеличение латентности показателей P100 и N135 ЗВП на крупный (1°) и мелкий (0,3°) паттерн. Была выявлена прямая корреляция в норме и при начальной глаукоме показателей микроциркуляторного русла ДЗН и ППС с амплитудой P100 на мелкий и крупный паттерн ( $p < 0,05$ ), что подчеркивает связь кровотока в ДЗН и ППС с функциональным состоянием зрительного нерва.

При этом наиболее значимые корреляции наблюдались в квадрантах, затрагивающих нижне-височные отделы ППС ( $r = 0,750, p < 0,001$ ), что подчеркивает раннее вовлечение в патологический процесс аксонов именно этой зоны. Следует отметить, что значимые изменения плотности сосудистой сети в этой зоне наблюдались только в продвинутой стадии глаукомы (рисунок 4).

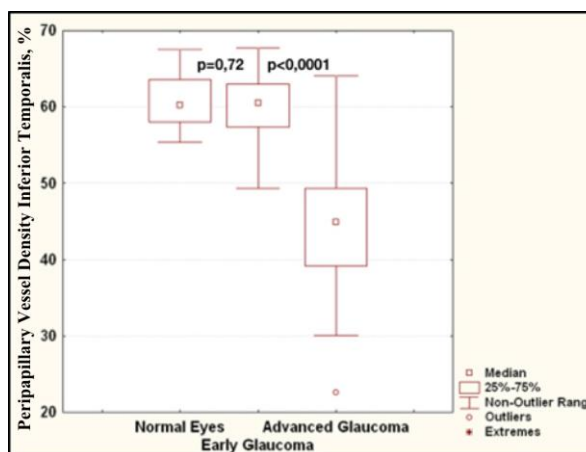


Рисунок 4 –Снижение показателя плотности сосудистой сети в нижне-височном секторе от стадии к стадии

Вместе с тем, как видно из рисунка 4, именно этот параметр ОКТ-А позволяет наилучшим образом дифференцировать больных с начальной глаукомой и продвинутыми стадиями.

Один из важных разделов работы был посвящен сравнению данных ОКТ-А с наиболее классическим методом исследования глазного кровотока - ЦДК. В результате проведенного исследования было обнаружено, что уже при начальной глаукоме показатели кровотока в глазной артерии, ЦАС, ЦВС и ЗКЦА были ниже нормальных. Достоверное отличие в параметрах ЦДК между стадиями глаукомы было получено только для ЦАС ( $p < 0,001$ ).

Анализ корреляционных связей показателей ОКТ-А с параметрами регионального кровотока глаза позволил предположить, что на ранних этапах глаукомного процесса все еще сохраняется ауторегуляция глазного кровотока. Так, если в контроле имелась прямая корреляционная связь между плотностью микроциркуляторного русла в височном и ниже-височном секторах перипапиллярной сетчатки и скоростью кровотока в височных ЗКЦА ( $r=0,6$ ,  $p=0,003$ ), то при начальной глаукоме для этих же показателей наблюдалась обратная корреляция ( $r=-0,58$ ,  $p<0,0001$ ). Иными словами, чем выше был регионарный кровоток, тем менее визуализировались сосуды микроциркуляторного русла в ДЗН и ППС по данным ОКТ-А. Это может быть ответной реакцией на избыточный приток крови к ДЗН. В литературе имеются наблюдения о снижении плотности капиллярной сети ДЗН и ППС в ответ на гипероксию и гиперемию (Pechauer A., 2015). С другой стороны, это может быть реакцией на повышенный офтальмотонус (Punjabi O.S., 2006).

Следует отметить, что в настоящем исследовании была выявлена прямая корреляция плотности капиллярного русла в ДЗН с индексом резистентности в ЦВС ( $r=0,4$ ,  $p=0,02$ ) и обратная корреляция плотности сосудистой сети ППС с ТХп ( $r=-0,4$ ,  $p=0,03$ ) при начальной глаукоме, что по всей вероятности свидетельствуют о затруднении венозного кровотока на начальных этапах развития патологического процесса и об ухудшении перфузии ДЗН и перипапиллярной сетчатки – как важном факторе развития и прогрессирования заболевания (Morgan W., 2012, 2016).

