

На правах рукописи

Александров Аркадий Андреевич

**ОЦЕНКА ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ
МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА
ДИСКА ЗРИТЕЛЬНОГО НЕРВА В РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ
ПЕРВИЧНОЙ ОТКРЫТОУГОЛЬНОЙ ГЛАУКОМЫ**

14.01.07 – глазные болезни

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

Уфа–2016

Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор
Азнабаев Булат Маратович

Официальные оппоненты:

Еричев Валерий Петрович – доктор медицинских наук, профессор, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней», зам. директора по научной работе

Киселева Ольга Александровна – доктор медицинских наук, ФГБУ «Московский научно-исследовательский институт глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, руководитель отдела глаукомы

Ведущая организация: ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Министерства образования и науки России

Защита состоится «7» июня 2016 в 10.00 часов на заседании диссертационного совета Д 208.071.03 на базе ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России по адресу: 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России по адресу: 125445, г. Москва, ул. Беломорская, д. 19 и на сайте: <http://www.rmapo.ru>

Автореферат разослан « » _____ 2016 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета

Яценко Олег Юрьевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

Первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ) занимает одну из лидирующих позиций среди глазных заболеваний, вызывающих инвалидность и слепоту (Мошетова Л.К., 2003, 2005; Либман Е.С., Шахова Е.В., 2006; Suzuki Y., 2006; Choplin N.T., Lundy D. C., 2007; Miglior S., 2007; Егоров Е.А., Астахов Ю.С., Еричев В.П., 2015). В России более 1 миллиона человек страдает глаукомой, а в мире насчитывается до 105 миллионов таких больных (Егоров Е.А., Астахов Ю.С., Еричев В.П., 2015). Отсутствие жалоб и необратимость изменений определяют актуальность ранней диагностики ПОУГ (Егоров Е.А., 2015).

Несмотря на многочисленные исследования, на сегодняшний день этиология и патогенез ПОУГ во многом остаются неясными (Нестеров А.П., Бунин А.Я., 1974; Фёдоров С.Н., 1981; Кацнельсон Л.А., 1990; Матненко Т.Ю., 2003; Курышева Н.И., 2006, 2014; Nayreh S.S., 1969, 2011; Flammer J., 1995, 1999, 2002). Долгое время развитие и прогрессирование функциональных изменений со стороны органа зрения у больных данным заболеванием связывали с повышением внутриглазного давления (ВГД). Однако, несмотря на достижение ВГД целевого уровня, у многих пациентов заболевание продолжает прогрессировать (Волков В.В., 2001; Егоров Е.А., 2002; Nayreh S.S., 1995; Flammer J., 1999, 2002).

Современные представления о патогенезе ПОУГ сводятся к формированию глаукомной оптической нейропатии (ГОН), развитие которой объясняется двумя основными теориями: механическое поражение решетчатой мембраны склеры, вследствие чего происходит компрессия аксонов зрительного нерва, а также сосудистая дисфункция общего и местного характера, приводящая к ишемии диска зрительного нерва (ДЗН) (Курышева Н.И., 2006). В связи с этим необходимым звеном в диагностике ПОУГ является исследование состояния глазного кровотока и, в особенности, микроциркуляторного русла (Киселева Т.Н., 2001, 2014; Курышева Н.И., 2006, 2015; Бакшинский П.П., 2009; Лоскутов И.А., 2009; Riva С.Е., 1992, Harris A., 1996).

Основные современные методы исследования глазного кровотока

(цветовое доплеровское картирование (ЦДК), флюоресцентная ангиография, лазерная флоуметрия) обладают некоторыми особенностями их применения и имеют определенные ограничения к широкому применению в диагностике ПОУГ (Kwiterovich K.A., Maquire M.G., Murphy R.P., 1991; Riva S.E., Harino S., Petrig V.L, 1992; Киселева Т.Н., 2014).

Благодаря развитию технологии оптической когерентной томографии (ОКТ) появилась возможность визуализации сосудов сетчатки и ДЗН с оценкой кровотока на различной глубине исследуемой ткани – от крупных поверхностных ретинальных сосудов до микроциркуляторной сети (Huang D., Jia Y., 2012, 2014). Данный метод получил название оптическая когерентная томография с ангиографией (ОКТА). Принцип метода основан на анализе движения крови по сосудам, при этом используется информация об изменении амплитуды отраженного от эритроцитоптического луча (Huang D., Jia Y., 2012). Важной особенностью нового диагностического метода является возможность исследования кровотока ДЗН на различной глубине (Spaide R., 2015, Lumbroso B., Huang D., 2015). Помимо неинвазивности, преимуществом метода является возможность четко локализовать исследуемую область, ее глубину и размер, а автоматизация анализа обеспечивает объективность измерений. Возможность прижизненного исследования микроангиоархитектоники и количественной оценки параметров микрокровотока ДЗН обуславливают научный интерес, связанный с изучением новых характеристик микроциркуляции.

Степень разработанности темы

В настоящее время опубликован ряд работ, посвященных изучению методом ОКТА изменений микроангиоархитектоники сетчатки при различных заболеваниях (Choi W., 2013; Jia Y., 2014; Matsunaga D., 2014; Moulton E., 2014; Liu L., Huang D., Jia Y., 2015; Pechauer A., 2015; Wei E., 2015; Yu J., Huang D., 2015). При этом публикаций, посвященных количественной оценке микроциркуляции ДЗН при первичной открытоугольной глаукоме методом ОКТА встречается мало (Jia Y., 2014; Liu L., Jia Y., 2015; Wang X, 2015). Стоит отметить, что исследования, проведенные зарубежными авторами, базируются на небольших группах.

Учитывая высокую медико-социальную значимость ПОУГ и возможность неинвазивной послойной оценки микроциркуляторного русла

диска зрительного нерва методом ОКТА, очевидной является необходимость изучения микроциркуляции у данной категории больных для более глубокого понимания патологических процессов, происходящих в ДЗН при развитии данного заболевания.

Цель исследования: оценить значение показателей оптической когерентной томографии-ангиографии диска зрительного нерва в качестве критериев ранней диагностики первичной открытоугольной глаукомы.

