

## Неинвазивные методы оценки гемодинамики переднего сегмента глаза: перспективы применения в клинической практике



Т.Н. Киселева



В.И. Котелин



О.А. Лосанова



К.В. Луговкина

ФГБУ «Московский научно-исследовательский институт глазных болезней им.Гельмгольца» Минздрава России  
ул.Садовая-Черногрозская 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация

### РЕЗЮМЕ

**Офтальмология. 2017;14(4):283-290**

В обзоре литературы представлены сведения об анатомо-физиологических особенностях строения сосудов конъюнктивы, радужки, цилиарного тела. Приведены данные, касающиеся разработки и применения новых, неинвазивных методов исследования гемодинамики в микрососудах переднего отрезка глаза. Для изучения кровотока переднего отрезка глаза в последние годы используют биомикроскопию, фотографирование и видеобиомикроскопию, телевизионную биомикроскопию сосудов, темнопольную визуализацию, аппликационную флуоресцентную ангиографию, фотоакустическую ангиографию, ортогональную поляризационную спектроскопию, лазерную доплеровскую флоуметрию и ОКТ-ангиографию. Эти методы позволяют определять качественные и количественные характеристики состояния микроциркуляции конъюнктивы, радужки, цилиарного тела и являются высокоинформативными для оценки влияния различных лекарственных препаратов на сосудистую систему глаза. Исследование состояния гемодинамики в микрососудах глаза необходимо для фундаментального подхода к изучению патофизиологии системных нарушений кровообращения (при артериальной гипертензии, сахарном диабете и др.) и изменений регионарного кровотока при заболеваниях органа зрения. Мониторинг микроциркуляции переднего отрезка глаза в клинической практике дает возможность контролировать эффективность медикаментозного воздействия и хирургического лечения.

**Ключевые слова:** неинвазивные методы, гемодинамика, кровоток, микроциркуляция, конъюнктивa, радужка, цилиарное тело

**Для цитирования:** 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. DOI: 10.18008/1816-5095-2017-4-283-290

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

**Конфликт интересов отсутствует**

## Noninvasive Methods Assessment Blood Flow in Anterior Segment and Clinical Application Perspective

T.N.Kiseleva, V.I. Kotelin, O.A. Losanova, K.V. Lugovkina

Moscow Helmholtz Research Institute of Ophthalmology

Sadovaya-Chernogryazskaya 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation

### ABSTRACT

**Ophthalmology in Russia. 2017;14(4):283-290**

The literature review contains information on the anatomical and physiological features of the vessels of the conjunctiva, iris, ciliary body. There are data on the development and application of new non-invasive methods for the study of hemodynamics in the microvessels of anterior eye segment. To study the blood flow of the anterior segment of the eye, biomicroscopy, photography and videobiomicroscopy, television biomicroscopy of vessels, darkfield visualization, application fluorescence angiography, photoacoustic angiography, orthogonal polarization spectroscopy, laser Doppler flowmetry and OCT-angiography were used in recent years. These methods allow to determine the qualitative and quantitative characteristics of conjunctiva, iris, ciliary body microcirculation. They are highly informative for assess of various drugs effect on the vascular eye system. Investigation of hemodynamics in the eye microvessels is necessary for a fundamental approach to the study of the pathophysiology of systemic circulatory pathologies (with

T.N.Kiseleva, V.I. Kotelin, O.A. Losanova, K.V. Lugovkina

Contact information: Kiseleva Tatiana N. tkiseleva05@gmail.com

**Noninvasive Methods Assessment Blood Flow in Anterior Segment and Clinical Application Perspective**

arterial hypertension, diabetes, etc.) and changes in regional blood flow in organ of vision disease. Monitoring of anterior segment microcirculation in clinical practice makes possible to monitor the effectiveness of drug and surgical treatment.

**Keywords:** noninvasive methods, hemodynamics, blood flow, microcirculation, conjunctiva, iris, ciliary body

**For citation:** Hiseleva T.N., Hotelin V.I., Losanova O.A., Lugovkina H.V. Noninvasive Methods Assessment Blood Flow in Anterior Segment and Clinical Application Perspective. *Ophthalmology in Russia*. 2017;14(4):283–290. DOI: 10.18008/1816-5095-2017-4-283-290

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

**There is no conflict of interests**

В настоящее время существует широкий спектр методов исследования глазного кровотока. Изучение состояния гемодинамики глаза необходимо для диагностики нарушений локальной гемодинамики и оценки эффективности различных препаратов и методов лечения. Проблема нарушений микроциркуляции глаза является актуальной, поскольку глазное яблоко с анатомо-функциональной точки зрения является своеобразным «окном» для изучения состояния сердечно-сосудистой системы [1]. В основе патогенеза наиболее распространенных возрастных заболеваний (глаукома, диабетическая ретинопатия, возрастная макулярная дегенерация) лежит патология микрососудистого русла глаза.

Система кровоснабжения глаза сложна и обладает рядом особенностей по сравнению с другими микрососудистыми системами организма. Глазной кровоток во многом зависит от уровня внутриглазного давления (ВГД), системного артериального давления, состояния магистральных сосудов, изменений реологических свойств крови, внутритканевого и внутрисосудистого уровня метаболитов.

Внимание большинства исследователей сосредоточено на качественной и количественной оценке состояния кровообращения сетчатки и зрительного нерва. Однако не менее важным представляется исследование гемодинамики в сосудах переднего отрезка глаза.

