

А. И. КУБАРКО, Н. П. КУБАРКО, Ю. А. КУБАРКО,

## КОНТРАСТНО-ЦВЕТОВАЯ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ ЗРЕНИЯ КАК БИОМАРКЕР СОСТОЯНИЯ ГЕМОДИНАМИКИ В СОСУДАХ СИСТЕМНОГО И МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА

Белорусский государственный медицинский университет, Городская клиническая больница скорой медицинской помощи Минска, Минский консультационно-диагностический центр

*На основании анализа показателей контрастно-цветовой чувствительности зрительной системы проведена количественная оценка изменений световой чувствительности в зависимости от возраста у здоровых лиц и пациентов с начальными стадиями артериальной гипертензии, больных и здоровых глаз пациентов с острой и хронической ишемической оптической нейропатией. Проведен анализ зависимости световой чувствительности от диаметра сосудов сетчатки глаза. Показана возможность использования данных о снижении световой чувствительности для ранней диагностики нарушений гемодинамики в сосудах системного и микроциркуляторного русла.*

**Ключевые слова:** контрастно-цветовая чувствительность, возрастные изменения зрения, острая и хроническая передняя оптическая нейропатия, сосуды сетчатки, гемодинамика.

Биомаркеры широко используются для выработки стратегий профилактики и лечения атеросклероза [36], дифференциальной диагностики и лечения мозгового инсульта [39]. Наиболее признанными биомаркерами являются просвет коронарных сосудов, определяемый при коронарографии, просвет и толщина меди и интимы сонных артерий, определяемые методами ультразвукового исследования, скорость распространения пульсовой волны.

Используются классические и современные биохимические маркеры — содержание в крови различных фракций холестерина, триацилглицеролов, С-реактивного белка, некоторых аполипопротеинов, ИЛ-6, растворимой молекулы межклеточной адгезии (sICAM-1), сывороточного амилоида А и др. [36, 37]. Маркерами заболеваний сосудов и развития мозгового инсульта считают уровни фосфолипазы А<sub>2</sub>, ассоциированной с липопротеинами, диметиларгина, матриксной металлопротеиназы, антител к рецепторам глутамата, натрийуретического пептида в мозге [39]. Многочисленность биомаркеров свидетельствует о том, что их роль в ранней диагностике сосудистой патологии, прогнозировании ее течения и развитии осложнений ограничена.

Публикуется все больше фактов о важном значении определения различных морфологических показателей малых сосудов сетчатки глаз для ранней диагностики атеросклероза, мозговых инсультов, гипертензии и других заболеваний сосудов [34, 48]. В качестве обоснования возможности переноса данных об изменении морфологии сосудов сетчатки для прогнозирования повреждений сосудов других органов и тканей используются сведения о том, что кровеносные сосуды, формирующие целостную сосудистую систему организма, могут при воздействии патологических факторов изменять их структуру независимо от принадлежности к тем или иным органам и тканям [34, 41].

Выявлена связь между морфологическими изменениями сосудов микроциркуляторного русла сетчатки и такими заболеваниями, как нарушение когнитивных функций [44], лакунарные инфаркты мозга, ишемические инсульты [45], артериальная гипертензия, коронарная, хроническая почечная недостаточность и сахарный диабет [3, 16, 23, 32, 48].

В то же время известно, что при выявлении существенного сужения не только сосудов сетчатки, но и коронарных сосудов осложнения в виде стенокардии и инфаркта миокарда могут не развиваться [12]. С другой стороны, нередко у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, заболевание развивается при неизменном состоянии субэпикардальных коронарных сосудов [14]. Одной из причин возникновения таких инфарктов является нарушение кровотока в интрамуральных микрососудах миокарда. Болезнь малых сосудов может играть первостепенное значение в одновременном возникновении и характере течения мультиорганных сосудистых заболеваний [41]. С повреждения малых сосудов начинается развитие атеросклероза, артериальной гипертензии [17, 48]. На уровне сосудов микроциркуляторного русла в тканях развиваются процессы воспаления, иммунные реакции, ишемия; их осложнения часто связаны с недостаточностью кровотока для удовлетворения метаболических потребностей тканей [24, 33].

Несмотря на значимость нарушений кровотока в сосудах микроциркуляторного русла в развитии многих заболеваний, объективная оценка микроциркуляторных гемодинамических нарушений и других процессов, лежащих в основе обмена вещества между капиллярами и клетками тканей, остается невозможной даже с применением современных технологий. Это обусловлено многообразием обменных процессов, сложностью и многомерностью строения микроциркуляторной сети сосудов [13, 28].

Между состоянием кровотока в макро- и микроциркуляторном русле и функцией клеток существует прямая взаимосвязь. В зрительной системе она проявляется тем, что при повышении нейронной активности зрительной коры на воздействие света и других факторов на сенсорные рецепторы в ней увеличивается кровоток. Повышение нейронной активности в сетчат-

ке и зрительном нерве при импульсном воздействии света различных длин волн также сопровождается повышением в них кровотока [38, 40]. Факты увеличения кровотока в сенсорных, моторных и ассоциативных областях мозга [21, 27], миокарде, мышцах и других органах и тканях при увеличении их функциональной активности [25] являются обоснованием возможности решения обратной задачи: применения для характеристики кровотока в макро- и микроциркуляторном русле тканей функционального подхода, заключающегося в оценке состояния функции органа или ткани, непосредственно зависящей от кровотока [10].

Цель настоящего исследования — обобщить результаты измерения контрастно-цветовой чувствительности (КЦЧ) зрения и проанализировать характер связи между ее изменениями и состоянием гемодинамики в сосудах системного и микроциркуляторного русла сетчатки.

#### Материал и методы

Показатели КЦЧ и гемодинамики исследовали у 57 пациентов в возрасте 18—60 лет с нормальной остротой зрения, у 60 здоровых лиц 18—24 лет при рефлекторном изменении гемодинамики в условиях локального температурного воздействия, у 20 пациентов 18—24 лет с повышенными уровнями АД, у 30 лиц 18—24 лет с артериальной гипертензией I—II степени. КЦЧ измеряли у 25 пациентов с передней острой ишемической оптической нейропатией (ОИОН), средний возраст  $48,7 \pm 9,7$  года, и у 26 пациентов (средний возраст  $52,7 \pm 10,8$  года) с хронической ишемической оптической нейропатией (ХИОН), вызванной нарушениями гемодинамики в зрительном нерве и других структурах зрительной системы. Изучали также связь между диаметром сосудов сетчатки и показателями КЦЧ у 18 пациентов с признаками ишемических нарушений на глазном дне. У всех испытуемых оценивали статическую остроту зрения (СОЗ), а у пациентов с признаками ишемической оптической нейропатии и гипертензии проводили офтальмоскопическое исследование и фотографирование глазного дна с помощью цифровой фундус-камеры «VisucamProNm» («Karl Zeiss», Германия).