Исходя из полученных данных, можно предположить, что причиной снижения плотности капиллярной сети в ДЗН и ППС может быть констрикция последних в ответ на повышение венозного давления и перенаполнение хориокапилляров. В результате замедляется ретинальный кровоток, в частности в капиллярах ДЗН и перипапиллярной области, и эти сосуды перестают визуализироваться методом ОКТ-А, основанным на принципе SSADA. Поскольку все это происходит в самом начале глаукомы, то

показатели ОКТ-А оказываются наиболее чувствительными в ранней диагностике глаукомы.

Мы не обнаружили связи ПДС показателями ретробульбарного кровотока и параметрами ОКТ-А, в то же время выявлена его корреляция с показателем GLV:  $r=-0,55$  и  $r=-0,53$  ( $p<0,01$ ). Это свидетельствует о том, что несмотря на сохранении ауторегуляции глазного кровотока при начальной глаукоме, ее действие недостаточно для поддержания нормального кровоснабжения нейронов сетчатки.

В продвинутые стадии глаукомы мы не выявили никаких корреляций между показателями ОКТ-ангиографии и параметрами регионального кровотока глаза, ТХп и ПД. По нашему мнению, это указывает на сбой ауторегуляции глазного кровотока и глубокое нарушение гемодинамики ДЗН и перипапиллярной сетчатки.

Таким образом, благодаря новому методу визуализации циркуляторных изменений в ДЗН и ППС – ОКТ-ангиографии – нам удалось выявить новые тонкие патофизиологические особенности при глаукоме. В частности мы полагаем, что весьма важным является наблюдение о сохранении ауторегуляции кровотока на ранних стадиях патологического процесса. Действительно, логично предположить, что в норме и в начальную стадию глаукомы, когда еще действует ауторегуляция, повышение АД и ПД могут сопровождаться снижением кровотока в капиллярах ДЗН и ППС. Примечательно, что как в норме, так и при начальной глаукоме имелась корреляция АД и ПД со скоростью кровотока в глазной артерии, что вполне объяснимо, поскольку кровенаполнение самой крупной артерии глаза целиком определяется АД. Однако, в норме связь со скоростью кровотока в ЗКЦА носила обратный характер. Полученные данные мы также объясняем ауторегуляцией глазного кровотока: чем выше ПД, тем меньше требуется объем крови, поступающий к зрительному нерву, главное кровоснабжение которого осуществляется посредством ЗКЦА (Hayreh S., 2011). Мы полагаем, что в продвинутые стадии глаукомы взаимосвязь между АД и показателям



ОКТ-А не обнаруживается в силу утраченной ауторегуляции глазного кровотока. Примечательно, что именно в продвинутые стадии прослеживалась связь между ПДи структурными параметрами: меньшему ПД соответствовал больший объем глобальных ( $r=-0,549$ ,  $p=0,005$ ) и фокальных ( $r=-0,525$ ,  $p=0,007$ ) потерь ГКС.

Все выше изложенные рассуждения подтверждаются, кроме того, выявленной в ходе настоящей работы взаимосвязью циркуляторных и функциональных показателей. Так при начальной глаукоме выявлена связь между плотностью сосудов микроциркуляторного русла ППС и периметрическими индексами MD ( $r=0,44$ ,  $p<0,001$ ) и PSD ( $r=-0,42$ ,  $p=0,001$ ) (рисунок 5), с одной стороны, и между систолической скоростью кровотока в ЦАС и MD ( $r=0,448$ ,  $p<0,01$ ) и PSD ( $r=-0,471$ ,  $p<0,01$ ), с другой.

