

УДК 617.7-007.681

Исследования оксигенации в офтальмологии

ПЕТРОВ С.Ю., к.м.н., ведущий научный сотрудник отдела глаукомы¹;
АНТОНОВ А.А., к.м.н., ведущий научный сотрудник отдела глаукомы¹;
НОВИКОВ И.А., старший научный сотрудник¹;
ВОЛЖАНИН А.В., ординатор¹;
САВЕЛЬЕВА Т.А., к.ф.-м.н., научный сотрудник², доцент³;
РЯБОВА А.В., к.ф.-м.н., старший научный сотрудник², доцент³;
ЛОЩЕНОВ В.Б., д.ф.-м.н., профессор, зав. лабораторией², профессор³.

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней», 119021, Российская Федерация, Москва, Россолимо, 11А, Б;

²Институт общей физики им. А.М. Прохорова РАН, лаборатория лазерной биоспектроскопии, 117312, Российская Федерация, Москва, ул. Вавилова, 38;

³Национальный исследовательский ядерный университет «Московский инженерно-физический институт», кафедра № 87 лазерных микро- и нанотехнологий, 115409, Российская Федерация, Москва, Каширское ш., 31.

Авторы не получали финансирование при проведении исследования и написании статьи.
Конфликт интересов: отсутствует.

Резюме

Важным показателем жизнеобеспечения является содержание кислорода в жидкостях и тканях организма. Ряд патологий зрительного анализатора, такие как глаукома, предположительно, имеют сосудистый генез, заключающийся в нарушении кровоснабжения и циркуляции кислорода. Большая его часть переносится кровью в виде химического соединения с гемоглобином. Проходя через капилляры, гемоглобин отдает кислород, превращаясь из оксигенированного в дезоксигенированный. Этот процесс сопровождается изменением спектральных характеристик гемоглобина, что обуславливает цвета артериальной и венозной крови. На различиях поглощения света разными формами гемоглобина основан фотометрический метод измерения степени насыщения крови кислородом (сатурация). Для ее измерения проводят оксиметрию. В медицине наиболее распространена тканевая пульсоксиметрия с оценкой показателя тканевой оксигенации. В офтальмологии данный метод использовался при изучении сатурации крови при глаукоме и исследовании эффективности методов ее терапии.

Отдельным методом оценки концентрации кислорода является измерение давления растворенного кислорода

в крови — парциальное давление кислорода. В офтальмологии исследования данного показателя проводили в жидкости передней камеры, оценивая содержание кислорода при ряде офтальмопатий, включающих различные формы глаукомы, при инстилляциях гипотензивных препаратов, а также в стекловидном теле в области диска зрительного нерва при различных уровнях внутриглазного давления.

В настоящее время хорошо развито направление исследования сатурации в сосудах сетчатки — ретинальная оксиметрия, основанная на исследовании поглощения света кровью в зависимости от насыщения гемоглобина кислородом путем анализа спектрального состава света, отраженного от сетчатки. Также проводят оксиметрию эписклерально-конъюнктивальной сосудистой сети, позволяющую оценить сатурацию сосудов, принимающих кровь от переднего отрезка глаза и характеризующих состояние его метаболизма при ряде патологий, а также в процессе лечения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: оксигемоглобин, дезоксигемоглобин, оксиметрия, пульсоксиметрия, парциальное давление кислорода, ретинальная оксиметрия, сатурация.

Для контактов:

Петров Сергей Юрьевич, e-mail: post@glaucomajournal.ru

ENGLISH

Investigations of oxygenation in ophthalmology

PETROV S.YU., Ph.D., Leading Research Associate¹;
ANTONOV A.A., Ph.D., Leading Research Associate¹;
NOVIKOV I.A., Senior Research Associate¹;
VOLZHANIN A.V., Resident¹;
SAVEL'EVA T.A., Ph.D., Research Associate², Associate Professor³;
RYABOVA A.V., Ph.D., Senior Research Associate², Associate Professor³;
LOSHCHENOV V.B., Sc.D., Professor, Head of the Laboratory², Professor³.

¹The Scientific Research Institute of Eye Diseases, 11A Rossolimo st., Moscow, Russian Federation, 119021;

²Laboratory of Laser Biospectroscopy, Institute of General Physics of RAS, 38 Vavilova str., Moscow, Russian Federation, 117312;

³Department N 87 Laser Micro- and Nanotechnology, National Research Nuclear University «Moscow Engineering Physics Institute», 31, Kashirskoe highway, Moscow, Russian Federation, 115409.

Conflicts of Interest and Source of Funding: none declared.

Abstract

Oxygen content in body fluids and tissues is an important indicator of life support functions. A number of ocular pathologies, e.g., glaucoma, are of presumable vascular origin which means altered blood supply and oxygen circulation. Most oxygen is transported in blood bound to hemoglobin. When the blood is passing through the capillaries, oxygen releases, i.e., oxygenated hemoglobin converts into deoxygenated hemoglobin. This process is accompanied by the changes in spectral characteristics of hemoglobin which result in different colors of arterial and venous blood. Photometric technique for the measurement of oxygen saturation in blood is based on the differences in light absorption. Blood oxygen saturation is measured by oximetry. In medicine, the most common method is pulse oximetry which assesses tissue oxygenation. In ophthalmology, this technique was applied to study blood saturation in glaucoma and to analyze the efficacy of glaucoma therapy.

Oxygen concentration can also be evaluated by measuring oxygen partial pressure, i.e., pressure from the dis-

solved oxygen in blood. In ophthalmological practice, this parameter was measured in anterior chamber fluid in glaucoma after instillations of hypotensive eye drops as well as in vitreous body near to the optic disc under various levels of intraocular pressure.

Currently, retinal oximetry allows for the calculation of oxygen saturation in retinal blood vessels. This technique is based on the assessment of light absorption with blood depending on hemoglobin saturation with oxygen by analyzing spectral composition of light reflected from the retina. Oximetry of bulbar conjunctival and episcleral microvasculature can be performed as well. This technique allows for the evaluation of oxygen saturation in vessels which collect blood from the anterior segment and the characterization of anterior segment metabolism in a number of ocular pathologies and in the course of treatment.

KEYWORDS: oxyhemoglobin, deoxyhemoglobin, oximetry, pulse oximetry, oxygen partial pressure, retinal oximetry, saturation.

В 1872 г. известный немецкий физиолог Е.Ф. Пфлюгер писал: «...главная тайна регуляции количества кислорода, потребляемого организмом, заключается в том, что оно определяется только самой клеткой... Содержание кислорода в артериальной крови, давление в аорте, скорость кровотока, тип дыхания — все они второстепенны и подчинены одной цели — обслуживанию клеток...» [1]. Кислородный баланс является ключевым показателем жизнеобеспечения. Адекватное поступление кислорода к тканям — важнейшее условие поддержания их функциональной активности.

Ряд патологий зрительного анализатора, предположительно, имеют сосудистый генез, заключающийся в нарушении кровоснабжения и циркуляции

сосудистого и тканевого кислорода. Так, согласно сосудистой теории, глаукомная оптическая нейропатия является следствием недостаточности кровоснабжения из-за повышения офтальмотонуса или иных причин, способствующих нарушению внутриглазного кровотока. Согласно результатам ряда исследований, при глаукоме имеет место снижение перфузии глаза по сравнению с нормой. Тот факт, что нарушение внутриглазного кровотока зачастую предшествует повреждению зрительного нерва, а при глаукоме кровотоки могут быть снижены и в других местах в организме, свидетельствует о том, что нарушение кислородного обмена как минимум в некоторых случаях может являться первичным [2, 3].