## **ХАРАКТЕРИСТИКА КРОВΟΣНАБЖЕНИЯ ПЕРЕДНЕГО ОТРЕЗКА ГЛАЗА**

Основным источником кровоснабжения переднего отрезка глаза являются передние цилиарные артерии, которые отходят от мышечных артерий и дают веточки в область лимба, эписклеру и конъюнктиву. Большая часть конъюнктивы получает кровь из артериальных дуг верхнего и нижнего века, сформированных из латеральных артерий век (ветви слезной артерии) и медиальных артерий век (концевые ветви глазной артерии). Вместе с одноименными венами они образуют задние конъюнктивальные сосуды, идущие к бульбарной конъюнктиве от обеих переходных складок, где отмечается наибольшая плотность капиллярной сети. Поверхностные ветви передних цилиарных артерий — передние конъюнктивальные сосуды — анастомозируют с одноименными задними сосудами, формируя наиболее богатый капиллярами поверхностный субэпителиальный сосудистый слой конъюнктивы. Конъюнктивальные капилляры характеризуются отсутствием фенестр в их стенке (не-

прерывный тип строения). Такие сосуды встречаются в радужной оболочке и скелетных мышцах.

Средний (субконъюнктивальный) и глубокий (эписклеральный) сосудистые слои содержат преимущественно артериолы и вены.

Склера в целом аваскулярна (кроме наличия перфорирующих сосудов), характеризуется низким уровнем метаболизма и медленным синтезом коллагена. Эписклера питается преимущественно из передних цилиарных артерий до области прикрепления прямых мышц и позади от нее — из системы задних коротких цилиарных артерий. Строма склеры содержит в основном капилляры из эписклеральной сети и в меньшей степени из хориоидальной сосудистой сети. Артерии, вены и нервы проходят сквозь склеру по многочисленным каналам — эмиссариям, которые отделены от склеры тонким слоем рыхлой соединительной ткани. Передние цилиарные артерии проходят сквозь толщу склеры непосредственно впереди от места прикрепления прямых мышц. Каждая прямая мышца, за исключением наружной прямой мышцы, имеет две передние цилиарные артерии. Ветви семи передних цилиарных артерий, анастомозируя друг с другом, в 1–5 мм кнаружи от лимба формируют переднее эписклеральное артериальное кольцо, которое кровоснабжает лимбальную, переднюю конъюнктивальную и переднюю эписклеральную ткань. Переднее эписклеральное артериальное кольцо участвует в формировании лимбальной аркады, переднего конъюнктивального сплетения, поверхностного эписклерального сплетения и глубокого эписклерального сплетения [2].

Лимбальные аркады и артериальное конъюнктивальное сплетение образуют наиболее поверхностный слой сосудов. В области лимба поверхностное эписклеральное сплетение анастомозирует с конъюнктивальным и глубоким эписклеральным сплетением. Переднее эписклеральное артериальное кольцо и большой артериальный круг радужки анастомозируют благодаря склеральным перфорирующим ветвям из системы передних цилиарных артерий, которые осуществляют питание увеального тракта.

Интрасклеральные артерии лимба, представляющие неполный артериальный круг, и сопровождающие шлемов канал, образуются из поверхностных и глубоких конечных ветвей передних цилиарных артерий. Артериолы в этой зоне имеют слой нефенестрированного эндотелия и 1–2 слоя гладкомышечных клеток.

Кровоснабжение радужки и цилиарного тела относится к увеальной сосудистой системе глаза и включает

в себя такие ветви глазной артерии как задние длинные цилиарные артерии, которые проходят в супрахориоидальном пространстве по горизонтальным меридианам с носовой и височной стороны. Проникая в цилиарное тело, у корня радужки своими ветвями они образуют большой артериальный круг радужки, в формировании которого принимают участие глубокие ветви передних цилиарных артерий. Радужная оболочка получает кровь из большого артериального круга, от которого идут ветви в сторону зрачка с образованием малого артериального круга радужки на границе ресничного и зрачкового поясов. Капиллярная сеть по зрачковому краю сформирована из веточек малого артериального круга радужки. Особенностью сосудов радужной оболочки является их гомогенная структура, независимо от диаметра [2]. Поэтому в сосудистой системе радужки не выделяют артерио/капиллярно/венозные (АКВ) элементы. Все сосуды имеют непрерывный слой эндотелиальных клеток, находящийся на тонкой базальной мембране, и плотные утолщенные коллагеновые волокна адвентиции. Вместо традиционного слоя гладкомышечных клеток присутствуют фибробласты, меланоциты, макрофаги, расположенные в один или два слоя. Wolff E. [3] охарактеризовал данный тип сосудов, как «трубка внутри трубки». Ряд авторов считает, что радиальный ход микрососудов с небольшой извитостью и такое необычное строение сосудистой стенки позволяют сосудистой системе радужки адаптироваться к движениям зрачка.

Цилиарное тело имеет тот же источник кровоснабжения, что и радужка, однако капилляры цилиарных отростков отличаются большим диаметром и фенестрированным типом строения аналогично хориокапиллярам [4].

Основными путями венозного оттока переднего отрезка глаза являются эписклеральные и передние цилиарные вены. Тарзальную конъюнктиву, свод и заднюю часть бульбарной конъюнктивы дренируют пальпебральные вены. Лимбальная венозная сеть собирает кровь от передних конъюнктивальных вен, лимбальных аркад и радиальных эписклеральных венозных коллекторов. Эписклеральные вены (основной венозный коллектор лимбальной зоны), получая кровь из передних эписклеральных вен и перфорирующих склеральных вен, впадают в верхнюю глазную вену. Вблизи шлеммова канала располагается глубокое склеральное венозное сплетение, из которого выходят водяные вены, связанные с эписклеральным венозным сплетением. Из радужки и цилиарного тела венозная кровь преимущественно поступает в передние цилиарные вены, которые впадают в вортикозные вены [5].

## МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ КРОВОТОКА В СОСУДАХ ПЕРЕДНЕГО ОТРЕЗКА ГЛАЗА

Благодаря развитию новых компьютерных технологий, постепенно был совершен переход от инвазивных к неинвазивным автоматизированным методам исследования кровотока. До сих пор создание новых высо-

коинформативных видеомикроскопических методик исследования микрососудов глаза с определением количественных характеристик представляет значительный интерес в офтальмологии [6].

Многие авторы рассматривают конъюнктиву глазного яблока как наилучший объект для биомикроскопического изучения микроциркуляторной системы в связи с возможностью непосредственной визуализации сосудов [7].

К неинвазивным методам исследования сосудов переднего отрезка глаза относятся биомикроскопия, фотографирование и видеобиомикроскопия, телевизионная биомикроскопия сосудов, темнопольная визуализация, аппликационная флюоресцентная ангиография, фотоакустическая ангиография, ортогональная поляризация спектроскопия, лазерная доплеровская флоуметрия, ОКТ-ангиография.

Ху Z. с соавт. [8] в 2016 г. предложили использовать метод функциональной биомикроскопии, который позволяет провести количественный анализ морфологических и гемодинамических показателей микрососудов бульбарной конъюнктивы и оценить такие параметры, как диаметр сосудов, скорость кровотока и плотность микрососудистой сети. Благодаря этому методу при обследовании здоровых лиц в рабочее время суток (с 9.00 до 17.00) были выявлены изменения микроциркуляторного русла при стабильных параметрах скорости кровотока и увеличение плотности микрососудов во второй половине дня.

Houben A.J. с соавт. [9] разработали неинвазивный метод интравитальной видео-биомикроскопии для оценки местного воздействия медикаментозных препаратов на калибр артериол и венул бульбарной конъюнктивы. При обследовании 50 добровольцев с нормальным артериальным давлением осуществляли видеозапись микроциркуляции конъюнктивы до и после инстилляций глазных капель, содержащих вазоконстрикторы ангиотензин II (0,001% или 0,01%) и фенилэфрин (0,25%). Результаты показали высокую чувствительность и информативность предложенного метода для измерения морфологических характеристик микрососудистого русла и реакции артериол и венул (тест на вазореактивность) в динамике при местном применении различных препаратов. Недостатками данного исследования авторы считали нечеткую визуализацию эписклеральных микрососудов, неодинаковую сосудистую реакцию на разные лекарственные препараты и ограничение области исследуемой бульбарной конъюнктивы до 10–50 мкм.

Разновидностью видеобиомикроскопии является метод автоматизированного анализа гиперемии, который позволяет по уровню плотности сосудистой сети в «зоне интереса» определить степень гиперемии бульбарной конъюнктивы. Sumi T. с соавт. [10] впервые применили этот метод в эксперименте на животных, а затем — у здоровых лиц и пациентов с аллергическими конъюнктивитами для разработки диагностических критериев объективной качественной и количественной оценки степени

гиперемии. Дальнейшие исследования были посвящены использованию автоматизированного анализа гиперемии для изучения влияния четырех различных аналогов простагландинов (тафлупрост, латанопрост, травопрост, биматопрост) на микроциркуляцию бульбарной конъюнктивы. В результате исследований было выявлено, что количественные показатели конъюнктивальной гиперемии значительно ниже при инстилляциях тафлупроста по сравнению с другими препаратами. В перспективе рассматривается возможность использования автоматизированного анализа гиперемии для оценки влияния на микрососуды различных лекарственных препаратов, выявления их побочных эффектов и проведения скрининга уровня гиперемии конъюнктивы при различных заболеваниях.

Ряд авторов предложили модифицированный метод биомикроскопии бульбарной конъюнктивы с пространственно-временным анализом изображений для количественной оценки диаметра сосудов и показателей объемного кровотока. Установлено, что у здоровых лиц диаметр кровеносных сосудов находится в пределах от 8,7 до 24,3 мкм со средним значением 15,5 мкм, объемная скорость кровотока — в пределах от 27,3 до 296,9 мкл/с (среднее значение — 111,8 мкл/с). Пространственно-временной анализ изображений дает возможность с высокой достоверностью определять параметры гемодинамики одновременно в нескольких кровеносных сосудах. По мнению M. Shahidi с соавт. [11] применение этого метода в клинической практике имеет большое значение для диагностики и мониторинга сердечно-сосудистых заболеваний, а также для оценки эффективности фармакотерапевтических схем, направленных на предотвращение или снижение риска церебральных сосудистых нарушений.

Возможность непрерывной визуализации сосудов конъюнктивы с оценкой параметров гемодинамики появилась благодаря системе автоматической стабилизации оптического изображения в режиме реального времени [12]. Метод отличается высокой чувствительностью и точностью в оценке калибра сосудов на достаточно обширном участке конъюнктивы за счет повышения четкости изображений и устранения артефактов.

В последние годы ведется разработка новых методов визуализации микроциркуляторного русла конъюнктивы, радужки, цилиарного тела с качественной и количественной оценкой состояния гемодинамики в эксперименте *in vivo*.

