

Особенности глазного кровотока и методы его исследования



Ю. Юсеф



Э.Э. Казарян



А.А. Рафаэлян

С.А. Шашорина

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней им. М.М. Краснова»
ул. Россолимо, 11а, б, Москва, 119021, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2023;20(1):33–40

В обзоре представлены сведения о базовых знаниях, касающихся регуляции кровотока в сетчатке, основанных на данных, полученных в экспериментах на животных с помощью инвазивных методов. Наряду с хорошо известными инструментальными методами диагностики сосудистой патологии органа зрения применяются новые высокотехнологические методы исследования микроциркуляции глаза, позволяющие наиболее достоверно оценивать степень нарушения кровообращения в сосудах глазного яблока. Благодаря развитию неинвазивных ультразвуковых методов исследования появилась возможность более детально изучать состояние кровотока в сосудах глазного яблока у лиц с сосудистой патологией органа зрения. Важной особенностью гемодинамики глаза является ее зависимость от внутриглазного давления и наличие саморегуляции кровотока в сетчатке, в том числе при изменении освещенности сетчатки, артериального давления и так далее. На кровоснабжение глаза могут влиять и фармакологические агенты, которые обычно используются в лечении системных заболеваний.

Ключевые слова: глаз, кровоток, флоуметрия, лазерная доплеровская велосиметрия, FD-OCT, лазерная спекл-флоуграфия, цветное доплеровское картирование

Для цитирования: Юсеф Ю., Казарян Э.Э., Рафаэлян А.А., Шашорина С.А. Особенности глазного кровотока и методы его исследования. *Офтальмология*. 2023;20(1):33–40. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2023-1-33-40>

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

Конфликт интересов отсутствует

Features of Ocular Blood Flow and Methods for Its Study

N.Yu. Yusef, E.E. Kazaryan, A.A. Rafaelyan, S.A. Shashorina

Research Institute of Eye Diseases named after M.M. Krasnov
Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2023;20(1):33–40

The review presents information about the basic knowledge about the regulation of blood flow in the retina, based on data obtained in animal experiments using invasive methods. Along with the well-known instrumental methods for diagnosing vascular pathology of the eye, new high-tech methods for studying the microcirculation of the eye are used, which make it possible to most reliably assess the degree of circulatory disorders in the vessels of the eyeball. Thanks to the development of non-invasive ultrasound research methods, it became possible to study in more detail the state of blood flow in the vessels of the eyeball in people with vascular pathology of the eye. An important feature of the eye hemodynamics is its dependence on intraocular pressure and the presence of self-regulation of blood flow in the retina, including changes in the illumination of the retina, blood pressure, and so on. The blood supply to the eye can also be affected by pharmacological agents that are commonly used in the treatment of systemic diseases.

Keywords: eye, blood flow, flowmetry, laser Doppler velocimetry, FD-OCT, laser speckle flowgraphy, color Doppler mapping

For citation: Yusef N.Yu., Kazaryan E.E., Rafaelyan A.A., Shashorina S.A. Features of Ocular Blood Flow and Methods for Its Study. *Ophthalmology in Russia*. 2023;20(1):33–40. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2023-1-33-40>

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

There is no conflict of interests



ВВЕДЕНИЕ

Большая часть базовых знаний о регуляции кровотока в сетчатке основана на данных, полученных в экспериментах на животных с помощью инвазивных методов. Однако в последние десятилетия крупные разработки в области оптики и лазерные технологии позволили внедрить множество неинвазивных методов исследования гемодинамики сетчатки. Наряду с хорошо известными инструментальными методами диагностики сосудистой патологии органа зрения применяются новые высокотехнологичные методы исследования микроциркуляции глаза, позволяющие наиболее достоверно оценивать степень нарушения кровообращения в сосудах глазного яблока. Благодаря развитию неинвазивных ультразвуковых методов исследования появилась возможность более детально изучать состояние кровотока в сосудах глазного яблока у лиц с сосудистой патологией органа зрения [1–5]. Накапливается все больше информации о физиологии кровообращения сетчатки и о роли кровотока в патогенезе и лечении заболеваний сетчатки сосудистого генеза, в том числе при диабетической ретинопатии, глаукоме, окклюзии ветвей вен сетчатки (ОВВС) [6]. Кроме того, многие локальные и системные расстройства влияют на сосудистую сеть глаза. Важной особенностью гемодинамики глаза является ее зависимость от внутриглазного давления и наличие саморегуляции кровотока в сетчатке, в том числе при изменении освещенности сетчатки, артериального давления и так далее. На кровоснабжение глаза могут влиять и фармакологические агенты, которые обычно используются в лечении системных заболеваний [7].

КРОВООБРАЩЕНИЕ И ЗДОРОВЫЙ ГЛАЗ

Ток жидкости зависит от перфузионного давления (ПД) и сопротивления потоку (R), создаваемого сосудом. Для несжимаемой однородной вязкой жидкости (динамическая вязкость), протекающей по цилиндрической трубе (длина L) с радиусом (r) кровотока (Blood flow — BF) определяется формулой по закону Хагена — Пуазейля: $BF = PP / R$, где $R = \eta L / 2\pi r^4$. Многие факторы препятствуют непосредственному применению этого закона в отношении микрососудистого русла. К ним относятся зависимость η от локального гематокрита, изменения профиля скорости эритроцитов (RBCs), ветвящееся русло и др.

Другой подход к характеристике кровотока основан на законе Мюррея, в соответствии с которым для каждого сосуда кровеносной системы действует формула: $BF = k (r^3 / \sqrt{\eta})$, при этом константа k зависит от длины сосуда и радиуса [8].