Принципы и методы исследования насыщения крови кислородом

Большая часть кислорода (O_2) в организме млекопитающих и человека переносится кровью в виде химического соединения с гемоглобином (Hb). В крови O_2 переносится в двух формах: связанный с гемоглобином (98%) и растворенный в плазме (2%). Основное количество O_2 переносится именно в связанном с Hb виде, при этом степень его насыщения кислородом составляет для артериальной крови 98-100%. Количество физически растворенного в крови O_2 не играет значимой роли в его транспорте [4]. Гемоглобин обладает двумя свойствами, которые позволяют ему быть идеальным переносчиком O_2 : способность присоединять кислород и отдавать его. Эта реакция протекает очень быстро — время полунасыщения Hb кислородом около 3 миллисекунд. Проходя через тканевые капилляры, гемоглобин отдает O_2 , превращаясь при этом из оксигенированного (оксигемоглобин, O_2 Hb или Hb O_2) в дезоксигенированный гемоглобин (дезоксигемоглобин, восстановленный, или редуцированный, Hb или HНb). Этот процесс сопровождается изменением спектральных характеристик Hb, что обуславливает цвета артериальной и венозной крови [5].

Оксигемоглобин — полностью оксигенированный Hb, каждая молекула которого содержит четыре молекулы кислорода. Дезоксигемоглобин не содержит кислорода, имеет темно-вишневый цвет, интенсивно поглощает красный свет с длиной волны 620-680 нм. Оксигемоглобин хорошо рассеивает красный свет (и потому сам имеет красный цвет), но поглощает инфракрасное излучение (рис. 1) [6].

На различиях поглощения света HНb и O_2 Hb основан фотометрический метод измерения степени насыщения крови кислородом.

Насыщение кислородом гемоглобина называют сатурацией (SO_2 , $SatO_2$, O_2Sat), а ее индекс выражают в процентах. Нормой сатурации артериальной крови (SAO_2) считают 95-100%, а венозной (SvO_2) — 75%. При индексе SAO_2 в 94% развивается гипоксия, при менее 90% пациент нуждается в экстренной помощи. Для измерения кислородной сатурации крови проводят оксиметрию (гемоксиметрию, оксиметрию).

Первая попытка оксиметрии относится к 1874 г., когда Вирордт обнаружил, что поток красного света, проходя через кисть, ослабевает после наложения жгута. В 30-60-х годах нашего века были предприняты попытки создать устройство для быстрого выявления гипоксемии: прибор Карла Мэттеса (Лейпциг, 1936), гемоксиметр Глена Милликана (Кембридж, 1940), предназначенный для диагностирования гипоксии у пилотов. Важность применения гемоксиметров в операционной впервые доказал Эрл Вуд (1951): «Во многих случаях этот инструмент определял аноксемию, когда пульс, кровяное давление и цвет кожи еще оставались без изменений». Широкому распространению гемоксиметров в те годы пре-

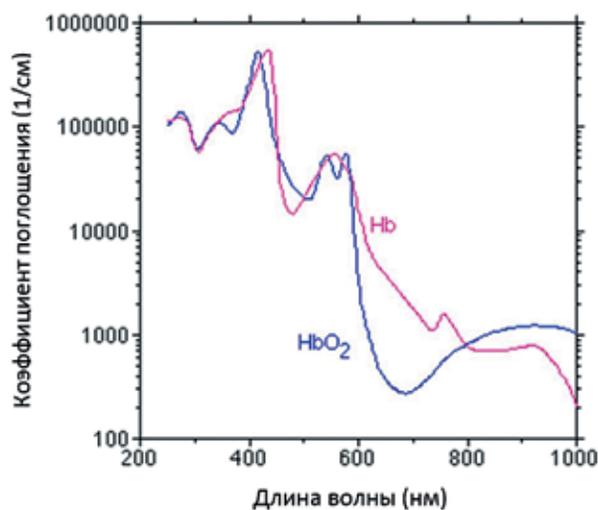


Рис. 1. Спектры поглощения гемоглобина в оксиде и дезоксиде

пятствовали громоздкость приборов, а также низкая ценность результатов, поскольку световой поток, проходя через ткани, встречает на своем пути не только артериальную, но также венозную и капиллярную кровь, а значит, результат измерения зависит как от насыщения Hb артериальной крови кислородом, так и от состояния периферического кровотока и метаболизма тканей. Эту проблему пытались решать, нагревая мочку уха с помощью термоэлемента, чтобы вызвать гиперемию и сделать локальный кровоток явно избыточным по отношению к метаболическим потребностям тканей («артериализация» венозной крови). Подобный прибор Оксигемограф 036 М выпускался серийно в СССР с 60-х годов прошлого века. В 1972 г. Такуо Аояги, инженер японской корпорации «Nihon Kohden», обнаружил, что по колебаниям абсорбции света, вызванным пульсацией артериол, можно рассчитать оксигенацию именно артериальной крови [7]. Появился пульсоксиметр (OLV-5100, 1975). В 1977 г. был выпущен пульсоксиметр Oximet MET-1471 («Minolta», Япония) со стекловолоконным кабелем, передающим световые потоки светодиодов от монитора к пальцевому датчику. Через несколько лет Скотт Вилбер использовал принцип Т. Аояги, но взял в качестве источников излучения светодиоды, что позволило создать легкий и компактный ушной датчик. Спектр поглощения Hb случайно оказался в диапазоне излучения кремниевых светодиодов, обладающих миниатюрностью, надежностью, низким потреблением энергии и способностью давать очень яркое излучение в узком диапазоне частот. К 1990 г. выпуском пульсоксиметров занимались уже более 30 фирм [6].

В зависимости от исследуемой зоны тела пациента клиническая оксиметрия разделяется на церебральную, висцеральную и собственно тканевую оксиметрию, описанную выше. Церебральная оксиметрия применяется во время анестезии и при критических состояниях для анализа насыщения тканей головного мозга кислородом [8]. Использование

висцеральной оксиметрии актуально в детской практике [9]. Тканевая пульсоксиметрия с оценкой показателя тканевой оксигенации (StO_2 , %) получила широкое распространение в различных областях клинической медицины. Показатель оксигенации периферических тканей, помимо баланса доставки и потребления O_2 , отражает состояние кровотока в микроциркуляторном русле. В настоящее время наиболее часто тканевая пульсоксиметрия используется при состояниях, сопровождающихся выраженными нарушениями микроциркуляции и тканевой перфузии (сепсис, шок, а также у больных в критических состояниях). Снижение StO_2 ассоциируется с увеличением летальности и ухудшением результатов лечения. Считается, что этот показатель может быть более ранним признаком патологических изменений в тканевом метаболизме, чем SvO_2 в смешанной и центральной венах [10].