Исходную светимость экрана дисплея «Samsung Master 550b», а также тестового визуального стимула красного цвета нарастающей яркости, использовавшихся при определении КЦЧ, оценивали с помощью цифрового фотометра на основе видеокамеры «mvBlueFOX 223G» на ПЗС-матрице ICX267AL [8].

Для определения КЦЧ применяли принцип компьютерной статической периметрии, позволяющей оценить способность зрения воспринимать яркость, цвет и контраст визуального объекта на нейтральном фоне. Исследование проводили в состоянии максимально возможного физического и психологического комфорта пациентов, находившихся в положении сидя, в шумо- и светоизолированном помещении, после 20-минутной адаптации к темноте. Применяли визуальный объект

красного цвета нарастающей яркости. Тестовый объект формировался случайным образом в различных координатах на ахроматическом темном фоне монитора размером  $32 \times 24$  см («Samsung Master 550b»). Размер объекта составлял  $2 \times 2$  мм, или 25 угловых минут. КЦЧ исследовали для центральной области поля зрения в пределах  $20^\circ$  от центральной ямки сетчатки. Расстояние от экрана монитора до глаза составляло 30 см.

Красный свет для тестирования КЦЧ использовали вследствие большего изменения чувствительности зрительной системы к этому цвету и высокой информативности получаемых данных при оптических нейропатиях, развивающихся при заболеваниях ЦНС [9, 29].

Перед определением КЦЧ измеряли время визуальной сенсомоторной реакции (СМР) пациентов, для чего их просили расположиться в кресле перед экраном на расстоянии около 70 см и 8—10 раз нажимать на клавиатуре компьютера клавишу ввода мгновенно после высвечивания на экране яркого визуального объекта. Среднее значение времени СМР автоматически учитывалось компьютером при определении КЦЧ.

Пациента при определении КЦЧ просили расположить подбородок на подставке фиксатора и тем самым зафиксировать максимально неподвижно голову так, чтобы зрительная ось глаз располагалась на уровне центра экрана. Один глаз закрывали шторкой и объясняли пациенту, что его второй глаз должен все время смотреть на слабо светящийся крестик-метку в центре экрана и при восприятии боковым зрением периодически (каждые 6 с) возникающих в различных точках экрана квадратиков красного цвета нарастающей яркости он должен как можно быстрее нажимать клавишу ввода. Более подробно методика определения КЦЧ описана ранее [4].

Используя данные фотометрии излучения экрана монитора, значения КЦЧ рассчитывали в единицах светового потока, выраженных количеством фотонов, падавших на роговицу глаза за 1 с (ф/с), и в децибелах (дБ).

Полученные данные о КЦЧ центральной области поля зрения оцениваются по ряду показателей, имеющих важное клиническое значение: наличие пятен сниженной чувствительности, выпадений чувствительности (скотом), их локализации и характера, величина чувствительности поля в целом и равномерность ее распределения. Оценивается также состояние КЦЧ в центральных участках поля зрения — в пределах  $3^\circ$  вокруг точки фиксации и проводится сравнительная оценка чувствительности в полях зрения обоих глаз.

Рефлекторные изменения системной и внутриглазной гемодинамики вызывали с помощью стандартизованных методов локального температурного воздействия на кисть руки [1]. Артериальное систолическое (АД сист.) и диастолическое (АД диаст.) давление в плечевой артерии измеряли аускультативным методом с прослушиванием тонов Короткова. Среднее гемодинамическое артериальное давление (АД срд.) рассчитывали по данным АД сист. и АД диаст.

Диагноз ОИОН устанавливали на основании данных анамнеза и клинических методов исследования. Пациенты жаловались на остро развившееся снижение зрения одного глаза (реже обоих) разной степени выраженности, выпадение полей зрения. При офтальмоскопии глазного дна у пациентов с ОИОН наблюдали характерные для атеросклеротического, гипертонического и других повреждений сосудов изменения в виде ангиосклероза, гипертонической ангиопатии и/или ангиоретинопатии. Они проявлялись сужением артерий сетчатки и расширением вен различной степени выраженности, появлением симптома патологического артериовенозного перекреста (Сапюса—Гунна), штопоробразной извитостью венул в макулярной области (симптом Гвиста), появлением симптома сопровождающих полос по ходу уплотненной стенки артерий, симптомов «медной» и «серебряной» проволоки. Выявлялись изменения со стороны диска зрительного нерва в виде ишемических признаков частичной атрофии, для которой была характерна монотонная бледность диска, иногда с легким ишемическим отеком. При присоединении гемодинамических нарушений в бассейне глазной артерии выявлялись мелкие кровоизлияния в макулярной и парамаккулярной областях, ватоподобные очаги и твердые эксудаты по ходу сосудов сетчатки, легкий отек диска.

При периметрии у пациентов обнаруживались различные дефекты полей зрения в виде гемианопсий (верхние, нижние, височные, верхне- и нижнеквадрантные), концентрического сужения, центральных скотом различной степени выраженности.

Диагноз ХИОН также устанавливали на основании анамнестических данных и результатов клинического обследования. Пациенты с ХИОН жаловались на нечеткость зрения, зрительный дискомфорт, быструю утомляемость зрения при работе и чтении, длительную темновую и световую адаптацию, мелькания перед глазами.

При офтальмоскопии глазного дна у некоторых молодых пациентов с ХИОН никакие изменения могли не выявляться, у пациентов старшего возраста отмечались признаки ангиоспазма и сужения отдельных веточек центральной артерии сетчатки, ишемии участка сетчатки в области ветвления измененного сосуда, дефекты поля зрения. Иногда наблюдался симптом «вишневой косточки» в макулярной области, характерный для спазма ствола центральной артерии сетчатки.

