

МОРИНА НАТАЛЬЯ АЛЕКСАНДРОВНА

**ВЛИЯНИЕ АНОМАЛИЙ РЕФРАКЦИИ НА РЕЗУЛЬТАТЫ  
ИЗМЕРЕНИЙ СТРУКТУР ГЛАЗНОГО ДНА МЕТОДАМИ  
ОПТИЧЕСКОЙ КОГЕРЕНТНОЙ ТОМОГРАФИИ**

Научный доклад

по направлению подготовки 31.06.01 Клиническая медицина  
по специальности 3.1.5. Офтальмология

Научный руководитель

Д.м.н. профессор \_\_Шпак А.А.\_\_\_\_

Рецензенты:

К.м.н. \_\_Соломин В.А.\_\_\_\_

К.м.н. \_\_Писменская В.А.\_\_\_\_

**ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

**Актуальность темы исследования.** Спектральная оптическая когерентная томография (ОКТ) является ведущим методом визуализации структур переднего и заднего отрезков глаза (Акопян В.С. и др. 2011; Курьшева Н.И., 2016; Шучко А.Г. и др., 2005; Шпак А.А., 2014; Drexler W. et al. 2008; Fujimoto J. et al., 2009; Huang D. et al., 1991; Lumbroso B. et al., 2011; Schuman J. et al., 1995). Анализ полученных данных осуществляется путем их сравнения с нормативными базами приборов, предоставленными производителем. Стоит отметить, что имеющиеся на данный момент нормативные базы являются диверсифицированными (содержат данные различных рас и этносов) (Шпак А.А., 2014; Mehta N et al., 2020), однако не включают возрастной диапазон до 18 лет и в большинстве своем не учитывают анатомические особенности глаз, имеющих аномалии рефракции. Эти недостатки накладывают ограничения на достоверность оценки полученных в результате исследования количественных показателей. Значительные затруднения чаще всего встречаются в определении соответствия показателей толщины слоя ганглиозных клеток с внутренним плексиформным (СГКВП) и перипапиллярного слоя нервных волокон (пСНВС) нормативам с учетом аномалий рефракции высокой степени.

В отделе клинико-функциональной диагностики ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» на протяжении ряда лет ведутся работы по оценке влияния аномалий рефракции на измерения, полученные методом ОКТ. Были разработаны способы оценки влияния длины миопического и гиперметропического глаза на толщину пСНВС, а также параметры диска зрительного нерва (ДЗН) (площади ДЗН и нейрорегионального пояса) (Коробкова М.В., Шпак А.А., 2017,2018). Также исследовано влияние величины переднезадней оси глаза на толщину СГКВП и разработан способ его оценки у пациентов с осевой миопией (Коробкова М.В., Шпак А.А., 2018). При гиперметропии данный вопрос остается неизученным.

Средняя толщина **нейрорегионального** в макулярной области - первый показатель, который получает оператор при выполнении ОКТ. В частности, истончение **нейрорегионального** позволяет заподозрить глаукому еще до анализа слоя ганглиозных клеток и пСНВС и перейти к расширенной диагностике. По данным Gupta D. et al. (2016) слой ганглиозных клеток и слой нервных волокон совместно составляют более 30% толщины сетчатки, таким образом снижение общей высоты **нейрорегионального** в макулярной области является показателем суммарной потери ткани вследствие развития глаукомы при отсутствии другой, в том числе, очаговой патологии. Однако роль толщины **нейрорегионального** как элемента скрининга несколько ограничена у пациентов с аномалиями рефракции. В литературе отмечено, что по мере увеличения длины переднезадней оси глаза (ПЗО) средняя толщина сетчатки в макулярной области уменьшается (Gupta P. et al. 2013; Lam D. et al. 2007; Song AP. et al. 2010; Zhao M. et al. 2015). Стоит отметить, что лишь в немногих работах, анализирующих толщину сетчатки в макулярной области, включены пациенты с аксиальной длиной глаза менее 22 мм (Jonas JB et al. 2016; Lam D. et al. 2007; Song AP. et al. 2010). Также на данный момент не разработано способов коррекции данных толщины **нейрорегионального** макулярной области с учетом длины ПЗО.

Автоматическая сегментация полученных томограмм дает возможность распознавать и оценивать как толщину сетчатки в целом, так и отдельных слоев, например СГКВП. Шпаком А.А. и Коробковой М.В. (2018) ранее было показано, что в миопическом глазу истончение комплекса СГКВП в основном объясняется растяжением заднего отрезка глазного яблока. Взаимосвязь толщины слоя ганглиозных клеток и длины ПЗО в коротких глазах изучалась в основном у детей и только в комплексе для всех видов рефракции от миопических до гиперметропических (Amliots U. et al. 2020; Del-Prado-Sánchez C. et al. 2020; Francisconi C. et al. 2020; Mizuta J. et al. 2011; Takeyama A. et al. 2014.). Отдельных исследований, посвященных

изучению параметров комплекса СТКВП в зависимости от аксиальной длины гиперметропического глаза ранее не проводилось.

Все большее распространение в клинической практике получает неинвазивный метод визуализации сосудов - оптическая когерентная томография с функцией ангиографии (ОКТА) (Курьшева Н.И. и др., 2016; Терещенко А.В. и др., 2021; Sampson D. et al. 2022; Spaide R. et al. 2018). Данный метод позволяет количественно оценить параметры сосудистой сети глазного дна и площадь аваскулярной зоны. Изменения размеров фoveальной аваскулярной зоны (ФАЗ) и морфологических характеристик сосудистой сети сетчатки рассматриваются как важные диагностические признаки у пациентов с диабетической ретинопатией, окклюзией ретинальных вен, глаукомой (Ageton et al. 2015; Dalan D. et al. 2020; Dimitrova et al. 2017; Khodabandeh et al. 2018; Rao et al. 2020; Takase et al. 2015).

