

doi: 10.18008/1816-5095-2016-2-102-110

ОКТ-ангиография и цветное доплеровское картирование в исследовании гемоперфузии сетчатки и зрительного нерва при глаукоме

Н. И. Курышева¹Е. В. Маслова¹А. В. Трубилина¹А. В. Фомин²

¹ Центр офтальмологии Федерального медико-биологического агентства, ул. Гамалеи 15, 123098, Москва, Российская Федерация

² Федеральное Государственное Бюджетное Научное Учреждение «НИИ глазных болезней», Россолимо, 11А,Б, 119021, Москва, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2016; 13 (2): 102-110

Цель: оценить состояние гемоперфузии диска зрительного нерва, перипапиллярной и макулярной зон сетчатки, а также ретробульбарного кровотока у больных первичной открытоугольной глаукомой с использованием оптической когерентной томографии с функцией ангиографии (ОКТ-А) и цветного доплеровского картирования (ЦДК). **Пациенты и методы:** Обследовано 65 глаз больных первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ) и 22 глаза здоровых людей аналогичного возраста. Методом ОКТ-А (RtVue xR Avanti с функцией AngioVue) измерена толщина сетчатки и относительная плотность сосудов микроциркуляторного русла (Angio Flow Density, AFD). Измерения проведены в зоне диска зрительного нерва (ДЗН) и перипапиллярно (AFD Disc), только перипапиллярно (Peripapillary Vessel Density), а также в макулярной области (AFD Retina), включая фовеа и парафовеа, в поверхностном (Superficial) и глубоком (Deep) сосудистых сплетениях на уровне внутренних слоев сетчатки. Глазная артерия (ГА), центральная артерия сетчатки (ЦАС), задние короткие цилиарные артерии (ЗКЦА), центральная вена сетчатки (ЦВС) и вортикозные вены (ВВ) исследованы методом ЦДК. Статистический анализ проводили с помощью пакета SPSS версии 21 и библиотеки MASS языка R. 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). **Результаты:** Показатели ретробульбарного и ретинального кровотока при глаукоме были снижены по сравнению с данными здоровых обследуемых. Начальную глаукому от нормы наиболее отличали следующие показатели: AFD Retina Superficial Whole En Face ($z = 3,83$, $p < 0,0001$; AUC 0,8 (0,69-0,90), AFD Retina Deep Whole En Face ($z = 3,31$, $p = 0,0007$; AUC 0,76 (0,64-0,88), Peripapillary Vessel Density ($z = 3,2$, $p = 0,0009$; AUC 0,75 (0,63-0,87), конечная диастолическая скорость кровотока в ГА ($z = 3,03$, $p = 0,002$; AUC 0,74 (0,61-0,86) и в височных ЗКЦА ($z = 2,78$, $p = 0,005$; AUC 0,72 (0,58-0,86), а от продвинутых стадий глаукомы — 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). **Выводы:** Результаты показали снижение гемоперфузии перипапиллярной и макулярной зон при глаукоме, что делает обоснованным применение ОКТ-А как нового высоко информативного метода диагностики. ЦДК несет дополнительную информацию о кровоснабжении глаза, позволяя лучше понять патогенез данного заболевания. Оба метода дополняют друг друга для раннего выявления глаукомы и наблюдения за больными в динамике.

Ключевые слова: ОКТ, ОКТ-ангиография, первичная открытоугольная глаукома, глазной кровоток, ранняя диагностика глаукомы.

Формат цитирования: Н. И. Курышева, Е. В. Маслова, А. В. Трубилина, А. В. Фомин. ОКТ-ангиография и цветное доплеровское картирование в исследовании гемоперфузии сетчатки и зрительного нерва при глаукоме. Офтальмология. 2016;13 (2): 102-110 doi: 10.18008/1816-5095-2016-102-110

Прозрачность финансовой деятельности: Никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах
Конфликт интересов отсутствует

ENGLISH

OCT angiography and Color Doppler Imaging in the study of hemoperfusion in the retina and optic nerve in POAG

Н. И. Курышева и др.

Контактная информация: Курышева Наталья Ивановна, natalia@list.ru

ОКТ-ангиография и цветное доплеровское картирование в исследовании гемоперфузии...

N. I. Kuryшева¹, E. V. Maslova¹, A. V. Trubilina¹, A. V. Fomin²¹ The Ophthalmological Center of the Federal Medical and Biological Agency, Clinical Hospital No. 86, Gamalei st., 15, 123098, Moscow, Russia; ² National Research Institute of Eye Diseases, Russian Academy of Medical Sciences, Rossolimo st., 11, 119021, Moscow, Russia