На глазном дне у них выявлялись признаки ангиопатии сетчатки, которые при мягких формах гипертонии могли иметь функциональный характер. В случаях наличия у пациентов атеросклероза и гипертонии наблюдались признаки более выраженных органических изменений в сосудах сетчатки в виде гипертонического ангиосклероза. При длительном заболевании формировались признаки гипертонической ангиоретинопатии, которые проявлялись не только изменениями сосудов, характерными для гипертонического ангиосклероза, но

и гемодинамическими нарушениями в сетчатке. Выявлялись мелкие кровоизлияния в макулярной и парамаккулярной областях сетчатки, ватоподобные очаги и твердые эксудаты по ходу сосудов сетчатки, легкий отек диска зрительного нерва. У длительно болеющих пациентов с ХИОН наблюдались признаки частичной атрофии зрительных нервов, для которой были характерны бледность височных половин или всего диска зрительного нерва, сужение артерий сетчатки.

При периметрии у пациентов с ХИОН отмечалось концентрическое сужение полей зрения разной степени выраженности, а также концентрическое сужение с акцентом на верхнее и/или нижнее ограничение полей зрения. У некоторых пациентов такие ограничения полей зрения не обнаружены.

### Результаты и обсуждение

Проведенные с помощью фотометра измерения характеристик монитора перед определением КЦЧ показали, что величина фонового свечения экрана (остаточное собственное и отраженное) составляла  $0,7 \text{ мкВт}/(\text{м}^2 \cdot \text{ср})$  или  $6,3 \cdot 10^{-5} \text{ Асб}$ , максимальная яркость тестового визуального объекта —  $55 \text{ мкВт}/(\text{м}^2 \cdot \text{ср})$  или  $3,4 \text{ Асб}$ . Минимальная яркость визуального стимула составила 35 дБ, максимальная — 84 дБ. Интегральная яркость свечения красных элементов монитора возрастала экспоненциально при увеличении управляющего цифрового сигнала. С учетом полученной зависимости яркости тестового объекта на экране (при фиксированных значениях яркости 78%, контраста 100% и расстоянии 30 см от роговицы глаза до экрана монитора) была установлена зависимость потока фотонов, падавших на роговицу глаза за 1 с (ф/с), от величины управляющего сигнала. Это позволило определять у пациентов индивидуальную КЦЧ в заданных координатах поля зрения (рис. 1).

Использование описанного подхода к измерению КЦЧ позволило установить, что пороговая величина светового потока на уровне роговицы глаза, при которой здоровые пациенты 18—20-летнего возраста с СОЗ 1,0 замечали на экране тестовый стимул, изображение которого проецировалось на область центральной ямки сетчатки, составлял  $230 \pm 19 \text{ ф/с}$ , или 41,8 дБ. Этот порог увеличивался (КЦЧ снижалась) с возрастом и составлял у пациентов в возрасте 31—40 лет с нормальной СОЗ  $290 \pm 24 \text{ ф/с}$  (43 дБ), 41—50 лет —  $320 \pm 27 \text{ ф/с}$  (44 дБ) и 51—60 лет —  $360 \pm 31 \text{ ф/с}$  (45 дБ).

Среди 25 пациентов (39 глаз) с ОИОН выделили 3 подгруппы в зависимости от величины СОЗ. В 1-ю подгруппу вошли 10 пациентов (11 глаз) с остротой зрения 0,02—0,09, во 2-ю — 11 пациентов (14 глаз) с остротой зрения 0,1—0,5 и в 3-ю — 4 пациента (4 глаза) с остротой зрения 0,6—0,9. У 4 пациентов ОИОН развивалась в обоих глазах одновременно с разной степенью снижения СОЗ. В качестве контроля при сравнении показателей КЦЧ у пациентов с ОИОН использовали данные, полученные для здоровых глаз с нор-

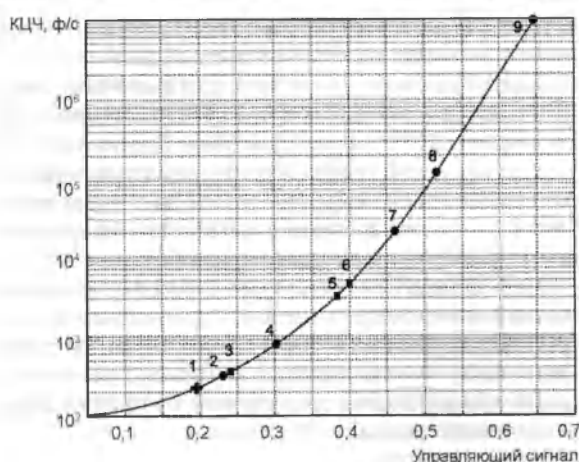


Рис. 1. Зависимость потока фотонов, падавших на роговицу глаза за 1 с, от величины управляющего цифрового сигнала и КЦЧ зрительной системы: 1 — глаза здоровых 18—20 лет; 2 — глаза здоровых 41—50 лет; 3 — глаза здоровых 51—60 лет; 4 — здоровый глаз пациентов с ОИОН; 5, 6 — большие глаза пациентов с ХИОН (5 — СОЗ 1,0; 6 — СОЗ 0,6—0,9); 7—9 — большие глаза пациентов с ОИОН (7 — СОЗ от 0,6 до 0,9; 8 — СОЗ от 0,1 до 0,5; 9 — СОЗ от 0,02 до 0,09)

мальной СОЗ у 10 пациентов с монокулярной ОИОН и у здоровых испытуемых той же возрастной группы (41—50 лет) с нормальной СОЗ.

У пациентов с ОИОН 1-й подгруппы КЦЧ составила  $10^7 \pm 8,4 \cdot 10^6$  ф/с (77 дБ), 2-й —  $0,3 \cdot 10^5 \pm 7,6 \cdot 10^3$  ф/с (61 дБ), 3-й —  $2 \cdot 10^4 \pm 8,8 \cdot 10^2$  ф/с (58 дБ) и была существенно ниже, чем в контроле —  $320 \pm 27$  ф/с (44 дБ,  $P < 0,001$ ). У пациентов с ОИОН и СОЗ 1,0 во втором глазу, принимавшимся за здоровый, КЦЧ также была ниже —  $800 \pm 106$  ф/с (50 дБ), чем у здоровых контрольной группы ( $P < 0,01$ ).