Agora N. с соавт. [13] провели комплексную оценку плотности функционирующих (FCD) и нефункционирующих капилляров (DCD) радужной оболочки, а также их соотношения (FCD/DCD) у мышей и крыс с использованием метода интравитальной микроскопии (ИВМ) переднего отрезка глаза. Авторы применили специальную систему анализа и обработки изображений (Olympus OV100 Small Animal Imaging System), содержащую камеру для визуализации микрососудов, ксеноновую лампу

и набор фильтров для оценки собственной флуоресценции микроструктур. Данное исследование позволило определить изменения микроциркуляции радужки при локальном и системном воспалении, индуцированном интравитреальным и системным введением эндотоксина (липополисахарида). У животных, подвергшихся системному (внутривенному) введению эндотоксина было выявлено статистически значимое снижение плотности функционирующих капилляров по сравнению с контрольной группой (плацебо). С помощью ИВМ переднего отрезка установлено, что локальный воспалительный процесс характеризуется значительным снижением функционирующих капилляров и увеличением числа неперфузируемых капилляров. В экспериментальной модели воспаления было продемонстрировано выраженное снижение показателей плотности функционирующих капилляров радужной оболочки, что свидетельствует о высокой чувствительности этого метода и возможности его применения для количественной оценки изменений микроциркуляции при увеитах.

Xie F. с соавт. [14] в эксперименте на крысах при моделировании увеита изучили микроциркуляцию радужки с помощью нового метода молекулярной визуализации микрососудов радужки при системном введении карбоксилированных флуоресцентных микросфер. В основе метода лежит анализ молекулярных проявлений повреждения эндотелия, предшествующих клеточно-структурным изменениям при воспалительном процессе переднего отрезка глаза. Визуализация микрососудов осуществлялась благодаря прижизненной микроскопии и сканирующей лазерной офтальмоскопии при условии соединения карбоксилированных флуоресцентных микросфер с гликопротеиновым лигандом Р-селектина-1 (трансмембранный белок на поверхности лейкоцитов). У животных с иритом определяли высокое содержание гликопротеинового лиганда Р-селектина-1, связанного с микросферами, что указывало на увеличение адгезии лейкоцитов и повреждение эндотелия в сосудах радужной оболочки. По мнению авторов, метод способствует выявлению ранних признаков заболевания на субклинической стадии, обеспечивает ценную информацию о влиянии разных препаратов на микроциркуляцию и позволяет оценить эффективность лечения воспалительной патологии переднего отрезка глаза.

Одним из новых методов исследования гемодинамики в сосудах переднего отрезка глаза является темнопольная спектроскопия (side-stream dark field — SDF). В экспериментальном исследовании на крысах Cerny V. с соавт. [15] определили высокую достоверность и хорошую воспроизводимость метода SDF для оценки микроциркуляции радужки. Несомненным достоинством предложенного метода является возможность получения четкого изображения капилляров благодаря коротким интервалам освещения, исключающим артефакты, которые возникают вследствие движения крови. Метод SDF имеет высокую информативность в диагностике



изменений сосудистой сети радужки, что приобретает наибольшее значение при острых воспалительных процессах. Другие исследователи использовали метод темнопольной микроскопии для оценки микроциркуляции в мельчайших сосудах бульбарной конъюнктивы и слизистых оболочек (диаметром до 20 мкм) в эксперименте на свиньях [16]. При изучении микрососудов в режиме реального времени с последующим компьютерным анализом были отмечены трудности в дифференцировке венул и капилляров.

Аппликационная флуоресцентная ангиография представляет контактный неинвазивный метод исследования микроциркуляции при непосредственном введении контраста в капиллярное русло бульбарной конъюнктивы путем аппликации фильтра, пропитанного 10% раствором флуоресцеина. А.В. Петраевский с соавт. [17] проанализировали данные о состоянии капиллярно-венулярного звена микроциркуляции и представили в своем исследовании характеристики временных параметров циркуляции красителя и состояния сосудистой проницаемости по наличию феномена экстравазальной гиперфлуоресценции. Авторы выявили признаки гипергемоперфузии переднего отрезка глаза в сочетании с выраженным усилением сосудистой проницаемости у больных с передними увеитами и признаки гипогемоперфузии переднего отрезка глаза у больных с периферическими увеитами. Предложенный способ неинвазивной аппликационной ангиографии переднего отрезка глаза может быть использован для мониторинга течения воспалительного процесса при увеитах.

Фотоакустическая ангиография, в отличие от ее предшественника — флуоресцентной ангиографии, относится к методам прямой оценки микроциркуляторной сети переднего сегмента глаза без использования красителей. Это новая биомедицинская технология «визуализации из связанной физики», в которой контраст изображения обусловлен оптическим поглощением, но информация передается на поверхность ткани в виде ультразвуковых импульсов. Методика основана на использовании фотоакустического микроскопа, основными элементами которого являются лазер с настраиваемой длиной волны (Nd: YLF лазер), лазер на красителе (CBR-D, Sirah), оптико-акустический распределитель и ультразвуковой датчик частотой 75 МГц.

Hu S. с соавт. [18] провели исследование микрососудов радужки в эксперименте у мышей и выявили целый ряд преимуществ данного метода по сравнению с флуоресцентной ангиографией. Они отметили высокую разрешающую способность метода и чувствительность к единичным эритроцитам в микрососудах. Поглощение индуцирующего лазерного излучения гемоглобином эритроцитов обеспечивает обнаружение всех функционирующих капилляров и оценку степени насыщения гемоглобина кислородом (показатели сатурации). В настоящее время рассматривают возможность использования фотоакустической ангиографии в клинической практике

для мониторинга и оценки эффективности медикаментозной терапии при различных заболеваниях органа зрения.