Задачи исследования

1. Определить методом оптической когерентной томографии-ангиографии параметры микроциркуляции диска зрительного нерва (индекс кровотока и площадь участков свободных от перфузии) в группе здоровых лиц.
2. Оценить методом оптической когерентной томографии-ангиографии значения индекса кровотока и площади неперфузируемых зон диска зрительного нерва у лиц с подозрением на первичную открытоугольную глаукому.
3. Изучить значения индекса кровотока и площади неперфузируемых зон диска зрительного нерва методом оптической когерентной томографии-ангиографии у больных с начальной и развитой стадиями первичной открытоугольной глаукомы.
4. Исследовать корреляционные взаимосвязи между параметрами микрокровотока диска зрительного нерва, полученными при помощи оптической когерентной томографии-ангиографии, и доплерографическими параметрами глазной артерии, центральной артерии сетчатки и задних коротких цилиарных артерий у больных первичной открытоугольной глаукомой.
5. Оценить чувствительность и специфичность оптической когерентной томографии-ангиографии в ранней диагностике первичной открытоугольной глаукомы.

Научная новизна работы

Впервые на большом материале методом ОКТА дана оценка функционального состояния микрососудистого русла диска зрительного

нерва у здоровых лиц, пациентов с подозрением на первичную открытоугольную глаукому и у больных с начальной и развитой стадиями первичной открытоугольной глаукомы.

Изучена взаимосвязь ОКТА-параметров микрокровотока диска зрительного нерва с доплерографическими характеристиками глазной артерии, центральной артерии сетчатки и задних коротких цилиарных артерий у больных первичной открытоугольной глаукомой.

Впервые определены чувствительность и специфичность метода ОКТА диска зрительного нерва в ранней диагностике первичной открытоугольной глаукомы.

Теоретическая и практическая значимость

Метод ОКТА позволяет получить представление о состоянии микроциркуляции диска зрительного нерва у больных с первичной открытоугольной глаукомой, а также у пациентов с подозрением на ПОУГ, и рекомендуется к применению в составе комплексной диагностики данной категории больных.

Метод ОКТА дает возможность проводить динамическое наблюдение за состоянием микроциркуляции диска зрительного нерва у больных с начальной и развитой стадиями первичной открытоугольной глаукомы, а также у пациентов с подозрением на ПОУГ.

Показатели чувствительности и специфичности ОКТА диска зрительного нерва позволяют использовать данный метод в ранней комплексной диагностике ПОУГ.

Методология и методы диссертационного исследования

Методологической основой диссертации явилось применение комплекса методов научного познания. Работа выполнена в виде проспективного, открытого, сравнительного исследования с использованием клинических, аналитических и статистических методов.

Положения, выносимые на защиту

1. Показано, что количественные ОКТА-параметры позволяют неинвазивно оценить состояние микроциркуляторного русла диска зрительного нерва и выявить нарушения в нем у пациентов с подозрением на ПОУГ и у больных ПОУГ, при этом изменения определяются уже на начальной

стадии заболевания. Выявлено, что наиболее информативным ОКТА-параметром в диагностике ПОУГ является площадь неперфузируемых зон диска зрительного нерва.

2. Установлен положительный и отрицательный характер корреляционных взаимосвязей между доплерографическими характеристиками глазной артерии, центральной артерии сетчатки, задних коротких цилиарных артерий и ОКТА-параметрами диска зрительного нерва у больных ПОУГ.
3. Определено, что соотношение чувствительности и специфичности ОКТА диска зрительного нерва находится на необходимом и достаточном уровне для признания данного метода информативным в ранней диагностике ПОУГ.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Степень достоверности результатов проведенных исследований определяется достаточным и репрезентативным объемом выборок. В работе использовано современное сертифицированное офтальмологическое оборудование. Исследование проведено в стандартизированных условиях на материале, достаточном для выполнения поставленных задач. Значимость различий количественных параметров оценивалась с помощью непараметрического критерия ρ Спирмена.

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на III Всероссийской молодежной научно-практической офтальмологической конференции с участием представителей стран ШОС «ОКО-2015» (Уфа, 2015); X Всероссийской научной конференции молодых ученых «Актуальные проблемы офтальмологии» (Москва, 2015); научно-практической конференции офтальмологов Южного Федерального округа «Инновационные технологии в офтальмологической практике регионов» (Астрахань, 2015); научно-практической конференции с международным участием «VIII Российский общенациональный офтальмологический форум» (Москва, 2015).

Апробация диссертации состоялась 21 декабря 2015 г. на заседании кафедры офтальмологии с курсом ИДПО ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России.

Внедрение результатов исследования

Результаты научных исследований включены в материалы дополнительных профессиональных программ повышения квалификации врачей-офтальмологов, образовательных программ для студентов, интернов и ординаторов кафедры офтальмологии с курсом ИДПО ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России, в работу Центра лазерного восстановления зрения «Optimed» (г. Уфа), ООО «Центр «Зрение» (г. Челябинск), АО «Екатеринбургский центр МНТК «Микрохирургия глаза» (г. Екатеринбург).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 6 печатных работ, из них 4 статьи в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ.

Личный вклад автора в проведенное исследование

Автором обобщены и проанализированы данные отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме, разработан план исследования и оформлены протоколы обследования пациентов. Все клинические исследования проведены автором лично. Кроме того, вклад автора заключается в апробации результатов исследования, подготовке докладов и публикаций по теме диссертации. Вся обработка и интерпретация полученных результатов также выполнена лично автором.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Область диссертационного исследования включает определение и изучение новых критериев ранней диагностики первичной открытоугольной глаукомы, что соответствует п. №1 «разработка новых и усовершенствование известных методов обследования органа зрения и его придатков, методов диагностики различных заболеваний» и п. №7 «изучение и совершенствование методов диспансеризации пациентов с глаукомой и другими видами прогрессирующей патологии глаза» паспорта специальности 14.01.07 – «Глазные болезни (медицинские науки)».

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 108 страницах компьютерного текста и включает введение, обзор литературы, материал и методы, результаты

исследований, заключение, выводы, практические рекомендации, указатель литературы. Работа иллюстрирована 10 таблицами и 37 рисунками. Список литературы включает 178 источников, из них 59 отечественных и 119 иностранных авторов.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Работа представляет собой клиническое исследование, в основу которого положен анализ клинико-функционального состояния органа зрения 310 человек (594 глаза). Все исследованные лица были разделены на 2 основные и контрольную группы: 120 пациентов с диагнозом ПОУГ, 100 пациентов с подозрением на ПОУГ; в возрасте от 46 до 78 лет (средний возраст – $66,7 \pm 8,6$). Контрольная группа (норма) включала 90 соматически здоровых лиц без отягощенного анамнеза по глаукоме и без офтальмопатологии, кроме начальной катаракты; средний возраст – $61,2 \pm 7,8$ лет (от 45 до 74 лет). Группы были сопоставимы по возрасту и полу (табл. 1).