Определение сатурации венозной крови кислородом (SvO_2) является одним из современных направлений инвазивного мониторинга. Этот параметр сравнивают со «сторожевым псом» кислородного баланса и иногда называют «пятым витальным показателем», позволяющим косвенно судить о глобальном балансе между доставкой и потреблением кислорода [4]. Классической точкой измерения SvO_2 считается легочная артерия, содержащая смешанную венозную кровь из бассейна нижней и верхней полых вен, а также коронарного синуса. Соответственно, исследование этого параметра требует катетеризации. Нормальные значения показателя могут варьировать в диапазоне 65-75%. Показатель SvO_2 представляет усредненное значение SO_2 крови, оттекающей от различных органов и тканей. Однако на уровне отдельно взятого органа или сектора организма насыщение венозной крови кислородом может значимо варьировать, что определяется характером, интенсивностью работы или степенью патологического процесса в органе. Нормальные значения SvO_2 : головной мозг — 69%, верхние конечности и голова — 71-75%, печень и кишечник — 66% [4]. Потребление O_2 мышцами может существенно возрастать при физической нагрузке за счет роста его экстракции, что ведет к снижению SvO_2 оттекающей крови. Так или иначе, причину снижения SvO_2 следует искать в повышении потребности или утилизации O_2 .

Отдельным методом оценки концентрации кислорода является методика измерения напряжения или давления растворенного O_2 в крови — парциальное давление кислорода (PO_2). Снижение PO_2 в клинике может происходить вследствие снижения вентиляции легких (обструкция дыхательных путей, травмы головного мозга), ухудшения газообмена между альвеолярным воздухом и кровью легочных капилляров (бронхит, эмфизема или отек легких) и нарушения кровотока в сердце или легких (врожденные пороки сердца или шунтирование венозной крови в артериальную систему без оксигенации в легких). Нормальные значения

PO_2 составляют 80-105 мм рт.ст. или 10,7-14,0 кПа (чтобы перевести значения PO_2 из мм рт.ст. в кПа, величины в мм рт.ст. умножают на 0,133).

Метод определения PO_2 непосредственно в условиях *in vivo* был описан в 50-х годах прошлого столетия. Измерения напряжения кислорода проводили при помощи полярографического электрода/зонда Леланда Кларка. Принцип полярографического метода основан на диффузии O_2 , растворенного в среде, в которую помещен зонд, через O_2 -проницаемую мембрану зонда в электролитный раствор внутри трубки зонда с последующей химической реакцией образования гидроксильных ионов. Данная химическая реакция приводит к появлению электрического тока, величина которого прямо пропорциональна концентрации O_2 в растворе электролита внутри зонда. В офтальмологии полярографические зонды погружали во влагу передней камеры (ВПК), оценивая величину PO_2 в различных ее зонах при офтальмопатологии, а также под воздействием ряда препаратов.

Исследования оксигенации в офтальмологии

1. Парциальное давление кислорода

Первые отечественные экспериментальные работы, оценивающие SO_2 и PO_2 применительно к офтальмологии, проводились в Московском НИИ глазных болезней им. Гельмгольца в лаборатории клинической физиологии зрения под руководством А.А. Яковлева. Исследования 1964-1971 гг. касались транспорта O_2 в переднем отрезке глаза. По оригинальной методике платиновые изолированные электроды вживлялись в роговицу, переднюю камеру глаза, радужку, цилиарное тело, хрусталик и стекловидное тело. Модифицировав метод электронной полярографии для экспериментального исследования PO_2 , была определена высокая проницаемость гематоофтальмического барьера для O_2 и различных лекарственных веществ, вводимых местно и системно. Было установлено, что для бессосудистых структур глаза характерна более низкая интенсивность обменных процессов по сравнению с тканями глаза, обеспеченными капиллярным кровоснабжением. Коэффициент утилизации O_2 для бессосудистых тканей составлял в среднем 0,4, в то время как этот коэффициент для тканей с капиллярным кровообращением — 0,8. Выраженное различие обменных процессов отражали особенности метаболизма в различных тканях глаза. Изучая влияние миотиков на оксигенацию тканей глаза методом полярографии в эксперименте, А.А. Яковлев и С.В. Шолохов (1967) установили, что после инстилляций 2% пилокарпина возникает тканевая гипоксия радужки и цилиарного тела в течение 20 мин. После инстилляций 0,013% раствора фосфакола длительность гипоксии составляла 50 мин. Отрицательное влияние фосфакола и других антихолинэстеразных препаратов на тканевую обмен глаза послужило причиной отмены их применения в клинической практике [11].

Отечественные исследователи концентрации кислорода в структурах переднего отрезка глаза если не опережали зарубежных коллег, то работали параллельно не только по срокам, но и по научным тематикам. Первые зарубежные работы по экспериментальному определению PO_2 во влаге передней камеры (ВПК) принадлежат F.O. Drenckhahn (1958), K.W. Jacobi (1966) и J.K. Wegener (1971) [12-14]. В 1974 г. E. Roetman продемонстрировал наличие градиента PO_2 в различных отделах передней камеры [15].

В 1986-1987 гг. V. Rakalnis продолжил исследования А.А. Яковлева по влиянию препаратов на индекс PO_2 . Так, инстилляцией 0,5% тимолола у кошек достоверно, но незначительно снижали PO_2 во ВПК на 19% в течение 2 часов [16]. А инстилляцией препарата с сосудосуживающим эффектом, фенилэфрина, снизили PO_2 во ВПК с 26 до 11 мм рт.ст. в течение того же срока [17].

Группа немецких офтальмологов исследовала PO_2 в норме и при псевдоэксфолиативном синдроме, вводя электроды в процессе экстракции катаракты (1993-1994). В группе контроля PO_2 составил 45 ± 11 мм рт.ст. в углу передней камеры, 33 ± 12 мм рт.ст. у края зрачка и 13 ± 8 мм рт.ст. в его центре. Уровень PO_2 при псевдоэксфолиативном синдроме составил соответственно 19 ± 6 , 16 ± 4 и 8 ± 3 мм рт.ст., продемонстрировав выраженную гипоксию [18, 19].

В 1995 г. H. Helbig исследовал PO_2 во ВПК у пациентов с катарактой, артефакцией и афакцией. Установив выраженное достоверное снижение индекса PO_2 в двух последних группах, объяснил это возможным устранением барьера между стекловидным телом и передней камерой, а также атрофическими процессами в радужке после катарактальной хирургии [20].

Уровень PO_2 также определяли в стекловидном теле в непосредственной близости от диска зрительного нерва (ДЗН) (0,5 мм кпереди) в эксперименте на домашних свиньях (2000). La Cour отметил, что внутривенное введение 500 мг дорзоламида, снижающее внутриглазное давление (ВГД), сопровождается повышением PO_2 в исследуемой зоне более чем в 2 раза [21]. В следующей работе исследователи добавили группу с внутривенным введением 100 мг тимолола, который, в отличие от дорзоламида, не повлиял на PO_2 , несмотря на гипотензивный эффект [22]. Спустя 5 лет группа исландских исследователей объяснила повышение PO_2 в зоне ДЗН под действием ингибитора карбоангидразы (ИКА) вазодилатацией. ИКА снижает эвакуацию тканевого CO_2 , накопление которого вызывает вазодилатацию, сопровождающуюся усилением кровотока и повышением PO_2 [23].

Отсутствие возможности прямого клинического применения индекса PO_2 снизило интерес к оксиметрии до 2015 г., когда группа американских исследователей, измеряя PO_2 через парацентез в процессе факоэмульсификации в различных зонах передней



Рис. 2. Полиметилметакрилатовое кольцо, содержащее датчик для контроля PO_2 в верхненаружном квадранте тарзальной конъюнктивы

камеры, установила значимую корреляцию между повышением уровня PO_2 во всех отделах передней камеры и снижением центральной толщины роговицы. Авторы предположили, что высокая концентрация O_2 при тонкой роговице повышает оксидативный стресс трабекулярной зоны, подтверждая теорию о тонкой роговице как о факторе риска развития глаукомы [24].