При оценке результатов ОКТА так же, как и ОКТ, необходимо учитывать эффект оптического увеличения, который обусловлен вариациями аксиальной длины глаза (Linderman R. et al., 2017; Llanas S. et al., 2020; Suda M. et al., 2020; Sampson D. et al., 2017.). Зависимость площади ФАЗ и параметров сосудистой сети (плотность сосудов, плотность перфузии) от длины ПЗО отражена во многих работах (Hassan, M. et al., 2017; Maaya, A. et al., 2017; Piao, H. et al., 2021; Shihara H. et al., 2018; Zhou L. et al., 202). В литературе представлены различные способы коррекции площади ФАЗ с учетом ПЗО. Sampson et al. (2017) используют оригинальную формулу Littmann-Bennett. Ряд авторов использует собственные формулы расчета, в том числе сильно упрощенные по отношению к формуле Littmann-Bennett, как, например, в работе (Linderman R. et al., 2017). Однако в клинической практике пересчет параметров ОКТА с учетом ПЗО данными способами является трудоемким и требует существенных затрат времени.

В обширном обзоре литературы было показано, что из 509 исследований, посвященных ОКТА, данные которых нуждались в коррекции с учетом длины ПЗО, необходимая коррекция выполнялась только в 8%

случаев (Llanas S. et al., 2020), что, вероятно, объясняется определенной сложностью и трудоемкостью такой коррекции. Таким образом, очевидна необходимость создания простой и удобной в повседневном применении методики перерасчета полученных при проведении ОКТ и ОКТА количественных данных с учетом ПЗО.

**Цель исследования:** Разработать способы оценки влияния аномалий рефракции на результаты измерений структур глазного дна, выполняемых методами оптической когерентной томографии и оптической когерентной томографии с функцией ангиографии.

Для реализации поставленной темы были сформулированы следующие задачи:

1. Создать расширенную нормативную базу для оценки параметров ОКТ с учетом возраста пациентов отдельно для каждого десятилетия.
2. Изучить влияние аксиальной длины гиперметропического глаза на слой ганглиозных клеток с внутренним плексиформным и разработать способ коррекции указанного влияния.
3. Разработать способ оценки и коррекции влияния длины ПЗО глаза на толщину сетчатки в макулярной области.
4. Определить влияние аксиальной длины глаза на площадь фoveальной аваскулярной зоны и разработать способ его коррекции.
5. Оценить влияние длины ПЗО глаза на другие количественные параметры поверхностного капиллярного сплетения (плотность сосудов, плотность перфузии) в макулярной области.

#### Научная новизна

1. Впервые создана расширенная нормативная база для оценки средних значений следующих параметров ОКТ: толщины слоя ганглиозных клеток с внутренним плексиформным, толщины сетчатки в макулярной области, перипапиллярного слоя нервных волокон сетчатки с учетом возраста пациентов отдельно для каждого десятилетия, адаптированная к прибору Sirius HD-OCT.

2. Впервые разработана оригинальная методика оценки средней толщины слоя ганглиозных клеток с внутренним плексиформным при гиперметропии с длиной ПЗО 20-22 мм, адаптированная к прибору Sirius HD-OCT. Создана таблица, обеспечивающая оценку средней толщины слоя ганглиозных клеток с внутренним плексиформным у пациентов с аксиальной длиной глаза 20-22 мм.
3. Создана оригинальная методика оценки средней толщины сетчатки в макулярной области у лиц с аномалиями рефракции, адаптированная к прибору Sirius HD-OCT.
4. Впервые предложены формула и таблица, обеспечивающие доступную и быструю оценку площади фoveальной аваскулярной зоны у пациентов с аномалиями рефракции.
5. Установлено, что у здоровых лиц аномалии рефракции существенно не влияют на такие количественные параметры поверхностного капиллярного сплетения сетчатки, как плотность сосудов и плотность перфузии.

#### Практическая значимость

1. Предложенная расширенная нормативная база для оценки параметров ОКТ (средней толщины слоя ганглиозных клеток с внутренним плексиформным, средней толщины сетчатки в макулярной области, перипапиллярного слоя нервных волокон сетчатки) позволяет оценивать полученные результаты измерений с учетом возраста пациентов отдельно для каждого десятилетия.
2. Предложенные поправки к измерению средней толщины сетчатки в макулярной области у пациентов с аномалиями рефракции, а также СТКВП у лиц с гиперметропией, адаптированные к прибору Sirius HD-OCT, позволяют оценивать полученные результаты измерений с учетом аксиальной длины глаза.
3. Предложенные в работе методики оценки площади фoveальной аваскулярной зоны, плотности сосудов и плотности перфузии поверхностного

капиллярного сплетения позволяют правильно трактовать количественные результаты ОКТА у пациентов с аномалиями рефракции.