SUMMARY

Purpose: To evaluate the hemoperfusion of Optic Nerve Disk (OND), peripapillary and macular areas, and retrobulbar blood flow in patients with primary open-angle glaucoma using optical coherence tomography with angiography (OCT-A) and Color Doppler Imaging (CDI). **Patients and Methods:** 65 eyes of patients with primary open angle glaucoma (POAG) and 22 eyes of age-matched healthy subjects were examined using the 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 OND and in peripapillary area. AFD Retina were evaluated in Macula including Fovea- and Parafovea regions (superficial and deep) of the inner retinal layers. Ophthalmic Artery (OA), Central Retinal Artery (CRA), Posterior short Ciliary Arteries (PCA), Central Retinal Vein (CRV) and Vortex Vein (VV) were measured by CDI. Statistical analysis was performed using SPSS version 21 and MASS library of language R. The value of each diagnostic indicator (z-value) was calculated with the Wilcoxon-Mann-Whitney test and the area under the receiver operating characteristic curve (AUC). **Results:** Both OCT-A and CDI indicators were reduced in glaucoma compared to healthy eyes. 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 ($z = 3,83$, $p < 0,0001$; AUC 0,8 (0,69-0,90), AFD Retina Deep Whole En Face ($z = 3,31$, $p = 0,0007$; AUC 0,76 (0,64-0,88), Peripapillary Vessel Density ($z = 3,2$, $p = 0,001$; AUC 0,75 (0,63-0,87), end-diastolic flow velocity in AO ($z = 3,03$, $p = 0,002$; AUC 0,74 (0,61-0,86) and in TPCA ($z = 2,78$, $p = 0,005$; AUC 0,72 (0,58-0,86); and to discriminate the early glaucoma from the advanced and far 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 results revealed a deficit of hemoperfusion in ONH and peripapillary and macular areas measured by OCT-A in glaucoma. CDI provides the additional information of a blood flow in the eye leading for better understanding of glaucoma pathogenesis. The both methods complement each other in early glaucoma detection and monitoring.

Keywords: optical coherence tomography, OCT-angiography, primary open-angle glaucoma, ocular blood flow, early diagnosis of glaucoma.

For citation: N.I. Kuryшева, E.V. Maslova, A.V. Trubilina, A.V. Fomin OCT angiography and Color Doppler Imaging in the study of hemoperfusion in the retina and optic nerve in POAG. *Ophthalmology in Russia*. 2016;13 (2): 102-110 doi: 10.18008/1816-5095-2016-2-102-110

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

There is no conflict of interests.

Ophthalmology in Russia. 2016; 13 (2): 102-110

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

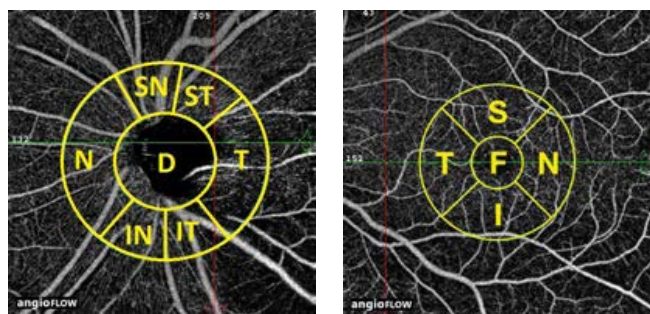
Дискуссия об участии сосудистых факторов в патогенезе глаукомы длится на протяжении нескольких десятилетий [1-6]. Консенсус в этом вопросе, тем не менее, так и не найден, что связано с отсутствием адекватных методов исследования кровотока глаза. Это делает обоснованным поиск новых и совершенствование имеющихся методов визуализации сосудистого русла глаза для ранней диагностики и мониторинга глаукомы [3, 7-13]. В настоящее время наибольшее распространение получило цветное доплеровское картирование (ЦДК), которое однако не позволяет исследовать микроциркуляторное русло сетчатки. Появившаяся недавно ОКТ-ангиография (ОКТ-А), основанная на определении степени декорреляции последовательных по времени В-сканов (split-spectrum amplitude-decorrelation angiography, SSADA), дает возможность измерить кровотоки сосудов сетчатки и хориоидеи как в перипапиллярной, так и в макулярной зоне [14]. Результаты первых исследований методом ОКТ-А показали снижение ретинального кровотока при глау-

коме [14-18]. Оказалось, что периметрические индексы лучше коррелируют с показателями перипапиллярного кровотока, чем с морфометрическими параметрами ДЗН и перипапиллярной сетчатки [15]. Однако данные о результатах ОКТ-А при глаукоме носят единичный характер, а сравнительного исследования методами ЦДК и ОКТ-А не проводилось.

Цель: оценить состояние гемоперфузии перипапиллярной и макулярной зон сетчатки, а также ретробульбарного кровотока у больных первичной открытоугольной глаукомой с использованием оптической когерентной томографии с функцией ангиографии (ОКТ-А) и цветного доплеровского картирования (ЦДК).

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проведено на 65 глазах больных первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ), из них 38 глаз — с начальной глаукомой, 27 — с развитой и далекозашедшей стадией. Группу контроля составили 22 глаза здоровых обследуемых аналогичного возраста, не имевших офтальмопатологии.



A. Zones of ONH and peripapillary retina B. Zones of the macular area (scan, 6x6 mm)

Рис.1. Обозначение исследуемых в ходе ОКТ-ангиографии зон ДЗН, перипапиллярной и макулярной сетчатки. А: наружный край эллипса находится на расстоянии 750мкм от края ДЗН, очерченного внутренним эллипсом.

D — ДЗН (Inside Disc), SN — верхний носовой сектор (Superior Nasalis), ST — верхний височный (Superior Temporalis) N — носовой (Nasalis), T — височный (Temporalis), IN — нижний носовой (Inferior Nasalis), IT — нижний височный (Inferior Temporalis), Peripapillary area: SN+ST+T+IT+IN+N. Whole En Face: D + peripapillary area

Б: окружность диаметром 3мм включает зону фовеа (очерчена внутренней окружностью диаметром 1мм) и парафовеа, F — фовеа. Секторы парафовеа: N — носовой, I — нижний, T — височный, S — верхний. Whole En Face — F+N+I+T+S, парафовеа N+I+T+S.