Отдельно следует отметить работы американских неонатологов (1983-2002) под руководством J. Isenberg, разработавших контактный датчик определения уровня PO_2 в сосудах тарзальной конъюнктивы (рис. 2). Недостаточная точность тканевой пульсоксиметрии в неонатологической практике побудила их модифицировать электрод Кларка в виде пластинки, состоящей из инертного металлического катода, покрытого тефлоновой или силиконовой газопроницаемой мембраной, и серебряного анода, присоединенных к батарее на 1,5 В [25].

Перед внедрением в неонатологическую практику устройство было опробовано на взрослых пациентах [26]. Существенное снижение PO_2 было отмечено при инстиляции фенилэфрина [27]. Наличие конъюнктивальной гипоксии было зафиксировано у пациентов с глазными проявлениями диабета [28]. Пациенты с серповидноклеточной анемией в период ремиссии демонстрировали нормальные значения PO_2 конъюнктивы (59 ± 8 мм рт.ст.) и сниженные (45 ± 13 мм рт.ст.) — в период обострения [29]. У пациентов с артериальной гипертензией отмечали снижение парциального давления кислорода, в то же время у курящих пациентов PO_2 фиксировали в пределах нормальных значений.

2. Сатурация кислородом системы глазного кровотока

Тканевая пульсоксиметрия

С конца 1950-х годов ЛПО «Красногвардеец» приступило к серийному выпуску модифицированного Оксигемографа 036 М с ушным датчиком, сделав тему оксиметрии весьма популярной в советской медицинской науке. Оксигемограф представлял собой автоматический электронный потенциометр, работающий от фотоэлектрического ушного

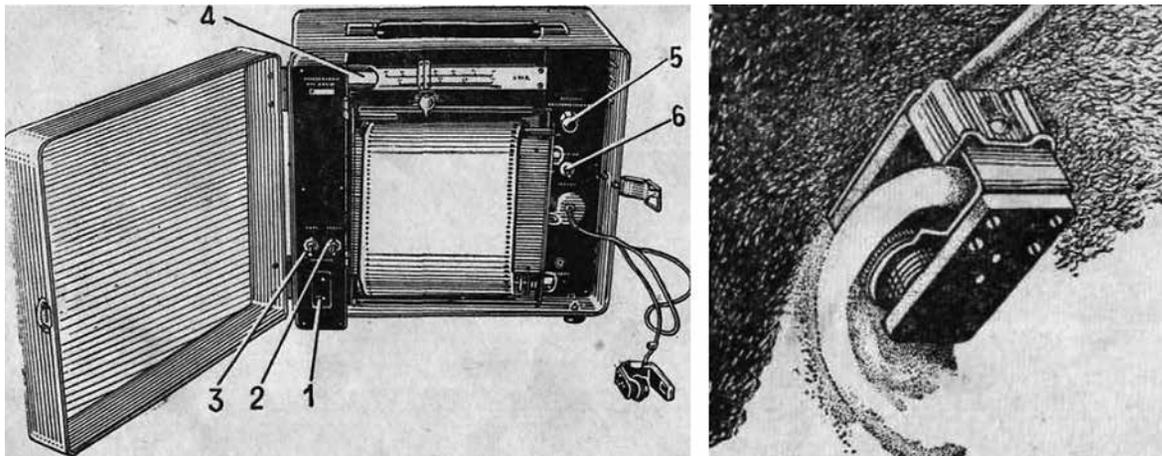


Рис. 3. Общий вид Оксигеометра 036 М и зафиксированного ушного датчика

датчика (рис. 3). Изменение степени насыщения крови кислородом (StO_2) вызывало закономерное изменение цвета крови, регистрируемое фотоэлектрическим датчиком с вентиляльным фотоэлементом, который преобразовывал изменение цвета в изменение фототока. Для уменьшения влияния количества Hb при измерении циркулирующей крови в датчике был применен дополнительный компенсирующий фотоэлемент. Осветительная лампа ушного датчика одновременно служила источником тепла, необходимого для описанной выше «артериализации» крови в фотометрическом участке.

Пионером отечественных исследований сатурации в офтальмологии стал коллектив под руководством директора НИИ глазных болезней им. Гельмгольца К.В. Трутневой. Ссылаясь на работы А.А. Яковлева, установившего в эксперименте снижение оксигенации в глазу, и G. Cristini (1954) [30], впервые выявившего снижение оксигенации в глазах больных глаукомой, авторы публикуют результаты многочисленных исследований общей сатурации при глаукоме, установив наличие общей гипок-

семии, коррелирующей со стадией заболевания. Используя ушной датчик, было продемонстрировано выраженное снижение насыщения крови кислородом у пациентов с первичной глаукомой и серий патологий дна, что могло свидетельствовать о взаимосвязи между уровнем оксигенации крови и развитием глаукомного процесса: «У 48 из 53 исследованных больных глаукомой, по данным оксигеометрии, в отличие от лиц контрольной группы насыщение артериальной крови кислородом было снижено. Наиболее часто снижение оксигенации крови отмечалось в группе больных далекозашедшей глаукомой (77,3%)» [31-39]. Авторами были предложены методы коррекции общего метаболизма для терапии и профилактики глаукомы.

Лабораторный анализ сатурации

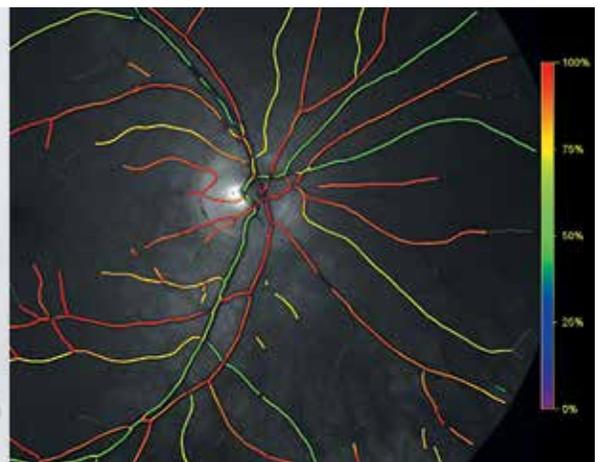
С конца 1950-х годов в международную лабораторную практику поступили профессиональные анализаторы газов, в т.ч. для оксиметрии, что стимулировало экспериментальные исследования сатурации крови в офтальмологии (рис. 4).



Рис. 4. Один из первых анализаторов газов крови МикроАструп (AME1) 1959 г. компании «Radiometer» (Дания)



Рис. 5. Ретинальный оксиметр Охумар Т1, совмещенный с фундус-камерой TRC-50DX (Торсон), и оксиметрическая карта глазного дна



Ряд авторов анализировали сатурацию в крови, взятой из передних цилиарных вен собак и свиней, вортикозных вен кошек и кроликов (Cohan B.E., 1963; Elgin S.S., 1964; Alm A., 1970; Tornquist P., 1979) [40-43]. В 1984 г. список зарубежных исследователей пополнил сотрудник лаборатории патофизиологии и биохимии глаза НИИ глазных болезней им. Гельмгольца Э.Г. Гамм, исследуя влияние пилокарпина, тимолола и адреналина на сатурацию крови в вортикозных венах кроликов с помощью оксигеометра OSM-2 («Radiometer», Дания). Большинство авторов отметило высокий уровень SvO_2 в увеальном тракте животных, отличающийся от SaO_2 артериальной крови всего на 3-5%, считая это явление уникальной особенностью организмов млекопитающих. Впрочем, позже было доказано наличие максимального уровня венозной сатурации в венах почек (90-92%), связанного с их активной экскреторной функцией [4].