У пациентов с ХИОН из 3-й подгруппы КЦЧ составила  $4,5 \cdot 10^3 \pm 0,4 \cdot 10^2$  ф/с (55 дБ), с нормальной СОЗ —  $3,2 \cdot 10^3 \pm 0,3 \cdot 10^2$  ф/с (53 дБ) и была существенно ниже ( $P < 0,01$ ), чем в группе контроля —  $360 \pm 31$  ф/с (45 дБ).

В отдельной серии исследования измеряли показатели КЦЧ у здоровых молодых людей с нормальной СОЗ и различными уровнями АД. Оказалось, что между величинами КЦЧ и АД существует определенная связь (табл. 1).

При АД сист.  $108 \pm 1,7$  — 120 мм рт. ст. между величиной АД сист. и КЦЧ прослеживается обратная зави-

симость. Более высокая КЦЧ отмечена у пациентов с АД сист. 120 мм рт. ст. и АД сгд. 99 мм рт. ст., более низкая КЦЧ — у пациентов с АД сист.  $108 \pm 1,7$  мм рт. ст. и АД сгд. 90 мм рт.ст. При этом средние величины КЦЧ наиболее часто встречались у пациентов с АД сист. около 115 мм рт. ст. и АД сгд. 95 мм рт. ст.

В двух сериях наблюдений КЦЧ определяли у 20 пациентов в возрасте 18—24 лет с АД в пределах повышенного нормального и у 30 пациентов того же возраста с впервые установленной АГ I—II степени [1]. КЦЧ у пациентов обеих групп оказалась пониженной (порог чувствительности более высокий) по сравнению с лицами того же возраста из контрольной группы. У пациентов с повышенным нормальным АД (АД сист.  $129$ — $136$  мм рт. ст.) КЦЧ составила  $264 \pm 16$  ф/с по сравнению с  $234 \pm 14$  ф/с у лиц с АД  $110$ — $120$  мм рт. ст., у пациентов с АГ I—II степени (АД сист.  $130$ — $139$  мм рт. ст.) —  $249 \pm 18$  ф/с против  $234 \pm 14$  ф/с в группе контроля.

Поскольку АГ в системных сосудах обычно ассоциирована с вазоспазмом резистивных сосудов, который может привести к снижению кровотока в глазных сосудах и снижению световой чувствительности, провели одновременное исследование изменений КЦЧ и реакции сосудов лимбальной конъюнктивы глаза на локальное температурное воздействие на кисть руки пациентов [1]. Известно, что сосуды лимбальной конъюнктивы являются продолжением ветвей цилиарных сосудов, кровоснабжающих наружные сегменты фоторецепторов и пигментный эпителий сетчатки, поэтому предположили, что рефлекторное изменение их просвета в ответ на локальное температурное воздействие может сопровождаться изменением КЦЧ.

Опыты показали, что сосуды лимбальной конъюнктивы глаза примерно у 14% здоровых молодых людей отвечают на локальное температурное воздействие на кисть руки рефлекторным сужением (рис. 2).

При воздействии холода снижается плотность сосудистой сети и ряд сосудов отвечают существенным сужением. Результаты количественной оценки вазоспастической реакции сосудов приведены в табл. 2, из которой видно, что в артериоле № 2 под действием холода произошло сужение ее среднего диаметра на 58%, минимального — на 49% и максимального — на 64%. В сосуде № 1 под влиянием холода отмечено меньшее сужение, чем в сосуде № 2.

Исследование КЦЧ зрительной системы здоровых пациентов, у которых сосуды лимбальной конъюнк-

Таблица 1

## Изменение КЦЧ зрительной системы у пациентов с различными уровнями АД

КЦЧ, ф/с	Количество глаз	АД сист., мм рт. ст.	АД диаст., мм рт. ст.	АД сгд., мм рт. ст.
212—223	3	$120 \pm 0$	$78 \pm 6,8$	99
224—236	10	$115 \pm 7,1$	$75 \pm 4,4$	95
237—250	11	$115 \pm 5,9$	$75 \pm 3,5$	95
252—268	5	$114 \pm 4,4$	$76 \pm 3,7$	95
270—292	3	$108 \pm 1,7$	$73 \pm 0$	90



тивы отвечали вазоспазмом на локальное воздействие холода, показало, что контрастная чувствительность у них была снижена до  $230 \pm 14$  ф/с по сравнению с КЦЧ у пациентов без вазоспазма —  $216 \pm 11$  ф/с.

Обнаружение связи между показателями КЦЧ и рефлекторной вазоспастической реакцией сосудов на воздействие холода давало основание предполагать, что подобная связь может иметь место также между КЦЧ, диаметром и другими параметрами сосудов сетчатки, изменяющимися с возрастом, при заболеваниях сосудов глаза, мозга и сердечно-сосудистой системы организма [34, 35].

В отдельной серии исследования у 18 пациентов (32 глаза) с ХИОН, вызванной нарушением гемодинамики в сосудах зрительного нерва и сетчатки при АГ, атеросклерозе, сахарном диабете, были получены цифровые фотографии сосудов глазного дна и измерены показатели КЦЧ центральной области поля зрения.

С помощью специальной компьютерной программы «ARIA» из цифровой фотографии выделяли контуры сосудистого дерева сетчатки и измеряли диаметр различных сегментов выделенных сосудов. Для выявления корреляционной связи между диаметром сосудов и показателями КЦЧ сравнивали показатель КЦЧ определенного сектора поля зрения и диаметр ветви того сосуда, который обеспечивает кровоток в соответствующем секторе глазного дна. Например, для поиска корреляции между показателями КЦЧ верхней половины центральной области поля зрения измерялся диаметр ветвей верхней височной артерии в пределах сегмента на расстоянии от края диска зрительного нерва, равном 1 радиусу диска зрительного нерва данного пациента (рис. 3). Использовали и

другие подходы к выбору сосудов и определению их диаметра для сопоставления с показателями КЦЧ.

Проведенный корреляционный анализ показал, что между диаметром сосудов глазного дна и показателями КЦЧ имеется связь. Коэффициент корреляции Спирмена между диаметром височных ветвей центральной артерии (вены) сетчатки и КЦЧ составил  $0,3—0,4$  ( $P < 0,05$ ).