#### Положения, выносимые на защиту

1. Созданная расширенная нормативная база для оценки параметров ОКТ (средней толщины слоя ганглиозных клеток с внутренним плексиформным, средней толщины сетчатки в макулярной области, перипапиллярного слоя нервных волокон сетчатки) для прибора Cirrus HD-OCT позволяет трактовать количественные результаты измерений ОКТ с детальным учетом возраста пациента.
2. Разработанные способы оценки влияния длины оси глаза на толщину сетчатки в макулярной области, а также на толщину слоя ганглиозных клеток с внутренним плексиформным у лиц с осевой гиперметропией позволяют правильно трактовать количественные результаты измерений с учетом аномалий рефракции.
3. Разработанная методика оценки площади **фовеальной** аваскулярной зоны у пациентов с аномалиями рефракции обеспечивает быструю и правильную интерпретацию полученных результатов.

#### Публикации

По материалам диссертационной работы опубликовано 3 печатные работы в журналах, рекомендованных ВАК РФ. Получен 1 патент на изобретение № 2765538 от 31.01.2022.

#### Объем и структура работы

Диссертация изложена на 118 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, трех глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Список литературы включает 31 отечественный и 163 иностранный источник. Работа иллюстрирована 20 таблицами, 11 рисунками.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Материалы и методы исследования

Всего в работу включены 560 испытуемых (560 глаз), обратившихся в ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Фёдоров» Минздрава России (г. Москва), из них 224 пациента с миопией и гиперметропией и 336 человек с эметропией (контрольная группа). Исходно контрольная группа (170 человек) была сформирована в работе Коробковой М.В. и в настоящей работе дополнена. Впервые были обследованы 390 человек – 224 пациента с аномалиями рефракций и 166 человек с эметропией.

В число пациентов с аномалиями рефракции вошли 140 пациентов (140 глаз) с миопией (ПЗО 25,0 – 28,0 мм) и 84 пациента (84 глаза) с гиперметропией (ПЗО 20 - 22 мм). Отбор испытуемых осуществляли сплошным методом. У всех испытуемых оценивали только один глаз: с меньшей длиной оси у пациентов с гиперметропией и с большей длиной у испытуемых с миопией; при одинаковой длине - избранный случайным методом. Критериями включения, кроме длины ПЗО, были: возраст старше 18 лет, астигматизм менее 3 дптр, острота зрения с коррекцией не ниже 0,6. Критериями исключены были: неустойчивая фиксация, миопическая **хориоидальная неоваскуляризация**, выраженная миопическая хориоретинальная атрофия, ранее проведенные **офтальмохирургические** вмешательства, серьезные сопутствующие глазные или соматические заболевания. Наличие ограниченной периферической хориоретинальной дистрофии не препятствовало включению в исследование. Испытуемые были в возрасте от 18 до 77 лет, сравниваемые группы не различались по полу. Внутриглазное давление у всех пациентов находилось в пределах нормальных значений. Так как в настоящее исследование включались пациенты с высокой остротой зрения, в группу гиперметропии не включены пациенты с аксиальной длиной глаза меньше 20 мм, у которых чаще всего

встречалась амблиопия высокой степени или такое изменения органа зрения, как гипоплазия **fovea**.

Также было обследовано 336 здоровых испытуемых (336 глаз) с рефракцией близкой к эметропии, отбор осуществляли сплошным методом. У всех испытуемых оценивали только один глаз, избранный случайным методом. Критериями включения были: рефракция (по **сферозиваленту**) и астигматизм не более  $\pm 1,25$  дптр, длина оси глаза от 22,5 до 24,5 мм, острота зрения с коррекцией не ниже 0,8. Испытуемые были в возрасте от 18 до 84 лет, сравниваемые группы не различались по полу. Внутриглазное давление соответствовало норме.

Всем испытуемым проводилось полное офтальмологическое обследование, включающее традиционные (**автоэпифоразометрия, визометрия, тонометрия, биометрия, биомикроскопия, офтальмоскопия**) и специальные методы исследований.

Основным методом исследования настоящей работы является ОКТ и ОКТА, которые проводили на приборе «Cirrus HD-OCT 5000» с модулем **AngioPlex™** («Carl Zeiss Meditec») без расширения зрачка. Сканирование макулярной области осуществляли по протоколу «**Macular Cube 512x128**» с последующим анализом «**Macular Thickness Analysis**» и «**Ganglion Cell Analysis**»; прибор измеряет в комплексе слои ганглиозных клеток сетчатки и внутренний **плексиформный** (СТКВП). Исследование области ДЗН выполняли по протоколу «**Optic Disc Cube 200x200**» с обработкой данных по программе «**ONH and RNFL OU Analysis**». Анализировали среднюю толщину **пСНЯС (Average RNFL Thickness)**.

Состояние кровотока в макулярной области исследовали с использованием протоколов сканирования «**Angiography 3x3 mm**» и «**Angiography 6x6 mm**». На ангиограммах площадью 3x3 оценивали только показатель площади **фовеальной аваскулярной зоны (ФАЗ) (Foveal avascular zone, FAZ)**. На ангиограммах площадью 6x6 измерения проводятся в **фовеальной, парафовеальной и перифовеальной** областях путем

автоматического нанесения сетки ETDRS, состоящей из трех концентрических кругов с диаметрами 1, 3, 6 мм.

Количественно оценивались параметры: плотность сосудов (*Vessel density*) и плотность капиллярной перфузии (*Perfusion density*). С целью сведения к минимуму ошибок и артефактов сканирование проводилось с включенной функцией системы слежения *FastTrac™*.

