



Махкамова Д.К.

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр
микрохирургии глаза, Ташкент, Узбекистан

Значение методов диагностики в раннем выявлении офтальмологических признаков атеросклероза (обзор литературы)

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 04.02.2022

Принята: 10.05.2022

Контакты: dilbarmk@mail.ru

Резюме

При системном атеросклерозе одним из первых страдает орган зрения, зачастую оставаясь гиподиагностированным. Симптомы очень часто стертые, невыраженные и многообразные, что в свою очередь приводит к упущению или неправильной диагностике заболевания. При этом методы диагностики при своевременном их применении могут служить ранним диагностическим инструментом, который позволит предупредить развитие грозных осложнений, приводящих не только к слеповидению и слепоте, но и к состояниям, угрожающим жизни пациента. Нарушения гемодинамики и параметров перфузии могут служить одним из важных критериев развития сосудистых осложнений органа зрения, которые возникают при системном атеросклерозе. При изучении литературных данных было выявлено, что на сегодняшний день отсутствуют исследования, посвященные изучению ранних и дифференциально-диагностических признаков поражения органа зрения при атеросклерозе, которые могли бы дать возможность выявить развитие данного патологического состояния.

Ключевые слова: атеросклероз, орган зрения, сетчатка, сосуды сетчатки и зрительного нерва, глазная артерия, перфузия, гемодинамика глаза

Makhkamova D.

Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Eye Microsurgery,
Tashkent, Uzbekistan

The Significance of Diagnosis Methods in the Early Detection of Ophthalmological Signs of Atherosclerosis (Review of the Literature)

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 04.02.2022

Accepted: 10.05.2022

Contacts: dilbarmk@mail.ru

Abstract

In systemic atherosclerosis, the organ of vision is one of the first to suffer, often remaining underdiagnosed. Symptoms are very often blurred, unexpressed and diverse, which, in turn, leads to omission or misdiagnosis of the disease. At the same time, diagnostic methods, with their timely application, can serve as an early diagnostic tool that will prevent the development of formidable complications, leading to the development of not only low vision and blindness, but also to conditions that threaten the life of the patient. Violations of hemodynamics and perfusion parameters can serve as one of the important criteria for the development of vascular complications of the organ of vision that occur in systemic atherosclerosis. When studying the literature data, it was found that to date there are no studies devoted to the study of early and differential diagnostic signs of damage to the organ of vision in atherosclerosis, which could make it possible to identify the development of this pathological condition.

Keywords: atherosclerosis, organ of vision, retina, vessels of the retina and optic nerve, ophthalmic artery, perfusion, hemodynamics of the eye

На сегодняшний день риск развития сердечно-сосудистых заболеваний остается высоким во всем мире, особенно у лиц трудоспособного возраста. Смертность от этих заболеваний в Европе составляет более 4 млн, в России – 1,3 млн, в Узбекистане – 2,1 млн, оставаясь среди лидеров рейтинга по смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Экономические затраты от временной или постоянной потери трудоспособности достигают более 106 млрд евро в развитых странах. По данным ВОЗ, каждый год от сердечно-сосудистых заболеваний в мире умирает 17,5 миллиона человек. По прогнозам специалистов, этот показатель будет расти и к 2030 году составит 23,4 млн [1–3]. Поэтому выявление заболевания на ранних этапах развития является важным аспектом в предупреждении осложнений сердечно-сосудистых заболеваний.

Основной причиной сердечно-сосудистых заболеваний, по данным литературы [1, 2], является атеросклероз. Атеросклероз рассматривается как хроническое прогрессирующее заболевание, вызывающее нарушение гемодинамики в органах и

тканях, протекающее с сужением просвета артериальных сосудов из-за возникновения липидной инфильтрации с образованием бляшек [2, 3].

Длительное время атеросклеротический процесс остается незамеченным, пока не возникнут клинические проявления нарушений гемодинамики, в зависимости от степени поражения сосудов и развития коллатерального кровообращения в тканях. В результате несостоятельности коллатеральной гемодинамики, гемодинамически значимого сужения сосудов или развития осложненной атеросклеротической бляшки возникают клинико-функциональные проявления заболевания – церебро- и кардиоваскулярные ишемии [4, 5].

По данным литературы, описываются более 200 факторов риска развития атеросклеротического процесса [3–5]. Эти факторы подразделяют на немодифицируемые (пожилой возраст, мужской пол, отягощенная наследственность и др.) и модифицируемые (АГ, нарушения липидного и углеводного обмена, курение, ожирение, гиподинамия, метаболический синдром).