Общеизвестно, что ключевой функцией кровообращения является обслуживание метаболических потребностей клеток органов и тканей. В организме человека и животных имеются многочисленные, многократно дублированные механизмы, обеспечивающие увеличение кровотока при возрастании функ-

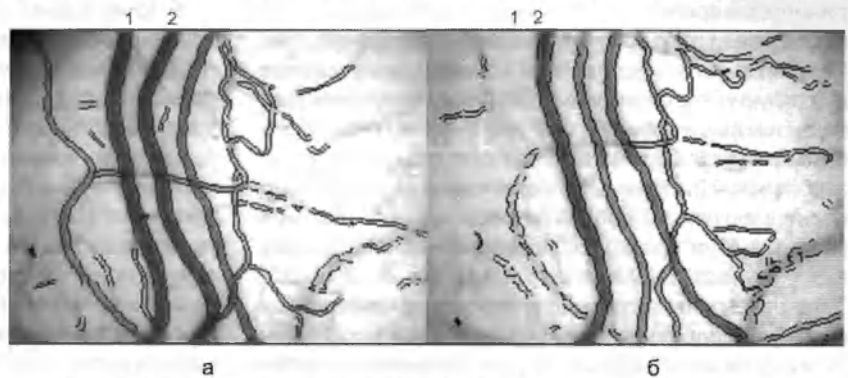


Рис. 2. Изменение диаметра сосудов бульбарной конъюнктивы глаза при локальном воздействии холода на кисть руки: а — до воздействия; б — после воздействия; 1, 2 — участки сосуда

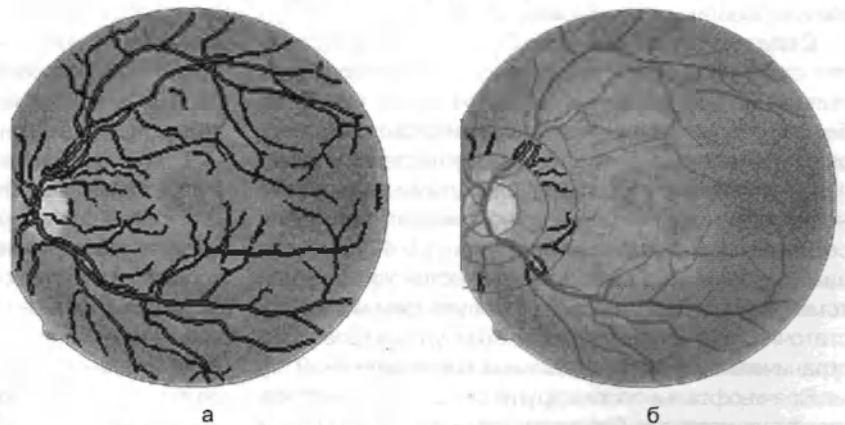


Рис. 3. Сосудистое дерево сетчатки глаза: а — сеть сосудов сетчатки здорового глаза; б — сегмент, в пределах которого оценивали диаметр ветвей сосудов, кровоснабжающих определенный сектор сетчатки

Таблица 2

**Показатели диаметра сосудов бульбарной конъюнктивы глаза при локальном воздействии холода на кисть руки**

Участок сосуда	Диаметр сосуда, пиксели		
	минимальный	средний	максимальный
A1	17,0	19,4	22,4
A2	17,7	19,2	20,8
B1	12,9	6,4	21,8
B2	8,7	11,1	13,4

циональной активности клеток любых тканей, особенно нервной, сетчатки глаза, миокарда, эндокринных желез, в которых преобладают аэробные пути получения энергии АТФ [42]. Поскольку кровь выполняет функцию обслуживания метаболических потребностей тканей, которая реализуется в сосудах микроциркуляторного русла, нарушение кровотока в них может сопровождаться нарушением метаболизма и функции клеток, испытывающих гипоксию. По этим причинам исследователи всегда стремились разработать методы, позволяющие оценить состояние кровотока не только в коронарных, сонных и других крупных сосудах, но и в сосудах микроциркуляторного русла.

Доступность для прямого наблюдения, измерения размеров и кровотока в сосудах глаза привлекала к их исследованию представителей разных специальностей. Результаты этих исследований показали, что изменения структуры и кровотока в сосудах конъюнктивы, сетчатки и хориоидальной оболочки глаз не только являются причиной инвалидизирующих офтальмологических заболеваний (глаукома, ишемические оптические нейропатии, макулярная дистрофия и др.), но и следствием развития АГ, атеросклероза, сахарного диабета и других распространенных заболеваний [2, 3, 7, 22]. Установлено, что при повышении уровня холестерина в крови у молодых людей, пациентов при атеросклерозе, АГ и других заболеваниях сосудов изменяются различные морфологические параметры сосудов сетчатки глаз [15, 34, 48]. Эти изменения часто ассоциировались с наличием факторов риска развития мозговых инсультов и коронарной недостаточности [11, 31].

Структурные изменения в более крупных сосудах сетчатки можно установить относительно легко, но их выявление в сосудах микроциркуляторного русла и тем более обнаружение в них нарушений кровотока становится более трудной и часто неосуществимой задачей. Это связано не только с их малыми размерами, но прежде всего со сложностью 3-мерного строения сети микроциркуляторных сосудов [13, 49]. С помощью современных методов оптической когерентной томографии и доплеровской флоуметрии можно достаточно точно оценить размеры сосудов и кровотоки в ограниченном участке отдельных слоев сетчатки [19].

Врачи-офтальмологи и другие специалисты методами офтальмоскопии, биомикроскопии, флюоресцентной ангиографии давно оценивают такие важные показатели микроциркуляции сосудов глаза, как диаметр артерий, вен и сосудов микроциркуляторного русла; плотность сосудистой сети; характер ветвления сосудов, состояние стенки сосудов; реологические свойства крови по характеру движения эритроцитов, их агрегации, «сладж»-явлению; наличие признаков отеков.

Однако, даже располагая данными о кровотоке в ткани, невозможно оценить состояние сложных и разнообразных процессов микроциркуляции, включающих не только собственно кровоток через сосуды микроциркуляторного русла, но и транскапиллярный обмен

различными веществами между кровью и клетками тканей посредством диффузии, фильтрации, везикулярного и других видов транспорта. Известно, что транскапиллярный обмен определяется объемной и линейной скоростями кровотока в сосудах микроциркуляторного русла, соотношением гидростатического и онкотического давлений крови и внеклеточной среды, реологическими свойствами крови, площадью поверхности функционирующих капилляров, проницаемостью стенок капилляров, градиентами концентрации, осмотического давления, напряжения газов, оттоком венозной крови и лимфы и другими факторами. Очевидно, что оценить их сочетанное влияние на процессы транскапиллярного обмена весьма затруднительно.