Высокий индекс сатурации в увеальном тракте животных объясняли участием оксигемоглобина в активном ретинальном и хориоидальном метаболизме [42]. Parver, помимо высокой потребности окружающих тканей в кислороде, предложил теорию активного кровотока для терморегуляции и защиты сетчатки от нагревающего воздействия света [44]. Weiter придерживался теории многочисленных артериовенозных анастомозов [45]. В 1985 г. Э.Г. Гамм опубликовал исследование клинической сатурации в передних цилиарных венах у больных первичной глаукомой с группой контроля с возрастной катарактой. У пациентов из цилиарных вен интраоперационно забирали 60 микролитров крови для аппаратной оксигеометрии. Был отмечен высокий индекс сатурации в пределах 92-98% при различных уровнях офтальмотонуса (13-41 мм рт.ст.) и стадиях глаукомы [46]. Автором был сделан вывод об отсутствии гипоксии передней части увеального тракта в условиях высокого уровня ВГД ввиду возможного наличия некоего компенсаторного механизма ауторегуляции глазного кровоснабжения, о котором ранее писал A. Alm по результатам экспериментов на кошках (1970) и на обезьянах (1973) [42, 47].

Ретинальная оксиметрия

Принцип ретинальной оксиметрии основан на исследовании поглощения света кровью в зависимости от насыщения гемоглобина кислородом путем анализа спектрального состава света, отраженного от сетчатки. Известно, что светопропускание раствора снижается с увеличением концентрации поглотителя (закон Бугера – Ламберта – Бера). Зная показатель поглощения (коэффициент экстинкции) для вещества и длину пути, проходимого светом с определенной длиной волны, можно определить его концентрацию. Если рассчитать логарифм отношения яркостей облучающего и проходящего света, можно определить оптическую плотность как

особую характеристику раствора. При ретинальной оксиметрии исследуемыми молекулами являются, естественно, оксигемоглобин и дезоксигемоглобин, для которых определяют отношение показателей оптической плотности. Результаты достигают, изучая поглощение света на длинах волн, где их показатель поглощения отличается, в сравнении с точкой равного поглощения (изобестической). Доказана высокая корреляция отношения показателей оптической плотности в этих точках с уровнем сатурации гемоглобина кислородом. На точность измерения влияют строение сосудистой стенки, движение клеток крови, их количество и распределение ретинального пигмента. Установлено, что наиболее достоверные результаты получаются при исследовании в диапазоне длин волн от 450 до 580 нм. Это обусловлено тем, что в данном диапазоне длин волн поглощение гемоглобина превалирует над поглощением других тканевых хромофоров и при этом наблюдаются существенные различия в спектрах окси- и дезоксигемоглобина.

Первые шаги в ретинальной оксиметрии были сделаны в 1959 г. J. Nickam, применившим фотометрию сосудов глазного дна для расчета сатурации [48]. Базовым методом служило измерение интенсивности отраженного света различных длин волн от ретинальных сосудов с помощью модифицированной фундус-камеры [49, 50]. В 1988 г. Delori применил 3-волновую спектрофотометрию отраженного света для измерения сатурации гемоглобина кислородом. Сама 3-волновая модель была впервые описана Pittman и Duling [51]. Для исследования используются две изобестические и одна характерная точки спектра, что позволяет учесть эффект рассеяния света эритроцитами. Tiedeman использовал цифровую систему обработки изображений для определения ретинальных сосудов, в ней отражение света двух длин волн анализируется с выявлением минимума яркости [52]. В 1972 г. Такуо Аояги разработал концепцию тканевой пульсоксиметрии [7], основываясь на предположении разницы в поглощении красного и инфракрасного спектров для расчета сатурации, что позже позволило de Kock (1993) разработать метод непрерывного измерения ретинальной сатурации [53]. Schweitzer (2001) предложил оценивать сатурацию по спектрометрии полученных изображений с использованием специальной логарифмической шкалы [54]. В 2007 г. Johnson предложил оценивать $SatO_2$ сетчатки с помощью гиперспектральных изображений. Благодаря этому методу возможно получение пространственно-спектральных данных с построением карт насыщения кислородом [55].

Описанные спектрофотометрические принципы измерения индекса $SatO_2$ сосудов сетчатки нашли отражение в серийном ретинальном оксиметре Охутар Т1 (Исландия) (рис. 5). В ряде клинических исследований прибор продемонстрировал

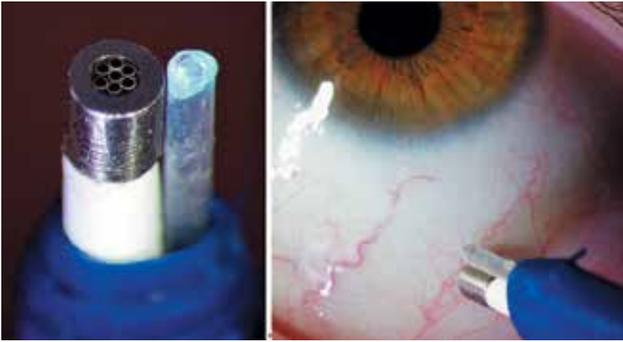


Рис. 6. Микродатчик и процесс оценки сатурации в глубокой конъюнктивальной вене

удовлетворительную повторяемость результатов, хотя их клиническое значение еще предстоит оценить [56].

Исследования последнего десятилетия свидетельствуют о тесной взаимосвязи глазного кровотока и глаукомы, однако роль метаболизма сетчатки глаза и насыщения кислородом в патогенезе глаукомной нейропатии изучена мало. Этим объясняется серия работ по изучению ретинальной SatO₂ при глаукоме.

По данным Michelson (2006), насыщение O₂ в артериолах сетчатки у пациентов с нормотензивной глаукомой (НТГ) было значительно снижено по сравнению как с пациентами без глаукомы, так и с больными открытоугольной формой (ПОУГ). Разницы в SatO₂ между двумя последними группами обнаружено не было [57]. Эти же авторы выявили различие между показателями сатурации в артериолах сетчатки и нейроретинального пояса, однако корреляции с прогрессией нейропатии обнаружено не было [57]. Olafsdottir (2011) отметил взаимосвязь между значимыми дефектами полей зрения и повышением индекса сатурации в венах сетчатки [58].

У пациентов после фистулизирующих операций Hardarson (2009) выявил незначительное, но достоверное повышение артериальной сатурации (SaO₂) при неизменном уровне венозной (SvO₂): SaO₂ до операции — 97±4%, после — 99±6%; SvO₂ до — 63±5%, после — 64±6%. Возможно, эффект гипотензивного вмешательства повышает подачу кислорода в сетчатку глаза [59].

Ряд исследований посвящен взаимосвязи ретинальной сатурации и местной гипотензивной терапии. Siesky (2010) после 8-месячной монотерапии тимололом и фиксированной комбинации тимолола и дорзоламида не отметили различия в показателях SaO₂ и SvO₂ [60]. Впрочем, в похожем исследовании Traustason (2009) переключение с фиксированной комбинации тимолола и дорзоламида на тимолол сопровождалось снижением как артериальной, так и венозной сатурации [61]. Также было показано повышение сатурации в верхней и нижней венах сетчатки на фоне применения и дорзоламида, и бринзоламида [62].