При развитии общего (системного) атеросклероза, по данным авторов, поражаются артерии эластического, мышечно-эластического и мышечного типов (аорта, крупные и средние артерии мышечного типа – коронарные, сонные, внутримозговые, глазные, почечные, артерии нижних конечностей и др.). Данный патологический процесс проявляется инфильтрацией сосудистой стенки и образованием атеросклеротических бляшек [4, 5]. Так как глазная и слезная артерии являются одной из крупных ветвей внутренней сонной артерии, атеросклеротический процесс может начинаться в них одним из первых.

Основными клиническими проявлениями системного атеросклероза принято считать ишемическую болезнь сердца, что в последующем приводит к инфаркту миокарда, кардиосклерозу, прогрессирующей сердечной недостаточности, а также хронической ишемии мозга, что способствует развитию атеросклеротической энцефалопатии, острого нарушения мозгового кровообращения [2–4].

Орган зрения также страдает при системном атеросклерозе, зачастую оставаясь гиподиагностированным. Очень часто симптомы различные, невыраженные, это приводит к упущению или неправильной диагностике заболевания [1, 3, 4]. Данная патология проявляется обычно постепенным снижением зрительных функций, в итоге приводя к необратимым грозным осложнениям не только органа зрения, но и организма в целом.

Многие годы «золотым стандартом» для визуализации перфузии заднего полюса глазного яблока считалась флюоресцентная ангиография [6]. Данный метод способен выявлять микроаневризмы и неперфузию капилляров, что является ценным диагностическим мероприятием при ранней и дифференциальной диагностике заболеваний органа зрения. Однако этот метод является инвазивным, что не позволяет применять его у всех контингентов пациентов, помимо этого, при флюоресцентной ангиографии глазного дна (ФАГД) создаются только двухмерные изображения, в которых сигналы флюоресценции поверхностных и глубоких капиллярных сетей перекрываются и их трудно различить, особенно когда протекает краситель [6, 7].

В связи с этим в последние годы для детальной визуализации перфузии сосудистых сетей сетчатки стала применяться оптическая когерентная томография с ангиографией. Этот метод является легкодоступным, неинвазивным и высокоинформативным, обеспечивает трехмерную визуализацию перфузируемой сосудистой сети

сетчатки и хориоидеи [7–9]. В отличие от стандартной структурно-оптической когерентной томографии, ОКТА анализирует не только интенсивность отраженного света, но и временные изменения сигнала ОКТ.

ОКТА характеризуется вычислением изменений амплитуды отраженных от тканей оптических лучей. Метод основан на измерении степени декорреляции амплитуды в определенной точке оптического В-скана при выполнении нескольких последовательных по времени В-сканов (split-spectrum amplitude-decorrelation angiography – SSADA), который является результатом изменения характеристик рассеивания и поглощения луча в конкретной точке сканирования с течением времени [10, 15]. ОКТА дает возможность оценивать перфузию диска зрительного нерва (ДЗН), сетчатки, хориоидеи. При сосудистых нарушениях органа зрения плотная сеть перипапиллярных артерий, вен и капилляров может быть ослаблена и в поверхностной сосудистой сети диска, и в более глубокой решетчатой пластине.

Гемодинамика сетчатки оценивается понятием Flow Index – «индекс кровотока». Данный индекс содержит информацию о плотности сосудов и скорости кровотока (усредненное значение декорреляции в исследуемой зоне сетчатки) [11].

Перспективность использования ОКТА определяется достаточной информативностью и безопасностью применения метода в динамике процесса. Изучение параметров ОКТА расширяет представления о состоянии сосудистой сети сетчатки, зрительного нерва и хориоидеи, что способствует детальному исследованию гемодинамики для раннего выявления сосудистых нарушений ОЗ при АС без введения красителя [12–14].

Данный метод является одним из перспективных способов диагностики сосудистых нарушений органа зрения, который начал широко применяться при ранней диагностике ВМД, диабетической ангиопатии, нейро-, ретинопатиях, макулопатиях различной этиологии, невритах и т. д. [17–20].

Проведенные клиничко-технические испытания [21–24] показывают высокую чувствительность и специфичность ОКТА, которая дает возможность оценить количественную оценку перфузии с помощью карт плотности сосудов и потенциал для идентификации признаков, таких как идентификация микроаневризм или определенных областей гипоперфузии.