В то же время, поскольку сосуды сетчатки имеют общее происхождение, схожесть строения и свойств с сосудами мозга, а сетчатка является одной из наиболее метаболически активных тканей организма, исследование состояния сосудов и кровотока в сетчатке современными количественными методами оценки микроциркуляции позволило начать поиск ответа на вопрос, как состояние микроциркуляции отражается на функции тканей и органов, в которых оно оценивается. Учитывая, что кровоток в сосудах микроциркуляторного русла является основным фактором нормального осуществления функций тканей, оценка состояния этих функций могла бы стать важным способом, а ее результаты — маркером определения достаточности или недостаточности кровотока в микроциркуляторном русле для обеспечения метаболических потребностей тканей.

Одним из первых шагов для выявления возможной связи КЦЧ с гемодинамикой было проведение исследования КЦЧ у здоровых людей в возрасте 18—60 лет с нормальной острой зрения. Обоснованием выбора такого подхода были факты, свидетельствующие о том, что одним из базисных возрастных изменений в зрительной системе является снижение показателей гемодинамики [35]. Авторы цитируемого исследования выявили постепенное возрастное снижение пульсового кровотока в сосудах сетчатки, которое нарастает после 50 лет. Возрастное снижение кровотока более значительно проявлялось при увеличении внутриглазного давления и, по мнению авторов, оказывало прямое влияние на развитие патологии зрения. Выявленное в проведенном исследовании прогрессирующее снижение КЦЧ после 30-летнего возраста согласуется с данными о характере возрастных изменений кровотока в сосудах сетчатки и свидетельствует о том, что одной из ведущих причин такого снижения контрастной чувствительности может быть ухудшение гемодинамики в сосудах зрительной системы.

Полученные данные о снижении КЦЧ с возрастом, которые мы связали с возрастным снижением гемодинамики в сосудах глаз, других структур зрительной и ЦНС человека, побудили провести исследование, направленное на поиск возможной связи КЦЧ с уровнем АД, с учетом двух обстоятельств: наруше-

ние регуляции гемодинамики, проявляющееся повышением АД, является одним из наиболее частых возрастных изменений в организме человека; в соответствии с устоявшимися взглядами, сосуды сетчатки и ЦНС характеризуются наличием механизмов ауторегуляции кровотока, позволяющими удерживать его устойчивым при изменениях АД в сосудах системного кровотока в пределах 60—140 мм рт. ст.

Измерения КЦЧ у здоровых молодых людей с различным уровнем нормального АД показали, что связь между КЦЧ и основным показателем системной гемодинамики — АД — действительно существует. Она проявляется в том, что КЦЧ становится хуже при повышении АД сист. или АД сгд., однако средние значения контрастной чувствительности у большинства пациентов были зарегистрированы при оптимальных значениях АД сист. (около 115 мм рт. ст.) и АД сгд. (95 мм рт. ст.) для здорового человека. Выявленная связь КЦЧ и уровня АД в определенной степени обусловлена зависимостью кровотока через сосуды сетчатки глаза от величины АД.

Известно, что кровоток через сосуды центральной артерии сетчатки определяется разностью давлений крови в артерии и центральной вене и величиной внутриглазного давления (ВГД). При этом перфузионное давление (ПД) крови в сосудах сетчатки рассчитывается по формуле:  $ПД = (2/3 \text{ АД сгд.} - \text{ВГД})/R$ , где R — сопротивление кровотоку, величина которого зависит главным образом от радиуса сосудов и вязкости крови [20].

В глазной артерии АД сист. составляет  $0,80 \times \text{АД сист. аорты} - 8,63 (\pm 3,8)$  мм рт. ст., а АД диаст. равняется  $0,80 \times \text{АД диаст.} + 6,95 (\pm 3,4)$  мм рт. ст. Таким образом, при АД 120/80 мм рт. ст. АД сист. в глазной артерии составит около 87 мм рт. ст., АД диаст. — около 71 мм рт. ст., а АД сгд. — около 81 мм рт. ст. Определить у человека величину АД сгд. и R в сосудах сетчатки и ПД не представляется возможным. Еще более сложной задачей является оценка кровотока в микроциркуляторном русле сосудов сетчатки.

Поскольку давление крови в центральной артерии сетчатки зависит от его изменений в артериальных сосудах системного русла, то снижение или повышение АД в этих сосудах могло бы даже при неизменной величине ВГД оказывать влияние на кровоток в сетчатке и величину ее световой чувствительности. Хотя предполагается, что у здорового человека кровоток в сосудах сетчатки глаза поддерживается относительно устойчивым при изменениях АД благодаря механизмам его ауторегуляции, результаты настоящего исследования не совсем согласуются с этим предположением. Возможная причина этого — механизмы, стабилизирующие кровоток в сосудах сетчатки, включаются прежде всего в условиях быстрого изменения АД, но они недостаточны для поддержания постоянного кровотока в сосудах сетчатки. Наше предположение согласуется с приводимыми в

современных обзорах литературы данными анализа ауторегуляторных механизмов кровотока в сосудах мозга, на основании которых выявлены ограниченные возможности этих механизмов и утверждается, что мозговой кровоток не является столь устойчивым к изменениям АД, как это считалось ранее [43].

КЦЧ центральной области поля зрения исследовали в мезопических условиях, что предполагает ее обусловленность у человека не только чувствительностью палочек, расположенных парамакулярно, но и колбочек, кровоснабжаемых сетью хориоидальных капилляров. Кровоток в этих сосудах регулируется автономной нервной системой и, вероятно, в меньшей степени действием метаболитов и других сигнальных молекул. На действие одинаковых факторов хориоидальные сосуды и сосуды сетчатки реагируют разными реакциями, [26, 47].