Метод ортогональной поляризационной спектроскопии (OPS) создает высококонтрастные изображения микрососудов без использования флуоресцентных красителей. Эта техника основана на отражении света от тканей. Контраст формируется из поглощения линейно поляризованного света гемоглобином крови. Как следствие, эритроциты в кровотоке кажутся черными на белом фоне окружающих тканей. Van Zijderveld R. с соавт. [19] провели исследование кровотока конъюнктивы нижнего века и назальной части бульбарной конъюнктивы у 21 здорового добровольца с помощью портативного устройства Cytoscan, состоящего из микроскопа с встроенной цифровой камерой и анализатора параметров микрососудов. Исследование проводилось контактным способом с применением эпibuльбарной анестезии. Анализ полученных изображений микрососудистой сети осуществлялся специальной компьютерной программой с оценкой следующих параметров гемодинамики: диаметр сосудов, функциональная плотность капилляров, средний индекс потока, число бифуркаций и объем межсосудистого пространства. В результате исследований авторами установлено, что сосудистая сеть в нижней части конъюнктивы является однородной с прямым или параллельным расположением сосудов, имеет правильный упорядоченный характер. Сосудистая сеть назальной части конъюнктивы отличается хаотичным строением и большим числом микрососудистых аномалий.

К главным преимуществам данного метода относятся его неинвазивность, высокая разрешающая способность, простота в применении, хорошая воспроизводимость результатов благодаря адаптированному программному обеспечению.

Недостатком исследования является отсутствие необходимости фиксации головы пациента во время исследования, что дает погрешности в изображениях и неправильную их интерпретацию. Применение местных анестетиков в некоторых случаях оказывает влияние на микроциркуляцию — возможны аллергические реакции, гиперемия конъюнктивы. Кроме того, имеются трудности идентификации артериол и капилляров на полученных картограммах микрососудистой сети.

Применение ортогональной поляризационной спектроскопии и темнопольной микроскопии в формате портативных устройств позволяет оценить состояние микрососудов (диаметром менее 20 мкм) в клинических условиях у постели больного. Использование данных методов имеет перспективу для получения новой информации об анатомическом строении микрососудистой сети конъюнктивы глаза и оценки влияния новых лекарственных средств на микрогемоперфуляцию.

Лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ) широко применяется для исследования микрососудистого русла и позволяет оценить не только общий уровень перифе-

рической перфузии, но и выявить механизмы модуляции микрогемодинамики [20].

Метод ЛДФ базируется на оптическом неинвазивном зондировании тканей лазерным излучением и анализе рассеянного и отраженного от движущихся в тканях эритроцитов излучения. Отраженное от статических (неподвижных) компонентов ткани лазерное излучение не изменяет своей частоты, а отраженное от подвижных частиц (эритроцитов) — имеет доплеровское смещение частоты относительно зондирующего сигнала. Переменная составляющая отраженного сигнала определяется двумя факторами: концентрацией эритроцитов в зондируемом объеме и их скоростью. Считается, что регистрируемый при ЛДФ сигнал характеризует кровоток в микрососудах в объеме около 1 мм<sup>3</sup> ткани.

Техника ЛДФ чувствительна к внезапным изменениям тканевых структур и даёт наиболее достоверные результаты при непрерывном, одностороннем мониторинге (например, при внезапном изменении перфузионного давления или оценке действия лекарственного препарата на циркуляцию).

Важным достоинством ЛДФ является возможность получения большого количества измерений (тысячи в минуту), их регистрации и обработки в реальном масштабе времени, что, в частности, позволяет создавать мониторинговые системы ЛДФ, которые в перспективе могут обеспечить возможность анализа всего спектра ритмических процессов в микрососудах, начиная от пульсовых, до циркадных [21]. Основные преимущества метода ЛДФ — непрерывность и неинвазивность. Исследование длится несколько секунд, оценка данных осуществляется в течение нескольких минут. Недостатком метода является чувствительность к внешним колебаниям.

Kim S. с соавт. [22] и Sutherland B. с соавт. [23] предлагают использовать ЛДФ для косвенной оценки состояния мозгового кровотока, исследуя изменения параметров перфузии в микрососудах бульбарной конъюнктивы. Метод нашел широкое применение в офтальмотравматологии для определения нарушений микроциркуляции в поверхностных тканях при раневом процессе, ожогах, после реконструктивных операций с проведением пластики век. ЛДФ входит в комплекс методов послеоперационного мониторинга состояния периорбитальных тканей при доброкачественных и злокачественных поражениях век [24,25].

Регистрация изображений переднего и заднего отрезков глаза с помощью ретинальной камеры (Retinal Function Imager — RFI) применяется для оценки состояния кровотока в сосудах конъюнктивы и сетчатки, данная система обеспечивает неинвазивную оценку структурно-функциональных изменений микрососудистой системы [26]. Для количественной оценки микроциркуляции разработаны капиллярно-перфузионные карты (nCPMs) высокого разрешения. При обследовании 5 здоровых добровольцев Н. Jiang с соавт. определили средние показатели скорости кровотока в микрососудах бульбарной конъюн-

ктивы ( $0,86 \pm 0,08$  мм/с) и ретинальных артериях и венах ( $3,70$  мм/с и  $2,73$  мм/с, соответственно).

Используя ретинальную камеру RFI, N. Stuebiger с соавт. [27] наблюдали увеличение скорости кровотока в микрососудах бульбарной конъюнктивы у пациентов с сахарным диабетом по сравнению со здоровыми лицами.

С помощью ретинального флоуметра Heidelberg Retinal Flowmeter и Retinal Function Imager (RFI) M. Khansari с соавт. [28] определили диаметр и линейную скорость кровотока в сосудах микроциркуляторного русла конъюнктивы. Авторы отметили, что конъюнктивa отличается обширной микрососудистой сетью и физиологической нестабильностью кровотока. В данном исследовании был использован автоматизированный анализ изображений, обеспечивающий полную оценку всех гемодинамических параметров. Схема алгоритма для этого метода выглядит следующим образом: регистрация изображения микрососудистой сети конъюнктивы → сегментация сосудов (фрактальная фильтрация) → определение основных сосудистых ветвей с формированием «скелета» сосудов → определение зон бифуркации → измерение диаметра сосудов → определение объемной скорости кровотока → извлечение пространственно-временного изображения → измерение линейной скорости кровотока → определение направления кровотока в сосудах.