Анализ плотности сосудов и плотности перфузии до и после коррекции с учетом ПЗО проводили с помощью программы *ImageJ/Fiji*. Сначала контрастность изображения улучшали с помощью команд *Enhance Contrast*, *Enhance Local Contrast* (CLAHE). Затем для оценки плотности капиллярной перфузии применялся алгоритм пороговой бинаризации по методу *Otsu's method* с дальнейшим вычислением отношения количества пикселей, относящихся к сосудам, к общему количеству пикселей на изображении. Метод *Otsu* ищет такой порог, который при разбиении на фон и объект даёт минимальную сумму дисперсий яркостей отдельно точек фона и точек объекта. На следующем этапе выполнялась *скелетизация* изображения (*Skeletonize*), что позволило рассчитать общую длину сосудов различного калибра.

Поскольку у лиц с гиперметропией после коррекции с учетом длины ПЗО площадь анализа увеличивается и превышает зону 6 мм, выполняли дополнительное сканирование макулярной области с захватом верхней и нижней сосудистых аркад, зоны ДЗН, а также наружного отдела макулярной области. В дальнейшем с помощью плагина *MosaicJ* формировали общее изображение сосудистой сети глаза

## РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Поскольку отсутствует возможность сравнить откорректированные значения с «закрытой» нормативной базой прибора, первым этапом настоящей работы стало создание собственной нормативной базы с учетом

возраста отдельно для каждого десятилетия. Исследовались показатели средней толщины следующих параметров: толщина сетчатки в макулярной области, СТКВП, а также *μСНВС*. Обследовано 212 лиц (212 глаз) для оценки макулярной области, 236 испытуемых (236 глаз) для оценки *μСНВС*. Все испытуемые были разделены на 6 групп в соответствии с возрастом (18-30; 31-40; 41-50; 51-60; 61-70; 71-85 лет). В группы вошли лица с рефракцией, близкой к эметропии и длиной оси глаза, близкой к средней длине оси *эметропического* глаза – 23,5 мм.

Представлена зависимость изучаемых показателей от возраста. Определено, что в среднем за десять лет происходит уменьшение средней толщины сетчатки на 3  $\mu\text{m}$ , толщины СТКВП на 1,8  $\mu\text{m}$  и *μСНВС* на 2,4  $\mu\text{m}$ . Уточнены границы выраженного (встречающегося в норме не более чем в 1% случаев и отмечаемого красным цветом) и умеренного (наблюдающегося в норме у 4% здоровых лиц и маркируемого желтым цветом) истончения средней толщины всех упомянутых выше показателей с учетом возраста отдельно для каждого десятилетия. Полученные в результате исследования нормативы представлены в виде таблиц, обеспечивающих быструю и правильную интерпретацию полученных результатов. Однако данные нормативы предназначены только для прибора Cirrus HD-OCT. Для приборов других производителей следует набирать собственные нормативные базы лиц с эметропией либо производить пересчет нормативов по существующим формулам.

В работе продемонстрирована необходимость правильной оценки данных *ОКТ* в соответствии с возрастом, что подтверждается другими исследованиями (Luo H et al., 2006; Zhou Y et al., 2020; Xu J et al., 2016). Встроенные в приборы нормативные базы включают представителей различных этнических групп, имеют ограничения по возрасту и рефракции, что может отрицательно сказываться на диагностических возможностях метода (Шпак А. А., 2018). Поэтому неоднократно предпринимались попытки создания нормативных баз для отдельных приборов, показателей, различных

этнических групп (Luo H et al., 2006; Zhou Y et al., 2020; Xu J et al., 2016; Yip V et al., 2019). Например, для прибора Cirrus HD-OCT набрана нормативная база для жителей Индии (индийцев) (Nattang, T et al., 2016). Для лиц европеоидной расы также была создана нормативная база данных испытуемых с расчетом границ выраженного и умеренного истончения *μСНВС* и СТКВП (Шпак А. А., 2014, 2017), но в этой базе другие показатели *ОКТ* не рассматривались. Пациенты были разделены только на две возрастные категории: моложе 40 лет и старше 40 лет. В данной работе впервые представлена расширенная нормативная база для данного прибора, позволяющая учитывать возраст вплоть до десятилетия.

Следующей задачей стало изучение влияния аксиальной длины *гиперметропического* глаза на СТКВП и разработка способа коррекции указанного влияния.

Сплошным методом были обследованы 187 испытуемых в возрасте старше 40 лет (187 глаз), в том числе 48 пациентов с гиперметропией (ПЗО менее 22 мм) и 139 испытуемых аналогичного возраста с ПЗО 22,5 – 24,5 мм (контрольная группа).

Средняя толщина СТКВП в основной группе достигала  $83,42 \pm 6,50$  (от 71 до 99)  $\mu\text{m}$  и была выше, чем в контрольной группе, где она составляла  $80,39 \pm 5,91$  (от 68 до 98)  $\mu\text{m}$  ( $P = 0,004$ ). Толщина СТКВП у *гиперметропов* увеличивалась по мере уменьшения длины ПЗО в диапазоне 20-22 мм.

С помощью метода линейного регрессионного анализа были рассчитаны величины поправки для расчета эквивалентной величины толщины СТКВП в глазу с эметропией (аксиальная длина глаза 23,5 мм). Точные значения поправки представлены в таблице 1. В упрощенном виде среднее значение, полученное на приборе, следует уменьшить примерно на 2 - 3  $\mu\text{m}$  при аксиальной длине глаза 22 - 21 мм и на 4  $\mu\text{m}$  при аксиальной длине глаза 20,5-20 мм.