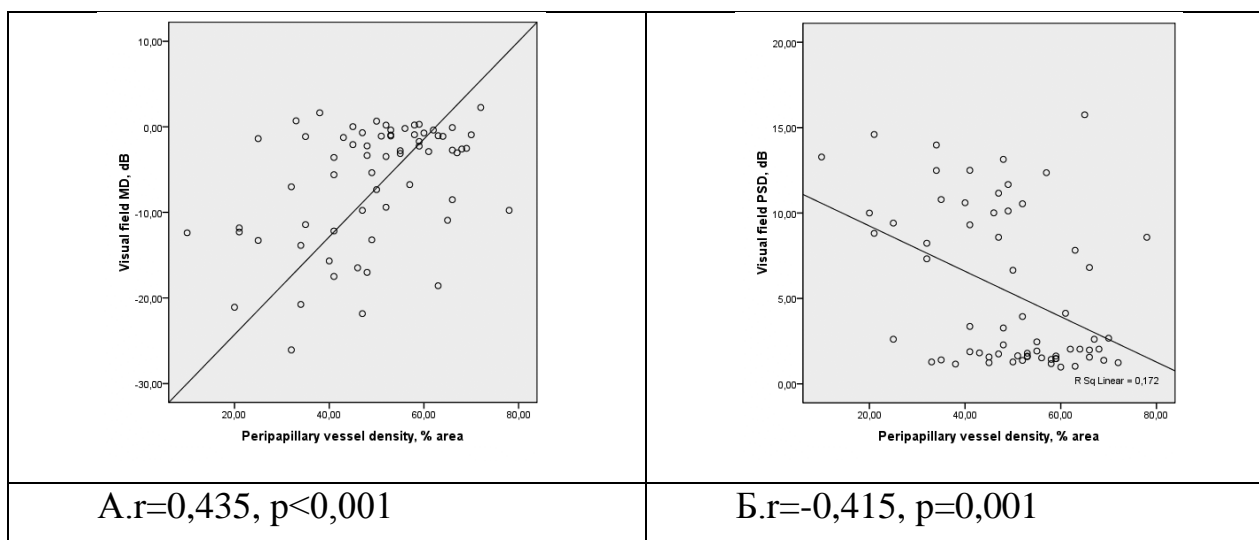


Рисунок 5 – Графическое изображение корреляционной связи между плотностью капилляров перипапиллярной сетчатки и периметрическими индексами при глаукоме: с MD (А) и с PSD (Б)

Таким образом, эти результаты позволяют предположить, что ранние патологические процессы в нейронах сетчатки при глаукоме развиваются на фоне нарушения глазной гемодинамики.

Проведенное исследование впервые позволило выявить наиболее значимые циркуляторные показатели, позволяющие дифференцировать больных с начальной глаукомой от здоровых лиц и больных с различными стадиями глаукомы между собой.

Таблица 3 – Наиболее значимые показатели, позволяющие дифференцировать больных с начальной глаукомой от здоровых лиц

Показатель	z-value	p-value	AUC	AUCL CL*	AUCUC L**
Ампл. P100 паттерн-ЗВП, 1°	3,57	<0,0001	0,84	0,72	0,96
Whole Image Disc VD	3,19	0,002	0,75	0,63	0,87
Avg.GCC	3,09	0,002	0,74	0,60	0,88
Avg.RNFL	2,85	0,004	0,72	0,59	0,85
ЗКЦА лат., Vdiast	2,78	0,005	0,72	0,58	0,86
ЦВС, Vdiast	2,4	0,02	0,7	0,54	0,86

Примечание: z-value – абсолютная величина скорректированной стандартизированной статистики критерия Манна-Уитни, AUC – площадь под ROC-кривой, \*нижняя граница 95%-го доверительного интервала для площади под ROC-кривой, \*\*верхняя граница 95%-го доверительного интервала для площади под ROC-кривой.