Глаукому диагностировали на основании характерных изменений в ДЗН, выявляемых при офтальмоскопии (патологическое отклонение от нормы пропорций неврального ободка, глаукомная ЭДЗН, перипапилляр-

ная 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).

В контрольную группу вошли лица с роговично-компенсированным внутриглазным давлением (IOPcc) <21 мм рт. ст., неизменным ДЗН, нормальным состоянием слоя нервных волокон сетчатки и отсутствием дефектов поля зрения.

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.

Исследование проводили в перипапиллярной и макулярной зонах методом спектральной оптической когерентной томографии (SD-OCT) с помощью прибора RtVue xR Avanti (компания «Оптовью, Инк.», г. Фремонт, Калифорния, США) с функцией AngioVue ОКТ ангиографии. Оценивали толщину макулярной области и слоя нервных волокон сетчатки (RNFL) по секторам

Табл. 1. Структурные и функциональные показатели в обследуемых группах

Table 1. Patients' characteristics

Parameter	Control (normal)	p-value*	POAG I	p-value**	POAG II-III	mean p-value***
N	22		38		27	
Age, years	61.9 (6.2)	0.622	62.5 (7.6)	0.367	64.8 (4.7)	0.071
Systolic BP, mm Hg	126.6 (4.6)	0.010	135.4 (17.4)	0.472	130.9 (13.7)	0.018
Diastolic BP, mm Hg	81.4 (6.9)	0.183	83.6 (9.9)	0.726	83.15 (8.2)	0.344
IOPcc, mm Hg	15.5 (3.1)	0.001	19.4 (4.6)	0.549	19.4 (6.2)	<0.001
MOPP, mm Hg	50.4 (2.4)	0.198	47.8 (9.8)	0.594	46.6 (7.7)	0.081
MD, dB	— 0.03 (0.84)	<0.001	— 1.95 (3.48)	<0.001	— 12.13 (6.2)	<0.001
PSD, dB	1.41 (0.19)	0.006	2.20 (1.62)	<0.001	9.79 (3.59)	<0.001
RNFL, μ m	101.9 (6.1)	<0.001	91.8 (10.3)	<0.001	69.3 (14.3)	<0.001
GCC, μ m	98.3 (7.6)	0.001	89.2 (10.4)	<0.001	70.5 (10.4)	<0.001
Focal Loss Volume, %	0.21 (0.23)	0.004	2.18 (2.05)	<0.001	9.50 (3.68)	<0.001
Global Loss Volume, %	1.62 (1.06)	0.001	7.60 (6.10)	<0.001	25.91 (9.44)	<0.001
Foveal choroidal thickness, μ m	312.3 (88.5)	0.342	279.9 (105.3)	0.906	276.6 (82.6)	0.581
Peripapillary choroidal thickness, μ m	181.4 (51.3)	0.348	179.3 (93.3)	0.472	161.9 (64.9)	0.346

The data are median; standard deviation is given in parentheses.

* actual level of significance (p-value) between the control group and POAG I

** p-value between POAG I and POAG II-III

*** mean p-value, comparison of the three groups using Kruska-Wallis test by ranks

Табл. 2 Показатели ретробульбарного кровотока у пациентов с различными стадиями глаукомы
Table 2. Retrobulbar blood flow parameters in patients with different stages of glaucoma

Parameter	Control (normal)	p-value*	POAG I	p-value**	POAG II-III
OA, PSV, cm/s	37.5 (11.1)	0.011	31.7 (7.7)	0.590	33.7 (11.9)
OA, EDV, cm/s	11.3 (5.6)	0.004	8.0 (3.2)	0.957	7.8 (3.7)
OA, Vmean, cm/s	19.2 (7.4)	0.008	14.9 (4.6)	0.536	15.6 (6.1)
OA, RI	0.70 (0.09)	0.054	0.74 (0.09)	0.475	0.77 (0.07)
OA, PI	1.49 (0.39)	0.109	1.68 (0.38)	0.831	1.69 (0.46)
CRA, PSV, cm/s	12.4 (1.8)	0.074	13.7 (2.7)	<0.001	10.7 (2.6)
CRA, EDV, cm/s	4.3 (1.1)	0.277	4.2 (0.9)	0.001	3.2 (1.5)
CRA, Vmean, cm/s	6.8 (1.4)	0.037	7.8 (1.6)	<0.001	6.0 (1.6)
TPCA, PSV, cm/s	14.3 (2.8)	0.130	13.2 (3.5)	0.669	12.9 (4.6)
TPCA, EDV, cm/s	5.7 (1.1)	0.005	4.7 (1.3)	0.333	4.6 (2.6)
TPCA, Vmean, cm/s	8.8 (1.9)	0.231	8.1 (2.7)	0.379	7.9 (3.6)
CRV, PSV, cm/s	7.7 (1.5)	0.031	6.8 (1.4)	0.655	6.6 (1.8)
CRV, EDV, cm/s	5.5 (1.4)	0.073	4.7 (1.4)	0.434	4.5 (1.5)
CRV, Vmean, cm/s	7.9 (2.5)	0.064	6.4 (3.0)	0.294	6.0 (3.4)
VV, PSV, cm/s	11.2 (3.0)	0.205	9.8 (4.1)	0.846	9.7 (4.2)
VV, EDV, cm/s	6.9 (1.6)	0.302	6.3 (3.1)	0.878	6.3 (2.4)
VV, Vmean, cm/s	9.5 (1.9)	0.036	7.6 (3.7)	0.734	7.2 (3.7)

The data are median; standard deviation is given in parentheses. Abbreviations of the vessels are given in the List of abbreviations.