**Таблица 1 - Расчетная величина поправки у лиц старше 40 лет с гиперметропией для определения эквивалентного значения толщины**

СЛОЯ ГАНГЛИОЗНЫХ КЛЕТОК СЕТЧАТКИ С ВНУТРЕННИМ ПЛЕКСИФОРМНЫМ (СГКВП) В ЭМЕТРОДИЧЕСКОМ ГЛАЗУ

Аксиальная длина глаза, мм	Поправка*, $\mu\text{м}$
22	-2,2
21,5	-2,8
21	-3,3
20,5	-3,9
20	-4,4

\* - вычитается из полученного значения толщины СГКВП.

Поскольку отсутствует возможность сравнения откорректированных (эквивалентных для эметропии) значений с «закрытой» нормативной базой прибора, в качестве собственной нормативной базы были взяты здоровые испытуемые, составившие контрольную группу. Для контрольной группы были рассчитаны границы выраженного (наблюдающегося в норме не более чем в 1% случаев и маркируемого красным цветом) и умеренного (встречающегося в норме у 4% здоровых лиц и обозначаемого желтым цветом) снижения толщины СГКВП, которые составили  $\leq 68$  и  $\leq 70 \mu\text{м}$  соответственно. В контрольной группе 7 человек (5,0%) демонстрировали умеренное или выраженное истончение СГКВП в сравнении с нормативной базой прибора.

У пациентов с гиперметропией до коррекции с учетом аксиальной длины глаза при сравнении с собственной нормативной базой прибора не выявлено изменений толщины СГКВП. После коррекции у двух пациентов (4,4%) определялись выраженные или умеренные изменения. Признаков глаукомной оптической нейропатии выявлено не было.

Таким образом, впервые была разработана оригинальная методика оценки толщины СГКВП при гиперметропии с длиной ПЗО 20-22 мм, адаптированная к прибору Cirrus HD-OCT.

Зависимость толщины слоя ганглиозных клеток от длины ПЗО в коротких глазах изучалась в основном у детей и только в комплексе для всех видов рефракции от миопической до гиперметропической (Amjora, U et al., 2020; Del-Prado-Sanchez C et al., 2020; Francisconi C et al., 2020; Mwanza, J. et al., 2011; Takeyama A et al., 2014). При проведении оценки толщины СГКВП с включением миопической рефракции линия регрессии приобретает более крутой наклон и искажается реальный вклад гиперметропической рефракции в наклон линии регрессии. Отдельных исследований, посвященных влиянию аксиальной длины гиперметропического глаза на толщину СГКВП, не проводилось. Можно предположить, это связано с тем, что распространенность гиперметропии во взрослой популяции значительно меньше, чем миопии (Kerpen J et al., 2014). В данной работе впервые выполнена оценка толщины СГКВП у испытуемых старше 40 лет с гиперметропией с длиной ПЗО 20-22 мм. Также впервые рассчитана величина поправки для определения эквивалентного значения толщины СГКВП в эметропическом глазу. Значения поправок представлены только для лиц старше 40 лет, так как в данной возрастной категории первичная **отраугольная** глаукома имеет наибольшее распространение.

Затем было изучено влияние аномалий рефракции на среднюю толщину сетчатки в макулярной области.

Сплошным методом были обследованы 132 испытуемых старше 40 лет (132 глаза), из них 43 пациента с гиперметропией (ПЗО 20 - 22 мм), 38 пациентов с миопией (ПЗО 25,0 – 28,0 мм) и 51 испытуемый с рефракцией близкой к эметропии (ПЗО 22,5 – 24,5 мм).

Средняя толщина сетчатки в группе эметропии составила  $282,4 \pm 10,2$  (261 - 304)  $\mu\text{м}$ . У пациентов с миопией она была в среднем на 7  $\mu\text{м}$  меньше ( $274,9 \pm 10,5$ ; от 250 до 296  $\mu\text{м}$ ,  $P = 0,005$ ), а у пациентов с гиперметропией почти на 6  $\mu\text{м}$  больше ( $288,2 \pm 12,5$ ; от 258 до 313  $\mu\text{м}$ ,  $P = 0,032$ ).

Для правильной интерпретации параметра средней толщины сетчатки у лиц с аномалиями рефракции путем быстрого пересчета создана таблица. В

ней представлены поправки для получения эквивалентной величины средней толщины сетчатки в макулярной области в условном эметропическом глазу с длиной ПЗО 23,5 мм, рассчитанные с помощью метода линейного регрессионного анализа.

Показатели, полученные после коррекции, нельзя сравнить с «закрытой» нормативной базой прибора. Поэтому данные здоровых испытуемых, составивших группу эметропии, были взяты в качестве собственной нормативной базы. Для контрольной группы рассчитаны границы выраженного (наблюдающегося в норме не более чем в 1% случаев и маркируемого красным цветом) и умеренного (встречающегося в норме у 4% здоровых лиц и обозначаемого желтым цветом) снижения средней толщины сетчатки в макулярной области, которые составили соответственно  $< 262$  и  $\leq 264 \mu\text{м}$ .

В группе эметропии все значения соответствовали условной норме. У пациентов с гиперметропией после коррекции с учетом длины оси глаза у четырех пациентов (9,3%) определялось выраженное или умеренное истончение средней толщины сетчатки в макулярной области, чего до коррекции не наблюдалось. Наоборот, у пациентов с миопией в одном случае (2,6%) из трех с выраженным истончением сетчатки в макулярной области после коррекции определялось умеренное истончение, и в одном случае (2,6%) умеренное истончение после коррекции оценивалось как условная норма.