К недостаткам метода можно отнести отсутствие синхронизации изображения с сердечным циклом, что способствует повышенной вариабельности значений линейной скорости кровотока в сосудах. Метод отличается надежной и быстрой количественной оценкой микрососудистой сети и является перспективным для исследования микроциркуляции в любом органе.

ОКТ-ангиография (ОКТ-А) в последние годы представляет большой интерес для клиницистов при исследовании состояния микроциркуляторного русла глаза. Для переднего отрезка используют специальный оптический адаптер, который позволяет объективно оценить микрососудистую сеть конъюнктивы, корнеальную и лимбальную неоваскуляризацию. Благодаря высокой скорости получения изображений с последовательными В-сканами и динамическому контрастному усилению удается визуализировать тонкую капиллярную сеть на периферии роговицы, которая не доступна для осмотра на щелевой лампе. Кроме того, метод обладает высокой разрешающей способностью, дает возможность оценить глубину патологического процесса в структурах переднего отрезка глаза при визуализации поперечных срезов и позволяет отличить артефакты от сосудистых аномалий.

Ang M. с соавт. [29] провели ОКТ-А переднего отрезка у 20 добровольцев без офтальмопатологии и 5 пациентов с неоваскуляризацией роговицы различного генеза и определили в норме более высокую плотность перилимбальных сосудистых аркад в височном сегменте по сравнению с носовым. Кроме того, были обнаружены структурные изменения краевых аркад на глазах с герпе-

тическим кератитом и дефицитом лимбальных стволовых клеток, что может служить прогностическим признаком этих заболеваний. Результаты исследования показали необходимость оценки микрососудистой сети и определения глубины расположения сосудов при патологии роговицы, что имеет значение при планировании хирургического вмешательства (например, кератопластики) и диатермокоагуляции. Авторы считают ОКТ-А переднего отрезка перспективным методом для мониторинга эффективности антиангиогенной терапии при неоваскуляризации роговицы. Однако недостатком метода является ограничение визуализации более глубоко расположенных сосудистых структур при поверхностных помутнениях роговицы и необходимость применения специальной линзы для оценки состояния переднего сегмента.

ОКТ переднего отрезка глаза в комбинации с оптической микроангиографией (AS-OCT и OMAG) была предложена в 2011 г. для неинвазивной трехмерной визуализации структур переднего отрезка глаза с исследованием гемодинамики и дренажной системы глаза. Данный метод предоставляет информацию о структурных характеристиках лимбальной области, краевой сосудистой сети роговицы, эписклеры, радужной оболочки, цилиарного тела, склеральной шпоры с определением биометрических параметров переднего отрезка глаза [30]. Визуализация путей оттока внутриглазной жидкости и микрососудистой сети осуществляется в трехмерном режиме. Основным преимуществом метода является качественная и количественная оценка микроструктур и микроциркуляции переднего отрезка глаза, отсутствие необходимости введения контрастов и возможность исследования путей оттока внутриглазной жидкости, включая трабекулярную сеть и шлемов канал. Однако имеются трудности при визуализации кровеносных сосудов из-за оптического фонового рассеивания от соседних тканей и при дифференцировке лимфатических и кровеносных сосудов. Кроме того, тени от поверхностных кровеносных сосудов существенно влияют на качество визуализации и разрешающую способность изображений глубоких структур.

Метод ОКТ переднего отрезка имеет огромное значение для ранней диагностики структурных изменений и оценки микроциркуляции переднего отрезка глаза, а также для выявления нарушений оттока внутриглазной жидкости.

Метод ОКТ-микроангиографии использовали в экспериментальных исследованиях на животных *in vivo* для визуализации сосудистой сети радужной оболочки. Choi W.J. с соавт. [31] разработали метод высокоскоростной

ОКТ-ангиографии с помощью спектрального томографа (SD-OCT), в основе действия которого лежит принцип эндогенного оптического рассеивания, возникающего вследствие движения эритроцитов. Авторами было получено трехмерное изображение сосудистой карты радужки мышей и крыс с послойной визуализацией микрососудистых структур за короткий промежуток времени (в течение нескольких секунд) с измерением качественных и количественных параметров кровотока. Преимуществом данного метода является динамическая оценка распределения кровотока в сосудах радужки при медикаментозном мидриаза в режимах 3D и 4D (real time — объемное изображение в движении в реальном режиме времени) и исследование функционального состояния микрососудов радужной оболочки в ответ на воздействие лекарственных препаратов. Безусловно, данный метод имеет перспективы в отношении определения терапевтического эффекта препаратов при моделировании сосудистой патологии глаза в эксперименте. Внедрение метода в клиническую практику требует совершенствования техники исследования и улучшения программного обеспечения, чтобы свести к минимуму наличие сосудистых артефактов и погрешностей при измерении количественных характеристик.

В заключение следует отметить, что, несмотря на широкое внедрение цифровых технологий в офтальмологическую практику, вопрос о создании принципиально нового метода диагностики нарушений микроциркуляции, сочетающего в себе неинвазивность, безопасность, доступность, простоту применения и полностью автоматизированный подход, остается актуальным. Исследование состояния гемодинамики в микрососудах глаза необходимо для фундаментального подхода к изучению патофизиологии системных нарушений кровообращения (при артериальной гипертензии, сахарном диабете и др.) и оценки изменений регионарного кровотока при заболеваниях органа зрения. Мониторинг микроциркуляции переднего отрезка глаза в клинической практике позволяет контролировать эффективность медикаментозного воздействия и хирургического лечения.