* actual level of significance (p-value) between the control group and POAG I

** p-value between POAG I and POAG II-III

(Рис.1), а также измеряли толщину ганглиозного комплекса сетчатки (GCC) и его характеристики (GLV, FLV), толщину хориоидеи, как было описано нами ранее [19].

В ходе ОКТ-ангиографии были изучены два сосудистых плекса (сплетения): поверхностный (Superficial), расположенный в слое с верхней границей на уровне 3мкм ниже поверхности внутренней пограничной мембраны (ВПМ), и нижней на уровне 15мкм ниже внутреннего плексiformного слоя (ВПС), а также глубокий (Deep), локализованный в слое сетчатки на глубине от 15мм до 70мкм ниже ВПС.

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 измерена в %. Измерения проводили в фовеальной зоне (в окружности диаметром 1 мм) и в парафовеа — в зоне между границей фовеа и окружностью диаметром 3мм вокруг центра, а также определяли усредненное по фовеа и парафовеа значение — AFD Retina Whole En Face (рис. 1).

Относительная плотность сосудов микроциркуляторного русла диска зрительного нерва (ДЗН) — AFD Disc Whole En Face — измерена в зоне, охватывающей ДЗН, и перипапиллярно, отступая 750мкм от края ДЗН в слое толщиной 100мкм от ВПМ, а также только в перипапиллярной области (Peripapillary Vessel Density), как показано на рис. 1.

Для оценки кровотока в сосудах глаза и ретробульбарного пространства применяли цветное доплеровское картирование

Табл. 3. Корреляция между толщиной RNFL и параметрами кровотока у пациентов с начальной глаукомой и у здоровых субъектов
Table 3. Correlation between RNFL thickness and blood flow parameters in patients with early glaucoma and in healthy subjects

Parameter	RNFL in the inferior temporal sector
TPCA, EDV	<i>r = 0.747, p < 0.001</i>
CRV, RI	<i>r = 0.516, p < 0.001</i>
AFD Retina Superficial Whole En Face	<i>r = 0.590, p < 0.001</i>
AFD Retina Deep Whole En Face	<i>r = 0.409, p = 0.015</i>
Peripapillary Vessel Density	<i>r = 0.340, p = 0.034</i>
VV, RI	<i>r = 0.52, p = 0.001</i>
VV, PI	<i>r = 0.53, p = 0.001</i>

Correlations for healthy subjects are given in bold italics.

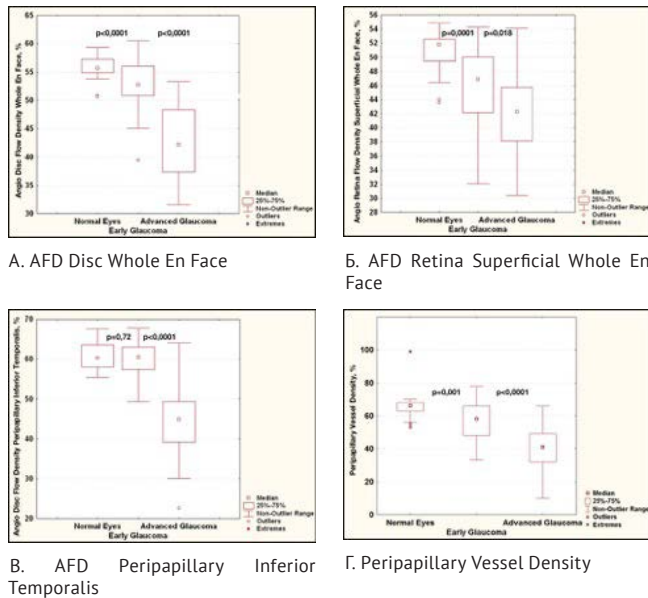


Рис. 2. Сравнительные параметры кровотока при глаукоме по данным ОСТА.

Fig. 2. Diagrams comparing blood flow parameters in glaucoma according to OCTA data.

(ЦДК) с импульсной доплерографией при помощи многофункционального ультразвукового диагностического прибора Voluson 730 ProSystem с использованием линейных датчиков частотой от 10 до 16 МГц, как было описано нами ранее [20].

Среднее перфузионное давление глаза (СПДГ) вычисляли по формуле $СПДГ = ([2/3 \text{ диаст. АД} + 1/3 \text{ сист. АД}] \times 2/3 - ВГД)$.

Статистическая обработка данных

В работе использовали точный двусторонний критерий ранговых сумм Уилкоксона-Манна-Уитни. По-

Табл. 4. Корреляция между толщиной сетчатки в области макулы и параметрами кровотока у пациентов с начальной глаукомой и у здоровых субъектов

Table 4. Correlation between the retinal thickness in the macula and blood flow parameters in patients with early glaucoma and in healthy subjects

Parameter	Mean macular thickness from ILM to the pigment epithelium of retina				
	Parafovea	Tempo	Superior	Nasal	Inferior
TPCA, EDV	0.634 0.002	0.610 0.003	0.622 0.002	0.617 0.002	0.647 0.001
CRV, PSV				-0.483 0.002	
CRV, EDV				-0.462 0.005	
CRV, Vmean					-0.455 0.005

Correlations for healthy subjects are given in bold italics.