Определена корреляционная связь между средней толщиной сетчатки в макулярной области и параметрами ОКТ, непосредственно использующимися в диагностике глаукомы: средней толщиной СГКВП и  $\mu\text{SCHV}$ . Между средней толщиной сетчатки в макулярной области и СГКВП имела место достоверная сильная прямая корреляция (коэффициент корреляции Пирсона  $r = 0,70$ ;  $P < 0,000$ ). Также выявлена прямая корреляционная связь между средней толщиной сетчатки в макулярной

области и  $\mu\text{СНВС}$ , но не столь сильная (коэффициент корреляции Пирсона  $r = 0,54$ ;  $P < 0,000$ ).

Источник средней толщины сетчатки в макулярной области с увеличением длины оси глаза показано во многих работах (Gupta P et al., 2014; Lam D et al., 2007; Zhao M et al., 2015; Song W et al. 2010), что подтверждается данными, полученными в настоящем исследовании. Стоит отметить, что лишь в немногих работах, анализирующих толщину сетчатки в макулярной области, включены пациенты с аксиальной длиной глаза менее 22 мм (Jonda J et al., 2016; Lam D et al., 2007; Song W et al. 2010). Пациенты старше 40 лет ранее не рассматривались как отдельная группа.

Изменения общей толщины сетчатки в макулярной области отражают утрату СТКВП и СНВС - структур, которые истончаются, в частности, при глаукоме (при отсутствии другой, в том числе очаговой патологии) (Gupta D et al., 2016; Brusini P et al., 2018; Sezenöz A et al. 2020). Ряд работ показал, что по мере прогрессирования глаукомы уменьшается толщина сетчатки в макулярной области в сравнении со здоровыми глазами (Gupta D et al., 2016; Sezenöz A et al. 2020; Schuman J et al. 1995). Выявлена корреляционная связь между толщиной сетчатки и изменением поля зрения при глаукоме (Mathers K et al. 2014; Moja M et al. 2016). Таким образом, можно заподозрить глаукому, оценивая только результаты сканирования сетчатки в макулярной области, и расширить дальнейшую диагностику. С учетом этого, следует обязательно выполнять детальную оценку  $\mu\text{СНВС}$ , СТКВП и параметров ДЗН всем пациентам с выраженным и умеренным истончением сетчатки в макулярной области (без выраженной очаговой патологии).

Настоящая работа расширяет возможности скрининговой оценки макулярной области применительно к пациентам с аномалиями рефракции. Была предложена оригинальная методика коррекции средней толщины сетчатки в макулярной области у пациентов с аномалиями рефракции с использованием разработанной таблицы или упрощенной методики расчета. К сожалению, в ходе работы не удалось включить в исследование

достаточное для анализа число глаз с ПЗО менее 20 и более 28 мм. Полученные в работе результаты применимы только к прибору Cirrus HD-OCT.

В ряде работ указывалось, что результаты любых измерений линейных размеров и площадей на глазном дне методом ОКТА так же, как и методом ОКТ, существенно зависят от эффекта оптического увеличения, обусловленного вариациями длины ПЗО (Lindeman R et al., 2017; Llanas S et al., 2020; Samanawickrama C et al. 2010; Suda M et al., 2020). Следующей задачей стало изучение влияния аксиальной длины глаза на показатели, полученные при проведении ОКТА.

Было обследовано 209 человек старше 18 лет (209 глаз), которые были разделены на 3 группы. Группу гиперметропии (ПЗО 20-22 мм) составили 52 человека (25%), группу миопии (ПЗО 25,50-28,5 мм) – 60 человек (29%). В группу эметропии вошли 97 испытуемых (46%) с ПЗО 22,5-24,5 мм.

Для коррекции влияния длины оси на площадь  $\Phi\text{A3}$  использовали метод Littmann (Littmann H et al. 1982) в модификации Bennett et al. (Bennett A. et al., 2014), адаптированной для ОКТ Leung et al. (Leung et al., 2007). На основе указанного метода Шпак А.А. и Коробкова М.В. разработали упрощенную формулу для оценки площади ДЗН в глазах с аметропией (Шпак А.А. и соавт., 2018):

$$t^2/e^2 = (AL - 1,82)^2 / (23,5 - 1,82)^2,$$

где:  $t^2$  – истинная (эквивалентная) площадь объекта,  $e^2$  – площадь объекта, измеренная на ОКТ (в условии эметропического глаза), AL – длина ПЗО, 23,5 мм – средняя длина эметропического глаза. Было предложено использовать указанную формулу и для коррекции площади  $\Phi\text{A3}$ .

Средняя площадь  $\Phi\text{A3}$  у лиц с гиперметропией составила  $0,31 \pm 0,11$  ( $0,07 - 0,58$ ), у лиц с эметропией -  $0,27 \pm 0,09$  ( $0,07 - 0,50$ ), у лиц с миопией -  $0,21 \pm 0,07$  ( $0,07 - 0,37$ ). Стоит отметить, что площадь  $\Phi\text{A3}$  варьировала в весьма широких пределах как у лиц с эметропией, так и у пациентов с