Таблица 1

Общая характеристика исследуемых групп

	ПОУГ				Подозрение на ПОУГ		Контроль		Всего	
	начальная		развитая							
	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%
Мужчины	29	9,3	28	9,0	37	8,7	36	12,0	130	39,0
Женщины	36	11,6	27	8,7	63	20,3	54	17,4	180	58,0
Общее кол-во лиц	65	21,0	55	17,7	100	32,3	90	29,0	310	100
Общее кол-во глаз	120	20,2	110	18,5	184	31,0	180	30,3	594	100
Средний возраст, годы ($M \pm \sigma$)	$66,5 \pm 8,6$		$66,8 \pm 7,2$		$65,5 \pm 7,6$		$61,2 \pm 7,8$		$66,7 \pm 5,6$	

Критериями исключения пациентов из проводимого исследования являлись наличие сопутствующей офтальмопатологии (кроме начальной катаракты), аномалии рефракции (миопия, гиперметропия средней и высокой степеней, астигматизм выше 3,0Д); наличие хронических аутоиммунных заболеваний, сахарного диабета, системных заболеваний, острых нарушений

кровообращения в анамнезе. В исследование были включены пациенты, ранее не подвергавшиеся хирургическим вмешательствам на глазах.

Диагноз ПОУГ был выставлен на основании данных тонометрии (повышение ВГД, асимметрия офтальмотонуса между парными глазами > 2 мм. рт. ст.), характерных изменений ДЗН, выявленных при проведении офтальмоскопии (изменение цвета ДЗН, наличие глаукомной экскавации ДЗН, сдвига сосудистого пучка к носу), изменений, выявляемых при периметрии, биомикроскопии, гониоскопии (Национальное руководство по глаукоме, 2015), данных ОКТ переднего сегмента глаза (открытый угол передней камеры (УПК)), данных ОКТ заднего сегмента глаза (истончение слоя нервных волокон сетчатки (СНВС) более, чем в одном секторе, истончение комплекса ганглиозных клеток сетчатки (ГКС), наличие фокальных и/или глобальных потерь ГКС). В зависимости от стадии пациенты были разделены на 2 подгруппы: с начальной и развитой стадиями ПОУГ.

В группу с подозрением на ПОУГ вошли пациенты с повышением уровня ВГД выше среднестатистической нормы и асимметрией уровня ВГД между парными глазами > 2 мм. рт. ст. (Национальное руководство по глаукоме, 2015), а также изменениями на ОКТ (истончение перипапиллярного СНВС хотя бы в одном секторе, локальное истончение комплекса ГКС).

Обследование пациентов проводилось на клинической базе кафедры офтальмологии с курсом ИДПО БГМУ, в Центре лазерного восстановления зрения «Optimed». Всем пациентам было проведено комплексное офтальмологическое обследование: визометрия, тонометрия, рефрактометрия (авто-рефкератотонometr Nidek Tonoref II, Япония), биомикроскопия (щелевая лампа Nidek SL 1800, Япония), офтальмоскопия (электрический офтальмоскоп Heine EN 201, Германия), гониоскопия (трехзеркальная линза Гольдмана Ocular OG3MA, США), стандартная автоматическая периметрия (автоматический компьютерный периметр Kowa, Япония), ультразвуковая эхобиометрия (А–В скан-биометр Nidek US-4000, Япония). В комплекс специальных методов исследования были включены ультразвуковая доплерография с ЦДК (Medison MySono U5 с линейным датчиком 5-12 МГц, Южная Корея), ОКТ переднего и заднего сегмента глаза и ОКТ-ангиография ДЗН (Optovue Avanti RTVue XR, США).

Метод исследования ретробульбарного кровотока

Для оценки ретробульбарного кровотока применяли цветное доплеровское картирование (ЦДК) при помощи ультразвукового диагностического сканера Medison My Sono U5 по стандартной методике. Параметры ультразвуковых исследований соответствовали рекомендациям FDA от 30.09.1997 г., а также положениям American Institute of Ultrasound in Medicine. Исследование проводили контактным транспальпебральным способом, линейным датчиком с частотой 5–12 МГц в импульсно-волновом режиме. Изучали кровотоки в глазной артерии (ГА), центральной артерии сетчатки (ЦАС), медиальных и латеральных задних коротких цилиарных артериях (ЗКЦА). Регистрировали спектр доплеровского сдвига частот и определяли основные количественные показатели кровотока: максимальную систолическую скорость (V_{syst}), конечную диастолическую скорость (V_{diast}), среднюю скорость (V_{mean}), индекс резистентности или периферического сопротивления (RI), пульсационный индекс (PI).

Метод исследования микроциркуляции диска зрительного нерва

Изучение микроциркуляции ДЗН осуществлялось при помощи оптической когерентной томографии-ангиографии с применением алгоритма SSADA на спектральном оптическом когерентном томографе Optovue RTVue Avanti XR с функцией AngioVue (США). Обследование проводилось бесконтактно и без введения контрастных веществ. Сканирование ДЗН осуществляли на участке размером 4,5 x 4,5 мм в режиме Angio Disc, представляющем собой серию последовательных горизонтальных и вертикальных оптических срезов ДЗН. Уровень ОКТ-сигнала во всех случаях был выше или равен 50 из максимально возможных 80. Снимки с артефактами, связанными с отсутствием фиксации и произвольными движениями глазных яблок, были исключены из протоколов исследования.

Автоматическая сегментация позволила разделить сосудистые сплетения ДЗН на четыре уровня: ONH (является полнослойным и включает в себя как сосуды поверхностного, так и глубокого сплетений ДЗН), Vitreous (проходит по поверхности ДЗН и захватывает мелкие поверхностные сосудистые сплетения), RPC (уровень, проходящий в слое нервных волокон и захватывающий в себя перипапиллярные капилляры), Choroid/Disc (уровень, проходящий по пигментному эпителию сетчатки и включающий в себя слой

хориокапилляров). Полученные ангиограммы подвергались визуальному и количественному анализу. Изучали следующие количественные параметры микроциркуляции ДЗН: индекс кровотока и площадь неперфузируемых зон. Индекс кровотока ДЗН измерялся прибором автоматически, для оценки площади неперфузируемых зон выделялись участки, определяющиеся на ангиограмме в виде темных участков, затем их подвергали автоматическому подсчету.

Статистический анализ

Статистическая обработка полученного материала проводилась при помощи стандартных методов описательной статистики с вычислением критерия достоверности, уровня значимости и непараметрического корреляционного критерия ρ Спирмена.