Parafovea — thickness of the retina in parafovea, Tempo — temporal sector of parafovea, Superior — upper sector, Nasal — nasal sector, Inferior — lower sector, CRV — central retinal vein.

казатели со значением P-value < 0,05 считали статистически значимыми.

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, в которую показатель входил в качестве предиктора.

Поскольку целый ряд показателей (GCC, GLV, систолическое и среднее перфузионное давление и толщина хориоидеи) зависели от 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 пакета SPSS версии 21 и библиотеки MASS языка R.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Показатели ОКТ-А при глаукоме были снижены, как по сравнению с данными здоровых обследуемых, так и между стадиями глаукомы, как в ДЗН и перипапиллярной зоне, так и в макуле (Рис.2).

На каждой из приведенных диаграмм: слева — норма, в середине — начальная глаукома, справа — продвинутые стадии глаукомы.

Уже при начальной глаукоме показатели кровотока в глазной артерии, ЦАС, ЦВС и ЗКЦА были достоверно ниже нормальных, что совпадает с результатами наших предыдущих исследований [21]. Достоверное отличие в параметрах ЦДК между стадиями глаукомы было получено только для ЦАС (Табл.2). При этом в норме и при начальной глаукоме не было выявлено достоверной корреляции между параметрами ОКТ-А и ЦДК.

Корреляционный анализ выявил высокую взаимосвязь между диастолической скоростью кровотока в ЗКЦА и толщиной RNFL в нижне-височном секторе (табл. 3), а также во всех секторах макулярной области у здоровых обследуемых (табл. 4). При начальной глаукоме прослеживалась обратная связь между толщиной RNFL в нижне-височном секторе и толщиной макулы в нижней и носовой областях с одной стороны, и кровотоком в ретробульбарных венах (табл. 3,4). Также выявлена высокая прямая корреляция между кровотоком в поверхностном сосудистом сплетении внутренних слоев макулы и RNFL в нижне-височном секторе. Для глубокого сосудистого сплетения макулы и плотности капилляров в перипапиллярном слое эта связь была менее выраженной (Табл.3).

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

Эти связи были отмечены только в начальную стадию глаукомы и отсутствовали у здоровых обследуемых и в продвинутой стадии заболевания.

На основе полученных данных были отобраны показатели кровотока, имеющие наиболее высокую ценность в дифференциальной диагностике больных с начальной стадией глаукомы, здоровых лиц (Табл.6) и пациентов с продвинутыми стадиями глаукомы (Табл.7).

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящей работе мы впервые применили одновременно два метода исследования глазного кровотока при глаукоме: наиболее традиционный — ЦДК и новый — ОКТ-ангиографию.

Данные литературы свидетельствуют о том, что ЦДК является полезным методом ранней диагностики глаукомы и дает возможность определить различные характеристики ретробульбарных сосудов [3,12]. В отличие от ЦДК, метод ОКТ-А не позволяет непосредственно судить об объеме кровотока, проходящего через сосуд в единицу времени, а также не несет информации о сопротивлении кровотоку. Однако ОКТ-А имеет существенные преимущества перед ЦДК, поскольку позволяет визуализировать мельчайшие сосуды, вплоть до капилляров в различных областях сетчатки и на разной глубине. ОКТ-А дает, таким образом, информацию о состоянии микроциркуляторного русла. Подобное свойство ОКТ-А достигается тем, что метод направлен 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 [13, 22, 23]. Таким образом, оба метода — ЦДК и ОКТ-А дают возможность оценивать глазную гемоперфузию, но по-разному.

Табл. 5. Корреляция между плотностью капилляров во внутренних слоях макулы и параметрами GCC при начальной глаукоме.

Table 5. Correlation between the capillary density in the inner layers of macula and the GCC parameters in early glaucoma

Parameter	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	$r = -0.36$ $p = 0.003$		

Табл. 6. Показатели гемоперфузии, позволяющие дифференцировать больных с начальной глаукомой и здоровыми лицами.

Table 6. Hemoperfusion parameters for differentiation between early glaucoma patients and healthy subjects

Parameter	z-value	p-value	AUC	AUC LCL*	AUC UCL**
AFD Retina Superficial Whole En Face	3.83	<0.0001	0.80	0.69	0.90
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
OA, EDV	3.03	0.002	0.74	0.61	0.86
TPCA, EDV	2.78	0.005	0.72	0.58	0.86

* lower confidence limit of 95% confidence interval for AUC

** upper confidence limit of 95% confidence interval for AUC

Табл. 7. Показатели гемоперфузии, позволяющие дифференцировать больных с начальной глаукомой от пациентов с продвинутыми стадиями заболевания.

Table 7. Hemoperfusion parameters for differentiation between patients with early glaucoma advanced glaucoma

Parameter	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	4,16	<0,0001	0,81	0,69	0,92

* — lower confidence limit of 95% confidence interval for AUC, ** — upper confidence limit of 95% confidence interval for AUC.

Настоящее исследование показало, что уже при начальной стадии глаукомы имеется снижение как ретробульбарного, так и ретинального кровотока.

Известно, что сетчатка имеет три уровня кровоснабжения (плексуса): радиальный перипапиллярный капиллярный плексус, поверхностный и глубокий (наружный) плексус [22]. Все три указанных сосудистых сплетения снабжают кровью внутреннюю половину сетчатки, в то время как ее наружная половина получает кровоснабжение

из хориокапилляров [23]. В питании слоя нервных волокон основную роль играют капилляры радиального поверхностного перипапиллярного плексуса, а ганглиозных клеток сетчатки — сосуды из поверхностного плексуса макулы [24].

В настоящем исследовании благодаря ОКТ-ангиографии мы впервые обнаружили снижение плотности сосудов во внутренних слоях макулярной области в обоих сосудистых сплетениях уже при начальной глаукоме, причем, значи-

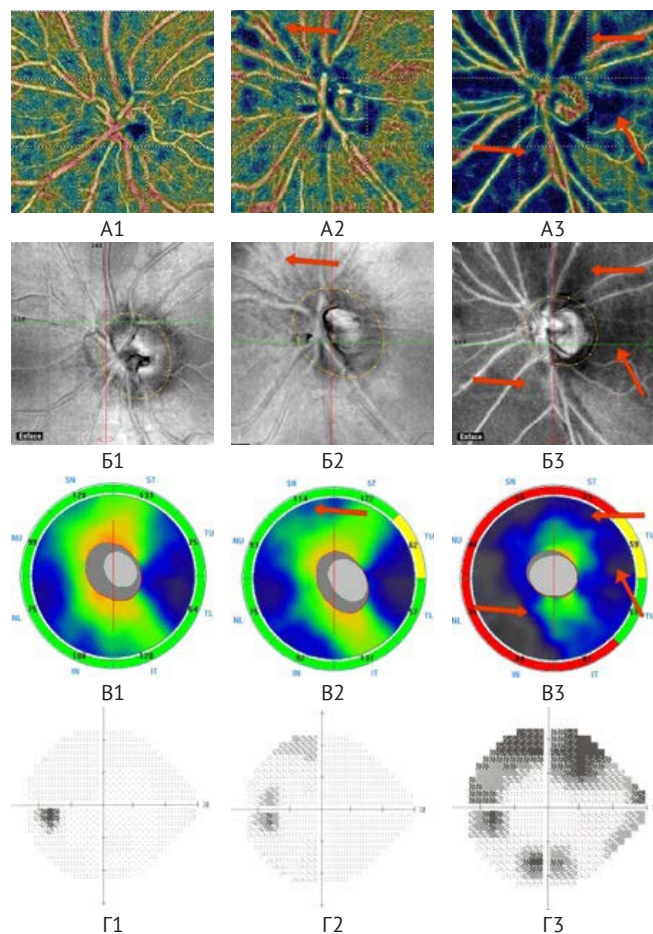


Fig.3. Clinical examples of the norm (A1-D1), early glaucoma (A2-D2) and advanced glaucoma (A3-D3), demonstrating correlation between the reduced capillary density in the peripapillary area and the defects in RNFL and visual fields.

A1-A3: цветные карты плотности перипапиллярного сосудистого сплетения. B1-B3 — соответствующие En Face OCT- изображения (тёмные области — зоны пониженной плотности ткани в слое En Face сечения). B1-B3 — цветовые карты RNFL; Г1-Г3: данные САП. Стрелками отмечено выпадение в слое нервных волокон на En Face изображениях (B2, B3) и карте RNFL (B2, B3) и соответствующие им дефекты плотности сосудов на ОКТ-А (A2, A3).

мость этих показателей для раннего выявления заболевания превосходила таковую для перипапиллярного кровотока (табл. 6). Наоборот, больные с продвинутыми стадиями глаукомы наиболее отличались от пациентов с начальной глаукомой дефицитом капилляров именно в перипапиллярной зоне, особенно в нижне-височном секторе (табл. 7).

Данные о применении ОКТ-А при глаукоме в литературе единичны и ограничиваются результатами исследования области ДЗН и перипапиллярной сетчатки [17,18]. Так, Liu с соавт. выявили достоверное снижение плотности сосудов в перипапиллярной области у больных глаукомой по сравнению со здоровыми обследуемыми аналогичного возраста [17]. По мнению авторов, этот показатель имел высокую

диагностическую ценность для раннего выявления глаукомы.

Следует подчеркнуть, что мы не встретили ни одной работы, посвященной исследованию кровоснабжения макулярной зоны при глаукоме. Наши результаты показали достоверное снижение плотности капилляров уже при начальной стадии глаукомы по сравнению со здоровыми лицами аналогичного возраста (Рис.2Б). Примечательно, что различие в плотности капилляров в обоих плексусах между начальной и продвинутыми стадиями глаукомы было менее значимым. Наши предыдущие исследования [19, 21] продемонстрировали также 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 позволили получить детальную информацию о кровоснабжении внутренних слоев сетчатки в макуле. Можно предположить, что ухудшение трофики в указанных слоях объясняет вовлечение макулы в патологический процесс уже на ранних стадиях глаукомы. Подтверждением явился тот факт, что параметры макулярного кровотока имели высокую корреляцию с характеристиками ганглиозного комплекса, что было отмечено только при начальной глаукоме (табл. 5). Примечательно, что для этой стадии заболевания из всех показателей ретробульбарного кровотока значимые корреляции были получены только для венозного кровотока: нарушение оттока крови по ЦВС и вортикозным венам ассоциировалось с большей толщиной перипапиллярного RNFL и макулярной сетчатки. Этот факт заслуживает внимания, поскольку может быть связан с венозным застоем в самом начале глаукомного процесса и объясняет повышение давления в ЦВС при указанном заболевании [25]. Важность исследования показателей ретробульбарного венозного кровотока неоднократно подчеркивалась нами ранее [20, 26]. Наличие корреляций морфометрических показателей с венозным кровотоком, которые выявлялись только при начальной глаукоме и не наблюдались ни у здоровых лиц, ни в продвинутые стадии, позволяет предположить, что нарушение венозного оттока из глаза является одним из пусковых событий в развитии глаукомы.

Полученные данные указывают на то, что показатели кровотока, исследованные методом ЦДК и ОКТ-А, несут различную диагностическую информацию. Метод ЦДК позволяет лучше оценить патогенетические процессы, происходящие в начале заболевания. Снижение кровотока в ретробульбарных сосудах может свидетельствовать о сбое ауторегуляции кровоснабжения глаза, о развитии венозного стаза и снижении притока крови по глазной артерии. В то же время метод ОКТ-ангиографии позволяет получить информа-

цию о дефиците ретинального кровотока в условиях начинающейся атрофии нервной ткани. Это наглядно демонстрируют примеры, представленные на рис. 3.

Данные предпринятого нами непараметрического дисперсионного анализа показали, что диагностическая ценность метода ОКТ-А при глаукоме превосходит таковую при исследовании ретробульбарного кровотока, измеренного методом ЦДК (Табл.6,7). Этот вывод правомерен как в отношении раннего выявления заболевания, когда наиболее информативным является снижение плотности капилляров во внутренних слоях макулы, так и для мониторинга глаукомы, когда на первый план выходит состояние гемоперфузии перипапиллярной сетчатки.

Выводы

1. Результаты настоящего исследования продемонстрировали снижение гемоперфузии перипапиллярной и макулярной зон на ранних этапах развития глаукомы.

2. Высокая информативность метода ОКТ-А в исследовании кровотока ДЗН и макулы открывает перспективы для ранней диагностики и мониторинга данного заболевания.

3. ЦДК несет дополнительную важную информацию для понимания патогенеза глаукомы.

поступила 29.03.16 / received 29.03.16

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Hayreh S.S. Blood flow in the optic head and factors that may influence it. *Prog Retin Eye Res.* 2001;20 (5):595-624.
- Grieshaber M.C., Flammer J. Blood flow in glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol.* 2005;16:79-83.
- Rusia D., Harris A., Pernic A., et al. Feasibility of creating a normative database of colour doppler imaging parameters in glaucomatous eyes and controls (Review). *Br J of Ophthalmol.* 2010;95 (9):1193-1198.
- Hwang J., Konduru R., Zhang X., Tan O., Francis B., Varma R., Sehi M., Greenfield D., Sadda S., Huang D. Relationship among Visual Field, Blood Flow, and Neural Structure Measurements in Glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012;53:3020-3026.
- Wang Y., Bower D., Izatt J., Tan O., Huang D. Retinal blood flow measurement by circumpapillary Fourier domain Doppler optical coherence tomography. *J Biomed Opt.* 2008;13 (6).
- Weinreb R.N., Harris A. *Ocular Blood Flow in Glaucoma: Consensus Series 6.* The Netherlands. Kugler Publications; 2009.
- Jonas J., et al. Optic disc morphometry correlated with confocal laser scanning Doppler flowmetry measurements in normal-pressure glaucoma. *J. Glaucoma* 2003;12:260-265.
- Kawasaki R., Wang J.J., Rohtchina E., Lee A.J., Wong T.Y., Mitchell P. Retinal vessel caliber is associated with the 10-year incidence of glaucoma: the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology*; 2013;120:84-90.
- Yaoeda K., Shirakashi M., et al. Relationship between optic nerve head circulation and visual field loss in glaucoma. *Acta Ophthalmol Scand*, 2003;81:253.
- Harris A., Kagemann L., Chung H. The use of dye dilution curve analysis in the quantification of indocyanine green angiograms of the human choroid. *Ophthalmic imaging and diagnostics* 1998;11:331-337.
- Ben-Zion I., Harris A., et al. An updated review of methods for human retinal oximetry measurements and current applications. *Harefuah* 2008;147:812-817, 836.
- Stalmans I., Vandewalle E., Anderson D.R., Costa V.P., Frenkel R.E., et al. Use of colour Doppler imaging in ocular blood flow research. *Acta Ophthalmol.* 2011;89:609-630.
- Курешева Н.И. Глазная гемоперфузия и глаукома. — М.: ГРИНЛАЙТ; 2014, 128 с.
- Tokayer J., Jia Y., Dhalla A.H., Huang D. Blood flow velocity quantification using split-spectrum amplitude-decorrelation angiography with optical coherence tomography. *Biomed Opt Express* 2013;4:1909-1924.
- Jia Y., Wei E., Wang X., et al. Optical coherence tomography angiography of optic disc perfusion in glaucoma. *Ophthalmology* 2014;121:1322-1332.
- Pechauer A., Liu L., Gao S., Jian C., Huang D. Optical coherence tomography angiography of peripapillary retinal blood flow response to hyperoxia. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2015;56:3287-3291.
- Liu L., Jia Y., Takusagawa H.L., Morrison J.C., Huang D. Optical Coherence Tomography Angiography of the Peripapillary Retina in Glaucoma. *JAMA Ophthalmol.* 2015;133 (9):1045-1052.
- 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.
- Kuryseva N.I., Ardzhevishvili T.D., Kiseleva T.N., Fomin A.V. [Choroid in glaucoma: the results of research by optical coherence tomography] *Khorioidiya pri glaukome: rezul'taty issledovaniya metodom opticheskoi kogerentnoi tomografii.* [Glaucoma]. *Glaukoma.* 2013;4:73-83. (In Russ.)
- Kuryseva N.I., Kiseleva T.N., Irtegovaya E.Yu. [Features of venous blood flow of eyes with primary open-angle glaucoma.] *Osobennosti venoznogo krovotoka glaza pri pervichnoy otkrytougol'noy glaukome.* [Glaucoma]. *Glaukoma.* 2012;4:24-31. (In Russ.)
- Kuryseva N.I., Parshunina O.A., Maslova E.V., Kiseleva T.N., Lagutin M.B., [Diagnostic significance of the research of ocular blood flow in early detection of primary open-angle glaucoma.] *Diagnosticheskaya znachimost' issledovaniya glaznogo krovotoka v rannem vyavlenii pervichnoy otkrytougol'noy glaukome.* [Glaucoma]. *Glaukoma.* 2015;3 (14):19-28. (In Russ.)
- Spaide R., Klancic J., Cooney M. Retinal vascular layers imaged by fluorescein an-