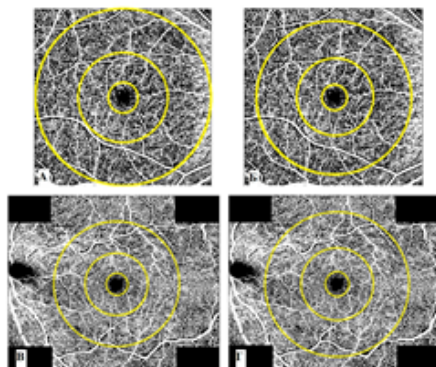
аметропией. До коррекции с учетом ПЗО площадь  $\Phi\text{A3}$  была достоверно уменьшена при миопии и увеличена при гиперметропии по сравнению с эметропией ( $P < 0,000$ ). Скорректированные по формуле значения площади  $\Phi\text{A3}$  с учетом ПЗО в сравниваемых группах не различались. После коррекции площадь  $\Phi\text{A3}$  в среднем уменьшилась на 19% в группе гиперметропии и увеличилась на 25% в группе миопии. Площадь  $\Phi\text{A3}$  после коррекции могла уменьшаться или увеличиваться до 1,5 раз в рассматриваемых диапазонах длины оси глаза. В абсолютных величинах это изменение было тем больше, чем больше измеренная величина  $\Phi\text{A3}$ .

На основе предложенной формулы рассчитаны величины поправки, представленные в таблице и позволяющие определить эквивалентную площадь  $\Phi\text{A3}$  по аксиальной длине глаза и измеренной площади  $\Phi\text{A3}$ , применительно к эметропическому глазу с длиной оси 23,5 мм. Расчеты могут быть произведены более точно по указанной выше формуле.

Во многих работах продемонстрирована зависимость площади  $\Phi\text{A3}$  от длины ПЗО (Lindeman R et al., 2017; Llanas S et al., 2020; Sampson D et al. 2017; Suwan Y et al., 2018), что подтверждается данными, полученными в настоящем исследовании. При оценке результатов ОКТА так же, как и ОКТ, необходимо учитывать эффект оптического увеличения, который обусловлен вариациями аксиальной длины глаза (Piao, H et al., 2021; Shiihara H et al., 2018; Zhou L et al. 2021). Впервые представленная в настоящей работе формула существенно облегчает процесс коррекции площади  $\Phi\text{A3}$  с учетом ПЗО. Важным преимуществом формулы, предложенной ранее Шпаком А.А. и Коробковой М.В. (Шпак А.А. и соавт., 2017; Шпак А.А., 2019) и адаптированной к задачам настоящей работы, является ее универсальность – возможность использования с приборами для ОКТА любых производителей.

Для решения заключительной задачи (оценки влияния аксиальной длины глаза на плотность сосудов и плотность перфузии макулярной области) было обследовано 138 человек (138 глаз) старше 18 лет, которые были разделены на три группы. Группу гиперметропии (ПЗО 20 - 22 мм)

составили 39 человека (28%), группу миопии (ПЗО 25 – 27,5 мм) - 42 человека (30%). В группу эметропии вошли 57 испытуемых (41%) аналогичного пола и возраста с ПЗО 22,5 – 24,5 мм. До и после коррекции с учетом ПЗО анализ проводили с помощью программы ImageJ/Fiji. Наглядно изменение площади сканирования у лиц с аномалиями рефракции представлено на рисунке 1.



А, Б - у пациента с миопией; В, Г - у пациента с гиперметропией

Рисунок 1 - Изменение площади сканирования до и после коррекции с учетом ПЗО

Для коррекции влияния длины оси на плотность сосудов и плотность перфузии использовали метод *Littmann* (*Littmann H et al., 1982*) в модификации *Bennett et al.* (*Bennett A. et al., 2014*). На основе указанного метода Шпак А.А. и соавт. разработали упрощенную формулу для оценки толщины *μСНВС* в глазах с аметропией (Шпак А.А. и соавт., 2018):  $t/s=(AL1-1,82)/(23,5-1,82)$ ,

где: *t* - истинный линейный размер объекта, *s* - линейный размер объекта, измеренный на ОКТ (в условно *заметропическом* глазу), AL1 - длина ПЗО, 23,5 мм - средняя длина *заметропического* глаза. Было предложено использовать указанную формулу и для коррекции плотности сосудов и плотности перфузии.

Сравнительный анализ полученных данных показал, что в *фовеальной* области макулы отмечены наибольшие различия между группами: средние значения плотности сосудов ( $mm/mm^2$ ) и плотности перфузии (%) у лиц с гиперметропией – 6,36 и 17,29, у лиц с эметропией – 7,22 и 19,19, у лиц с миопией – 9,33 и 23,88 соответственно. Значительные различия показателей в данной области объясняются, скорее всего, площадью  $\Phi A3$ , а не длиной ПЗО. Статистически достоверные различия также имеются для общих значений плотности сосудов и плотности перфузии: средние значения плотности сосудов ( $mm/mm^2$ ) и плотности перфузии (%) у лиц с гиперметропией – 17,15 и 49,44, у лиц с эметропией – 17,44 и 48,95, у лиц с миопией – 17,74 и 48,6 соответственно. Определенные значения показателей во внутреннем и наружном кольцах сетки ETDRS практически не различались между группами.

До и после коррекции с учетом ПЗО сильнее всего изменялись значения в *фовеальной* области. В остальных областях откорректированные значения отличались от первоначальных не более чем на 2%.