Также имеются литературные данные [25–29] по использованию метода ОКТА при окклюзии ретинальных вен. ОКТА выявила области неперфузии сосудов, расширенные извилистые венозные сегменты, микрососудистые нарушения и неоваскуляризацию. При диагностике ВМД методом ОКТА отмечалась высокая диагностическая ценность, а также возможность мониторингирования процесса [24, 36].

Однако, несмотря на большое количество работ, посвященных изучению ангио-ОКТ при различных сосудистых заболеваниях органа зрения, в доступной литературе не найдены данные по использованию метода ОКТ и ангио-ОКТ при ранней дифференциальной диагностике, а также мониторингирования нарушений гемодинамики органа зрения при атеросклерозе.

При дифференциальной диагностике заболеваний сетчатки и зрительного нерва одним из широко применяемых методов является определение зрительных вызванных потенциалов с электроретинографией. Используются по показаниям электроретинография (ЭРГ), экспресс-ЭРГ, световая ЭРГ, электроокулография (ЭОГ), зрительные вызванные потенциалы (ЗВП), экспресс-ЗВП [24, 26, 27]. Данные методы диагностики

широко используются для выявления как врожденных, так и приобретенных патологий сетчатки и зрительного нерва.

По данным авторов [24, 26, 27], параметры ЗВП и ЭРГ имеют огромное значение при дифференциальной диагностике воспалительных, дегенеративных, ишемических заболеваний органа зрения. Так, при передней ишемической нейропатии определяется разница в 3 мс латентности пика P_{100} между пораженным и здоровым глазом, в то время как при демиелинизирующих заболеваниях зрительного нерва эта разница составляет 21 мс.

Авторы определяли снижение амплитуды ЗВП и удлинение латентности основного позитивного компонента (P_{100}) на пораженном глазу, а на здоровой стороне патологически измененных параметров ЗВП не наблюдалось [24, 26, 27]. Но, несмотря на большое количество исследований, проведенных при патологиях зрительного нерва и сетчатки, использование ЗВП и ЭРГ при атеросклероз-ассоциированных заболеваниях органа зрения, а также корреляция со зрительными функциями и параметрами нейровизуализации недостаточно изучены.

При диагностике нарушений гемодинамики в последние годы широко используется ультразвуковое цветное доплеровское картирование (УЦДК), которое позволяет определить состояние гемоциркуляции в магистральных сосудах брахиоцефального ствола, головного мозга, органа зрения [26, 27].

Нарушение гемодинамики в каротидных артериях в 55–70% случаев вызывает патологические изменения гемоциркуляции не только головного мозга, но и органа зрения в целом [24–27]. Ранее была выявлена корреляция нарушений гемодинамики брахиоцефального ствола и магистральных сосудов органа зрения [24, 26, 27]. Однако на сегодняшний день отсутствуют достоверные данные по изменениям гемодинамики глаза, мозга и сердца в целом, а также корреляция ишемических изменений в органах-мишенях при атеросклерозе.

В развитии АС огромное значение имеет нарушение параметров не только гемодинамики, но и гидродинамики органа зрения [24, 26, 27]. При нарушении гидро- и гемодинамики естественным образом снижается перфузионное давление органа зрения, что способствует развитию каскада реакций, усугубляющих гипоксию и ишемию в тканях глаза. В свою очередь нормальный метаболизм морфофункциональных структур глаза определяется уровнем перфузионного давления крови в его сосудах, а также величиной их периферического сопротивления, т. е. параметрами, определяемыми уровнем гемодинамики в глазу и в организме в целом [28–33]. В связи с этим изучение параметров доплерографии сердца с выявлением корреляции между гемодинамикой сосудов глаза и мозга является актуальной задачей современной медицины.

В патогенезе развития ишемических поражений органа зрения имеют место дегенеративные процессы в нервных волокнах, которые нельзя определить на ранних стадиях этого заболевания. По данным литературы, одним из показателей повреждения нейроглии является нейроспецифический белок S100, концентрация которого увеличивается при повреждении нервных волокон даже на ранних стадиях заболевания [43, 44].