Оксиметрия эписклерально-конъюнктивальной сосудистой сети

Принцип пульсоксиметрии, основанный на сквозном просвечивании тканей, и громоздкие датчики делают невозможной оценку оксигенации, локальное измерение сатурации на небольшом поверхностном участке глазного яблока и век. С другой стороны, бульбарная конъюнктива и эписклеральные сосуды хорошо доступны для визуализации. Локализация эписклеральных сосудов под слоем субконъюнктивы несколько снижает объективность потенциальных исследований. Напротив, сосуды бульбарной конъюнктивы, представленные многочисленными артериолами, венами, и капиллярами, располагаются в поверхностных слоях конъюнктивы, представляя ее уникальность как одного из немногих участков в организме человека, доступных для прямой и неинвазивной визуализации циркуляции крови [63].

С 2008 г. группой исследователей НИИ глазных болезней РАМН совместно с Центром естественнонаучных исследований Института общей физики им. А.М. Прохорова РАН при финансовой поддержке гранта РФФИ 06-04-08116-офи была разработана и апробирована в эксперименте и клинике методика, позволяющая проводить оценку относительной концентрации общего гемоглобина и оксигенации в визуализируемом микроциркуляторном русле переднего отрезка глаза и век при условии либо хорошей васкуляризации исследуемого участка, либо наличия достаточно крупного сосуда. Основными преимуществами методики явились принцип спектрального анализа диффузно отраженного света, адаптирующий метод для офтальмологии; ограничение глубины просвечивания склерой, что позволило оценивать оксигенацию только поверхностных тканей и сосудов; а также микродатчик, позволяющий проводить исследования на небольшом участке, вплоть до эписклеральных сосудов (рис. 6).

Исследование оксигенации венозной крови глубоких конъюнктивальных вен бульбарной конъюнктивы показало себя методом, позволяющим оценить метаболическое состояние конъюнктивальной ткани. Показатель SvO₂ в глубоких конъюнктивальных венах бульбарной конъюнктивы коррелировал с возрастом, уровнем офтальмотонуса и стадией глаукомного процесса. Местное применение β-блокаторов и миотиков снижало сатурацию в глубоких конъюнктивальных венах бульбарной конъюнктивы, свидетельствуя о нарушении ее метаболизма с развитием гипоксии. Применение ингибитора карбоангидразы и латанопроста практически не обладало данным эффектом, а инстилляцией травопроста незначительно повысили показатель SvO₂ [64, 65].

В 2016 г. была принята к публикации работа MacKenzie, применившего принцип ретинальной оксиметрии (оценка гиперспектральных изображений) для исследования сатурации в конъюнктивальных сосудах [66]. С помощью указанной методики

было продемонстрировано, что в условиях *in vivo* незначительная гипоксия приводит к уменьшению насыщения Hb кислородом как в конъюнктивных, так и в эписклеральных сосудах. Эписклеральные сосуды при этом расширяются, а диаметр сосудов бульбарной конъюнктивы не претерпевает статистически достоверных изменений. На фоне экспериментальной гипоксии автор отметил явление реоксигенации в сосудах конъюнктивы благодаря, с точки зрения автора, диффузии кислорода из окружающей среды. В эписклеральных сосудах реоксигенации не наблюдали. По результатам первого исследования автор свидетельствует о ряде специфических проблем для клинической оценки результатов: не представляется возможным достоверно отличить артериолы бульбарной конъюнктивы от венул только по внешнему виду из-за «полиморфности морфологии сосудов бульбарной конъюнктивы»; относительно малое количество эписклеральных сосудов, удовлетворяющих критериям включения, не дает возможности провести их полноценное сравнение, чтобы определить, какие из них представляют собой артериолы, а какие — венулы [66].

Заключение

Длительная история и разнообразие методов исследования кислорода в метаболизме зрительного анализатора, в особенности при глаукоме, свидетельствуют о важной роли кислородного баланса в обеспечении нормального функционирования глаза. Оценка сатурации O₂ в сосудах сетчатки, увеального тракта и тканях переднего отрезка, парциальное давление O₂ во влаге передней камере и стекловидном теле — каждый из этих показателей с одной стороны является маркером состояния глазного метаболизма, с другой — указателем направления терапии. Несмотря на большой объем научных работ, проведенных в мире, в настоящее время есть понимание широких перспектив для будущих исследований.