Глазной кровоток составляет по крайней мере 1 мл/мин. При этом большая часть приходится на хориоидею и только 2–5 % — на сетчатку [9]. Давление в глазной артерии, по которой осуществляется приток крови к глазу, составляет 2/3 от давления в плечевой артерии. Перфузионное давление, тем не менее, характеризуется

меньшими показателями из-за влияния внутриглазного давления, которое составляет 10–21 мм рт. ст. Среднее глазное перфузионное давление (ПД) равно среднему артериальному давлению в глазной артерии минус давление в венах, выходящих из глаза, при этом венозное давление по величине находится близко к внутриглазному давлению [10]. С учетом положения испытуемого (в сидя или стоя) среднее окулярное ПД составляет около 2/3 среднего артериального давления в плечевой артерии:

$$\text{ПД} = 2/3 [\text{АДдиаст} + 1/3 (\text{АДсист} - \text{АДдиаст})] - \text{ВГД},$$

где коэффициент 2/3 отражает разность давления между сердцем и глазной артерией.

Однако эта формула отражает средний показатель. Определенное влияние оказывает вязкость, которая повышается, например, при гиперглобулинемии, высоком гематокрите, лейкемии, серповидно-клеточной анемии, что существенно изменяет кровоток в сетчатке и может вызвать застой в венах и, в конечном счете, окклюзию. Основное сопротивление кровотоку находится в артериолах. Поскольку R пропорционально $1/r^4$, даже небольшие изменения радиуса приводят к значительному влиянию на сопротивление (R) и, соответственно, на диаметр сосудов (D), которые находятся под воздействием множественных системных и местных механизмов регуляции, касающихся гладкомышечных клеток и, возможно, перicyтов [11].

Кровоток в глазу является пульсирующим, вызывает колебания внутриглазного давления, в результате средний показатель составляет примерно 0–724 мл/мин [12]. У человека в сетчатке скорость кровотока составляет 0–0,33 мл/мин. В артериолах сетчатки скорость кровотока является одинаковой в центральных зонах, а к периферии снижается. Поскольку диаметр артериол меньше, чем у венул, скорость кровотока в артериолах выше. Однако в концевых сосудах артериальная и венозная скорость кровотока становятся идентичными. В сетчатке кровоток является пульсирующим как в центральной артерии, так и в вене. В височной половине кровотока в сетчатке более интенсивен, чем в назальной, что связано с большей метаболической потребностью височной области и топографией макулы. Весьма важно, что для сетчатки характерна ауторегуляция кровотока, вероятно, связанная с локальным высвобождением метаболитов. Хотя в экстраокулярных отделах сосудов найдены вегетативные нервные волокна, роль автономной нервной системы в регуляции кровотока в сетчатке не совсем ясна. В интраокулярном отделе такие волокна не найдены. В то же время в увеальном тракте такие волокна присутствуют, и кровоток может нарушаться при воздействии на автономную нервную систему, например стимуляция симпатической нервной системы приводит к снижению кровотока, а цервикальная симпатэктомия может повышать кровоток в хориоидеи [13, 14]. Если для сетчатки характерна ауторегуляция кровотока, то в хориоидеи таковая отсутствует, возможно,

из-за того, что метаболиты сетчатки не проникают в хориокапилляры. Разница в ответных реакциях кровотока между сетчаткой и хориоидеей становится очевидной в тех случаях, когда перфузионное давление снижается. При этом кровоток в хориоидее тоже снижается, в то время как в сетчатке он остается стабильным [15].

На глазной кровотоке могут влиять как системные, так и локальные факторы. Скорость ретинального кровотока стабильна при изменении положения тела, несмотря на изменение перфузионного давления. Ауторегуляция ретинального кровотока находится под влиянием метаболитов, которые высвобождаются в ответ на гипероксию или гиперкапнию [16, 17].

Было показано, что вазоконстрикция артериол и дилатация венул сетчатки наблюдаются после вдыхания воздуха с повышенным содержанием кислорода и не изменяются при колебаниях уровня диоксида в крови [18]. При этом скорость кровотока в области макулы во время изокапнической гипоксии повышается на 38 %, в то время как гипоксия приводит к снижению скорости кровотока на 36 %. Как и для всего организма, для сосудов сетчатки характерной является закономерность — чем меньше диаметр артериол и венул, тем больше выраженность регуляции кровотока.

Еще одним аспектом регуляции кровотока в глазу являются взаимоотношения с внутриглазным давлением. Так, повышение ВГД вызывает снижение кровотока в передних отделах радужки, в хориоидее и сетчатке. Тем не менее ауторегуляция позволяет ретинальному кровотоку сохраняться на прежнем уровне до показателя ВГД 30–34 мм рт. ст., при дальнейшем росте ВГД перфузия снижается до тех пор, пока ВГД не достигнет 10 мм рт. ст., после чего кровоток возрастает. При высоком ВГД перфузия сохраняется до тех пор, пока давление не упадет до 6 мм рт. ст. Это является критической величиной ВГД для циркуляции глаза, при которой кровоток прекращается [19].

Наличие ауторегуляции кровотока сетчатки подтверждается при изучении влияния освещенности, что исследовалось многими методами. Так, в эксперименте воздействие вспышками света приводило к повышению ретинального кровотока, в то время как постоянное засвечивание — к снижению [19]. В первые секунды после затемнения у человека скорость ретинального кровотока повышается на 65 %, диаметр венул — на 5 %, пик темновой адаптации наступает на 5 минуте. В отличие от сетчатки, для кровотока хориоидеи темновая адаптация является не характерной, что подтверждает также наличие ауторегуляции кровотока сетчатки.

МЕТОДЫ ИЗМЕРЕНИЯ ГЛАЗНОГО КРОВОТОКА

Технологические разработки в области оптики и лазеры привели к появлению множества технологий, которые позволяют определять различные параметры, касающиеся гемодинамики глаза. В последние десятилетия развитие и совершенствование методов исследования

гемодинамики глаза, в особенности неинвазивных, привели к получению новой и важной информации о гемодинамике и регуляции кровотока сетчатки в норме и при патологии.

Для измерения глазного кровотока существует множество оригинальных и разнообразных методов. Некоторые из них ограничены экспериментальными исследованиями на животных моделях из-за инвазивного характера и не применимы в клинической практике.