Для детального изучения и контролирования процессов дегенерации нервных клеток исследуется белок S100, присутствующий в высокой концентрации в клетках нервной системы. Увеличение концентрации данного белка в сыворотке крови

является маркером повреждения нервных клеток. Раннее определение и контроль уровня S100 позволяет выявить и подтвердить наличие повреждений нервных тканей на ранней стадии, когда возможно успешное лечение [43, 44].

По данным литературы [43, 44], повышение белка S100 в сыворотке крови при нарушениях кровообращения обусловлено активацией микроглии. Было показано, что в ранней фазе церебрального инфаркта микроглиальные клетки в перинфарктной зоне экспрессируют белки семейства S100 и активно пролиферируют, причем белки экспрессируются не более трех дней после инфаркта. Это говорит о том, что активация постоянной популяции микроглии является ранним ответом нервной ткани на ишемию и может быть использована как ранний маркер повреждения.

Повышение нейроспецифических белков в крови указывает на повреждение нервной ткани и позволяет дать прижизненную оценку состояния ЦНС и динамики нейродегенеративного процесса при ишемических поражениях мозга. Однако до настоящего времени нейробиохимическая диагностика применялась при острых нарушениях мозгового кровообращения, но не при поражениях органа зрения.

В литературе имеются сведения о повышенном содержании данного белка в сыворотке крови у пациентов с глаукомой [44], но отсутствует какая-либо информация о содержании белка S100 в слезной жидкости. Локальному увеличению количества данного маркера способствуют развившиеся в органе зрения ишемические и гипоксические процессы, что характерно для ишемии при атеросклерозе, усиливающие повреждения глиальных клеток нервной ткани, что приводит к увеличенной выработке маркеров нейродегенерации S100. Увеличение содержания белка S100 в нервных тканях является одним из показателей предсказания обширных повреждений мозга.

У пациентов после проведения операций на сердце с мозговыми осложнениями выход белка продолжается и в послеоперационном периоде. Уровень S100 более 0,5 мкг/л через 2 дня после операции на сердце указывает на наличие у пациента неврологических осложнений [44]. Следовательно, можно предполагать, что повышение уровня белка S100 в слезной жидкости указывает на повреждения нервных волокон органа зрения и может использоваться как ранний маркер для прогнозирования нейродегенеративных процессов в глазном яблоке.

В связи с этим исследование белка S100 в слезной жидкости и сыворотке крови для раннего выявления процессов нейродегенерации у пациентов с атеросклеротическим поражением сосудов и ишемическими заболеваниями органа зрения может открыть новые перспективы для изучения вышесказанных патологий с разработкой критериев диагностики и мониторинга заболевания.

Таким образом, несмотря на большое количество данных исследований по клинике, этиопатогенезу и лечению пациентов с изменениями органа зрения при атеросклерозе, на сегодняшний день нет единого мнения о степени нарушения кровообращения в органе зрения и их связи с нарушениями гемодинамики магистральных сосудов сердца и головного мозга.

Нет единого мнения о роли ОКТ-ангиографии в диагностике изменений органа зрения при атеросклерозе и возможностях МРТ-трактографии при развитии нарушений гемодинамики в органах-мишенях и мониторингования в динамике процесса, отсутствуют дифференциально-диагностические критерии ишемических заболеваний

при АС и других заболеваниях, отсутствует схема ведения пациентов с вышеперечисленными заболеваниями.

Учитывая вышеперечисленное, низкая достоверность, большое количество факторов, влияющих на перфузионное давление, а также отсутствие единой формулы для вычисления кровообращения в органе зрения в целом рождает необходимость совершенствования существующей или разработки более доступной и достоверной математической модели вычисления перфузионного давления органа зрения.