Для оценки достоверности исследования методики ОКТ были вычислены показатели чувствительности (Se) и специфичности (Sp) метода, на основе полученных данных проведен ROC-анализ (Receiver Operator Characteristic), построены ROC-кривые, рассчитана площадь под кривой AUC (Area Under Curve).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты исследования индекса кровотока и площади свободных от перфузии участков ДЗН 90 человек (180 глаз) из контрольной группы представлены в таблице 2.

Таблица 2

Параметры микроциркуляции ДЗН контрольной группы по данным ОКТА, $M \pm \sigma$

Уровень сегментации ДЗН	Индекс кровотока (n=180)	Площадь участков свободных от перфузии, мм ² (n=180)
ONH	0,146±0,024	0,048±0,026
Vitreous	0,019±0,009	0,377±0,143
RPC	0,065±0,019	0,242±0,301
Choroid/Disc	0,137±0,028	0,146±0,123

Неоднородное распределение значений индекса кровотока ДЗН на разных уровнях сегментации в исследуемой группе обусловлено анатомическими особенностями его кровоснабжения. Наличие у здоровых лиц свободных от перфузии участков объясняется неравномерностью распределения кровотока в ткани ДЗН, а также значительной вариабельностью его ангиоархитектоники.

Данные индексов кровотока ДЗН у пациентов с подозрением на ПОУГ представлены в таблице 3 и изображены графически на рисунке 1. По результатам обследования 100 пациентов (184 глаза) с подозрением на ПОУГ методом ОКТА было выявлено статистически достоверное снижение индекса кровотока на уровне ONH, который в среднем составил $0,134 \pm 0,031$, что на 8,2% ниже аналогичного показателя в контрольной группе ($p < 0,05$). Индекс кровотока на уровне Choroid/Disc в среднем составил $0,119 \pm 0,051$, что на 13,1% ниже аналогичного параметра в контрольной группе ($p < 0,05$). Полученные данные указывают на нарушение микроциркуляции ДЗН у пациентов данной группы.

Данные индексов кровотока ДЗН у больных с различными стадиями ПОУГ представлены в таблице 4 и изображены графически на рисунке 2. В результате обследования методом ОКТА 65 пациентов (120 глаз) с начальной стадией ПОУГ, было выявлено статистически достоверное снижение индекса кровотока на уровне ONH, который в среднем составил $0,138 \pm 0,024$, что на 5,5% ниже аналогичного показателя в контрольной группе ($p < 0,05$).

Таблица 3

Показатели индекса кровотока в группе пациентов с подозрением на ПОУГ, $M \pm \sigma$

Уровень сегментации ДЗН	Подозрение на ПОУГ (n=184)	Контроль (n=180)
ONH	$0,134 \pm 0,031^*$	$0,146 \pm 0,024$
Vitreous	$0,019 \pm 0,014$	$0,019 \pm 0,009$
RPC	$0,062 \pm 0,029$	$0,065 \pm 0,019$
Choroid/Disc	$0,119 \pm 0,051^*$	$0,137 \pm 0,028$

Примечание: *достоверность различий по сравнению с контролем ($p < 0,05$).

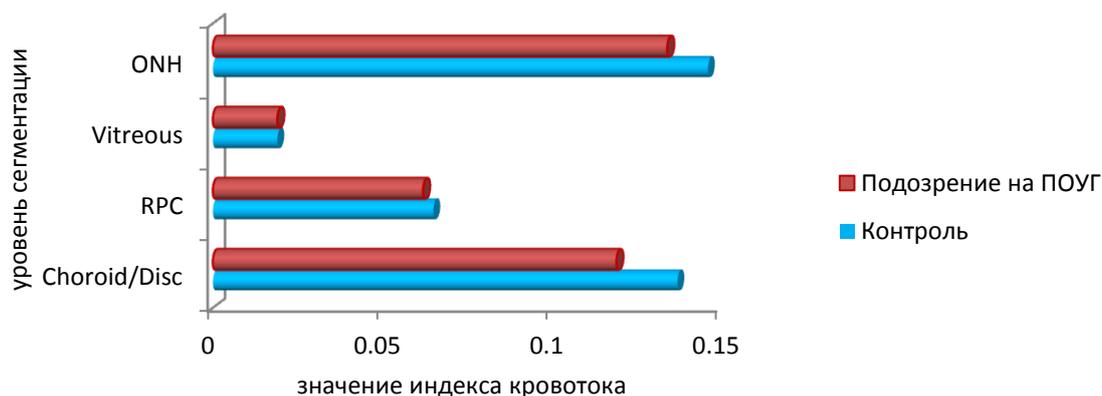


Рис. 1. Распределение значений индекса кровотока ДЗН у пациентов с подозрением на ПОУГ в зависимости от уровня сегментации.

Индекс кровотока на уровне RPC в среднем составил $0,055 \pm 0,03$, что на 15,4% ниже аналогичного показателя в контрольной группе ($p < 0,05$). Было зарегистрировано достоверное снижение индекса кровотока на уровне Choroid/Disc, который в среднем составил $0,134 \pm 0,026$, что на 2,2% ниже аналогичного показателя в контрольной группе ($p < 0,05$).

В результате обследования методом ОКТА 55 пациентов (110 глаз) с развитой стадией ПОУГ было выявлено статистически достоверное снижение индекса кровотока на уровне ONH, который в среднем составил $0,132 \pm 0,039$, что на 9,6% ниже аналогичного показателя в контрольной группе и на 4,4% ниже показателя в группе больных начальной ПОУГ ($p < 0,05$). Было отмечено статистически достоверное снижение индекса кровотока на уровне RPC, который в среднем составил $0,045 \pm 0,029$, что на 30,8% ниже аналогичного показателя в контрольной группе и на 18,2% ниже показателя в группе больных начальной ПОУГ ($p < 0,05$). Индекс кровотока на уровне Choroid/Disc в среднем составил $0,125 \pm 0,029$, что на 8,8% ниже аналогичного показателя в контрольной группе и на 6,8% ниже показателя в группе больных начальной ПОУГ ($p < 0,05$).

Неоднородное распределение значений индекса кровотока на разных уровнях сегментации обусловлено анатомическими особенностями кровоснабжения диска зрительного нерва.

Таким образом, индекс кровотока, будучи количественным параметром, позволяет неинвазивно оценить состояние микроциркуляторного русла ДЗН и выявить нарушения в нем на различной глубине у пациентов

с подозрением на ПОУГ и у больных ПОУГ, при этом изменения определяются уже на начальной стадии заболевания.