## УЧАСТИЕ АВТОРОВ

Киселева Т.Н. — концепция и дизайн работы; написание текста, сбор и обработка материала. Котелин В.И. — написание текста, сбор и обработка материала. Лосанова О.А. — написание текста, сбор и обработка материала. Луговкина К.В. — написание текста, сбор и обработка материала.

## ЛИТЕРАТУРА/ REFERENCES

1. Александров П.Н., Еникеев Д.А. Методы исследования микроциркуляции. Уфа: Диалог; 2004. [Aleksandrov, P.N., Enikeev, D. A. Methods of microcirculation research. Ufa, Dialog, 2004 (in Russ).]
2. Schmetterer L. Ocular blood flow. New York, Springer; 2012.
3. Freddo T. F., Raviola G. The homogenous structure of blood vessels in the vascular tree of Macaca mulatta iris. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1982;22:279-291.
4. Anthony J. Bron, Ramesh C. Tripathi, Brenda J. Tripathi. Wolff's anatomy of the eye and orbit. 8th ed. London: Chapman & Hall Medical. 1997.
5. Петров С.Ю. Анатомия глаза и его придаточного аппарата. М.:ГЭОТАР-Медиа; 2003. [Petrov S.Y. Anatomy of the eye and its adnexa. M:GEOTAR, Media; 2003.(in Russ.)].
6. Eriksson S., Nilsson J. & Stureson C. Non-invasive imaging of microcirculation: a technology review. *Medical devices (Auckland, NZ).* 2014;7:445-452. doi: 10.2147/MDER.S51426
7. Бунин, А. Я., Кацнельсон, Л. А., Яковлев, А. А. Микроциркуляция глаза. М.:Медицина; 1984. [Bunin A. J., Katsnelson L.A., Jakovlev A. A. Microcirculation of the eye. Moscow, Medicina, 1984. (in Russ.)].