Литература / References

- Pflüger E.F.W. Arch Gesamte Physiol 1872; 6:43.
- Flammer J., Orgul S., Costa V.P., Orzalesi N. et al. The impact of ocular blood flow in glaucoma. *Progress in retinal and eye research* 2002; 21(4):359-393.
- Mozaffarieh M., Grieshaber M.C., Flammer J. Oxygen and blood flow: players in the pathogenesis of glaucoma. *Molecular vision* 2008; 14:224-233.
- Кузьков В.В., Киров М.Ю., Сметкин А.А. Мониторинг венозной сатурации. Инвазивный мониторинг гемодинамики в интенсивной терапии и анестезиологии. Архангельск: СГМУ, 2008; 244 с. [Kuz'kov V.V., Kirov M.Yu., Smetkin A.A. Monitoring venoznoi saturatsii. Invazivnyi monitoring gemodinamiki v intensivnoi terapii i anesteziologii [Monitoring of venous oxygen saturation. Invasive hemodynamic monitoring in the intensive care and anesthesiology]. Arkhangelsk, SGMU Publ., 2008; 244 p. (In Russ.)].
- Matcher S.J., Elwell C.E., Cooper C.E., Cope M., Delpy D.T. Performance comparison of several published tissue near-infrared spectroscopy algorithms. *Analytical biochemistry* 1995; 227(1): 54-68. doi:10.1006/abio.1995.1252.
- Шурыгин И.А. Мониторинг дыхания: пульсоксиметрия, капнография, оксиметрия. М.: БИНОМ, 2000; 301 с. [Shurygin I.A. Monitoring dykhaniya: pul'soksimetriya, kapnografiya, oksimetriya [Respiration monitoring: pulse oximetry, capnography, oximetry]. Moscow, BINOM Publ., 2000; 301 p. (In Russ.)].
- Severinghaus J.W. Takuo Aoyagi: discovery of pulse oximetry. *Anesthesia and analgesia* 2007; 105(6):1-4. doi:10.1213/01.ane.0000269514.31660.09.
- Edmonds H.L., Jr. Pro: all cardiac surgical patients should have intraoperative cerebral oxygenation monitoring. *J of cardiothoracic and vascular anesthesia* 2006; 20(3):445-449. doi:10.1053/j.jvca.2006.03.003.
- Cortez J., Gupta M., Amaram A., Pizzino J. et al. Noninvasive evaluation of splanchnic tissue oxygenation using near-infrared spectroscopy in preterm neonates. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine: the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet* 2011; 24(4):574-582. doi:10.3109/14767058.2010.511335.
- Аксельрод Б.А., Толстова И.А., Гуськов Д.А. Мониторинг тканевой оксигенации во время кардиохирургических операций. *Анестезиология и реаниматология* 2013; (2):19-24. [Aksel'rod B.A., Tolstova I.A., Gus'kov D.A. Tissue oxygenation monitoring during cardiac surgery. *Anesteziologiya i reanimatologiya* 2013; (2):19-24 (In Russ.)].
- Морозов В.И., Яковлев А.А. Фармакотерапия глазных болезней. М.: МЕДпресс-информ 2009; 516. [Morozov V.I., Yakovlev A.A. Farmakoterapiya glaznykh boleznei [Pharmacotherapy of eye diseases]. Moscow, MEDpress-inform Publ., 2009; 516 p. (In Russ.)].
- Drenckhahn F.O., Lorenzen U.K. Oxygen pressure in the anterior chamber of the eye and the rate of oxygen saturation of the aqueous humor. *Graefes Arch Ophthalmol* 1958; 160(4):378-387.
- Jacobi K.W. Continuous measurement of oxygen partial pressure in the anterior chamber of the living rabbit eye. *Graefes Arch Clin Exper Ophthalmol* 1966; 169(4):350-356.
- Wegener J.K., Moller P.M. Oxygen tension in the anterior chamber of the rabbit eye. *Acta Ophthalmologica* 1971; 49(4):577-584.
- Roetman E.L. Oxygen gradients in the anterior chamber of anesthetized rabbits. *Invest Ophthalmol* 1974; 13(5):386-389.
- Pakalnis V.A., Rustgi A.K., Stefansson E., Wolbarsht M.L., Landers M.B. 3rd. The effect of timolol on anterior-chamber oxygenation. *Ann Ophthalmol* 1987; 19(8):298-300.
- Pakalnis V.A., Wolbarsht M.L., Landers M.B. 3rd. Ocular oxygenation: the effect of phenylephrine on anterior chamber oxygen tension. *Advances In Experimental Medicine and Biology* 1986; 200:233-241.
- Helbig H., Schlotzer-Schrehardt U., Noske W., Kellner U., Foerster M.H., Naumann G.O. Anterior-chamber hypoxia and iris vasculopathy in pseudoexfoliation syndrome. *German J Ophthalmol* 1994; 3(3):148-153.
- Helbig H., Hinz J.P., Kellner U., Foerster M.H. Oxygen in the anterior chamber of the human eye. *German J Ophthalmol* 1993; 2(3):161-164.
- Helbig H., Noske W., Kellner U., Foerster M.H. [Oxygen in the anterior chamber before and after cataract operation]. *Der Ophthalmologe: Zeitschrift der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft* 1995; 92(3):325-328.
- la Cour M., Kiilgaard J.F., Eysteinsson T., Wiencke A.K. et al. Optic nerve oxygen tension: effects of intraocular pressure and dorzolamide. *Br J Ophthalmol* 2000; 84(9):1045-1049.
- Kiilgaard J.F., Pedersen D.B., Eysteinsson T., la Cour M. et al. Optic nerve oxygen tension: the effects of timolol and dorzolamide. *Br J Ophthalmol* 2004; 88(2):276-279.
- Stefansson E., Pedersen D.B., Jensen P.K., la Cour M. et al. Optic nerve oxygenation. *Progress in Retinal and Eye Research* 2005; 24(3):307-332. doi:10.1016/j.preteyres.2004.09.001.
- Siegfried C.J., Shui Y.B., Bai F., Beebe D.C. Central corneal thickness correlates with oxygen levels in the human anterior chamber angle. *Am J Ophthalmol* 2015; 159(3):457-462 e451. doi:10.1016/j.ajo.2014.11.026.
- Isenberg S.J., Neumann D., Fink S., Rich R. Continuous oxygen monitoring of the conjunctiva in neonates. *Journal of Perinatology: Official Journal of the California Perinatal Association* 2002; 22(1):46-49. doi:10.1038/sj.sp.7210602.