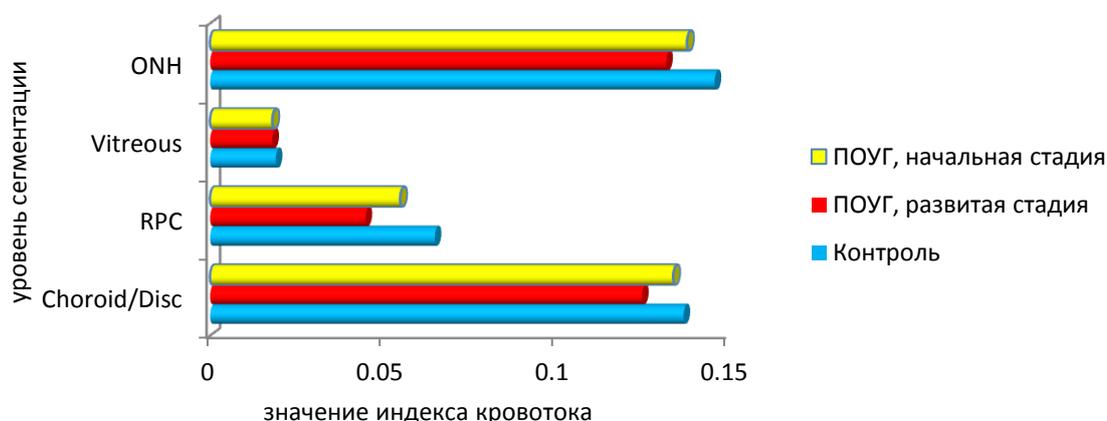


Рис. 2. Распределение значений индекса кровотока ДЗН у больных с различными стадиями ПОУГ в зависимости от уровня сегментации.

Таблица 4

Показатели индекса кровотока в группе пациентов с ПОУГ, $M \pm \sigma$

Уровень сегментации	ПОУГ		Контроль (n=180)
	начальная (n=120)	развитая (n=110)	
ONH	0,138±0,024*#	0,132±0,039*#	0,146±0,024
Vitreous	0,018±0,01	0,018±0,011	0,019±0,009
RPC	0,055±0,03*#	0,045±0,029*#	0,065±0,019
Choroid/Disc	0,134±0,026*#	0,125±0,029*#	0,137±0,028

Примечание: * достоверность различий по сравнению с контролем ($p < 0,05$);
#достоверность различий между подгруппами ПОУГ ($p < 0,05$).

Результаты, подтверждающие нарушение микроциркуляции ДЗН при ПОУГ, согласуются с результатами других авторов, изучавших микроциркуляцию ДЗН при данном заболевании при помощи иных методов исследования (Riva С.Е., 1992; Nayreh S.S., 1995; Бакшинский П.П., 2007, 2009; Flammer J., 2009; Курышева Н.И., 2014, 2015).

Значения площади неперфузируемых зон ДЗН у пациентов с подозрением на ПОУГ представлены в таблице 5 и изображены графически на рисунке 3. В результате исследования зон неперфузии ДЗН у 100 пациентов (184 глаза) с подозрением на ПОУГ было выявлено статистически

достоверное увеличение их площади на уровне ONH, которая в среднем составила $0,138 \pm 0,035 \text{ мм}^2$, что почти втрое выше аналогичного показателя в контрольной группе ($p < 0,05$). Площадь неперфузируемых зон на уровне Vitreous составила $0,707 \pm 0,108 \text{ мм}^2$, что на 87,5% выше аналогичного показателя в контрольной группе ($p < 0,05$). На уровне RPC площадь неперфузируемых зон составила $0,407 \pm 0,102 \text{ мм}^2$ и оказалась на 68,2% больше, чем в контрольной группе ($p < 0,05$). Достоверное увеличение площади неперфузируемых зон также было обнаружено на уровне Choroid/Disc, которая составила $0,503 \pm 0,98 \text{ мм}^2$, что более чем в три раза превысило аналогичный показатель в контрольной группе ($p < 0,05$).

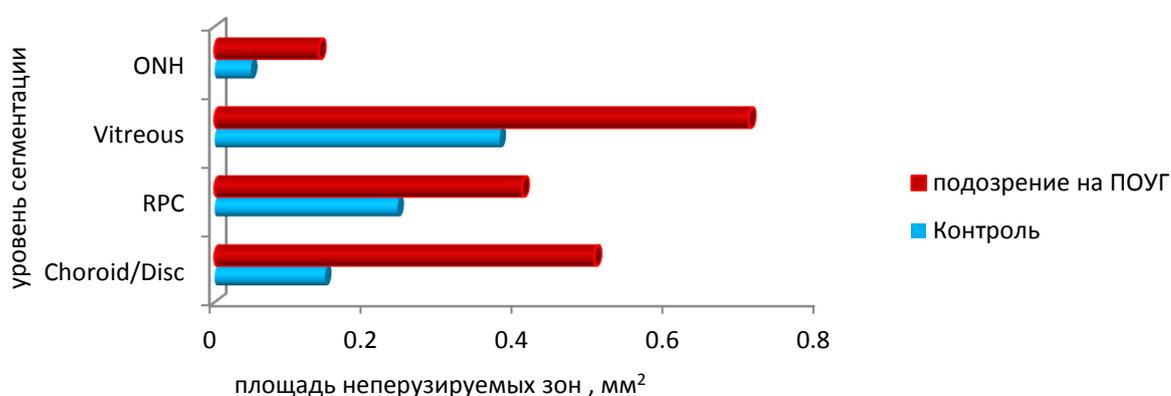


Рис. 3. Распределение площади неперфузируемых зон ДЗН у пациентов с подозрением на ПОУГ в зависимости от уровня сегментации.

Таблица 5

Площадь неперфузируемых зон ДЗН в группе пациентов с подозрением на ПОУГ, $M \pm \sigma$

Уровень сегментации	Подозрение на ПОУГ (n=184)	Контроль (n=180)
ONH, мм^2	$0,138 \pm 0,035^*$	$0,048 \pm 0,026$
Vitreous, мм^2	$0,707 \pm 0,108^*$	$0,377 \pm 0,099$
RPC, мм^2	$0,407 \pm 0,102^*$	$0,242 \pm 0,087$
Choroid/Disc, мм^2	$0,503 \pm 0,98^*$	$0,146 \pm 0,039$

Примечание: *достоверность различий по сравнению с контролем ($p < 0,05$).

Наименьшая площадь зон неперфузии в группе пациентов с подозрением на ПОУГ определялась на уровне ONH, наибольшая – на уровне Vitreous. Полученные данные свидетельствуют о нарушении

микроциркуляции диска зрительного нерва у пациентов с подозрением на ПОУГ.

Значения площади неперфузируемых зон ДЗН у больных ПОУГ представлены в таблице 6 и изображены графически на рисунке 4. По результатам оценки зон неперфузии ДЗН у 65 человек (110 глаз) с начальной стадией ПОУГ, было выявлено статистически достоверное увеличение их площади на уровне ONH, которая в среднем составила $0,358 \pm 0,201 \text{ мм}^2$, что более чем в семь раз выше аналогичного показателя в контрольной группе ($p < 0,05$). На уровне сегментации Vitreous площадь неперфузируемых зон составила $0,616 \pm 0,324 \text{ мм}^2$, что оказалось на 63,4% выше аналогичного параметра в контрольной группе ($p < 0,05$). Также статистически достоверным оказалось увеличение площади неперфузируемых зон ДЗН на уровне Choroid/Disc, которая составила $0,462 \pm 0,208 \text{ мм}^2$ и оказалась втрое больше аналогичного показателя в контрольной группе ($p < 0,05$).

В результате оценки зон неперфузии ДЗН у 55 больных (90 глаз) с развитой стадией ПОУГ было выявлено достоверное увеличение их площади на уровне ONH, которая в среднем составила $0,434 \pm 0,302 \text{ мм}^2$, что в девять раз превышает аналогичный показатель в контрольной группе ($p < 0,05$). На уровне Vitreous площадь неперфузируемых зон ДЗН составила $0,866 \pm 0,558 \text{ мм}^2$, что более чем в два раза выше показателя контрольной группы и на 40,5% выше, показателя подгруппы с начальной стадией ПОУГ ($p < 0,05$). Было выявлено статистически достоверное увеличение площади зон неперфузии ДЗН на уровне RPC, которая составила $0,541 \pm 0,377 \text{ мм}^2$ и оказалась более чем в два раза выше аналогичного показателя в контрольной группе и показателя в подгруппе с начальной ПОУГ. Также было выявлено достоверное увеличение площади неперфузируемых зон на уровне Choroid/Disc, которая составила $0,578 \pm 0,346 \text{ мм}^2$ и превысила аналогичный показатель в контрольной группе в четыре раза ($p < 0,05$).

У больных с развитой ПОУГ на уровне Vitreous и RPC площадь неперфузируемых зон оказалась больше, чем в группе больных с начальной стадией этого заболевания. Наименьшая площадь зон неперфузии ДЗН в группе больных с начальной стадией ПОУГ определялась на уровне RPC, в группе больных с развитой стадией ПОУГ – на уровне ONH.

Таким образом, выявленное увеличение зон неперфузии на всех уровнях сегментации у пациентов с подозрением на ПОУГ и у больных

ПОУГ в начальной и развитой стадиях указывает на нарушение микроциркуляции ДЗН, в том числе уже на начальной стадии заболевания.

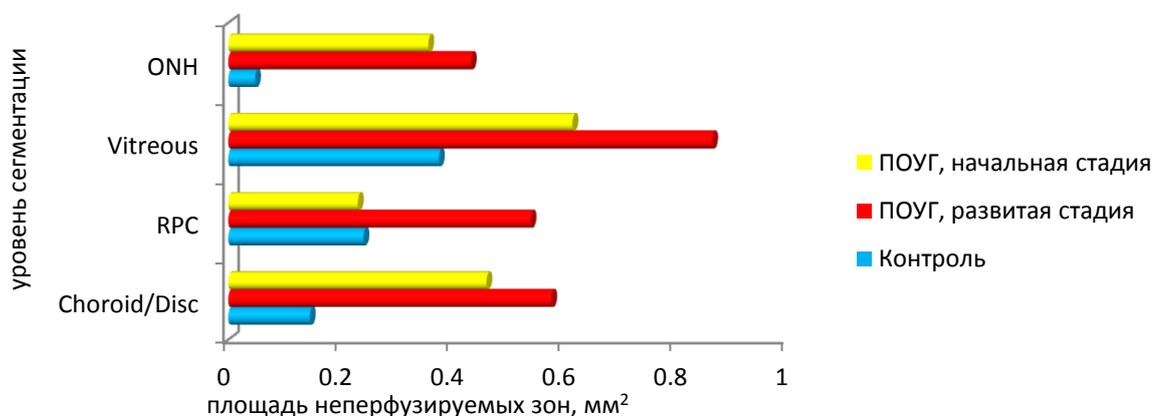


Рис. 4. Распределение площади неперфузируемых зон ДЗН у больных ПОУГ в зависимости от уровня сегментации.

Таблица 6
Площадь неперфузируемых зон ДЗН в группе больных ПОУГ,
M±σ

Уровень сегментации	ПОУГ		Контроль (n=180)
	начальная (n=110)	развитая (n=90)	
ONH, мм ²	0,358±0,201*	0,434±0,302*	0,048±0,026
Vitreous, мм ²	0,616±0,324*#	0,866±0,558*#	0,377±0,143
RPC, мм ²	0,232±0,101#	0,541±0,377*#	0,242±0,301
Choroid/Disc, мм ²	0,462±0,208*	0,578±0,346*	0,146±0,123

Примечание: *достоверность различий по сравнению с контролем; #достоверность различий между начальной и развитой стадиями ПОУГ (p<0,05).

В результате проведенного корреляционного анализа была обнаружена слабая отрицательная связь между площадью неперфузируемых зон и индексом кровотока ДЗН на уровне ONH ($\rho = -0,385$; $p < 0,05$). Учитывая, что уровень сегментации ONH захватывает как поверхностные, так и глубокие сосудистые сплетения, увеличение суммарной площади неперфузируемых зон по мере снижения индекса кровотока у больных с

начальной стадией ПОУГ указывает на нарушение микроциркуляции во всей системе микроциркуляторного русла диска зрительного нерва.

Результаты проведенной ультразвуковой доплерографии ретробульбарных артерий в режиме ЦДК показали достоверное снижение скоростных параметров кровотока в ГА, ЦАС и ЗКЦА у больных ПОУГ начальной и развитой стадий относительно контрольной группы ($p < 0,05$) (табл. 7).

По результатам проведенного корреляционного анализа у больных начальной ПОУГ была обнаружена достоверная слабая положительная связь индекса кровотока ДЗН на уровне Vitreous с IR латеральных ЗКЦА ($\rho = 0,352$; $p = 0,014$), индекса кровотока ДЗН на уровне RPC с IR латеральных ЗКЦА ($\rho = 0,327$; $p = 0,023$), индекса кровотока ДЗН на уровне Choroid/Disc с PI латеральных ЗКЦА ($\rho = 0,319$; $p = 0,027$).

У больных с развитой ПОУГ была обнаружена достоверная слабая положительная связь индекса кровотока ДЗН на уровне RPC с Vmean в латеральных ЗКЦА ($\rho = 0,334$; $p = 0,015$) и слабая положительная связь индекса кровотока ДЗН на уровне RPC с PI ЦАС ($\rho = 0,361$; $p = 0,008$). Достоверная отрицательная связь слабой силы была обнаружена между индексом кровотока ДЗН на уровне Choroid/Disc и Vsist в ГА ($\rho = -0,298$; $p = 0,03$).

Таким образом, корреляционная связь индекса кровотока ДЗН была обнаружена со всеми исследуемыми ретробульбарными сосудами. Связь показателей ЦДК с параметрами ОКТА была отмечена на уровнях сегментации Vitreous, RPC и Choroid/Disc. Наибольшее количество корреляций индекса кровотока ДЗН с показателями ретробульбарного кровотока было обнаружено на уровне RPC, что говорит о высокой значимости измерений на данном уровне в диагностике нарушений микроциркуляции ДЗН.

По результатам проведенного корреляционного анализа у больных с начальной ПОУГ была обнаружена достоверная слабая отрицательная связь площади неперфузируемых зон ДЗН на уровне Vitreous с Vsist в латеральных ЗКЦА ($\rho = -0,399$; $p = 0,005$), с Vmean в латеральных ЗКЦА ($\rho = -0,294$; $p = 0,042$), с PI латеральных ЗКЦА ($\rho = -0,305$; $p = 0,035$), с Vdiast в медиальных ЗКЦА ($\rho = -0,405$; $p = 0,004$). Слабая отрицательная связь была обнаружена между площадью неперфузируемых зон ДЗН на уровне Choroid/Disc и IR медиальных ЗКЦА ($\rho = -0,286$; $p = 0,049$).

Таблица 7

Показатели ретробульбарного артериального кровотока
у больных ПОУГ по данным ЦДК, $M \pm \sigma$

Параметр кровотока	ПОУГ		Контроль (n=96)
	начальная (n=48)	развитая (n=53)	
ГА Vsist, см/с	42,87±5,53*	41,12±6,23*	47,85±6,22
ГА Vdiast, см/с	11,89±3,08*	12,78±3,9*	15,12±4,6
ГА Vmean, см/с	13,36±3,04*	13,47±3,53*	14,05±3,65
ГА IR	0,7±0,11*	0,66±0,14*	0,86±0,12
ГА PI	1,41±0,34*	1,28±0,34*	1,96±0,4
ЦАС Vsist, см/с	14,06±3,57	13,73±2,93*	14,36±4,1
ЦАС Vdiast, см/с	3,81±3,17*	3,98±3,87*	5,1±2,3
ЦАС Vmean, см/с	4,12±2,02	3,97±1,57*	4,9±1,9
ЦАС IR	0,8±0,26*	0,81±0,28*	1,0±0,25
ЦАС PI	1,86±0,95*	1,84±0,97*	1,74±0,97
ЗКЦА лат. Vsist, см/с	12,23±0,76*	11,88±0,66*	15,82±0,78
ЗКЦА лат. Vdiast, см/с	3,72±0,46*	3,66±0,4*	5,3±0,52
ЗКЦА лат. Vmean, см/с	6,45±0,59*	6,39±0,7*	9,2±0,61
ЗКЦА лат. IR	0,63±0,054	0,64±0,04*	0,57±0,04
ЗКЦА лат. PI	1,32±0,11*	1,32±0,12*	1,21±0,14
ЗКЦА мед. Vsist, см/с	12,12±0,92*	11,76±0,86*	14,8±0,9
ЗКЦА мед. Vdiast, см/с	3,77±0,4*	3,68±0,34*	6,8±0,33
ЗКЦА мед. Vmean, см/с	6,45±0,44*	6,34±0,48*	8,7±0,54
ЗКЦА мед. IR	0,58±0,09	0,59±0,05	0,5±0,04
ЗКЦА мед. PI	1,37±0,2	1,38±0,24	1,1±0,32

Примечание: * достоверность отличий по сравнению с контролем ($p < 0,05$).

У больных с развитой ПОУГ была обнаружена достоверная слабая положительная связь площади неперфузируемых зон ДЗН на уровне ONH с Vdiast в ГА ($\rho=0,34$; $p=0,013$) и IR медиальных ЗКЦА ($\rho=0,377$; $p=0,005$); площади неперфузируемых зон ДЗН на уровне Vitreous с IR латеральных ЗКЦА ($\rho=0,367$; $p=0,007$), площади неперфузируемых зон ДЗН на уровне Choroid/Disc с PI медиальных ЗКЦА ($\rho=0,291$; $p=0,035$). Достоверная слабая отрицательная корреляционная связь площади неперфузируемых зон на уровне Vitreous была обнаружена с Vsist в латеральных ЗКЦА ($\rho= -0,326$; $p=0,017$) и Vmean в медиальных ЗКЦА ($\rho= -0,284$; $p=0,039$).

Таким образом, корреляционная связь площади неперфузируемых зон ДЗН и параметров ретробульбарного кровотока была обнаружена в обеих подгруппах ПОУГ. Достоверная связь площади зон неперфузии ДЗН отмечалась с параметрами ЦДК в глазной артерии и задних коротких цилиарных артериях.

В настоящем исследовании впервые была изучена информативность метода ОКТА диска зрительного нерва на всех уровнях сегментации для обоих параметров микроциркуляции в ранней диагностике ПОУГ. Максимальная чувствительность (90,6%) ОКТА диска зрительного нерва в диагностике ПОУГ при оценке площади неперфузируемых зон была отмечена на уровне Choroid/Disc. Максимальная специфичность (68,4%) ОКТА диска зрительного нерва в диагностике ПОУГ была обнаружена на уровне Vitreous в оценке индекса кровотока ДЗН.

Полученные показатели чувствительности и специфичности ОКТА диска зрительного нерва находятся на необходимом и достаточном уровне для признания информативности данного диагностического метода в ранней диагностике ПОУГ.

ВЫВОДЫ

1. Определены параметры оптической когерентной томографии-ангиографии в группе здоровых лиц. Индекс кровотока диска зрительного нерва на полнослойном уровне составил $0,146\pm 0,024$, на уровне поверхностных сплетений – $0,019\pm 0,009$, на уровне сплетений слоя нервных волокон – $0,065\pm 0,019$ и на уровне хориоидеи составил $0,137\pm 0,028$. На диске зрительного нерва регистрировались участки,

свободные от перфузии, площадь которых составила на полнослойном уровне – $0,048 \pm 0,026$ мм², на уровне поверхностных сплетений – $0,377 \pm 0,099$ мм², на уровне сплетений слоя нервных волокон – $0,242 \pm 0,301$ мм² и на уровне хориоидеи – $0,146 \pm 0,039$ мм².

2. У пациентов с подозрением на первичную открытоугольную глаукому было обнаружено достоверное снижение индекса кровотока относительно контрольной группы на полнослойном уровне сегментации и на уровне хориоидеи ($p < 0,05$). Площадь неперфузируемых зон диска зрительного нерва была больше по сравнению с контрольной группой на всех уровнях сегментации ($p < 0,05$).
3. Индекс кровотока в подгруппе больных с начальной стадией первичной открытоугольной глаукомы был достоверно снижен по сравнению с контролем на полнослойном уровне сегментации на 5,5%, на уровне сплетений слоя нервных волокон – на 15,4%, на уровне хориоидеи – на 2,2% ($p < 0,05$). В подгруппе больных с развитой стадией первичной открытоугольной глаукомы индекс кровотока был снижен на полнослойном уровне сегментации на 9,6%, на уровне сплетений слоя нервных волокон – на 30,8% и на уровне хориоидеи на 8,8% по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). Площадь неперфузируемых зон диска зрительного нерва была значительно увеличена относительно контроля на всех уровнях сегментации в группе больных с первичной открытоугольной глаукомой.
4. Выявлены статистически достоверные корреляционные связи между параметрами микрокровотока диска зрительного нерва по данным оптической когерентной томографии-ангиографии и доплерографическими характеристиками глазной артерии, центральной артерии сетчатки и задних коротких цилиарных артерий в группе больных первичной открытоугольной глаукомой ($p < 0,05$).
5. Чувствительность оптической когерентной томографии-ангиографии диска зрительного нерва в диагностике первичной открытоугольной глаукомы достигала 90,6%, специфичность – 65,6% для обоих параметров микроциркуляции. Соотношение чувствительности и специфичности оптической когерентной томографии-ангиографии находится на необходимом и достаточном уровне для признания данного

метода информативным в ранней диагностике первичной открытоугольной глаукомы.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Использование метода оптической когерентной томографии-ангиографии позволяет получить представление о состоянии микроциркуляции диска зрительного нерва у больных с первичной открытоугольной глаукомой и пациентов с подозрением на первичную открытоугольную глаукому и рекомендуется к применению в составе комплексной диагностики данной категории больных.
2. Метод оптической когерентной томографии-ангиографии рекомендуется проводить для динамического наблюдения за состоянием микроциркуляции диска зрительного нерва у больных с первичной открытоугольной глаукомой на разных стадиях заболевания и у пациентов с подозрением на первичную открытоугольную глаукому.
3. Показатели чувствительности и специфичности оптической когерентной томографии-ангиографии позволяют использовать данный метод в ранней комплексной диагностике первичной открытоугольной глаукомы.

Список работ, опубликованных по теме диссертации:

1. Азнабаев Б.М., Александров А.А., Загидуллина А.Ш., Саттарова Р.Р, Абраров Р.А. Сравнительный анализ морфометрических параметров диска зрительного нерва у больных первичной открытоугольной глаукомой // Медицинский вестник Башкортостана. – №2. – 2015. – Уфа, с. 21-24.
2. Александров А.А., Азнабаев Б.М., Мухамадеев Т.Р., Загидуллина А.Ш., Дибаяев Т.И. Первый опыт применения ОКТ-ангиографии в диагностике глаукомы // Современные технологии в офтальмологии. Материалы X Всероссийской научной конференции молодых ученых «Актуальные проблемы офтальмологии». – №3 (7). – М.: 2015. – с. 9–10.
3. Азнабаев Б.М., Александров А.А., Загидуллина А.Ш. Новые возможности ранней диагностики первичной открытоугольной глаукомы // Наука и бизнес: пути развития. – №6 (48). – М.: 2015. – с. 149–152.
4. Азнабаев Б.М., Александров А.А., Загидуллина А.Ш. Количественная оценка микроциркуляции диска зрительного нерва у больных первичной открытоугольной глаукомой // Врач-аспирант. – №4.1 (71). – Воронеж. – 2015. – с. 129–132.
5. Александров А.А., Азнабаев Б.М., Мухамадеев Т.Р., Загидуллина А.Ш., Дибаяев Т.И. ОКТ-ангиография: количественная и качественная оценка микрососудистого русла заднего сегмента глаза // Катарактальная и рефракционная хирургия. – №3 (15). – М.: 2015. – с. 4-11.

6. Александров А.А., Азнабаев Б.М., Загидуллина А.Ш., Арсланов Г.М. Метод количественной оценки микроциркуляции диска зрительного нерва у больных первичной открытоугольной глаукомой. VIII Российский общенациональный офтальмологический форум: сборник трудов научно-практической конференции с международным участием. – М.: 2015. – с. 625–628.
7. Загидуллина А.Ш., Александров А.А. Глаукомная оптическая нейропатия. В кн.: Оптическая когерентная томография + ангиография глаза. М.: Август Борг, 2015. – с. 198–209.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- ВГД – внутриглазное давление
- ГА – глазная артерия
- ГОН – глаукомная оптическая нейропатия
- ГКС – ганглиозные клетки сетчатки
- ДЗН – диск зрительного нерва
- ЗКЦА – задние короткие цилиарные артерии
- ОКТ – оптическая когерентная томография
- ОКТА – оптическая когерентная томография с ангиографией
- ПОУГ – первичная открытоугольная глаукома
- СНВС – слой нервных волокон сетчатки
- УПК – угол передней камеры
- ЦАС – центральная артерия сетчатки
- ЦДК – цветное доплеровское картирование
- AUC – area under curve
- ONH – optic nerve head
- PI – пульсационный индекс
- RI – индекс резистентности
- ROC – receiver operator characteristic
- RPC – radial peripapillary capillarie