Зависимость КЦЧ от основного показателя гемодинамики — уровня АД — подтвердилась в двух других независимых сериях исследования у пациентов с повышенными нормальными уровнями АД и у испытуемых с впервые выявленной АГ. У пациентов обеих групп обнаружено снижение КЦЧ, что, возможно, связано с повышением тонуса артериальных сосудов. Это предположение основывалось на известных фактах, что АГ часто ассоциирована с вазоспазмом артериол, в том числе артериол сетчатки [46]. Для подтверждения возможности существования зависимости КЦЧ от состояния сосудов глаза было проведено ее измерение у лиц, сосуды лимбальной конъюнктивы которых отвечали рефлекторным вазоспазмом на локальное воздействие холода на кисть руки. Измерения КЦЧ, проведенные в процессе локального воздействия холода, показали, что у пациентов, отвечавших вазоспазмом на холод, КЦЧ снижается в сравнении с испытуемыми, у которых действие холода не сопровождалось сужением сосудов конъюнктивы глаза.

Таким образом, результаты исследований КЦЧ, проведенных у здоровых пациентов, показали, что КЦЧ зрительной системы связана с состоянием гемодинамики как в крупных системных артериальных сосудах, так и в малых сосудах глаза.

В многочисленных исследованиях состояния сосудов сетчатки, лимбальной конъюнктивы и хориоидальной оболочки показано, что изменение структуры, диаметра сосудов и гемодинамики наблюдается как при глазных заболеваниях, так и при заболеваниях самих сосудов при атеросклерозе, АГ, сахарном диабете, аутоиммунной патологии соединительной ткани и других заболеваниях. Одним из частых проявлений заболеваний сосудов является развитие острой или хронической формы ишемических оптических нейропатий, сопровождающихся ухудшением зрительных функций и развитием инвалидизации по зрению [30].

Проведенные нами исследования КЦЧ у пациентов с ОИОН и ХИОН показали, что она снижается при обеих формах нейропатии. Степень снижения КЦЧ у

пациентов связана с глубиной снижения остроты зрения, что обусловлено степенью выраженности ишемии, определяемой нарушением кровотока в зрительном нерве и сетчатке. Выраженное снижение КЦЧ наблюдалось у пациентов с ОИОН со снижением остроты зрения до сотых долей.

Значительное снижение КЦЧ, выявленное у пациентов с ОИОН, ассоциировано с морфологическими изменениями сосудов в виде ангиосклероза, гипертонической ангиопатии и/или ангиоретинопатии, повышением проницаемости сосудов, ишемическими признаками монотонной бледности, отека и частичной атрофии диска зрительного нерва. При присоединении гемодинамических нарушений в бассейне ветвей центральной артерии и вены сетчатки наблюдались мелкие кровоизлияния в макулярной и парамакулярной областях, ватоподобные очаги и твердые экссудаты по ходу сосудов, легкий отек диска зрительного нерва.

У пациентов с ХИОН острота зрения была относительно сохранной (0,7—1,0). На этом основании можно предполагать, что при ХИОН, когда СОЗ снижена незначительно или равняется 1,0, изменения показателей световой чувствительности не будут выявлены или они окажутся несущественными по сравнению с показателями в контрольной группе. Однако измерения показали, что КЦЧ у пациентов с ХИОН также была значимо сниженной, и это снижение, вероятно, связано с хроническим нарушением у них гемодинамики в зрительном нерве и сетчатке, вызванным заболеванием сосудов.

Снижение КЦЧ, выявленное у пациентов с ХИОН старшего возраста, было ассоциировано с признаками ангиоспазма отдельных веточек центральной артерии сетчатки, ишемией участка сетчатки в области ветвления измененного сосуда, признаками ангиопатии сетчатки. У пациентов с атеросклерозом и АГ снижение КЦЧ связано с гипертонической ангиоретинопатией, мелкими кровоизлияниями в макулярной и парамакулярной областях сетчатки, ватоподобными очагами и твердыми экссудатами по ходу сосудов сетчатки, легким отеком диска зрительного нерва. У длительно болеющих пациентов с ХИОН снижение КЦЧ было ассоциировано с признаками частичной атрофии зрительных нервов в виде бледности височных половин или всего диска зрительного нерва, сужением артерий сетчатки. У таких пациентов могли выявляться также дефекты поля зрения.

Однако снижение КЦЧ не всегда ассоциировано с изменениями в сосудах, наличием признаков отека сетчатки или ишемии диска зрительного нерва. У некоторых пациентов, особенно молодого возраста, такие изменения при офтальмоскопии или на фотографиях глазного дна вообще не выявлялись. В то же время, кроме снижения КЦЧ, у пациентов при сборе анамнеза выявлялись другие признаки тонких нарушений зрительных функций. При высокой сохранности остроты зрения они отмечали его нечеткость, ощущение зрительного дискомфорта, быструю утомляе-

мость зрения при работе и чтении, удлинение темновой и световой адаптации, мелькание перед глазами.

Выявление сниженной КЦЧ у пациентов с ХИОН при нормальной остроте зрения давало основания предполагать, что при монокулярной оптической нейропатии, когда второй глаз не беспокоит пациента и его острота зрения остается нормальной, в нем также может отмечаться снижение КЦЧ. Измерение КЦЧ в здоровых глазах у пациентов с монокулярной ОИОН подтвердило наши предположения — их контрастная чувствительность также оказалась пониженной по сравнению с показателями в контрольной группе. Учитывая возраст пациентов с ОИОН (около 50 лет и более), выявление у них при офтальмоскопии больного глаза очевидных проявлений заболеваний сосудов, других признаков нарушений гемодинамики в зрительном нерве и зрительных путях вряд ли можно допустить, чтобы во втором — здоровом — глазу гемодинамических нарушений не было. Вероятно, обнаруженное снижение КЦЧ в здоровом глазу у пациентов с монокулярной ОИОН также является следствием нарушения гемодинамики в зрительной системе, еще не сопровождающегося снижением остроты зрения, но уже ведущего к снижению более тонкого показателя световой чувствительности — КЦЧ зрительной системы.

Снижение КЦЧ выявлялось у пациентов при отсутствии каких-либо видимых нарушений в оптической системе глаз, изменений сосудов глазного дна и нарушений СОЗ у здоровых пациентов с возрастом, у здоровых с нормальными высокими уровнями АД, у пациентов с мягкими, впервые выявленными формами АГ, а также во вторых — здоровых — глазах у пациентов с монокулярной формой ОИОН. Эти факты свидетельствуют о возможности снижения КЦЧ еще на этапе доклинического изменения гемодинамики в сосудах зрительной системы, не проявившегося снижением такого интегрального функционального показателя зрения, как СОЗ, резервные возможности которой пока не исчерпаны.