Таблица 4 – Наиболее значимые показатели, позволяющие дифференцировать больных с начальной глаукомой от пациентов с продвинутыми стадиями заболевания

Показатель	z-value	p-value	AUC	AUC LCL*	AUC UCL**
Peripapillary Inferior Temporalis VD	5,97	<0,0001	0,94	0,97	1,0
Avg.GCC	5,20	<0,0001	0,87	0,79	0,98
Avg.RNFL	5,15	<0,0001	0,88	0,79	0,97
Peripapillary VD	4,88	< 0,0001	0,88	0,79	0,97
ЦАС, Vmean	4,16	<0,0001	0,81	0,69	0,92
Ампл. P100 паттерн-ЗВП, 1°	2,85	0,007	0,73	0,59	0,88

Примечание: z-value – абсолютная величина скорректированной стандартизированной статистики критерия Манна-Уитни, AUC – площадь под ROC-кривой, \*нижняя граница 95%-го доверительного интервала для площади под ROC-кривой, \*\*верхняя граница 95%-го доверительного интервала для площади под ROC-кривой.

Было установлено, что показатели ОКТ-А, характеризующие плотность капиллярной сети в ДЗН и ППС, а также параметры ЗВП имеют приоритет перед структурными характеристиками в дифференцирование больных с

начальной глаукомой от здоровых лиц (таблица 3) и больных с различными стадиями глаукомы между собой (таблица 4).

Следует особо отметить, что среди наиболее ценных диагностических маркеров, обсуждаемых нами, оказались результаты исследования ЗВП, площадь под ROC кривой для них (AUC) даже превосходила таковую для плотности капиллярной сети в целом по ДЗН. Мы однако не склонны считать, что ЭФИ имеют приоритет перед ОКТ-ангиографией в ранней диагностике глаукомы. В литературе подчеркивается вариабельность показателей ЭФИ и их зависимость от ВГД (BowdC., 2011). Мы полагаем, что оба метода: ЭФИ и ОКТ-А, дополняя друг друга, могли бы существенно повысить качество диагностики глаукомы.

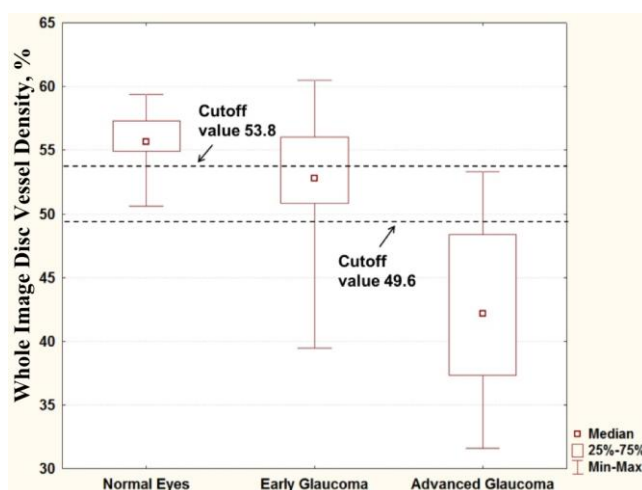


Рисунок 6 – Диаграмма размахов значений объединенного показателя плотности сосудов ДЗН и ППС в группе контроля, при начальной глаукоме и продвинутых стадиях глаукомы

В ходе настоящего исследования, кроме того, были впервые предложены критерии, на которые можно опираться для ранней диагностики глаукомы и дифференцировать ее по стадиям. Для выявления начальной глаукомы информативным является объединенный показатель плотности микроциркуляторной сети в ДЗН и ППС (WholeImageDiscVesselDensity): его значения ниже 54% могут рассматриваться как индикатор начала глаукомного процесса, а ниже 50% - указывать на переход глаукомы в развитую стадию (рисунок 6). Об этом также свидетельствует уменьшение плотности

микроциркуляторного русла в нижне-височном секторе перипапиллярной сетчатки (Peripapillary Vessel Density Inferior Temporalis) ниже 53%.

## ВЫВОДЫ

1. Результаты исследования микроциркуляторного русла у больных с ПОУГ выявило снижение параметров ОКТ-ангиографии как в перипапиллярной сетчатке, так и в ДЗН. Индекс перипапиллярного кровотока снижался при начальной глаукоме на 16,4% ( $p < 0,002$ ), а в продвинутой стадии – на 32,8% ( $p < 0,02$ ) по сравнению с контролем. Плотность сосудистого русла в перипапиллярной сетчатке и внутри диска зрительного нерва уменьшалась при начальной глаукоме на 16,2% ( $p < 0,001$ ) и 9,8% ( $p = 0,001$ ), а в продвинутой стадии – на 39,6% ( $p < 0,001$ ) и 24,9% ( $p < 0,001$ ) соответственно.

2. В контроле выявлена прямая корреляционная связь между плотностью микроциркуляторного русла в височном и нижневисочном секторах ППС и скоростью кровотока в височных ЗКЦА ( $r = 0,6$ ,  $p = 0,003$ ). При начальной глаукоме для этих же показателей наблюдалась обратная корреляция ( $r = -0,58$ ,  $p < 0,0001$ ), а перфузионное давление коррелировало со структурными изменениями (с индексами глобальных и фокальных потерь ГКС:  $r = -0,55$  и  $r = -0,53$  ( $p < 0,01$ ) соответственно). Это указывает на сохранение ауторегуляции на ранних этапах глаукомного процесса.

3. Прямая корреляция плотности капиллярного русла в ДЗН с индексом резистентности в ЦВС ( $r = 0,4$ ,  $p = 0,02$ ) и обратная корреляция плотности капиллярной сети в ППС с толщиной перипапиллярной хориоидеи ( $r = -0,4$ ,  $p = 0,03$ ) свидетельствуют о затруднении венозного кровотока на начальных этапах развития патологического процесса. Отсутствие корреляций между показателями ОКТ-ангиографии и параметрами регионального кровотока глаза, толщиной хориоидеи и перфузионным давлением в продвинутой стадии ПОУГ

свидетельствует о сбое ауторегуляции глазного кровотока и нарушении гемодинамики ДЗН и перипапиллярной сетчатки.

4. Выявлена взаимосвязь циркуляторных и функциональных показателей. При начальной глаукоме получены высокие корреляции между плотностью сосудов микроциркуляторного русла перипапиллярной сетчатки и периметрическими индексами MD ( $r=0,44$ ,  $p<0,001$ ) и PSD ( $r=-0,42$ ,  $p=0,001$ ), с одной стороны, и систолической скоростью кровотока в ЦАС с периметрическими индексами MD ( $r=0,45$ ,  $p<0,01$ ) и PSD ( $r=-0,47$ ,  $p<0,01$ ), с другой.

5. Прямая корреляция показателей микроциркуляторного русла ДЗН и перипапиллярной сетчатки с амплитудой P100 на мелкий и крупный паттерн ( $p<0,05$ ) подтверждает связь кровотока в ДЗН и перипапиллярной сетчатке с функциональным состоянием зрительного нерва. При этом наиболее выраженные корреляции наблюдались в квадрантах, затрагивающих нижне-темпоральные отделы перипапиллярной сетчатки ( $p<0,001$ ), что подтверждает раннее вовлечение в патологический процесс аксонов именно этой зоны.

6. Наиболее значимый показатель, отличающий начальную глаукому от нормы – плотность капиллярной сети в ДЗН и перипапиллярной сетчатке ( $z$ -value=3,19;  $p$ -value  $<0,002$ ; AUC=0,75), а для дифференцирования стадий глаукомы – плотность капиллярной сети в нижне-темпоральном секторе перипапиллярной сетчатки ( $z$ -value =5,97;  $p$ -value  $<0,0001$ ; AUC=0,94).

### **Практические рекомендации**

Разработаны критерии, на которые рекомендуется опираться для ранней диагностики глаукомы и дифференцировать ее по стадиям. Для выявления начальной глаукомы информативным является объединенный показатель плотности микроциркуляторной сети в ДЗН и перипапиллярной сетчатке (WholeImageDiscVesselDensity): его значения ниже 54% могут рассматриваться как индикатор начала глаукомного процесса, а ниже 50% - указывать на переход глаукомы в развитую стадию. Об этом также свидетельствует

уменьшение плотности микроциркуляторного русла в нижне-височном секторе перипапиллярной сетчатки (Peripapillary Vessel Density Inferior Temporalis) ниже 53%.

### **Список работ, опубликованных по теме диссертации:**

1. Курышева, Н.И. Диагностическая значимость исследования глазного кровотока в раннем выявлении первичной открытоугольной глаукомы / Н.И. Курышева, О.А. Паршунина, **Е.В. Маслова**, Е.О. Шаталова, Т.Н. Киселева, М.Б. Лагутин // **Национальный журнал глаукома. – 2015. – Т.14. - №3. – С.19 – 28.**
2. Курышева, Н.И. Сравнение показателей ретробульбарного кровотока у больных с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ) и сочетанной патологией (ВМД и ПОУГ) / Н.И. Курышева, Т.Д. Ардженишвили, **Е.В.Маслова**, Р.К.Аракелян, А.В. Фомин // Сб. научн. статей XIII межд. конгресса «Глаукома: теории, тенденции, технологии. НРТ Клуб Россия». – 2015. – С.132 – 135.
3. Курышева, Н.И. Макулярная область при глаукоме: кровоснабжение, исследованное методом ОКТ-ангиографии / Н.И.Курышева, Ардженишвили Т.Д., **Е.В.Маслова**, О.А.Паршунина, А.В. Трубилина, А.В. Фомин // Сб. научн. статей XIII межд. конгресса «Глаукома: теории, тенденции, технологии. НРТ Клуб Россия». – 2015. – С.135 – 137.
4. Курышева, Н.И. Оптическая когерентная томография с функцией ангиографии и ультразвуковая доплерография в диагностике глаукомы / Н.И. Курышева, **Е.В.Маслова**, О.А.Паршунина, Т.Д.Ардженишвили, А.В. Трубилина, А.В. Фомин // Сб. научн. статей XIII межд. конгресса «Глаукома: теории, тенденции, технологии. НРТ Клуб Россия». – 2015. – С.137 – 140.
5. Курышева, Н.И. Снижение перипапиллярного кровотока как фактор развития и прогрессирования первичной открытоугольной глаукомы / Н.И.Курышева, **Е.В.Маслова**, А.В. Трубилина // **Российский офтальмологический журнал – 2016. - №3. – С. 34-41.**
6. Курышева, Н.И. ОКТ-ангиография и цветное доплеровское картирование в исследовании гемоперфузии сетчатки и зрительного нерва при глаукоме / Н.И.Курышева, **Е.В. Маслова**, А.В. Трубилина, А.В. Фомин // **Офтальмология. – 2016. – Т.13. - №2. – С.102-110.**
7. Трубилина, А.В. Гемодинамика макулярной области при глаукоме. / Трубилина А.В., **Маслова Е.В.**, Ардженишвили Т.Д., Лепешкина Л.В. // XV Всероссийская школа офтальмологов: сб. науч. трудов. – М., 2016. – С.35-37.
8. Трубилина, А.В. Оценка внутриглазного кровотока у больных с ПОУГ и при ее сочетании с ВМД. / А.В. Трубилина, **Е.В.Маслова**, Т.Д.Ардженишвили, Л.В. Лепешкина // Новые Технологии в офтальмологии: сб. материалов всеросс. научно-практ. конф. – Казань, 2016. – С.112-114.