*Sampson D et al. (2017)* продемонстрировали, что аномалии рефракции наибольшее влияние оказывают на измерения плотности сосудов в *фовеальной* области, в *парафовеальной* области значения изменялись не более чем на 3%. Однако в этой работе у некоторых пациентов оценивались оба глаза, что могло отразиться на результатах статистического анализа. Исследование проводили, используя ангиограмму площадью  $3 \times 3$  мм. Не включая пациентов с аксиальной длиной глаза менее 21,27 мм. Что вероятно связано с тем, что с уменьшением длины ПЗО увеличивается площадь анализа, не позволяя провести корректные измерения. В настоящей

работе включены глаза даже с меньшей аксиальной длиной, а анализ был возможен за счет монтажа нескольких изображений сосудистой сети глазного дна. Впервые показано, что откорректированные значения с учетом ПЗО на ангиограмме площадью  $6 \times 6$  мм также незначительно изменятся во всех отделах макулы, кроме *фовеальной* области.

Таким образом, ОКТ и ОКТА – современные неинвазивные способы визуализации, характеризующиеся высоким разрешением и скоростью получения изображения. Возможности методов постоянно расширяются по мере внедрения новых программ и совершенствования аппаратуры. С учетом прогресса в технологиях ОКТ, количество областей применения в диагностике и лечении заболеваний заднего отрезка глаза будет возрастать, находя свое отражение в научно – исследовательских работах. ОКТ и ОКТА предоставляют большой объем информации, однако для правильной интерпретации полученных результатов необходимо знать факторы, оказывающие на них влияние и уметь их корректировать.

В данной работе впервые создана расширенная нормативная база для средних значений следующих параметров ОКТ: СГКВП, толщины сетчатки в макулярной области, *μСНВС*. Для каждого параметра уточнены границы выраженного и умеренного истончения средней толщины отдельно с учетом возраста для каждого десятилетия.

Была разработана оригинальная методика оценки средней толщины СГКВП при гиперметропии с длиной ПЗО 20-22 мм, а также создан способ оценки средней толщины сетчатки в макулярной области у лиц с миопией и гиперметропией. Разработанные таблицы обеспечивают простую и быструю интерпретацию полученных результатов.

Оценивая количественные параметры ОКТА нужно учитывать, что аметропии, особенно высокой степени, оказывают существенное влияние на площадь  $\Phi A3$ . Предложены формула и таблица, обеспечивающие доступную и быструю оценку площади  $\Phi A3$  у пациентов с аномалиями рефракции. Установлено, что у здоровых лиц аномалии рефракции существенно не

вливают на такие количественные параметры поверхностного капиллярного сплетения сетчатки, как плотность сосудов и плотность перфузии.

#### Выводы

1. Созданная расширенная нормативная база пациентов для оценки параметров ОКТ (средней толщины слоя ганглиозных клеток с внутренним плексиформным, средней толщины сетчатки в макулярной области, перипапиллярного слоя нервных волокон сетчатки) с учетом возраста отдельно для каждого десятилетия, адаптированная к прибору Cirrus HD-OCT, позволяет правильно трактовать количественные результаты измерений ОКТ с детальным учетом возраста пациента.
2. Оригинальный способ оценки средней толщины СТКВП позволяет правильно интерпретировать количественные результаты измерений у лиц с осевой гиперметропией.
3. Разработанные способы оценки влияния длины оси глаза на толщину сетчатки в макулярной области, оригинальные расчетные таблицы, позволяют оценивать количественные результаты измерений с учетом аномалий рефракции.
4. Разработанная формула и таблица обеспечивают быструю и правильную интерпретацию полученных результатов площади **фовеальной** аваскулярной зоны у пациентов с аномалиями рефракции.
5. Установлено, что у здоровых лиц аномалии рефракции существенно не влияют на следующие количественные параметры поверхностного капиллярного сплетения сетчатки: плотность сосудов и плотность перфузии.

#### Практические рекомендации

1. Количественные показатели структур глазного дна, измеряемые методом ОКТ и ОКТА, следует оценивать с учетом длины переднезадней оси глаза и возраста.
2. С помощью разработанных таблиц необходимо корректировать следующие показатели ОКТ и ОКТА: среднюю толщину слоя ганглиозных клеток с внутренним плексиформным у лиц с гиперметропией, среднюю толщину сетчатки в макулярной области, площадь **фовеальной** аваскулярной зоны. Плотность сосудов и плотность перфузии в макулярной области не нуждаются в дополнительной коррекции с учетом аксиальной длины глаза.
3. Для оценки откорректированных значений ОКТ следует использовать представленные нормативы с учетом возраста отдельно для каждого десятилетия, адаптированные для прибора Cirrus HD-OCT. Для правильной интерпретации откорректированных данных, полученных с помощью оптических когерентных томографов других производителей (кроме приборов фирмы Topcon и Nidek) необходимо создание собственных нормативных баз данных путем набора групп здоровых испытуемых с змиетропией со средней длиной оси глаза 23,5 мм.

#### Список основных работ, опубликованных по теме диссертации

*Публикации в научных изданиях, рекомендованных ВАК РФ*

1. Шпак А.А., Морина Н.А., Коробкова М.В. Оценка слоя ганглиозных клеток сетчатки у пациентов с осевой гиперметропией // *Офтальмохирургия* – 2020. – № 2. – С. 26-30.
2. Шпак А.А., Морина Н.А., Коробкова М.В. Толщина сетчатки в макулярной области у пациентов с аномалиями рефракции (в печати)

3. Шпак А.А., Морина Н.А., Писменская В.А. Площадь **фовеальной** аваскулярной зоны у пациентов с аномалиями рефракции (в печати)

*Патенты РФ на изобретение по теме диссертации*

1. Шпак А.А., Морина Н.А. Способ определения наличия структурных повреждений глатимотодного геназа у лиц с осевой гиперметропией. Патент РФ на изобретение № 2765538 от 31.01.2022.