Отсутствуют также данные литературы, которые в полной мере отражают офтальмологические критерии ранней и дифференциальной диагностики изменений органа зрения при атеросклерозе, методы вычисления и прогнозирования ишемических процессов органа зрения, пути патогенетической коррекции изменений органа зрения при атеросклерозе с помощью комплексной терапии, направленной на ликвидацию ишемических нарушений тканей для предупреждения осложнений, угрожающих жизни пациента.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Borgia M.C., Mandolini C., Darresi C. *Atherosclerosis*. 2001;157(2):457–462.
2. Tsiibulkin N., Tuhvatullina G., Tsiibulkina V., Abdrakhmanova A. Inflammatory mechanisms in the pathogenesis of atherosclerosis. *Practical Medicine*. 2016;4(96):165–169 (in Russian).
3. Sharova I. *Comprehensive instrumental assessment of cerebrovascular reactivity in patients with carotid and coronary atherosclerosis and mathematical modeling of the hemodynamic efficiency of cerebral revascularization* (PhD Thesis). 2015;34–37 (in Russian).
4. Antropova O., Osipova I., Kondakov V. Endothelial dysfunction as an early marker of atherosclerosis in men with occupational stress. *Men's health. Archive of Internal Medicine*. 2014;1(15):66–69 (in Russian).
5. Kutikhin A., Sinitsky M., Ponasenko A. *The role of mutagenesis in the development of atherosclerosis. Reviews of literature*. Kemerovo: Research Institute of Complex Problems of Cardiovascular Diseases; 2016;212–215 (in Russian).
6. Araki M. Anatomical Study of the vascularisation of the optic nerve. *Acta Soc. Ophthalmol. Jap.* 2005;71:101–109.
7. Ang M. Optical coherence tomography angiography: a review of current and future clinical applications. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2017;256(2):237–45.
8. Cao D. Optical coherence tomography angiography discerns preclinical diabetic retinopathy in eyes of patients with type 2 diabetes without clinical diabetic retinopathy. *Acta Diabetologica*. 2018;55(5):469–77.
9. Cestari D.M., Gaier E.D., Bouzika P., Blachley T.S., De Lott L.B. Demographic, Systemic, and Ocular Factors Associated with Nonarteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy. *Ophthalmology*. 2016;123:2446–2455.
10. Dugan J.D., Jr, Green W.R. Ophthalmologic manifestations of carotid occlusive disease. *Eye*. 1991;5(Pt 2):226–38.
11. Duker J.S., Brown G.C., Bosley T.M. Asymmetric proliferative diabetic retinopathy and carotid artery disease. *Ophthalmology*. 1990;97(7):869–74.
12. Budzinskaya M., Fedorov A., Plyukhova A., Voevodina T., Balatskaya N. Morphological manifestations of systemic atherosclerosis of the fundus structures (experimental study). *Bulletin of ophthalmology*. 2013;129(2):3–7 (in Russian).
13. Budzinskaya M., Shelankova A., Mikhailova M., Plyukhova A., Nurieva N., Fomin A. Changes in the central zone of the fundus in retinal venous occlusions according to optical coherence tomography-angiography. *Bulletin of ophthalmology*. 2016;132(5):15–22 (in Russian).
14. Vlasov S. Changes in the organ of vision in pathological tortuosity and stenosing atherosclerosis of the carotid arteries. *Bulletin of Ophthalmology*. 2010;5:58–62 (in Russian).
15. Dupas B. Association between Vessel Density and Visual Acuity in Patients With Diabetic Retinopathy and Poorly Controlled Type 1 Diabetes. *JAMA Ophthalmology*. 2018;136(7):721–8.
16. Danesh-Meyer H. Comparison of arteritis and nonarteritic anterior ischemic optic neuropathies with the Heidelberg Retina Tomograph. *Ophthalmology*. 2005;112(6):1104–1112.
17. Forouzanfar M.H., Liu P., Roth G.A., Ng M., Biryukov S. Global Burden of Hypertension and Systolic Blood Pressure of at Least 110 to 115 mm Hg, 1990–2015. *JAMA*. 2017;317(2):165–82.
18. Freiberg F.J. Optical coherence tomography angiography of the foveal avascular zone in diabetic retinopathy. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2016;254(6):1051–8.
19. Patton N. Retinal vascular image analysis as a potential screening tool for cerebrovascular disease: a rationale based on homology between cerebral and retinal microvasculatures. *Journal of Anatomy*. 2005;206:319–48.
20. Rebolleda G., de Dompablo E., Muñoz-Negrete F.J. Ganglion cell layer analysis unmasks axonal loss in anterior optic neuritis. *J Neuroophthalmol*. 2015;35(2):165–167.
21. Remigio D., Wertenbaker C. Post-operative bilateral vision loss. *Surv-Ophthalmol*. 2000;44(5):426–32.
22. Roever L., Resende E.S., Diniz A.L.D. Epicardial adipose tissue and carotid artery disease. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(17):e0273.
23. Rosman M. Singapore Malay Eye Study: rationale and methodology of 6-year follow-up study (SIMES-2). *Clinical & experimental ophthalmology*. 2012;40(6):557–68.
24. Sampson D.M. Axial Length Variation Impacts on Superficial Retinal Vessel Density and Foveal Avascular Zone Area Measurements Using Optical Coherence Tomography Angiography. *Retina*. 2017;37(7):3065–72.