ФЛУОРЕСЦЕНТНАЯ АНГИОГРАФИЯ

Минимально инвазивным методом клинического исследования состояния сосудов сетчатки остается флуоресцентная ангиография. При реализации метода введенный краситель флуоресцеин проходит через микрососудистый сегмент с питающей артерией и дренирующей веной, что фиксируется с помощью фото-, видео-, фотоэлектрорегистрации. Метод обеспечивает визуализацию мелких сосудов — артериол, венул, капилляров и возможность оценить процессы циркуляции крови в этих сосудах. Флуоресцентная ангиография нашла широкое клиническое применение при различных видах ретинальной патологии [20].

ФЛОУМЕТРИЯ (PULSATILE OCULAR BLOOD FLOW)

Малоинвазивным методом определения глазного кровотока является флоуметрия. Артериальный кровоток колеблется в соответствии с сердечным циклом, соответственно пик объема поступившей крови и внутриглазного давления приходится на систолу, а спад соответственно на диастолу. Метод определения объемного глазного кровотока основан на его колебаниях в соответствии с колебаниями внутриглазного давления и реализуется с помощью анализатора кровотока (POBF), в котором пневмотонометр сопряжен с микрокомпьютером. Благодаря простоте в использовании метод нашел широкое применение в клинике [21]. Анализатор позволяет проводить измерения ВГД во время сердечного цикла, делая около 200 измерений в секунду. Таким образом, показания POBF получают путем мониторинга пульсаций ВГД с последующим преобразованием изменений давления в изменение объема на основе установленных соотношений между объемом глаза и ВГД [22]. Ритмичная пульсовая волна имеет почти синусоидальный характер. POBF фиксирует изменения глазного объема крови в режиме реального времени, однако на его показатели влияют аномалии рефракции, осевая длина глаза, толщина центральной части роговицы, а также возраст, пол и этническая принадлежность [23–28]. Несмотря на значительные индивидуальные различия, метод характеризуется хорошей воспроизводимостью. Показания POBF не изменяются при пробе Вальсальвы (в отличие от внутриглазного давления) у здоровых людей [29]. Поскольку большая часть глазного кровотока находится в пределах хориоидеи — более 80 %, предполагается, что POBF в первую очередь измеряет пульсирующий компонент

хориоидальной перфузии, независимо от ретинальной или ретробульбарной циркуляции. Было показано, что скорость кровотока в сосудах хориоидеи и сетчатки связана с глазным пульсом [30].

Патологические изменения в краниальных артериях могут быть причиной серьезных гемодинамических нарушений в орбите. Пульсовое внутриглазное давление, измеренное при офтальмодинамометрии, при определении пульсового кровотока сравнимо с показателями пациентов с гигантоклеточным артериитом и передней ишемической офтальмопатией или окклюзией центральной артерии сетчатки [31]. В этом исследовании у пациентов с артериитом пульсовый кровоток составлял только 37 % от показателей здоровых. В другом исследовании пульсовая амплитуда при пневмотонометрии была снижена у пациентов с ишемической оптической нейропатией и височным артериитом, но не была снижена только при одном артериите [32]. Снижение пульсового кровотока отмечено и при катаракте, хотя эта связь непонятна.

ИЗМЕРЕНИЕ ДИАМЕТРА РЕТИНАЛЬНЫХ СОСУДОВ

Ранее диаметр сосудов измеряли на увеличенных фотографиях глазного дна с помощью штангенциркуля или путем поперечного сканирования сосудов. Появление анализатора сосудов сетчатки (RVA) заметно упростило эти измерения [33] и позволило осуществлять квазинепрерывную регистрацию изменений диаметра ретинальных сосудов, в том числе в динамике. В принципе, RVA оценивает диаметр сосуда при анализе профиля яркости сосуда на основе того, что при воздействии зеленого света, используемого для освещения глазного дна, он в основном поглощается эритроцитами в сетчатке, тогда как окружающие ткани в основном отражают этот свет. Таким образом, RVA измеряет в основном ширину колонки эритроцитов в отдельных сосудах. Точности определения препятствуют несколько факторов, таких как затеняющие структуры, отражение от поверхности сосудов. Для решения этой проблемы RVA использует адаптивный алгоритм, основанный на изменениях яркости для устранения ненужных отражений, возникающих в процессе измерения. При использовании RVA сосуд сканируется со скоростью 25 раз в секунду в прямоугольном окне длиной около 1,5 мм и немного больше диаметра сосуда. После определения угла между сосудом и прямоугольным окном диаметр вычисляется автоматически. Метод особенно результативен при оценке динамики диаметра сосуда под воздействием различных физиологических, фармакологических и терапевтических факторов. При выполнении исследования требуется расширение зрачка. При диаметре сосуда более 90 мкм точность составляет порядка 1 мкм, длительность определения — 40 мсек.

После процедуры определения диаметра ретинальных сосудов можно провести воздействие световыми вспышками для оценки сосудистой реакции на вспышки

различной частоты. Экспериментальные и клинические исследования показали, что стимуляция световыми вспышками увеличивает диаметр сосудов, ретинальный кровоток, кровоток в головке зрительного нерва [34, 35]. Таким образом, стимуляцию световыми вспышками можно использовать в качестве провоцирующего фактора для изучения регуляции сосудистого тонуса. Определение диаметра сосудов сетчатки важно не только с научной точки зрения, но и для больших эпидемиологических исследований с целью установления корреляций с проявлениями системных заболеваний, особенно при повышении артериального давления, отражающего генерализованную вазоконстрикцию ретинальных сосудов. Таким образом, очевидно, что изменения диаметра ретинальных сосудов не только дают информацию о ретинальной циркуляции *per se*, но могут отражать системную патологию и быть предикторами сердечных коронарных проблем, инсульта. Так, было показано, что уменьшение диаметра артериальных и увеличение диаметра венозных ретинальных сосудов указывает на повышенный риск инсульта [36]. Диаметр ретинальных сосудов значительно снижается у пациентов с диабетом после проведения лазерного лечения [37]. Это интерпретируется как признак снижения кровотока из-за улучшения оксигенации фотокоагулированной ткани. Изменения диаметра сосудов сетчатки могут сопровождать тяжелую сосудистую патологию, артериальную гипертензию и диабет. Нарушения сосудистой регуляции сетчатки также могут быть обусловлены метаболическими нарушениями, связанными со стимуляцией сетчатки световыми вспышками.

СКОРОСТЬ ДВИЖЕНИЯ ЛЕЙКОЦИТОВ

Скорость движения лейкоцитов измеряется при сканирующей лазерной офтальмоскопии после маркировки красителями при видеорегистрации их движения по капиллярам, венам и артериям, их движение синхронно пульсу. Скорость лейкоцитов по ретинальным капиллярам диаметром 7–11 мкм составляет 1,4 мм в сек, средняя скорость лейкоцитов в физиологических условиях — от 0,23 до 1,9 мкм в сек [38].

ЛАЗЕРНАЯ ДОППЛЕРОВСКАЯ ВЕЛОСИМЕТРИЯ

Лазерная доплеровская велосиметрия (ЛДВ или LDV) позволяет определять абсолютную скорость кровотока [39]. Скорость кровотока в мкл/мин в основных сосудах сетчатки определяется по движению эритроцитов по осевой линии сосуда. С учетом диаметра сосуда средний кровоток вычисляется как $\pi \times D^2 \times V_{ср} / 4$. Средняя скорость кровотока отражает скорость эритроцита, проходящего через срез сосуда. Для вычисления параболического профиля скорости используется формула $V_{ср} = V_{max} / 2$. Средняя скорость эритроцита за один сердечный цикл получается путем сложения всех средних значений, полученных за цикл. Средняя V_{max} за сердечный цикл колеблется от 7 до 35 мм/сек

в артериях диаметром 40–130 мкм и от 5 до 25 мм — диаметром 60–180 мкм. Подобные показатели были получены для сосудов сетчатки приматов. В сосудах сетчатки приматов и здоровых людей V_{\max} линейно коррелирует с диаметром сосудов. Показатели ретинального кровотока, измеренные с помощью ЛДВ, оказались выше в височной области сетчатки по сравнению с назальной. При совмещении ЛДВ с фундус-камерой достигается высокая воспроизводимость результатов, а кровоток может быть выражен в мкл в мин. Это позволяет использовать ЛДВ для достоверного сравнения показателей кровотока в различных участках сосудов сетчатки одного и того же глаза и у разных групп пациентов

FD-OCT (FOURIER DOMAIN OCT)

Оптическая когерентная томография обеспечивает визуализацию с высоким разрешением и широко используется в настоящее время для диагностики и лечения заболеваний сетчатки. Помимо получения морфологической картины FD-OCT также дает возможность обнаруживать доплеровский сдвиг частоты, что представляет информацию о трехмерном распределении осевой составляющей скорости кровотока в сосудах сетчатки. При доплеровской FD-OCT свет, отражаемый движущейся кровью, вызывает доплеровский сдвиг частоты, пропорциональный скорости тока крови вдоль оси зондирующего луча. Этот частотный сдвиг вносит фазовый сдвиг в спектральную интерференционную картину, которая фиксируется линейной камерой. Спектральная информация преобразуется в совокупность аксиальных сканов с амплитудой и фазой в соответствии с преобразованием Фурье [40].

ОПТИЧЕСКАЯ КОГЕРЕНТНАЯ ТОМОГРАФИЯ-АНГИОГРАФИЯ

Оптическая когерентная томография (ОКТ) и оптическая когерентная томография-ангиография (ОКТА) продолжают совершенствоваться, они могут формировать изображения кровотока с большим разрешением на уровне всех сосудистых слоев сетчатки быстро и неинвазивно [41]. Флюоресцентная ангиография как альтернативный метод визуализации кровотока используется в клинической практике более 50 лет, но, к сожалению, не может отображать кровоток в различных слоях кровеносных сосудов глаза и в основном предоставляет данные только для поверхностных сосудистых сплетений. ОКТ-ангиография (ОСТА) дает возможность также визуализировать радиальную перипапиллярную капиллярную сеть и промежуточное и глубокое капиллярные сплетения. Это открывает множество возможностей для описания и количественной оценки кровообращения при заболеваниях, для изучения патогенеза, разработки и оценки новых методов лечения.

ЛАЗЕРНАЯ ДОППЛЕРОВСКАЯ ФЛОУМЕТРИЯ

В области диска зрительного нерва можно измерять кровоток с помощью лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) [42], при этом используются два режима

измерения, в первом режиме лазерный луч фокусируется на ткань, и свет, отраженный этой тканью, позволяет получить спектр мощности доплеровского сдвига частоты, являющийся результатом движения эритроцитов. В соответствии с теорией Bonner and Nossal в результате эффекта Доплера можно получить следующие параметры: Vel — средняя скорость движения эритроцитов в единице объема, Vol — число движущихся эритроцитов и вычислить кровоток по формуле $BF = k \times Vel \times Vol$. Второй режим измерения состоит в двумерном сканировании глазного дна с получением изображения движущихся эритроцитов в капиллярах диска и перипапиллярной области и перфузионной карты.

ЦВЕТОВОЕ ДОППЛЕРОВСКОЕ КАРТИРОВАНИЕ

Цветовое доплеровское картирование для анализа кровотока в ретробульбарных сосудах представляет комбинацию ультразвукового В-сканирования тканевой структуры, цветового отображения кровотока на основе доплеровского сдвига частоты и пульсовой доплеровской скорости кровотока. При этом используются такие параметры, как пиковая систолическая скорость (PSV), конечная диастолическая скорость (EDV) и индекс резистентности $RI = (PSV - EDV)/PSV$. Применение цветового доплеровского картирования в офтальмологии позволяет получать данные о пиковой систолической скорости и конечной диастолической скорости в центральной артерии сетчатки, которые составляют, по некоторым данным, от 6 до 20 и от 1,7 до 10 см/сек соответственно [43].

ЛАЗЕРНАЯ СПЕКЛ-ФЛОУГРАФИЯ (LASER SPECKLE FLOWGRAPHY)

Спекл-структура — это случайная интерференционная картина, которая образуется при взаимной интерференции когерентных волн, имеющих случайные сдвиги фаз и/или случайный набор интенсивностей. На такой картине, как правило, можно отчетливо наблюдать светлые пятна, крапинки (их и называют спеклами), которые разделены темными участками изображения. Временные колебания лазерных спеклов, возникающие в результате интерференции при рассеивании тканями, могут быть использованы для определения скорости эритроцитов в ДЗН, ретинальных и хориоидальных сосудах [44]. Лазерная спекл-флоуграфия и лазерная доплеровская флоуметрия — два подхода к определению одного и того же. При этом измерение проходит в одной точке ткани, а сканирование позволяет получать перфузионную карту. Важным для лазерных методик является зависимость от рассеивающих и абсорбционных свойств окружающей ткани. Поэтому прямое сравнение показателей кровотока в различных глазах не может быть достоверным. Более того, сравнение не будет достоверным и для одного и того же глаза при динамическом наблюдении из-за возможных изменений в ткани, обуславливающих различное рассеивание, особенно при патологических процессах.

НАРУШЕНИЕ РЕГУЛЯЦИИ КРОВООБРАЩЕНИЯ СЕТЧАТКИ ПРИ ГЛАУКОМЕ И САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

Вопрос о роли сосудистых нарушений в патогенезе глаукомы остается спорным, но большинство исследователей согласны с тем, что повышенное внутриглазное давление само по себе не объясняет всего спектра проявлений при открытоугольной глаукоме. Помимо повышения внутриглазного давления, существуют другие системные и глазные факторы риска развития глаукомы, в частности болезни сердца, низкое систолическое кровяное давление и низкое глазное перфузионное давление [45]. Большое количество исследований с применением различных клинических методов указывает на снижение кровотока в области диска зрительного нерва при глаукоме. Неизвестно, является ли это вторичным по отношению к потере нервных волокон при глаукоме. Поскольку имеется активная ауторегуляция кровотока в области сетчатки и диска зрительного нерва, умеренное повышение ВГД не должно проявлять в этой зоне выраженное влияние на кровоток. Другая ситуация имеет место при снижении глазного кровотока. При этом ауторегуляция кровотока в области сетчатки и зрительного нерва нарушается даже при небольших повышениях внутриглазного давления. Было показано, что при остром повышении ВГД у пациентов с ПОУГ до $25,0 \pm 1,5$ мм рт. ст., а у здоровых до $30,0 \pm 3,6$ мм рт. ст. скорость лейкоцитов поддерживается на нормальном уровне с помощью ауторегуляции [46]. Исследования с помощью других методов также подтверждают, что кровоток в сосудах сетчатки и диске зрительного нерва снижается при глаукоме. Диаметр венозных сосудов сетчатки в ответ на кратковременное повышение ВГД [47] изменяется. Показано, что повышение кровотока в области диска зрительного нерва и диаметра вен в ответ на световые вспышки менее выражено у пациентов с глаукомой по сравнению со здоровыми, что указывает на ухудшение вазореактивности в ответ на нейростимуляцию [48].

Изменения кровотока отражают повышение внутриглазного давления, но не первичные сосудистые нарушения. При проведении ультразвуковой доплерографической флоуметрии и цветового доплерографического картирования при первичной открытоугольной глаукоме отмечается снижение скорости кровотока в глазной артерии, а выраженная потеря зрительных функций при глаукоме ассоциируется с преимущественным снижением кровотока в макуле, что отражается в снижении скорости лейкоцитов в макуле [49].

После трабекулэктомии повышается кровоток и снижается сопротивление кровотоку в центральной артерии сетчатки при доплерографическом картировании. А при проведении офтальмомодинамометрии у пациентов с ПОУГ и глазной гипертензией оказалось, что при первичной открытоугольной глаукоме средний пульсовой глазной кровоток был меньше. Очевидно,

что у пациентов с нормотензивной глаукомой нет такого влияния ВГД на кровоток в макуле. У таких пациентов при цветном доплерографическом картировании найдено повышение сопротивления в глазной артерии по сравнению со здоровыми. Повышение сопротивления снижается при повышении парциального давления диоксида, что подтверждает обратимость вазоспазма у пациентов с нормотензивной глаукомой. У этих пациентов также отмечается сниженный пульсовой кровоток. Что является первичным при глаукоме — снижение кровотока или потеря нервных волокон, пока до конца непонятно.

Ранним проявлением сахарного диабета является неравномерное изменение диаметра артериол и венул сетчатки. Однако ретинальный кровоток, по-видимому, не нарушается вплоть до появления тяжелой ретинопатии [50]. При сахарном диабете способность кровотока сетчатки реагировать на изменения перфузионного давления нарушается, усиливается из-за гипергликемии и наиболее выражено у пациентов с вегетативными нарушениями. Реакция просвета сосудов сетчатки на световую стимуляцию у инсулинозависимых больных снижена по сравнению со здоровыми [51] за счет эндотелиальной дисфункции, потери перicyтов либо в результате селективных нарушений функции глиальных клеток Мюллера. Эти клетки, вероятно, играют важную посредническую роль между ретинальной нервной регуляцией и кровотоком. Названные изменения возникают у больных диабетом без диабетической ретинопатии и нарастают в процессе прогрессирования заболевания [52].

При пролиферативной диабетической ретинопатии региональная гемодинамика зависит от специфических патологических особенностей, в частности снижение ретинального кровотока связано с тяжелой капиллярной неперфузией [53]. Некоторые исследования свидетельствуют о том, что повреждение сосудистой стенки, наряду с ухудшением реологии крови, нарушает процесс ауторегуляции кровотока в сетчатке при диабете [54].

У пациентов с пролиферативной диабетической ретинопатией оба параметра не изменяются значительно, что указывает на сохранение ауторегуляции кровотока в ответ на гипоксическое состояние сетчатки. У пациентов с непролиферативной диабетической ретинопатией изокапническая гипоксия вызывает значительное повышение скорости лейкоцитов в периферической циркуляции, в то время как диаметр ретинальных сосудов остается неизменным. После лазерного лечения, восстанавливающего оксигенацию сетчатки, скорость лейкоцитов и диаметр сосудов увеличиваются в ответ на гипоксию. Гипероксия вызывает снижение ретинального кровотока на 61 % у здоровых, на 53 % — у диабетиков без явной ДР, у диабетиков с выраженной ДР — на 38 %, на 24 % — у пациентов с пролиферативной диабетической ретинопатией [55]. У большинства диабетиков ретинальный кровоток снижается в ответ на повышение кислорода во вдыхаемом воздухе. Это

может быть результатом повышения продукции эндотелина-1, который является медиатором вызванной гипоксией ответной реакции кровотока, имеет место и снижение диаметра сосудов [56]. При этом сниженная во время гипероксии скорость лейкоцитов не столь выражена.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Оценка глазного кровотока является результатом комплексного обследования. Ни одна из методик не получила статус стандарта, каждая имеет свои недостатки. Сложность анализа кровообращения глаза связана с тем, что кровоток в сосудах — многофакторный

и многокомпонентный процесс. Комплексное применение методик может представить данные для физиологических исследований, а также для диагностики и лечения офтальмологических заболеваний. По мере развития и совершенствования прецизионных технологий, позволяющих анализировать глазной кровоток, должны появляться данные для стандартизации диагностики нарушений глазного кровотока.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Юсеф Ю. — научное редактирование;
Казарян Э.Э. — систематизация источников информации, написание текста;
Рафаэлян А.А. — написание текста, редактирование;
Шашорина С.А. — написание текста, составление списка литературы.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Киселева Т.Н. Цветовое доплеровское картирование в офтальмологии *Вестник офтальмологии*. 2001;6:51–53. [Kiseleva T.N. Color Doppler mapping in ophthalmology. *Annals of Ophthalmology = Vestnik oftalmologii*. 2001;6:51–53 (In Russ.).]
2. Киселева Т.Н., Ежов М.В., Аджемян Н.А., Танковский В.Э., Ильина Н.В. Особенности регионарного глазного кровотока при артериальной гипертензии I–II степени и субклиническом атеросклерозе. *Российский офтальмологический журнал*. 2016;9(3):26–33. [Kiseleva T.N., Ezhov M.V., Adzhemyan N.A., Tankovsky V.E., Ilyina N.V. Features of regional ocular blood flow in arterial hypertension I–II degree and subclinical atherosclerosis. *Russian ophthalmological journal = Rossiyskiy oftalmologicheskii zhurnal*. 2016;9(3):26–33 (In Russ.).]
3. Киселева Т.Н., Котелин В.И., Лосанова О.А., Луговкина К.В. Неинвазивные методы оценки гемодинамики переднего сегмента глаза: перспективы применения в клинической практике. *Офтальмология*. 2017;14(4):283–290. [Kiseleva T.N., Kotelin V.I., Losanova O.A., Lugovkina K.V. Non-invasive methods for assessing the hemodynamics of the anterior segment of the eye: prospects for application in clinical practice. *Ophthalmology in Russia = Oftalmologiya*. 2017;14(4):283–290. (In Russ.).] DOI: 10.18008/1816-5095-2017-4-283-290
4. Киселева Т.Н. Ультразвуковые методы исследования кровотока в диагностике ишемических поражений глаза. *Вестник офтальмологии*. 2004;4:3–5. [Kiseleva T.N. Ultrasound methods for studying blood flow in the diagnosis of ischemic eye lesions. *Annals of Ophthalmology = Vestnik oftalmologii*. 2004;4:3–5 (In Russ.).]
5. Мамиконян В.Р., Казарян Э.Э., Козлова И.В. Исследование пульсового глазного кровотока в диагностике и мониторинге первичной открытоугольной глаукомы. *Глаукома*. 2008;3:21–25. [Mamikonyan V.R., Kazaryan E.E., Kozlova I.V. Investigation of pulsed ocular blood flow in the diagnosis and monitoring of primary open-angle glaucoma. *Glaucoma = Glaukome*. 2008;3:21–25 (In Russ.).]
6. Rizzoni D, Agabiti-Rosei C, Agabiti-Rosei E. Hemodynamic consequences of changes in microvascular structure. *Am J Hypertens*. 2017;30:939–946. DOI: 10.1093/ajh/hpx032
7. Burns SA, Elsner AE, Thomas J. Gast Imaging the Retinal Vasculature. *Ann Rev Vis Sci*. 2021 Sep 15;7:129–153. DOI: 10.1146/annurev-vision-093019-113719
8. LaBarbera M. The design of fluid transport systems: a comparative perspective. / In Bevan JA, Kaley G, Rubanyi GM (eds): *Flow-Dependent Regulation of Vascular Function*. New York, Oxford University Press, 1995.
9. Riva CE, Grunwald JE, Sinclair SH, O'Keefe K. Fundus camera based retinal LDV. *Appl Opt* 1981;20:117–120. <https://opg.optica.org/ao/abstract.cfm?URI=ao-20-1-117>
10. Glucksberg MR, Dunn R: Direct measurement of retinal microvascular pressures in the live, anesthetized cat. *Microvasc Res*. 1993;45:158–165. DOI: 10.1006/mvres.1993.1015
11. Alarcon-Martinez L, Yemisci M, Dalkara T. Pericyte morphology and function. *Histopathol*. 2021 Jun;36(6):633–643. DOI: 10.14670/HH-18-314
12. Riva CE, Petrig BL. Retinal blood flow: laser Doppler velocimetry and blue field simulation technique / In Masters BR (ed): *Noninvasive Diagnostic Techniques in Ophthalmology*. New York, Springer, 1990. P. 390–394.
13. Leitgeb RA, Schmetterer L, Drexler W, Fercher AF. Real-time assessment of retinal blood flow with ultrafast acquisition by color Doppler Fourier domain optical coherence tomography. *Opt Express*. 2003;11:3116–3121. DOI: 10.1364/oe.11.003116
14. Reiner A, Fitzgerald MES, Del Mar N, Chunyan Li. Neural control of choroidal blood flow. *Prog Retin Eye Res*. 2018 May;64:96–130. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2017.12.001
15. Yazdanfar S, Rollins AM, Izatt JA: Imaging and velocimetry of the human retinal circulation with color Doppler optical coherence tomography. *Opt Lett* 2000;25:1448–1450. DOI: 10.1364/ol.25.001448
16. Noonan JE, Lamoureux EL, Sarossy M. Neuronal activity-dependent regulation of retinal blood flow. *Clin Exp Ophthalmol*. 2015 Sep-Oct;43(7):673–682. DOI: 10.1111/ceo.12530
17. Pournaras CJ, Rungger-Brändle E, Riva CE, Hardarson SH, Stefansson E. Regulation of retinal blood flow in health and disease. *Prog Retin Eye Res*. 2008 May;27(3):284–330. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2008.02.002
18. Fry BC, Harris A, Siesky B, Arciero A. Blood flow regulation and oxygen transport in a heterogeneous model of the mouse retina. *Math Biosci*. 2020 Nov;329:108476. DOI: 10.1016/j.mbs.2020.108476
19. Guran T, Zeimer RC, Shahidi M, Mori MT: Quantitative analysis of retinal hemodynamics using targeted dye delivery. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1990;31:2300–2306.
20. Riva CE, Alm A, Pournaras CJ: Ocular circulation; in Levin LA, Nilsson SFE, Ver Hoeve J, Wu S, Kaufman PL, Alm A (eds): *Adler's Physiology of the Eye*, ed 11. New York, Elsevier, 2011.
21. Khoobehi B, Aly OM, Schuele KM, Stradtman MO, Peyman GA. Determination of retinal blood velocity with respect to the cardiac cycle using laser-triggered release of liposome-encapsulated dye. *Lasers Surg Med*. 1990;10:469–475. DOI: 10.1002/lsm.1900100512
22. Arend O, Harris JA, Shoemaker WE, Sponkel HK, Knabben H, Reim M. Perifoveal capillary microcirculation: comparison of blue light stimulation and scanning laser technique. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1993;34 (suppl):1391.
23. James CB, Trew DR, Clark K. Factors influencing the ocular pulse—axial length. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1991;29:341–344. DOI: 10.1007/BF00170692
24. Lam AK, Chan ST, Chan B. The effect of axial length on ocular blood flow assessment in anisometropes. *Ophthalmic Physiol Opt*. 2003;23:315–320. DOI: 10.1046/j.1475-1313.2003.00122.x
25. Geyer O, Silver DM, Mathalon N. Gender and age effects on pulsatile ocular blood flow. *Ophthalmic Res*. 2003;35:247–250. DOI: 10.1159/000072144
26. Gunvant P, Baskaran M, Vijaya L. Effect of corneal parameters on measurements using the pulsatile ocular blood flow tonograph and goldmann applanation tonometer. *Br J Ophthalmol*. 2004;88:518–522. DOI: 10.1136/bjo.2003.019331
27. Gunvant P, Baskaran M, Vijaya L. Comparison of pulsatile ocular blood flow in Indians and Europeans. *Eye*. 2005;19:1163–1168. DOI: 10.1038/sj.eye.6701710
28. Lam AK, Chan ST, Chan H. The effect of age on ocular blood supply determined by pulsatile ocular blood flow and color Doppler ultrasonography. *Optom Vis Sci*. 2003;80:305–311. DOI: 10.1097/00006324-200304000-00008
29. Lam AK, Lam CH. Effects of breath—holding on pulsatile ocular blood flow measurement in normal subjects. *Optom Vis Sci*. 2004;81:597–600 DOI: 10.1097/01.opx.0000141795.95597.98
30. Rizzoni D. New Methods to Study the Microcirculation. *American Journal of Hypertension*. 2018;31(3):265–273. DOI: 10.1093/ajh/hpx211
31. Bosley TM, Savino PJ, Sergott RC, Eagle RC, Sandy R, Gee W. Ocular pneumoplethysmography can help in the diagnosis of giant cell arteritis. *Arch Ophthalmol*. 1989;107:379–381. DOI: 10.1001/archoph.1989.01070010389030
32. Bienfang DC. Loss of the ocular pulse in the acute phase of temporal arteritis. *Acta Ophthalmol(Copenh)*. 1989;67:35–37. DOI: 10.1111/j.1755-3768.1989.tb07085.x
33. Pache M, Nagel E, Flammer J: Reproducibility of measurements with the retinal vessel analyzer under optimal conditions. *Klin Monatsbl Augenheilkd*. 2002;219:523–527. DOI: 10.1055/s-2002-33589
34. Riva CE, Logean E, Falsini B. Visually evoked hemodynamical response and assessment of neurovascular coupling in the optic nerve and retina. *Prog Retin Eye Res*. 2005;24:183–215. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2004.07.002
35. Warner RL, de Castro A, Sawides L, Gast T, Sapoznik K, Ting Luo, Burns SA. Full-field flicker evoked changes in parafoveal retinal blood flow. *Sci Rep*. 2020 Sep 29;10(1):16051. DOI: 10.1038/s41598-020-73032-0
36. Wang JJ, Liew G, Klein R, Rongchiang E, Knudtson MD, Klein BE, Wong TY, Burlutsky G, Mitchell P. Retinal vessel diameter and cardiovascular mortality: pooled data analysis from two older populations. *Eur Heart J*. 2007;28:1984–1992. DOI: 10.1093/eurheartj/ehm221
37. Mendrinos E, Mangioris G, Papadopoulou DN, Dosso AA, Pournaras CJ. Retinal vessel analyzer measurements of the effect of panretinal photocoagulation on the retinal arteriolar diameter in diabetic retinopathy. *Retina* 2010;30:55. DOI: 10.1097/IAE.0b013e3181bd2f79

38. Loukovaara S, Harju M, Kaaja R, Immonen I: Retinal capillary blood flow in diabetic and nondiabetic women during pregnancy and postpartum period. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003;44:1486–1491. DOI: 10.1167/iavs.02-0293
39. Riva CE, Petrig BL. Laser Doppler techniques in ophthalmology: principles and applications / In Fankhauser F, Kwasińska S (eds): *Lasers in Ophthalmology — Basic, Diagnostic and Surgical Aspects.* The Hague, Kugler 2003. P. 51–59.
40. Makita S, Fabritius T, Yasuno Y. Quantitative retinal-blood flow measurement with three-dimensional vessel geometry determination using ultrahigh-resolution Doppler optical coherence angiography. *Opt Lett.* 2008;33:836–838. DOI: 10.1364/ol.33.000836
41. Savastano C.M., Lumbroso B., Rispoli M. In Vivo Characterization of Retinal Vascularization Morphology Using Optical Coherence Tomography Angiography. *Retina.* 2015 Nov;35(11):2196–2203. DOI: 10.1097/IAE.0000000000000635
42. Riva CE, Harino S, Petrig BL, Shonat RD. Laser Doppler flowmetry in the optic nerve. *Exp Eye Res.* 1992;55:499–506. DOI: 10.1016/0014-4835(92)90123-a
43. Riva CE, Schmetterer L. Microcirculation of the ocular fundus / In Tuma RF, Duran WN, Ley K (eds): *Handbook of Physiology: Microcirculation.* Amsterdam, Academic Press, 2008. P. 735–765.
44. Briers JD, Fercher AF: Retinal blood-flow visualization by means of laser speckle photography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1982;22:255–259.
45. Leske MC, Wu SY, Hennis A, Honkanen R, Nemesure B. Risk factors for incident open-angle glaucoma: the Barbados Eye Studies. *Ophthalmology.* 2008;115:85–93. DOI: 10.1016/j.ophtha.2007.03.017
46. Grunwald JE, Riva CE, Stone RA, Keates EU, Petrig BL. Retinal autoregulation in open-angle glaucoma. *Ophthalmology.* 1984;91:1690–1694.
47. Nagel E, Munch K, Vilser W. Measurement of the diameter of segments of retinal branch vessels in digital fundus images: an experimental study of the method and reproducibility. *Klin Monatsbl Augenheilkd.* 2001;218: 616–620. DOI: 10.1055/s-2001-17640
48. Garhofer G, Zawinka C, Resch H, Huemer KH, Schmetterer L, Dorner GT. Response of retinal vessel diameters to flicker stimulation in patients with early open angle glaucoma. *J Glaucoma.* 2004;13:340–344. DOI: 10.1097/00061198-200408000-00013
49. Ma Z, Pan X, Zhou D, Zhu Z, Xu A, Shi P, Chen H. Changes of retinal and choroidal capillary blood flow in macula after an acute intraocular pressure elevation. *Medicine (Baltimore).* 2020 Jun 26;99(26):e21007. DOI: 10.1097/MD.00000000000021007
50. Gilmore ED, Hudson C, Nrusimhadevara RK, Ridout R, Harvey PT, Mandelcorn M, Lam WC, Devenyi RG. Retinal arteriolar hemodynamic response to an acute hyperglycemic provocation in early and sight-threatening diabetic retinopathy. *Microvasc Res.* 2007;73:191–197. DOI: 10.1016/j.mvr.2007.01.001
51. Pemp B, Garhofer G, Weigert G, Karl K, Resch H, Wolzt M, Schmetterer L. Reduced retinal vessel response to flicker stimulation but not to exogenous nitric oxide in type 1 diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009;50:4029–4032. DOI: 10.1167/iavs.08-3260
52. Dawczynski J, Mandecka A, Blum M, Muller UA, Ach T, Strobel J. Endothelial dysfunction of central retinal vessels: a prognostic parameter for diabetic retinopathy? *Klin Monatsbl Augenheilkd.* 2007;224:827–831 (in German). DOI: 10.1055/s-2007-963675
53. Grunwald JE, Brucker AJ, Grunwald SE, Riva CE. Retinal hemodynamics in proliferative diabetic retinopathy. A laser Doppler velocimetry study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1993 Jan;34(1):66–71.
54. Hanaguri J, Yokota H, Watanabe M, Yamagami S, Kushiya A, Lih Kuo, Taiji Retinal blood flow dysregulation precedes neural retinal dysfunction in type 2 diabetic mice. *NagaokaSci Rep.* 2021 Sep 15;11(1):18401. DOI: 10.1038/s41598-021-97651-3
55. Nippert AR, Newman EA. Regulation of blood flow in diabetic retinopathy. *Vis Neurosci.* 2020 Jul 20;37:E004. DOI: 10.1017/S0952523820000036
56. Polak K, Luksch A, Frank B, Jandrasits K, Polska E, Schmetterer L. Regulation of human retinal blood flow by endothelin-1. *Exp Eye Res.* 2003 May;76(5):633–640. DOI: 10.1016/s0014-4835(02)00312-3

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней им. М.М. Краснова»

Юсеф Наим Юсеф

доктор медицинских наук, директор
ул. Россолимо, 11а, б, Москва, 119021, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0003-4043-456X>

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней им. М.М. Краснова»

Казарян Элина Эдуардовна

доктор медицинских наук, старший научный сотрудник отдела современных методов лечения в офтальмологии
ул. Россолимо, 11а, б, Москва, 119021, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0003-0391-4695>

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней им. М.М. Краснова»

Рафаэлян Ашкен Альбертовна

кандидат медицинских наук, научный сотрудник отдела современных методов лечения в офтальмологии
ул. Россолимо, 11а, б, Москва, 119021, Российская Федерация

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней им. М.М. Краснова»

Шашорина Светлана Александровна

научный сотрудник отдела современных методов лечения в офтальмологии
ул. Россолимо, 11а, б, Москва, 119021, Российская Федерация

ABOUT THE AUTHORS

Research Institute of Eye Diseases named after M.M. Krasnov
Yusef Naim. Y.

MD, head of Research Institute of Eye Diseases
Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0003-4043-456X>

Research Institute of Eye Diseases named after M.M. Krasnov
Kazaryan Elina. E.

MD, senior research officer of the modern treatment methods in Ophthalmology department
Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0003-0391-4695>

Research Institute of Eye Diseases named after M.M. Krasnov
Rafaelyan Ashkhen A.

PhD, research officer of the modern treatment methods in Ophthalmology department
Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russian Federation

Research Institute of Eye Diseases named after M.M. Krasnov
Shashorina Svetlana A.

research officer of the modern treatment methods in Ophthalmology department
Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russian Federation