26. Isenberg S.J., Shoemaker W.C. The transconjunctival oxygen monitor. *Am J Ophthalmol* 1983; 95(6):803-806.
27. Isenberg S.J., Green B.F. Effect of phenylephrine hydrochloride on conjunctival PO₂. *Arch Ophthalmol* 1984; 102(8):1185-1186.
28. Isenberg S.J., McRee W.E., Jedrzynski M.S. Conjunctival hypoxia in diabetes mellitus. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1986; 27(10):1512-1515.
29. Isenberg S.J., McRee W.E., Jedrzynski M.S., Gange S.N., Gange S.L. Effects of sickle cell anemia on conjunctival oxygen tension and temperature. *Archives of Internal Medicine* 1987; 147(1):67-69.
30. Cristini G. [Uveal consumption of oxygen in the glaucomatous eye]. *Annales d'oculistique* 1954; 187(5):401-408.
31. Трутнева К.В., Зарецкая Р.Б., Зубарева Т.В. Оксигенация крови у больных глаукомой. *Вестник офтальмологии* 1970; 5:23-28. [Trutneva K.V., Zaretskaya R.B., Zubareva T.V. Blood oxygenation in glaucoma patients. *Vestn Oftalmol* 1970; 5:23-28. (In Russ.)].
32. Трутнева К.В., Зарецкая Р.Б., Зубарева Т.В. Оксигемографические показатели у лиц с подозрением на глаукому. *Офтальмологический журнал* 1972; 4:276-280. [Trutneva K.V., Zaretskaya R.B., Zubareva T.V. Oxuhaemographic indicators in patients with glaucoma suspicion. *Oftalmologicheskii zhurnal* 1972; 4:276-280. (In Russ.)].
33. Зарецкая Р.Б., Трутнева К.В., Бруякина М.А. О взаимосвязи между функциональным состоянием зрительного анализатора и константой скорости потребления кислорода кожей. *Вестник офтальмологии* 1973; 4:58-61. [Zaretskaya R.B., Trutneva K.V., Bruyakina M.A. On the relationship between the functional state of the visual analyzer and a constant rate of oxygen consumption by skin. *Vestn Oftalmol* 1973; 4:58-61. (In Russ.)].
34. Трутнева К.В., Зарецкая Р.Б. Новые методы функциональной диагностики в офтальмологии. М.: МНИИ им. Гельмгольца 1973; 228 с. [Trutneva K.V., Zaretskaya R.B. Novye metody funktsional'noi diagnostiki v oftalmologii [New methods of functional diagnostics in ophthalmology]. Moscow, MNI named of Helmholtz Publ., 1973; 228 p. (In Russ.)].
35. Зарецкая Р.Б., Трутнева К.В., Эпштейн И.М. Скорость отдачи кислорода кровью у больных при некоторых видах офтальмопатологий. *Вестник офтальмологии* 1975; 4:19-22. [Zaretskaya R.B., Trutneva K.V., Epshtein I.M. The oxygen release rate of the blood in patients with certain types of ophthalmopathy. *Vestn Oftalmol* 1975; 4:19-22. (In Russ.)].
36. Трутнева К.В., Зарецкая Р.Б., Жданов В.К. Новые возможности объективного комплексного исследования кислородного обмена у больных с глазной патологией. *Вестник офтальмологии* 1977; 1:45-50. [Trutneva K.V., Zaretskaya R.B., Zhdanov V.K. New features of the objective comprehensive study of the oxygen metabolism in patients with ocular pathology. *Vestn Oftalmol* 1977; 1:45-50. (In Russ.)].
37. Зарецкая Р.Б., Трутнева К.В. К механизму нарушения кислородного обмена у больных глаукомой. *Вестник офтальмологии* 1978; 5:5-10. [Zaretskaya R.B., Trutneva K.V. About the mechanism of oxygen metabolism violation in patients with glaucoma. *Vestn Oftalmol* 1978; 5:5-10. (In Russ.)].
38. Тартаковская А.И., Трутнева К.В., Зарецкая Р.Б. Содержание 2,3-ДФГ (дифосфоглицериновой кислоты) эритроцитов как показателя тканевой оксигенации у больных глаукомой. *Вестник офтальмологии* 1978; 5:10-11. [Tartakovskaya A.I., Trutneva K.V., Zaretskaya R.B. The content of 2,3-BPG (bisphosphoglyceric acid) of red blood cells as a measure of tissue oxygenation in patients with glaucoma. *Vestn Oftalmol* 1978; 5:10-11 (In Russ.)].
39. Зарецкая Р.Б., Трутнева К.В., Супрун А.В., Островская Р.У., Шмарян М.И. Влияние оксидбутирата натрия на зрительные функции и оксигенацию крови у больных глаукомой. *Вестник офтальмологии* 1983; 1:16-20. [Zaretskaya R.B., Trutneva K.V., Suprun A.V., Ostrovskaya R.U., Shmaryan M.I. Sodium hydroxybutyrate effect on visual function and blood oxygenation in patients with glaucoma. *Vestn Oftalmol* 1983; 1:16-20. (In Russ.)].
40. Cohan B.E., Cohan S.B. Flow and oxygen saturation of blood in the anterior ciliary vein of the dog eye. *Am J Physiol* 1963; 205:60-66.
41. Elgin S.S. Arteriovenous oxygen difference across the uveal tract of the dog eye. *Invest Ophthalmol* 1964; 3:417-426.
42. Alm A., Bill A. Blood flow and oxygen extraction in the cat uvea at normal and high intraocular pressures. *Acta Physiologica Scandinavica* 1970; 80(1):19-28. doi:10.1111/j.1748-1716.1970.tb04765.x.
43. Tornquist P., Alm A. Retinal and choroidal contribution to retinal metabolism in vivo. A study in pigs. *Acta Physiologica Scandinavica* 1979; 106(3):351-357. doi:10.1111/j.1748-1716.1979.tb06409.x.
44. Parver L.M., Auker C., Carpenter D.O. Choroidal blood flow as a heat dissipating mechanism in the macula. *Am J Ophthalmol* 1980; 89(5):641-646.
45. Weiter J.J., Ernest J.T. Anatomy of the choroidal vasculature. *Am J Ophthalmol* 1974; 78(4):583-590.
46. Gamm E.G., Puchkov S.G. Oxygen saturation of blood in the anterior ciliary veins in patients with primary glaucoma. *Acta Ophthalmologica* 1985; 63(4):408-410.
47. Alm A., Bill A. Ocular and optic nerve blood flow at normal and increased intraocular pressures in monkeys (*Macaca irus*): a study with radioactively labelled microspheres including flow determinations in brain and some other tissues. *Exp Eye Res* 1973; 15(1):15-29.
48. Hickam J.B., Sieker H.O., Frayser R. Studies of retinal circulation and A-V oxygen difference in man. *Transactions of the American Clinical and Climatological Association* 1959; 71:34-44.
49. Hickam J.B., Frayser R., Ross J.C. A study of retinal venous blood oxygen saturation in human subjects by photographic means. *Circulation* 1963; 27:375-385.
50. Delori F.C., Gragoudas E.S., Francisco R., Pruett R.C. Monochromatic ophthalmoscopy and fundus photography. The normal fundus. *Arch Ophthalmol* 1977; 95(5):861-868.
51. Pittman R.N., Duling B.R. Measurement of percent oxyhemoglobin in the microvasculature. *J Applied Physiology* 1975; 38(2):321-327.
52. Tiedeman J.S., Kirk S.E., Srinivas S., Beach J.M. Retinal oxygen consumption during hyperglycemia in patients with diabetes without retinopathy. *Ophthalmology* 1998; 105(1):31-36.
53. de Kock J.P., Tarassenko L., Glynn C.J., Hill A.R. Reflectance pulse oximetry measurements from the retinal fundus. *IEEE Transactions On Bio-Medical Engineering* 1993; 40(8):817-823. doi:10.1109/10.238467.
54. Schweitzer D., Thamm E., Hammer M., Kraft J. A new method for the measurement of oxygen saturation at the human ocular fundus. *International Ophthalmology* 2001; 23(4-6):347-353.
55. Johnson W.R., Wilson D.W., Fink W., Humayun M., Bearman G. Snapshot hyperspectral imaging in ophthalmology. *J of Biomedical Optics* 2007; 12(1):014036. doi:10.1117/1.2434950.
56. Palsson O., Geirsdottir A., Hardarson S.H., Olafsdottir O.B., Kristjansdottir J.V., Stefansson E. Retinal oximetry images must be standardized: a methodological analysis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012; 53(4):1729-1733. doi:10.1167/iovs.11-8621.
57. Michelson G., Scibor M. Intravascular oxygen saturation in retinal vessels in normal subjects and open-angle glaucoma subjects. *Acta Ophthalmologica Scandinavica* 2006; 84(3):289-295. doi:10.1111/j.1600-0420.2005.00631.x.
58. Olafsdottir O.B., Hardarson S.H., Gottfredsdottir M.S., Harris A., Stefansson E. Retinal oximetry in primary open-angle glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52(9):6409-6413. doi:10.1167/iovs.10-6985.
59. Hardarson S.H., Gottfredsdottir M.S., Halldorsson G.H., Karlsson R.A., et al. Glaucoma filtration surgery and retinal oxygen saturation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009; 50(11):5247-5250. doi:10.1167/iovs.08-3117.
60. Siesky B., Harris A., Kagemann L., Stefansson E., et al. Ocular blood flow and oxygen delivery to the retina in primary open-angle glaucoma patients: the addition of dorzolamide to timolol monotherapy. *Acta Ophthalmol* 2010; 88(1):142-149. doi:10.1111/j.1755-3768.2009.01604.x.
61. Traustason S., Hardarson S.H., Gottfredsdottir M.S., Eysteinson T. et al. Dorzolamide-timolol combination and retinal vessel oxygen saturation in patients with glaucoma or ocular hypertension. *Br J Ophthalmol* 2009; 93(8):1064-1067. doi:10.1136/bjo.2008.148460.
62. Siesky B., Harris A., Cantor L.B., Kagemann L. et al. A comparative study of the effects of brinzolamide and dorzolamide on retinal oxygen saturation and ocular microcirculation in patients with primary open-angle glaucoma. *Br J Ophthalmol* 2008; 92(4):500-504. doi:10.1136/bjo.2007.125187.
63. Mayrovitz H.N., Larnard D., Duda G. Blood velocity measurement in human conjunctival vessels. *Cardiovascular Diseases* 1981; 8(4):509-526.
64. Шмырева В.Ф., Петров С.Ю., Антонов А.А., Стратонников А.А., Савельева Т.А., Шевчик С.А., Рябова А.В., Урываев Ю.В. Исследование метаболизма тканей переднего отрезка глаза по уровню оксигенации гемоглобина в венозном русле при первичной открытоугольной глаукоме. *Глаукома* 2008; 3:3-10. [Shmyreva V.F., Petrov S.Yu., Antonov A.A., Stratonnikov A.A., Savel'eva T.A., Shevchik S.A. et al. The study of the metabolism of the tissues in the anterior segment of the eye in relation to hemoglobin oxygenation in venous system at primary open-angle glaucoma. *Glaucoma* 2008; 3:3-10. (In Russ.)].
65. MacKenzie L.E., Choudhary T.R., McNaught A.I., Harvey A.R. In vivo oximetry of human bulbar conjunctival and episcleral microvasculature using snapshot multispectral imaging. *Exp Eye Res* 2016; 149:48-58. doi:10.1016/j.exer.2016.06.008.

Поступила 20.04.2016