25. Makhkamov D. Etiopathogenesis of the development of ocular ischemic syndrome. *Bulletin of ophthalmology*. 2017;133(2):120–124 (in Russian).
26. Kasimova M., Makhkamova D., Hamraeva G. Peculiarities of the course of ocular ischemic syndrome in chronic cerebrovascular ischemia. *Ophthalmology in Russia*. 2013;10(3):63–67. Available at: <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2013-3-63-67> (in Russian).
27. Kamilov Kh., Kasimova M., Makhkamov D. The state of general and regional hemodynamics in ocular ischemic syndrome. *Bulletin of Russian Universities*. 2015;20(3) (in Russian).
28. Neuro-ophthalmology Group. Ophthalmology Branch of Chinese Medical Association Expert consensus for the diagnosis and management of non-arteritic ischemic optic neuropathy. *Chin J Ophthalmol*. 2015;51(5):323–326.
29. Newman N.J., Scherer R., Langenberg P., Kelman S., Feldon S. The fellow eye in NAION: report from the ischemic optic neuropathy decompression trial follow-up study. *Am J Ophthalmol*. 2002;134:317–328.
30. Newman N.J., Brandt E.M. Bilateral central retinal artery occlusion, disk drusen, and migraine. *Am. J. Ophthalmol*. 1989;107:236–237.
31. Onda E. Ophthalmological and neuro-ophthalmological involvement in Churg-Strauss syndrome: a case report. *Graefes. Arch. Clin. Exp. Ophthalmol*. 1996;234:404–408.
32. Onda E., Cioffi G.A., Bacon D.R., Buskirk E.M. Microvasculature of the human optic nerve. *Am. J. Ophthalmol*. 1995;120:92–101.
33. Ong Y.T., Wong T.Y., Klein B.E., Mitchell P., Sharrett A.R. Hypertensive retinopathy and risk of stroke. *Hypertension*. 2013;62(4):706–11.
34. Otsu N. A Threshold Selection Method from Gray-Level Histograms. *IEEE Systems, Man, and Cybernetics Society*. 1979;9:5.
35. Pache M., Kube T., Wolf S., Kutschbach P. Do angiographic data support a detailed classification of hypertensive fundus changes? *Journal of Human Hypertension*. 2002;16(405):10–39.
36. Park S.H., Cho H., Hwang S.J., Jeon B., Seong M., Yeom H., Kang M.H., Lim H.W., Shin Y.U. Changes in the Retinal Microvasculature Measured Using Optical Coherence Tomography Angiography According to Age. *Journal of Clinical Medicine*. 2020;9(3).
37. Patton N. Retinal vascular image analysis as a potential screening tool for cerebrovascular disease: a rationale based on homology between cerebral and retinal microvasculatures. *Journal of Anatomy*. 2005;206:319–48.
38. Samara W.A. Quantitative Optical Coherence Tomography Angiography Features and Visual Function in Eyes with Branch Retinal Vein Occlusion. *American Journal of ophthalmology*. 2016;166:76–83.
39. Sampson D.M. Axial Length Variation Impacts on Superficial Retinal Vessel Density and Foveal Avascular Zone Area Measurements Using Optical Coherence Tomography Angiography. *Retina*. 2017;58(7):3065–72.
40. Scarinci F., Nesper P.L., Fawzi A.A. Deep Retinal Capillary Non-perfusion is Associated with Photoreceptor Disruption in Diabetic Macular Ischemia. *American Journal of ophthalmology*. 2016;168:129–38.
41. Srinivasan V.J., Adler D.C., Chen Y. Ultrahigh-speed optical coherence tomography for three-dimensional and en face imaging of the retina and optic nerve head. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. 2008;49:5103–5110.
42. Wang Y., Fawzi A.A., Varma R. Pilot study of optical coherence tomography measurement of retinal blood flow in retinal and optic nerve diseases. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. 2011;52:840–845.
43. Zimmer D.B., Eubanks J.O., Ramakrishnan D., Criscitiello M.F. Evolution of the S100 family of calcium sensor proteins. *Cell Calcium*. 2012;53:170–179.
44. Zimmer D.B., Cornwall E.H., Landar A., Song W. The S100 protein family: history, function, and expression. *Brain Res. Bull*. 1995;37:417–429.