Известно, что причинами снижения КЦЧ зрительной системы могут быть не только нарушения гемодинамики, но и демиелинизация аксонов зрительных нервов [5, 6], токсическая и аутоиммунная нейропатия. Среди ведущих из них можно выделить те, нарушения которых влияют на базисные процессы восприятия, обработки, передачи зрительных сигналов в ЦНС и их анализа в центрах зрительной системы. Это, прежде всего, состояние метаболизма и тонкой структурной организации нейронов зрительной системы, которые неразрывно связаны с уровнем кровотока в сосудах сетчатки и сосудах других уровней зрительной системы.

Как уже упоминалось, в ряде исследований была показана связь между диаметром, другими морфологическими изменениями сосудов сетчатки и такими заболеваниями, как АГ, ишемические инсульты, коронарная недостаточность [48, 44, 45]. Обоснованием возможности существования такой связи было



то, что сосуды единой сосудистой системы организма отвечают реакциями и изменениями на действие многих патологических факторов, эти ответные реакции могут быть однонаправленными в сосудах, принадлежащих к различным органам и тканям [34, 41].

Очевидно, что должна существовать связь между изменением морфологических характеристик сосудов и изменениями функции тканей. В подтверждение ее существования мы надеялись найти связь между диаметром сосудов центральной артерии и вены сетчатки и величинами КЦЧ у пациентов с признаками ишемической оптической нейропатии. Наличие такой связи в настоящем исследовании было выявлено, но коэффициент корреляции между диаметром височных ветвей центральной артерии (вены) сетчатки оказался равным лишь 0,3—0,4 ( $P < 0,05$ ). На первый взгляд, такая связь может оказаться недостаточной для доказательства того, что КЦЧ может быть биологическим маркером состояния гемодинамики в малых сосудах сетчатки и зрительной системы.

Однако и другими авторами была выявлена связь между величиной девиации световой чувствительности в полях зрения и кровотоком в сосудах сетчатки [22]. Основываясь на результатах, полученных в настоящем исследовании и J. C. Hwang и соавт. [22], мы склоняемся к тому, что КЦЧ можно рассматривать в качестве биологического маркера состояния гемодинамики в малых сосудах сетчатки и зрительной системы. Величина КЦЧ — одна из основных функций фоторецепторов и других клеток зрительной системы, — несомненно, зависит от состояния метаболизма, связанного с кровотоком в малых сосудах [18]. Этими сосудами в глазу являются не только ветви центральной артерии и вены сетчатки, но и сеть хориоидальных сосудов. Обе эти сети кровеносных сосудов начинаются от общего ствола глазной артерии, что обосновывает правомочность поиска связи между размерами сосудов сетчатки и КЦЧ.

В то же время, поскольку кровоснабжение фоторецепторного слоя сетчатки осуществляется главным образом хориоидальными сосудами, а слоя ганглиозных клеток и их аксонов — сосудами центральной артерии сетчатки, интегральный показатель световой чувствительности этих и других клеток зрительной системы зависит от кровотока во всех сосудах, кровоснабжающих структуры зрительной системы как в глазу, так и в пределах ЦНС. Таким образом, выявление корреляции между КЦЧ и размерами ветвей сосудов центральной артерии и вены сетчатки можно расценивать в качестве одного из очевидных подтверждений маркерной роли КЦЧ в оценке состояния гемодинамики в малых сосудах зрительной и ЦНС.

Измерению диаметра сосудов глазного дна, соотношению диаметров артериол и венул придается большое значение в раннем выявлении таких заболеваний сосудов, как атеросклероз, АГ, сахарный диабет, глаукома [2, 16, 18, 34, 41, 44, 45, 48]. Офтальмологам,

нейроофтальмологам, неврологам хорошо известно, что часто ранними признаками этих заболеваний являются изменения общей световой, контрастной чувствительности, выявляемые при проведении компьютерной периметрии и исследовании контрастной чувствительности у пациентов, когда при офтальмоскопии глазного дна явные изменения в сосудах еще отсутствуют. Одним из объяснений данного несоответствия может быть то, что внешние размеры и другие внешние показатели состояния сосудов глазного дна могут не отражать изменения внутреннего просвета сосудов, оказывающего выраженное влияние на кровоток. Измерение функционального показателя — КЦЧ — может быть более объективным критерием для оценки достаточности кровотока в малых сосудах и достаточности метаболизма для выполнения основной функции фоторецепторов и других нейронов сетчатки и зрительной системы. Даже при прецизионном измерении размеров видимых, поверхностно расположенных на глазном дне ветвей сосудов центральной артерии сетчатки, его результаты не могут обеспечить характеристику микроциркуляции — сложных процессов, протекающих в 3-мерном объеме межклеточном пространстве.

При интерпретации данных о КЦЧ необходимо также помнить, что поскольку фоторецепторный слой кровоснабжается преимущественно на периферии сетчатки, а ее центральная область — только хориоидальными сосудами, то КЦЧ последней, особенно вокруг центральной точки фиксации, отражает состояние хориоидального кровотока в большей степени, чем в сосудах центральной артерии и вены сетчатки.

Наличие высокой корреляции между размерами ветвей сосудов центральной артерии и вены сетчатки и КЦЧ можно рассматривать скорее для объяснения тех случаев, когда изменение КЦЧ связано с нарушением функции клеток внутреннего слоя сетчатки и прежде всего ганглиозных клеток и их аксонов, кровоснабжаемых преимущественно сосудами центральной артерии и вены сетчатки.

Таким образом, снижение КЦЧ зрения можно рассматривать (при исключении других причин снижения зрительных функций) в качестве биомаркера ранних, доклинических нарушений гемодинамики в крупных и малых сосудах зрительной, центральной нервной и, возможно, других систем организма.

Исследование КЦЧ является неинвазивным, недорогим, легко выполняется у пациентов разного возраста, его можно, при создании определенных условий, использовать при скрининге заболеваний сосудов системного и микроциркуляторного русла.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Александров Д. А., Кубарко А. И. // *Мед. журн.* — 2008. — № 1. — С. 18—21.
2. Бирич Т. А. *Первичная открытоугольная глаукома (современный взгляд на этиопатогенез, клинику и лечение)*. — Минск, 2007.