9. Трубилина, А.В. Исследование пара- и перифовеальной области при глаукоме методом оптической когерентной томографии с функцией ангиографии / А.В. Трубилина, **Е.В.Маслова**, Т.Д. Арджевнишвили, Л.В. Лепешкина. // Новые Технологии в офтальмологии: сб. материалов всеросс. научно-практ. конф. – Казань, 2016. – С.109-111.
10. Трубилина, А.В. ОКТ-ангиография макулярной области при глаукоме/ А.В. Трубилина, **Е.В.Маслова**, Т.Д.Арджевнишвили, Л.В. Лепешкина // Материалы межд. конгр. “Восток-Запад”. – Уфа, 2016. – С.86-88.
11. Трубилина, А.В. Возрастная макулярная дегенерация и глаукома: особенности ретробульбарного кровотока/ А.В. Трубилина, **Е.В.Маслова**,Т.Д. Арджевнишвили, Л.В. Лепешкина // Материалы межд. конгр. “Восток-Запад”. – Уфа, 2016. – С.66-68.
12. Курышева, Н.И. Роль перипапиллярного кровотока в развитии первичной открытоугольной глаукомы/ Н.И. Курышева, **Е.В.Маслова**, А.В.Трубилина, Л.В. Лепешкина // Современные технологии в офтальмологии Научно-практический журнал. – 2016. – Т.11. - №3. – С.145-147.
13. Курышева, Н.И. Цветовое доплеровское картирование и ОКТ-ангиография в диагностике глаукомы/ Н.И. Курышева, **Е.В. Маслова**, А.В. Трубилина, Л.В. Лепешкина // Современные технологии в офтальмологии Научно-практический журнал. – 2016. – Т.11. - №3. – С.256-259.
14. Kurysheva, N.I. Optical Coherence Tomography Angiography and Color Doppler Imaging in glaucoma diagnosis/ N.I. Kurysheva, **E.V. Maslova**, O.A. Parshunina, T.D. Ardzhevnishvili, A.V. Trubilina, A.V.Fomin // ICCATG, Abstract Book. – Milan, 2015. – P.11.
15. Kurysheva, N.I. Macula in glaucoma: blood flow evaluated by OCT-angiography/ N.I.Kurysheva, **E.V. Maslova**, A.V.Trubilina, E.O.Shatalova, T.D. Ardzhevnishvili, A.V. Fomin // EGS, Abstract Book. –Prague, 2016. – Poster P3.07.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АД – артериальное давление  
Ампл. P100 паттерн-ЗВП, 1° – амплитуда компонента P100 ЗВП на крупный паттерн  
ВГД – внутриглазное давление  
ГА – глазная артерия  
ГКС – ганглиозные клетки сетчатки  
ГОН – глаукомная оптическая нейропатия  
ДЗН – диск зрительного нерва  
ЗВП – зрительные вызванные потенциалы  
ЗКЦА – задние короткие цилиарные артерии  
ЗН – зрительный нерв  
ОКТ – оптическая когерентная томография  
ОКТ-А – оптическая когерентная томография с функцией ангиографии  
ПД – перфузионное давление  
ПЗ – поле зрения  
ПОУГ – первичная открытоугольная глаукома  
ППС – перипапиллярная сетчатка  
САП – стандартная автоматизированная периметрия  
СНВС – слой нервных волокон сетчатки  
ТХп – толщина перипапиллярной хориоидеи  
ЦАС – центральная артерия сетчатки  
ЦВС – центральная вена сетчатки  
ЦДК – цветное доплеровское картирование  
ЭФИ – электрофизиологическое исследование  
Avg.GCC – средняя толщина комплекса ганглиозных клеток сетчатки  
Avg.RNFL – средняя толщина слоя нервных волокон сетчатки  
FLV – focal loss volume, объем фокальных потерь ганглиозных клеток сетчатки  
GLV – global loss volume, объем глобальных потерь ганглиозных клеток сетчатки  
IOPcc – cornea-compensated intraocular pressure, роговично-компенсированное внутриглазное давление  
MD – Mean Deviation, среднее отклонение  
ORA – ocular response analyser, анализатор биомеханических свойств  
Peripapillary – плотность сосудистой сети всей области перипапиллярной сетчатки  
Peripapillary Inferior Temporalis – плотность сосудистой сети в нижне-темпоральном секторе ППС  
PSD – Pattern Standard Deviation, паттерн стандартное отклонение  
Vdiast – end diastolic velocity, диастолическая скорость кровотока  
Vessel Density (VD) – плотность сосудистого русла  
Vmean – mean velocity, средняя скорость кровотока  
Whole Image Disc – объединенный показатель плотности сосудистой сети диска зрительного нерва и перипапиллярной сетчатки