Список сокращений:

- AFD** — Angio Flow Density
MD (Mean Deviation) — среднее отклонение
PSD (Pattern Standard Deviation) — паттерн стандартное отклонение
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), EDV (end diastolic velocity) — систолическая и диастолическая скорость кровотока
Vmean (mean velocity) средняя скорость кровотока
RI — resistive index, индекс резистентности
PI — pulsatility index, пульсовой индекс

- giography. JAMA Ophthalmol. 2015; 133: 45-50.
23. Savastano M., Lumbroso B., Rispoli M. In vivo characterization of retinal vascularization morphology using optical coherence tomography angiography. Retina. 2015;35,11: 2196-2203.
 24. Snodderly D., Weinhaus R., Choi J. Neural-vascular relationships in central retina of macaque monkeys (*Macaca fascicularis*). J Neurosci. 1992;12: 1169-1193.
 25. Flammer J, Konieczka K. Retinal venous pressure: the role of endothelin. EPMA J. 2015; 6:21
 26. Kuryшева N.I., Kiseleva T.N., Ryzhkov P.K., Fomin A.V., Khodak N.A., Ardzhvishvili T.D. [Influence of venous blood flow of the eye on the condition of the center of retinal ganglion cells in patients with primary open-angle glaucoma.] Vliyanie venoznogo krovotoka glaza na sostoyanie kompleksa ganglioznykh kletok setchatki u bol'nykh pervichnoy otkrytougol'noy glaukomoy. [Ophthalmology]. Oftal'mologiya. 2013;1:26-31. (In Russ.)

Сведения об авторах

Курешева Наталья Ивановна — доктор медицинских наук, профессор, руководитель консультативно-диагностического отдела (КДО). Центр офтальмологии Федерального медико-биологического агентства России. ул. Гамалеи 15, 123098, Москва, Российская Федерация e-natalia@list.ru

Маслова Екатерина Владимировна — врач-офтальмолог консультативно-диагностического отдела Центра офтальмологии Федерального медико-биологического агентства России, ул. Гамалеи 15, 123098, Москва, Российская Федерация, katerina-mas13@yandex.ru

Трубиллина Анна Викторовна — интерн кафедры офтальмологии Федерального Государственного Бюджетного Научного Учреждения Дополнительного Профессионального Образования Института Повышения Квалификации Федерального медико-биологического агентства России, ул. Гамалеи 15, 123098, Москва, Российская Федерация, avtrubilina@gmail.com

Фомин Алексей Валентинович, научный консультант. Федеральное Государственное Бюджетное Научное Учреждение «НИИ глазных болезней». Россолимо, 11А,Б, 119021, Москва, Российская Федерация, fomin@tradomed-invest.ru

Affiliation

Kuryшева N.I., M. D., Professor, Head of the Diagnostic Department of the Ophthalmological Center of the Federal Medical and Biological Agency, 15 Gamalei st., 123098, Moscow, Russian Federation of Russia. e-natalia@list.ru

Maslova E.V. — ophthalmologist in the Diagnostic Department of the Ophthalmological Center of the Federal Medical and Biological Agency, 15 Gamalei st., 123098, Moscow, Russian Federation, katerina-mas13@yandex.ru

Trubilina A.V. — intern in the Department of Ophthalmology of the Federal State Budget Scientific institutions of additional professional education Professional Development Institute of the Federal Medical-Biological Agency of Russia, 15 Gamalei st., 123098, Moscow, Russian Federation, avtrubilina@gmail.com

Fomin A.V. scientific consultant. Federal State Scientific Institution «Institute of Eye Diseases.» Rossolimo, 11A, B, 119021, Moscow, Russian Federation, fomin@tradomed-invest.ru