8. Xu Z., Jiang H., Tao A., Wu S., Yan W., Yuan J., Liu C., DeBuc D.C., Wang, J. Measurement variability of the bulbar conjunctival microvasculature in healthy subjects using functional slit lamp biomicroscopy (FSLB). *Microvascular research*. 2015;101:15–19. doi: 10.1016/j.mvr.2015.05.003
9. Houben, A. J., Burgwinkel, J. P., & de Leeuw, P. W. A novel approach to the study of human microcirculation: reactivity to locally applied angiotensin II in the conjunctival microvascular bed. *Journal of hypertension*. 2006;24(11):2225–2230. doi: 10.1097/01.hjh.0000249700.11736.9e
10. Sumi T., Yoneda T., Fukuda K., Hoshikawa, Y., Kobayashi, M., Yanagi, M., Fukushima, A. Development of automated conjunctival hyperemia analysis software. *Cornea*. 2013;32:52–59. doi: 10.1097/ICO.0b013e3182a18e44
11. Shahidi M., Wanek J., Gaynes B., Wu T. Quantitative assessment of conjunctival microvascular circulation of the human eye. *Microvascular research*. 2010;79(2):109–113. doi: 10.1016/j.mvr.2009.12.003
12. Felder, A. E., Mercurio, C., Wanek, J., Ansari, R., Shahidi, M. Automated Real-Time Conjunctival Microvasculature Image Stabilization. *IEEE transactions on medical imaging* 2016;35(7):1670–1675. doi: 10.1109/TMI.2016.2522918
13. Arora N., Islam S., Wafa K., Zhou J., Toguri J. T., Cerny V., Lehmann C. Evaluation of iris functional capillary density in experimental local and systemic inflammation. *Journal of microscopy*. 2017;266(1):55–59. doi: 10.1111/jmi.12518
14. Xie F., Sun D., Schering A., Nakao S., Zandi S., Liu P., Hafezi-Moghadam A. Novel molecular imaging approach for subclinical detection of iritis and evaluation of therapeutic success. *The American journal of pathology*. 2010;177(1):39–48. doi: 10.2353/ajpath.2010.100007
15. Cerny V., Zhou J., Kelly M., Alotibi I., Turek Z., Whynot S., Saleh I.A., Lehmann C. Noninvasive assessment of the iridial microcirculation in rats using sidestream dark field imaging. *Journal of microscopy*. 2013;249(2):119–123. doi: 10.1111/jmi.12000
16. Pranskūnas A., Pilvinis V., Dambrauskas Ž., Rasimavičiūtė R., Milieškaitė E., Bubulis A., Veikutis V., Vaitkaitis D., Boerma E. C. Microvascular distribution in the ocular conjunctiva and digestive tract in an experimental setting. *Medicina (Kaunas Kaunas)*. 2012;48(8):417–23.
17. Петраевский А.В., Гндоян И.А. Аппликационная флуоресцентная ангиография: новый способ исследования гемокрициркуляции переднего сегмента глаза. Вестник офтальмологии. 2014;130(2):12–19. [Petraevskii A.V., Gndoyan I.A. Applied fluorescent angiography: a new method for the study of hemocirculation of the anterior segment of the eye. *Annals of Ophthalmology=Vestnik oftalmologii* 2014;130(2): 12–19. (in Russ.)].
18. Hu S., Rao B., Maslov K., Wang L. V. Label-free photoacoustic ophthalmic angiography. *Optics letters*. 2010;35(1):1–3. doi: 10.1364/OL.35.000001
19. Van Zijderfeld R., Ince C., Schlingemann R. O. Orthogonal polarization spectral imaging of conjunctival microcirculation. *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2014;52(5):773–779. doi: 10.1007/s00417-014-2603-9
20. Абрамович С.Г., Машанская А.В. Лазерная доплеровская флоуметрия в оценке микроциркуляции у здоровых людей и больных артериальной гипертонией. Сибирский научный медицинский журнал. 2010;92(1):57–59. [Abramovich S.G., Mashanskaya A.V. Laser Doppler flowmetry in the evaluation of microcirculation in healthy people and patients with arterial hypertension. *Siberian scientific medical journal=Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal*. 2010;92(1):57–59. (in Russ.)].
21. Ohtani N. Laser Doppler flowmetry of the bulbar conjunctiva as a monitor of the cerebral blood flow. *Zasshi Journal, Nihon Kyobu Geka Gakkai*. 1996;44(9):1721–1728.
22. Kim S.A., Jun S.B. In-vivo Optical Measurement of Neural Activity in the Brain. *ExpNeurobiol*. 2013;22(3):158–166. doi: 10.5607/en.2013.22.3.158
23. Sutherland B.A., Rabie T., Buchan A.M. Laser Doppler flowmetry to measure changes in cerebral blood flow. *Methods Mol. Biol*. 2014;1135:237–248. doi: 10.1007/978-1-4939-0320-7\_20.
24. Филатова И.А., Романова И.А. Возможность прогнозирования риска отторжения свободного полнослойного кожного аутоотрансплантата при реконструкции века. Российский офтальмологический журнал. 2011;4(4):71–75. [Filatova I.A., Romanova I.A. Free full-thickness skin autograft in eyelid reconstruction: possibilities of rejection risk prediction. *Russian ophthalmology journal=Rossiiskij oftalmologicheskij zhurnal*. 2011;4(4):71–75 (in Russ.)].
25. Сафонова Т.Н., Луцевич Е.Э., Кинтукхина Н.П. Изменение микроциркуляции бульбарной конъюнктивы при различных заболеваниях. Вестник офтальмологии. 2016;132(2):90–95. Safonova T.N., Lutsevich E.E., Kintukhina N.P. [Microcirculatory changes in bulbar conjunctiva in various diseases. *Annals of Ophthalmology=Vestnik oftalmologii* 2016;132(2):90–95. doi: 10.17116/oftalma2016132290-95 (in Russ.)].
26. Jiang H., Ye Y., DeBuc D. C., Lam B. L., Rundek T., Tao A., Shao Y., Wang J. Human conjunctival microvasculature assessed with a retinal function imager (RFI). *Microvascular research*. 2013;85:134–137. doi: 10.1016/j.mvr.2012.10.003
27. Stuebiger N., Smiddy W., Wang J., Jiang H., DeBuc D. C. Assessment of conjunctival microangiopathy in a patient with diabetes mellitus using the retinal function imager. *Journal of clinical & experimental ophthalmology*. 2015;6(1):400. doi: 10.4172/2155-9570.1000400
28. Khansari M. M., Wanek J., Felder A. E., Camardo N., Shahidi M. Automated assessment of hemodynamics in the conjunctival microvasculature network. *IEEE transactions on medical imaging*. 2016;35(2):605–611. doi: 10.1109/TMI.2015.2486619
29. Ang M., Sim D. A., Keane P. A., Sng C. C., Egan C. A., Tufail A., Wilkins M. R. Optical coherence tomography angiography for anterior segment vasculature imaging. *Ophthalmology*. 2015;122(9):1740–1747. doi: 10.1016/j.ophtha.2015.05.017
30. Li P., An L., Reif R., Shen T. T., Johnstone M., Wang R. K. In vivo microstructural and microvascular imaging of the human corneo-scleral limbus using optical coherence tomography. *Biomedical optics express*. 2011;2(11):3109–3118. doi: 10.1364/BOE.2.003109
31. Choi W. J., Zhi Z., & Wang R. K. In vivo OCT microangiography of rodent iris. *Optics letters*. 2014;39(8):2455–2458.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБУ «Московский научно-исследовательский институт глазных болезней им. Гельмгольца»  
Киселева Татьяна Николаевна  
доктор медицинских наук, профессор, начальник отдела ультразвуковых исследований  
ул. Садовая-Черногызская 14/19, Москва 105062, Россия  
orcid.org/0000-0002-9185-6407

ФГБУ «Московский научно-исследовательский институт глазных болезней им. Гельмгольца»  
Котелин Владислав Игоревич  
врач-офтальмолог, ординатор  
ул. Садовая-Черногызская 14/19, Москва 105062, Россия

ФГБУ «Московский научно-исследовательский институт глазных болезней им. Гельмгольца»  
Лосанова Оксана Арсеновна  
врач-офтальмолог, ординатор  
ул. Садовая-Черногызская 14/19, Москва 105062, Россия

ФГБУ «Московский научно-исследовательский институт глазных болезней им. Гельмгольца»  
Луговкина Ксения Вадимовна  
кандидат медицинских наук, научный сотрудник отдела ультразвуковых исследований  
ул. Садовая-Черногызская 14/19, Москва 105062, Россия

## ABOUT THE AUTHORS

Moscow Helmholtz Research Institute of Ophthalmology  
Kiseleva Tatiana Nikolaevna  
MD, Professor, Head of Ultrasound Diagnostic Department  
Sadovaya-Chernogryazskaya 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation  
orcid.org/0000-0002-9185-6407

Moscow Helmholtz Research Institute of Ophthalmology  
Kotelin Vladislav Igorevich  
ophthalmologist, resident  
Sadovaya-Chernogryazskaya 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation

Moscow Helmholtz Research Institute of Ophthalmology  
Losanova Oksana Arsenovna  
ophthalmologist, resident  
Sadovaya-Chernogryazskaya 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation

Moscow Helmholtz Research Institute of Ophthalmology  
Lugovkina Kseniya Vadimovna  
PhD,  
Research Officer of Ultrasound Diagnostic Department  
Sadovaya-Chernogryazskaya 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation