

УДК 617.723-07: 617.7-007.681:617.736

ИССЛЕДОВАНИЕ ТОЛЩИНЫ ХОРИОИДЕИ И РЕГИОНАРНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ У БОЛЬНЫХ ГЛАУКОМОЙ В СОЧЕТАНИИ С ВОЗРАСТНОЙ МАКУЛЯРНОЙ ДЕГЕНЕРАЦИЕЙ

Курышева Н.И., д.м.н., профессор, руководитель консультативно-диагностического отдела¹;
 Арджевнишвили Т.Д., врач-офтальмолог¹;
 Шаталова Е.О., клинический ординатор¹;
 Аракелян Р.К., научный сотрудник²;
 Фомин А.В., научный сотрудник³.

¹Центр офтальмологии ФМБА России, Клиническая больница № 86, Москва, Российская Федерация, 123098, ул. Гамалей, 15;

²ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Российская Федерация, 117997, ул. Островитянова, 1;

³ФГБУ «НИИ глазных болезней» РАМН, Москва, Российская Федерация, 119021, ул. Россолимо, 11 АБ.

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

Резюме

ЦЕЛЬ. Сравнение толщины хориоидеи (ТХ) и глазного кровотока у пациентов с ПОУГ и пациентов с сочетанной патологией (ПОУГ+ВМД).

МЕТОДЫ. ТХ в фовеоле (ТХф), среднее значение комплекса ганглиозных клеток (avg.GCC), значение объемов фокальных (FLV) и глобальных (GLV) потерь GCC клеток, а также толщина слоя нервных волокон сетчатки (RNFL) изучены методом оптической когерентной томографии (RTVue-100 OCT, Optovue, Inc., Fremont, CA) у 33 пациентов с сочетанной патологией и 31 больного с ПОУГ. В группу контроля вошли 30 соматически здоровых лиц без офтальмопатологии. Пациенты были сопоставимы по возрасту и размерам переднезадней оси глаза (ПЗО). Для оценки кровотока в сосудах глаза и ретробульбарного пространства применяли цветное доплеровское картирование (ЦДК) с импульсной доплерографией (My Lab 70 Esaote). Статистический анализ включал в себя сравнение между ТХф, GCC, RNFL и параметрами глазного кровотока (SPSS Inc., Чикаго, Иллинойс). Значение $p < 0,05$ считали статистически значимым.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Получено статистически значимое снижение ТХф при сочетанной патологии, по сравнению с больными ПОУГ без ВМД и контролем: $234,55 \pm 96,81$, $294,56 \pm 95,3$ ($p = 0,003$) и $308,9$ мкм соответственно. Статистически значимых различий в показателях RNFL и GCC между группами ПОУГ в сочетании с ВМД и ПОУГ получено не было.

ПСВ (пик систолической скорости) в задних коротких цилиарных артериях (ЗКЦА) был снижен в группе ПОУГ+ВМД ($7,61 \pm 5,35$ см/с) по сравнению с ПОУГ без ВМД ($12,81 \pm 2,62$ см/с; $p = 0,001$). В обеих группах больных глаукомой отмечалась корреляция между ТХф и ПСВ в медиальных ЗКЦА ($r = 0,4$; $p = 0,005$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Полученные результаты свидетельствуют о значимости сосудистой оболочки глаза и глазного кровотока в развитии сочетанной патологии (ПОУГ и ВМД). Каждая из них, по-видимому, оказывает неблагоприятное воздействие друг на друга.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: первичная открытоугольная глаукома, возрастная макулярная дегенерация, глазной кровотока.

Для контактов:

Курышева Наталья Ивановна, e-mail: e-natalia@list.ru

ENGLISH

THE CHOROID AND OCULAR BLOOD FLOW IN PRIMARY OPEN-ANGLE GLAUCOMA ASSOCIATED WITH AGE MACULAR DEGENERATION

KURYsheva N.I., Med.Sc.D. Professor, Head of the Diagnostic Department¹;

ARDZHEVNISHVILI T.D., M.D.¹;

SHATALOVA E.O., resident¹;

ARAKELYAN R.K., M.D.²;

FOMIN A.V., M.D.³.

¹The Ophthalmological Center of the Federal Medical and Biological Agency, Clinical Hospital No. 86, 15 Gamalei st., Moscow, Russian Federation, 123098;

²Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), 1 Osrovitianova str., Moscow, Russian Federation, 117997;

³Scientific Research Institute of Eye Diseases, Russian Academy of Medical Sciences, 11AB Rossolimo St., Moscow, Russian Federation, 119021.

Conflicts of Interest and Source of Funding: none declared.

Abstract

PURPOSE: To compare CT and ocular blood flow (OBF) parameters in patients with primary open-angle glaucoma (POAG) and combined pathology of primary open-angle glaucoma and age-related macular degeneration (POAG+AMD).

METHODS: 33 patients (age 69±4.7) with POAG+AMD, 31 with the same stage of POAG without AMD and 30 healthy individuals were included in the study. There was no difference between age and axial eye length in all study groups. CT of the fovea, average ganglion cell complex thickness (GCCavg), focal ganglion cell loss volume (FLV), global ganglion cell loss volume (GLV) and retinal nerve fiber layer thickness (RNFLT) were measured by means of optical coherence tomography (RTVue-100 OCT, Optovue, Inc., Fremont, CA). OBF was measured by Color Doppler Imaging (My Lab 70 Esaote). The statistical analysis included a comparison between CT, GCC, RNFLT and OBF parameters (SPSS Inc., Chicago, IL). A P value of <0.05 was considered statistically significant.

RESULTS: Statistically significant CT reduction was revealed in POAG+AMD compared to POAG patients and the control group: 234.55±96.81 μm, 294.56±95.3 μm (p=0.003) and 308.9 μm respectively. No statistically significant difference in the values of RNFLT and GCCavg between glaucoma groups was found.

Peak systolic velocity (PSV) in medial short posterior ciliary artery (mPCA) was reduced in POAG+AMD patients (7.61±5.35 cm/s) compared to the POAG group (12.81±2.62 cm/s; p=0.001). Both of the study groups revealed a correlation between CT and PSV in mPCA (0.4, p=0.005).

CONCLUSION: The results demonstrate the significant role of the choroid and ocular blood flow in the development of a combined pathology of POAG and AMD. Both these medical conditions may have an adverse effect on each other.

KEYWORDS: primary open-angle glaucoma, age-related macular degeneration, ocular blood flow.

Снижение и/или нестабильность глазного кровотока и, как следствие, — хроническая ишемия и реперфузия глубоких слоев сетчатки и головки зрительного нерва признаются важными факторами риска развития и прогрессирования первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) [1]. Ухудшение трофики пигментного эпителия сетчатки и ее наружных слоев является основополагающим звеном патогенеза возрастной макулярной дегенерации (ВМД) [2]. Сочетание указанных форм офтальмопатологии наблюдается нередко, приводя к повреждению как центрального, так и периферического зрения. Вопросы о том, что объединяет ПОУГ и ВМД, и является ли сама по себе глаукома неблагоприятным фактором риска

развития ВМД, изучены недостаточно [3]. В литературе отсутствуют данные о регионарной гемодинамике и состоянии хориоидеи при сочетанной патологии.

Цель настоящего исследования — изучение состояния хориоидеи и регионарной гемодинамики у больных ПОУГ в сочетании с ВМД.

Материалы и методы

Под нашим наблюдением находились 64 больных с ПОУГ, из них у 33 была выявлена ВМД: у 22 больных обнаружены единичные и множественные сливные друзы в макулярной области, у 10 — атрофия пигментного эпителия.

Клиническая характеристика обследованных больных глаукомой

Клинические показатели	ПОУГ	ПОУГ в сочетании с ВМД	Группа контроля	
Пол, n (%)	женщины	25 (69,4)	20 (61,8)	18 (60)
	мужчины	11 (30,6)	13 (38,2)	
Возраст (лет)	66±0,75	70,0±4,7	64,27±4,28	
	p=0,48			
Толщина роговицы в центральной части (мкм)	540±31	539±30,0	538±25,0	
	p=0,52			
Ср. АД сист. (мм рт. ст.)	138,0±35,6	132,0±46,3	139,0±26,2	
	p=0,68			
Ср. АД диаст. (мм рт. ст.)	85,0±12,3	81,0±15,6	81,3±13,3	
	p=0,43			
ВГД (мм рт. ст.)	19,79±5,3	17,83±4,58	19±3,4	
	p=0,37			
RNFL (мкм)	87,24±16,7**	87,02±17,57**	101±9,3	
	p=0,99			
GCC avg. (мкм)	79,9±12,04**	79,9±12,97*	92,3±6,75	
	p=0,948			
FLV (%)	6,8±10,6**	4,77±5,1**	0,49±0,67	
	p=0,185			
GLV (%)	17,33±11,25**	17,17±12,4**	4,56±3,63	
	p=0,976			
MD (дБ)	-5,64±7,34*	-5,34±0,98*	-1,36±0,89	
	p=0,607			
PSD (дБ)	5,16±4,24*	4,84±0,55**	1,53±0,48	
	p=0,247			

Примечание: RNFL — слой нервных волокон сетчатки, GCCavg — средняя толщина ганглиозного комплекса сетчатки; FLV, GLV — показатели, характеризующие объем фокальных и глобальных потерь ГКС. Ср.АД сист. — среднее систолическое артериальное давление, ср.АД диаст. — среднее диастолическое. * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$, достоверность отличия показателей по сравнению с контролем.

Для формирования двух групп больных (изолированная ПОУГ и ПОУГ с ВМД) были отобраны больные с одинаковой стадией глаукомного процесса, что оценивалось по данным стандартной автоматизированной периметрии (САП). Пациенты обеих групп были также сопоставимы по возрасту и размерам переднезадней оси глаза. В большинстве случаев (78%) ВГД было нормализовано ранее выполненной селективной лазерной трабекуло-

пластикой, сроки проведения которой превосходили полгода до момента настоящего исследования. В остальных случаях пациенты закапывали простагландины (12%) или ингибиторы карбоангидразы (10%). В контрольную группу вошли 30 соматически здоровых лиц того же возраста (12 мужчин и 18 женщин), не страдающих офтальмопатологией. Клиническая характеристика больных представлена в табл. 1.

Критериями исключения для больных глаукомой были лазерные или хирургические глазные операции в течение предшествующих 6 мес. Тем больным, которые применяли местное гипотензивное лечение, было рекомендовано отменить его на период обследования. Критерием исключения являлось также системное применение бета-блокаторов и блокаторов кальциевых каналов, а также наличие у больных хронических аутоиммунных заболеваний, сахарного диабета и любых сопутствующих заболеваний, требующих применения стероидных препаратов.

У всех пациентов тщательно собирался анамнез, особое внимание обращалось на признаки первичной или вторичной сосудистой дисрегуляции (мигрень, вазоспазм, нейроциркуляторная дистония), которые выявлялись на основе специального опросника [5]. Все пациенты были консультированы неврологом и терапевтом.

Диагностическое обследование включало визометрию, тонометрию, пахиметрию, гониоскопию, измерение переднезадней длины глаза (IOL Master, Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA), оптическую когерентную томографию (Visante, Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA) и стандартную автоматизированную периметрию (САП) на периметре Humphrey (Carl Zeiss Meditec) по программе порогового теста 30-2 с использованием алгоритма SITA-Standard.

Возрастная макулярная дегенерация была диагностирована по результатам офтальмоскопии и данным ОКТ. В данное исследование не вошли пациенты с влажной формой ВМД.

Методика исследования регионарной гемодинамики глаза

Для оценки кровотока в сосудах глаза и ретробульбарного пространства применяли цветное доплеровское картирование (ЦДК) с импульсной доплерографией при помощи многофункционального ультразвукового диагностического сканера My Lab 70 Esaote с использованием линейного датчика LA 523 с частотой 4-13 МГц. Исследовали кровотоки в глазной артерии (ГА), центральной артерии сетчатки (ЦАС), центральной вене сетчатки (ЦВС), медиальных и латеральных задних коротких цилиарных артериях (ЗКЦА), вортикозных венах (ВВ), верхней глазной вене (ВГВ). Идентификация сосудов в ретробульбарном пространстве проводилась по предполагаемому анатомическому прохождению и по направлению тока крови. Поток по направлению к датчику обозначался красным цветом, а от датчика — синим цветом. Направление кровотока также определяли по расположению доплеровской волны выше или ниже изолинии. При помощи доплеровского спектрального анализа идентифицировали пульсирующий артериальный кровоток и более непрерывный или минимально пульсирующий венозный кровоток. Перемещая курсор

маркера Допплера, избирательно получали доплеровскую информацию в определенной точке сосуда. При оценке доплеровских характеристик потока в артериях обращали внимание на форму спектра доплеровского сдвига частот (СДСЧ). В конце исследования регистрировали СДСЧ и определяли количественные показатели кровотока: максимальную систолическую скорость (V_{syst}), конечную диастолическую скорость (V_{diast}), среднюю скорость в течение сердечного цикла (V_{mean}) и индекс резистентности или периферического сопротивления (RI).

Исследование ганглиозного комплекса сетчатки (GCC), толщины слоя нервных волокон сетчатки (RNFLT) и толщины хориоидеи (ТХ) проводилось на ОКТ RTVue 100 в режиме трекинга. Режим трекинга реализуется следующим образом: система слежения и компенсации движений глаза пациента (с частотой 30 Гц) позволяет снимать последовательно в заданном месте сетчатки до 120 сканов. Последующая обработка (усреднение и устранение неповторяющихся деталей) дает возможность избежать артефактов, вызванных движением глаза и различными оптическими и электронными шумами. Это позволяет значительно повысить соотношение сигнал/шум и улучшить качество изображения, визуализировать ранее ненаблюдаемые слабоконтрастные детали (структуру хориоидеи и стекловидного тела и др.). В протоколе исследования GCC определяли три индекса: среднюю толщину GCC (Avg. GCC), объем фокальных потерь (FLV) и объем глобальных потерь (GLV).

Методика измерения толщины хориоидеи (ТХ)

ТХ определялась как расстояние между гиперрефлективной линией сигнала от пигментного эпителия (ПЭ) до непрерывной гипорефлективной линии на границе склера/хориоидеи. Последняя соответствовала внутренней границе склеры, или Lamina fusca. При отсутствии на скане линии Lamina fusca внешняя граница супрахориоидального пространства определялась по границе между гипорефлективной хориоидеей (внешняя граница сосудов) и гиперрефлективной склерой. Расстояние измерялось по вертикали от ПЭ до указанных структур.

Сканирование хориоидеи выполнялось в условиях лекарственного мидриаза глазными каплями тропикамид 0,5% и осуществлялось в горизонтальном и вертикальном направлениях. Сканы центрировались относительно фовеа, причем стандартизировалось направление горизонтального скана: в направлении центр фовеа — центр диска зрительного нерва (ДЗН). Длина сканов выбиралась равной не менее 9 мм. Цвет изображения устанавливался в черно-белой гамме для обеспечения лучшего контраста. Количество усредняемых сканов определялось индивидуально для каждого пациента, исходя из необходимости получения достаточного

Толщина хориоидеи у обследованных больных глаукомой

Группы больных	ПОУГ	ПОУГ в сочетании с ВМД	Контроль
ТХф (мкм)	294,56±95,3	234,55±96,81**	312,6±27,1
	p=0,003		
ТХп (мкм)	187,3±81,5	119,89±84,1	156,4±51,22
	p=0,025		
ПЗО (мм)	23,48±0,17	23,65±0,31	23,64±1,6

Примечание: ПЗО — переднезадняя ось глаза; ТХф — толщина хориоидеи в фовеолярной области; ТХп — в точке, максимально близкой к перипапиллярной зоне. * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$, достоверность отличия показателей по сравнению с контролем.

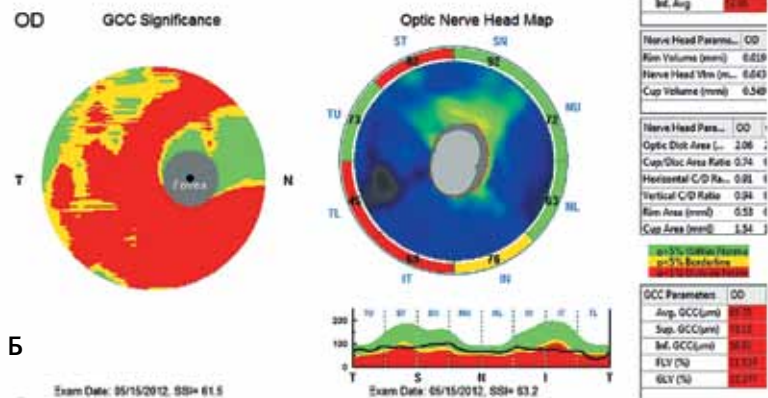


Рис. 1. Данные обследования больной далекозашедшей глаукомой в сочетании с ВМД: **А** — фундус-исследование (заметны выраженные друзы в макулярной области и краевая ЭДЗН); **Б** — протокол исследования комплекса ганглиозных клеток и толщины слоя нервных волокон сетчатки RNFL (заметны выраженный объем фокальных (FLV) и глобальных потерь (GLV), а также истончение RNFL); **В** — протокол исследования макулярной области (заметны друзы и значительное истончение хориоидеи в фовеолярной области)



для измерения качества изображения, но не менее 40 сканов (в среднем 50-60). Применялось сканирование в режиме Choriorretinal с целью получения максимального усиления сигнала в зоне под ПЭ. Для измерения отбирались сканы с уровнем качества сигнала (SSI) не менее 60.

Для вертикального скана проводилось измерение в семи точках: центральная точка (середина фовеа) и по три точки в направлении выше и ниже ее с интервалом 1000 микрон (т. е. в зоне до 3 мм от фовеа в горизонтальном и вертикальном направлениях). Для горизонтального скана измерения также проводились в семи точках: под центром фовеа и

по три точки с интервалом 1000 микрон назально и темпорально. Значение параметра ТХ в центре фовеа (ТХф) усреднялось по двум значениям: для вертикального и горизонтального сканов. Таким образом, для статистической обработки результатов измерения ТХ отбирались 13 точек измерения в зоне 6×6 мм. Измерялась также ТХ в точке, отстоящей на 3 мм назально от центра фовеа в направлении центра диска, т. е. в точке максимально близкой к перипапиллярной зоне (ТХп). Для корреляционного анализа с клиническими параметрами принималась в расчет средняя по указанным 13 точкам толщина хориоидеи.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием стандартного пакета программ статистического анализа «SPSS 11.0 for Windows» с обработкой данных методами вариационной статистики, включающими вычисление средних значений, стандартных отклонений, ошибок средних, коэффициента корреляции Пирсона. Критический уровень статистической значимости принимали равным 0,05.

Результаты

В ходе исследования было отмечено достоверное уменьшение толщины хориоидеи как в фовеолярной (ТХф), так и в перипапиллярной (ТХп) зонах при сочетанной патологии (ПОУГ с ВМД) по сравнению с изолированной ПОУГ. Были получены достоверные отличия толщины хориоидеи с лицами контрольной группы только при сочетанной патологии и только в фовеолярной зоне. При этом размеры переднезадней оси как фактора, максимально влияющего на толщину хориоидеи [11, 12], достоверно не отличались между группами (табл. 2).

Результаты исследования регионарной гемодинамики представлены в табл. 3. Было обнаружено достоверное снижение кровотока в ЗКЦА у больных сочетанной патологией по сравнению с пациентами с ПОУГ без ВМД. При этом в контрольной группе показатели кровотока в указанных сосудах достоверно ($p < 0,01$) превосходили данные у больных глаукомой. Это различие касалось и других сосудов: глазной артерии, центральной артерии и центральной вены сетчатки, а также вортикозных вен.

Выявлена корреляционная связь между толщиной хориоидеи в фовеолярной области и систолической скоростью кровотока в медиальных задних коротких цилиарных артериях в обеих группах больных глаукомой ($r = 0,4$, $p = 0,005$).

В качестве иллюстрации приводятся результаты обследования пациентки с далекозашедшей глаукомой и ВМД (рис. 1).

Обсуждение

В 1997 г. Z. Yin, проведя гистологические исследования, впервые указал на истончение хориоидеи при глаукоме вследствие уменьшения калибра ее сосудов [7]. Несколько позже S. Spraul, также выполнив морфологические исследования, опроверг эти данные [8]. Применяв метод доплеровской флоуметрии D. Marangoni обнаружил снижение скорости субфовеолярного хориоидального кровотока (что косвенно могло указывать на уменьшение ТХ) уже при начальной стадии глаукомы [9]. Однако применение более точных методов (спектральных ОКТ) также не дало однозначных результатов относительно ТХ: в одних работах было выявлено истончение сосудистой оболочки у больных глаукомой, в других, напротив, утолщение [10-12].

Проведенные нами ранее исследования хориоидеи при глаукоме показали достоверное уменьшение ее толщины у больных в продвинутой стадии глаукомы по сравнению с препериметрической стадией, при которой ТХ достоверно не отличалась от таковой у здоровых лиц. Различие в ТХ при глаукоме по сравнению с контролем касалось только хориоидеи в фовеолярной зоне, в то время как толщина хориоидеи в перипапиллярной области не отличалась от контроля ни в препериметрическую, ни в развитую стадии глаукомы [6]. В настоящей работе мы не получили достоверного отличия ТХ при изолированной ПОУГ по сравнению с контролем. Мы полагаем, что это не противоречит результатам наших предыдущих исследований, в которых участвовали пациенты с более выраженной стадией глаукомы. В настоящей работе было получено высоко достоверное отличие ТХф у больных с сочетанной патологией по сравнению с группой ПОУГ без ВМД и с контролем (табл. 2).

Известно, что именно фовеолярный хориоидальный кровоток играет решающую роль в развитии такого заболевания, как ВМД. Это и понятно, поскольку макулярная зона лишена сосудов. Вместе с тем именно здесь сосредоточена максимальная концентрация фоторецепторов, потребляющих большое количество энергии. Таким образом, трофика макулярной зоны напрямую зависит от хориоидального кровотока [13]. Было замечено, что при сухой форме ВМД хориоидея тоньше, чем в норме, однако еще более значительное ее истончение наблюдается при влажной форме ВМД [2]. Примечательно, что если при сухой форме ВМД прослеживается обратная корреляционная зависимость между возрастом пациентов и толщиной хориоидеи, аналогичная той, что имеется в норме, то при влажной стадии ВМД она утрачивается. Этот факт, отмеченный Y. Manjunath, по мнению авторов, косвенно свидетельствует об изменении патофизиологической роли хориоидеи по мере прогрессирования ВМД. Чем тоньше хориоидея, тем более выражены друзы и ниже острота зрения [2, 9]. Данный факт логично объяснить снижением гемоперфузии макулярной области.

В кровоснабжении глаза играют роль две сосудистые системы: ретинальная и увеальная. Если ретинальные сосуды отличаются достаточно низкой перфузией и большим сопротивлением, то увеальные (в том числе и хориоидальные сосуды), напротив, характеризуются большой перфузией и низким сопротивлением кровотоку.

С возрастом происходит снижение хориоидальной гемоперфузии в макулярной области [14]. Было показано, что это явление связано с прогрессированием атрофии пигментного эпителия сетчатки и развитием ВМД [15]. Гистологические исследования на животных подтверждают этот вывод [16]. Исследования, выполненные D. McLeod, выявили

Показатели регионарной гемодинамики у больных глаукомой

Показатели кровотока	ПОУГ	ПОУГ в сочетании с ВМД	Контроль
OA Vsyst	34,63±8,34*	33,58±8,0	39,29±6,18
OA Vdiast	9,59±3,26	8,7±5,37*	9,27±3,72
OA Vmean	18,36±5,3*	14,61±5,38	17,21±4,48
OA RI	0,71±0,09	0,79±0,33	0,77±0,06
OA PI	1,57±1,57	1,67±0,43	1,77±0,37
CRA Vsyst	12,4±5,07	13,47±4,47	14,13±1,8
CRA Vdiast	3,77±2,0	3,57±2,41	3,68±0,86
CRA Vmean	6,78±2,82	6,83±2,15	7,04±1,25
CRA RI	0,87±0,99*	0,74±0,14	0,74±0,04
CRA PI	1,29±0,31	1,44±0,52	1,541±0,289
sPCA lat Vsyst	12,8±2,62	7,61±5,35*	14,38±1,82
	p=0,000		
sPCA lat Vdiast	4,57±1,47	3,42±2,34*	5,17±1,15
	p=0,004		
sPCA lat Vmean	7,7±1,9	6,23±1,65*	8,45±1,32
	p=0,000		
sPCA lat RI	0,64±0,11	0,66±0,14*	0,63±0,07
sPCA lat PI	1,1±0,28	1,15±0,58	1,09±0,2
sPCA med Vsyst	11,91±2,5*	10,27±2,64	13,83±2,23
	p=0,05		
sPCA med Vdiast	4,3±1,44*	3,64±1,89	4,69±0,95
sPCA med Vm	7,1±1,86*	5,96±1,42*	8,17±1,58
	p=0,001		
sPCA med RI	0,62±0,13	0,65±0,14	0,65±0,06
sPCA med PI	1,1±0,27	1,72±2,74	1,254±0,213
CRV Vsyst	6,25±1,69*	6,02±1,4	6,92±1,14
CRV Vdiast	3,02±1,3	3,77±1,13*	5,22±0,96
CRV Vmean	4,3±1,19*	4,36±1,0	5,58±0,92
CRV RI	0,53±0,20	0,37±0,19	0,28±0,11
CRV PI	0,79±0,67*	0,55±0,39	0,39±0,18
VV Vsyst	6,8±1,67	5,7±0,9	7,1±1,09
VV Vdiast	3,4±1,64*	2,78±1,6*	4,33±1,43
VV Vmean	5,0±1,53*	3,91±0,99*	5,24±1,29
VV RI	0,5±0,2	0,52±0,26	0,39±0,16
VV PI	0,89±0,9	0,83±0,54	1,07±1,44

Примечание: OA — глазная артерия, CRA — центральная артерия сетчатки, CRV — центральная вена сетчатки, sPCA — задние короткие цилиарные артерии, VV — вортикозная вена; Vsyst — максимальная систолическая скорость кровотока, Vdiast — конечная диастолическая скорость кровотока, Vmean — средняя скорость кровотока; RI, PI — индексы резистентности и периферического сопротивления. * — $p < 0,05$, достоверность отличий между группами по отношению к контролю.

уменьшение количества хориокапилляров в зоне атрофированного пигментного эпителия. Но даже там, где хориокапилляры сохранились, они видоизменялись, подвергаясь констрикции и теряя свою нормальную фенестрированную структуру [17]. Существует мнение, что атрофия хориокапилляров при ВМД носит вторичный характер, следуя за атрофией пигментного эпителия, что было продемонстрировано в работе G. Korte et al. [18]. Известно, что именно пигментный эпителий вырабатывает факторы, необходимые для поддержания нормального строения хориокапилляров, следовательно, при его атрофии закономерно возникают изменения, приводящие также к атрофии сосудистой оболочки. Одной из основных причин атрофии пигментного эпителия называют окислительный стресс. Во многих работах была отмечена его роль в развитии ВМД [19-23]. Примечательно, что окислительный стресс, по мнению многих авторов, имеет важное значение в развитии глаукомы [24-27]. Можно предположить, что одни и те же патологические механизмы, развиваясь параллельно, ухудшают состояние пигментного эпителия и приводят к атрофии хориоидеи, способствуя развитию ВМД в глаукомном глазу или по крайней мере усугубляя те неблагоприятные факторы, которые лежат в основе развития патологии макулярной области.

В ходе настоящего исследования сравнивались больные глаукомой, не страдающие патологией макулярной области, с теми, у кого глаукома сочеталась с ВМД. Важно подчеркнуть, что пациенты обеих групп имели одну и ту же стадию глаукомы. Об этом, в частности, свидетельствует отсутствие достоверного отличия между группами больных по данным, характеризующим состояние слоя нервных волокон сетчатки (RNFL) и комплекса ганглиозных клеток (GCC) (табл. 1). Наряду с достоверным снижением ТХф у больных с сочетанной патологией по сравнению с группой ПОУГ и контролем, мы обнаружили снижение скорости кровотока в ЗКЦА у больных ВМД на фоне глаукомы по сравнению с пациентами, страдающими ПОУГ, но не имеющими поражения макулы. Эти данные являются новыми и позволяют предположить, что при глаукоме в результате снижения гемоперфузии глаза создаются дополнительные неблагоприятные факторы для развития и прогрессирования ВМД. Вопрос о причинно-следственных связях при хронической возрастной дегенеративной патологии, к которой относятся ПОУГ и ВМД, является наиболее сложным. Ранее неоднократно было показано, что для глаукомы в целом характерно снижение глазного кровотока [28-30]. В ходе настоящего исследования мы также получили достоверное отличие показателей регионарной гемодинамики в обеих группах больных глаукомой по сравнению с контролем, причем во всех сосудах, включая венозное русло. Более того, наши недавние исследования выявили взаимосвязь между показателями

регионарной гемодинамики и состоянием ганглиозных клеток сетчатки при глаукоме [31]. Однако следует признать, что все эти данные не являются доказательствами того, что снижение глазного кровотока — это причина или даже пусковой фактор развития ПОУГ. То же самое можно сказать о ВМД. Действительно, снижение гемоперфузии, которое наблюдается при обоих заболеваниях, может быть следствием дегенерации структур сетчатки и зрительного нерва, кровоснабжение которых становится менее востребованным по мере прогрессирования заболевания. В то же время в литературе приводится немало доказательств того, что ухудшение гемоперфузии неблагоприятно сказывается на прогрессировании указанной офтальмопатологии. Так, неоднократно было отмечено, что низкая хориоидальная гемоперфузия в макулярной области ассоциируется с прогрессированием ВМД [32, 33]. Снижение гемоперфузии относят также к наиболее важному фактору риска прогрессирования глаукомной оптиконейропатии [34, 35]. Таким образом, что бы ни являлось непосредственной причиной развития ПОУГ и ВМД (уже получено много данных, свидетельствующих в пользу генетических факторов их развития), снижение гемоперфузии, зарегистрированное при обоих заболеваниях, свидетельствует о важности сосудистых механизмов в патогенезе ПОУГ и ВМД. Можно предположить, что ухудшение регионарной гемодинамики и снижение хориоидального кровотока при ПОУГ — это важные факторы риска развития генетически запрограммированной ВМД.

Однако правомерным является и другое предположение: наличие ВМД в глаукомном глазу также сказывается неблагоприятным образом на течении глаукомы. Известно, что хориоидальные сосуды, в отличие от ретинальных, лишь частично подвержены ауторегуляции. В многочисленных исследованиях было показано, что сосуды хориоидеи имеют миогенную и метаболически поддерживаемую регуляцию [36, 37]. Кроме того, имеются данные о наличии в сосудистой оболочке глаза нервного сплетения, представленного многочисленными внутренними вегетативными ганглиями, образующими автономную периваскулярную сеть вокруг сосудов хориоидеи. Предполагают, что она выполняет вазодилаторную функцию, направленную на усиление глазного кровотока при световой нагрузке [38]. Данное обстоятельство имеет важное значение. Действительно, кровообращение в любом органе и ткани определяется перфузионным давлением (ПД) и сопротивлением кровотоку. При наличии ауторегуляции кровотока в органе его кровообращение в малой степени зависит от ПД. В то же время если ауторегуляция нарушена или отсутствует, то гемоперфузия выступает на первый план.

Строение хориокапилляров с точки зрения гемоперфузии имеет особое значение, поскольку их стенка, непосредственно граничащая с мембраной

Бруха, обильно фенестрирована. Различные соединения легко могут проникать через такие фенестры. Однако преградой на их пути является пигментный эпителий сетчатки, который в данном случае играет роль гематофтальмического барьера. Эта роль сохраняется до тех пор, пока пигментный эпителий сохраняет свою целостность. При его атрофии различные патологические субстанции (ангиотензин, эндотелин и т.д.) легко проникают в сосудистое русло ДЗН, нарушая в нем ауторегуляцию [39].

В аспекте рассматриваемой проблемы сочетанной патологии становится понятным, что нарушения в пигментном эпителии, характерные для ВМД, могут способствовать сбою ауторегуляции кровообращения в ДЗН, ухудшая его состояние при глаукоме.

Полученные данные позволяют предположить, что в лечении глаукомы с ВМД приоритетными являются препараты, оказывающие положительное влияние на глазную гемоперфузию. Из всего спектра существующих на сегодня местных гипотензивных препаратов таким приоритетом обладают ингибиторы карбоангидразы (ИКА). В 2009 г. В. Siesky выполнил мета-анализ всех исследований по влиянию ИКА на глазную гемодинамику и пришел к выводу, что наиболее выраженным положительным эффектом в этом плане обладает дорзоламид. Препарат улучшает параметры кровотока в ЦАС, ЗКЦА и хориоидее (именно тех сосудах, которые наиболее важны с точки зрения питания зрительного нерва), не оказывая существенного влияния на кровоток в глазной артерии [40-43].

Сравнительные исследования влияния фиксированных комбинаций (ФК) на глазную гемодинамику также продемонстрировали преимущества дорзоламид/тимолола перед прочими ФК [44].

Таким образом, в ходе настоящего исследования получены данные, показывающие, что сочетание глаукомы с ВМД сопровождается достоверным снижением толщины хориоидеи и показателей регионарной гемодинамики по сравнению с изолированной ПОУГ. Полученные результаты могут свидетельствовать о неблагоприятном влиянии одного заболевания на другое. Эти данные подчеркивают важность исследования хориоидеи и регионарной гемодинамики при глаукоме как для определения риска развития сочетанной патологии, так и для поиска новых методов лечения ВМД и глаукомы.

Литература/ References

- Weinreb R., Harris A., et al. Ocular blood flow in glaucoma: the 6th consensus report of the world glaucoma association. Amsterdam, the Netherlands: Kugler Publications; 2009; 159 p.
- Manjunath Y., Goren J., Fujimoto J., Duker J. Analysis of choroidal thickness in age-related macular degeneration using spectral-domain optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 2011;152(4):663-668.
- Мошетова Л.К., Воробьева И.В., Шутько Е.Ю. Диабетический макулярный отек, проблемы диагностики. VIII Всероссийская школа офтальмологов. Сборник научных трудов. М. 2009: 344-347. [Moshetova L.K., Vorob'eva I.V., Shut'ko E.Yu. Diabetic macular edema, problems of diagnostics. VIII Collection of scientific works. M. 2009: 344-347. (In Russ.)].
- Flammer J., Mozaffarieh M. Autoregulation, a balancing act between supply and demand. *Can J Ophthalmol* 2008; 43(3): 317-321.
- Headache Classification Committee of the International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalalgia* 1988; 8(1):96.
- Курьшева Н.И., Арджевнишвили Т.Д., Киселева Т.Н., Фомиин А.В. Хориоидея при глаукоме: результаты исследования методом оптической когерентной томографии. *Глаукома* 2013; 3(2):73-82. [Kuryshcheva N.I., Ardzhvishvili T.D., Kiseleva T.N., Fomin A.V. Results of researching choroid at glaucoma by optical coherent tomography. *Glaukoma* 2013; 3(2): 73-82 (In Russ.)].
- Yin Z.Q., Vaegan, Millar T.J., et al. Widespread choroidal insufficiency in primary open-angle glaucoma. *J Glaucoma* 1997; 6(1):23-32.
- Spraul C.W., Lang G.E., Lang G.K., Grossniklaus H.E. Morphometric changes of the choriocapillaris and the choroidal vasculature in eyes with advanced glaucomatous changes. *Vis Res* 2002; 42(7):923-932.
- Marangoni D., Falsini B., Colotto A., et al. Subfoveal choroidal blood flow and central retinal function in early glaucoma. *Acta Ophthalmol* 2012; 90(3):288-294.
- Hirooka K., Fujiwara A., Shiragami C., et al. Relationship between progression of visual field damage and choroidal thickness in eyes with normal-tension glaucoma. *Clin Exp Ophthalmol* 2012; 40(4):576-582.
- Usui S., Ikuno Y., Miki A., et al. Evaluation of the choroidal thickness using high-penetration optical coherence tomography with long wavelength in highly myopic normal-tension glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2012; 153(1):10-16.
- Cennamo G., Finelli M., Iaccarino G., de Creschio G. Choroidal thickness in open-angle glaucoma measured by spectral-domain scanning laser ophthalmoscopy/optical coherence tomography. *Ophthalmologica* 2012; 228 (1):47-52.
- Grunwald J., Hariprasad S. Foveal choroidal blood flow in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998; 39(2):385-390.
- Grunwald J., Hariprasad S., DuPont J. Effect of aging on foveolar choroidal circulation. *Arch Ophthalmol* 1998; 116(2): 150-154.
- Friedman R. A hemodynamic model of the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 1997; 124(5):677-682.
- Kiel J.W., van Heuven W.A. Ocular perfusion pressure and choroidal blood flow in the rabbit. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995; 36(3):579-585.
- McLeod D., Grebe R., Bhutto I., Merges C., Baba T., Luty G. Relationship between RPE and choriocapillaris in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009; 50(10):4982-4991.
- Korte G.E., Repucci V., Henkind P. RPE destruction causes choriocapillary atrophy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1984; 25(10):1135-1145.
- Ivert L., Kong J., Gouras P. Changes in the choroidal circulation of rabbit following RPE removal. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2003; 241:656-666.
- Esser S., Wolburg K., Wolburg H., Breier G., Kurzchalia T., Risau W. Vascular endothelial growth factor induces endothelial fenestrations in vitro. *J Cell Biol* 1998; 140(6):947-959.
- Cai J., Nelson K.C., Wu M., Sternberg P. Jr., Jones D.P. Oxidative damage and protection of the RPE. *Prog Retin Eye Res* 2000; 19(3):205-221.

22. Dunaief J.L. Iron induced oxidative damage as a potential factor in age-related macular degeneration: the Cogan Lecture. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006; 47(11):4660–4664.
23. Tian J., Ishibashi K., Ishibashi K., et al. Advanced glycation end product induced aging of the retinal pigment epithelium and choroid: a comprehensive transcriptional response. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102(18):11846–11851.
24. Бунин А.Я., Бабижаев М.А., Супрун А.В. Об участии перекисного окисления липидов в деструкции дренажной системы глаза при первичной открытоугольной глаукоме. *Вестник офтальмологии* 1985; (2):13–16. [Bunin A.Y., Babizhaev M.A., Suprun A.V. Participation of the lipid peroxidation process in the destruction of the drainage system of the eye in open-angle glaucoma. *Vestnik Oftalmologii* 1985; 01(2):13–26. (In Russ)].
25. Курышева Н.И., Винецкая М.И., Еричев В.П. и др. Роль свободно-радикальных реакций камерной влаги в развитии первичной открытоугольной глаукомы. *Вестник офтальмологии* 1996; 112(4):3–5. [Kuryshva N.I., Vinetskaia M.I., Erichev V.P., et al. Contribution of free-radical reactions of chamber humor to the development of primary open-angle glaucoma. *Vestnik Oftalmologii* 1996; 112(4):3–5. (In Russ.)].
26. Saccà S.C., Pascotto A., Camicione P., et al. Oxidative DNA damage in human trabecular meshwork. *Arch Ophthalmol* 2005; 123(11):458–463.
27. Tezel G., Yang X., Cai J. Proteomic identification of oxidatively modified retinal proteins in a chronic pressure-induced rat model of glaucoma. *IOVS* 2005; 46(9):3177–3187.
28. Лоскутов И.А. Роль нарушений микроциркуляции в сосудах глаза в патогенезе глаукоматозной нейропатии. Автореферат дис. ... докт. мед. наук. Москва; 2002; 42 с. [Loskutov I.A. Role of disturbances of microcirculation in the eye vessels in the pathogenesis of glaucoma neuropathy. *Avtoreferat diss. ... d-ra med. Nauk. M.* 2002; 42 p. (In Russ.)].
29. Каменских Т.Г., Усанов Д.А. и др. Сравнительный анализ показателей регионарного кровотока и данных дистанционной термографии у больных первичной глаукомой. *Глаукома* 2012; (1):20–25. [Kamenskikh T.G., Usanov D.A., et al. Comparative analysis of indicators of regional blood flow and data remote imaging in patients with primary glaucoma. *Glaukoma. Zhurnal NII Glaznyh Bolezney RAMN* 2012; 1:20–25. (In Russ)].
30. Francois J., Neetens A. Vascularity of the eye and optic nerve in glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1964; 71(3):219–225.
31. Курышева Н.И., Киселева Т.Н., Рыжков П.К., Фомин А.В., Ходак Н.А., Арджевнишвили Т.Д. Влияние венозного кровотока глаза на состояние комплекса ганглиозных клеток сетчатки у больных первичной открытоугольной глаукомой. *Офтальмология* 2013; 1: 26–31. [Kuryshva N.I., Kiseleva T.N., Ryzhkov P.K., Fomin A.V., Khodak N.A., Ardzhvishvili T.D. Influence of venous blood flow eye on the condition of the complex retinal ganglion cells in patients with primary open-angle glaucoma. *Ophthalmology* 2013; 1:26–31. (In Russ.)].
32. Grunwald J., Metelitsina T., Dupont J., Ying G., Maguire M. Reduced foveolar choroida blood flow in eyes with increasing AMD severity. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005; 46(3): 1033–1038.
33. Pournaras C., Logean E., Riva C. Regulation of subfoveal choroidal blood flow in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006; 47(4):1581–1586.
34. Grieshaber M.C., Flammer J. Blood flow in glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol* 2005; 16(2):79–83.
35. Sung K.R., Lee S., Park S.B., et al. Twenty-four hour ocular perfusion pressure fluctuation and risk of normal-tension glaucoma progression. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009; 50(11):5266–5274.
36. Boltz A., Schmidl D., Weigert G. Effect of latanoprost on choroidal blood flow regulation in healthy subjects. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52(7):4410–4415.
37. Schmidl D., Weigert G. Role of adenosine in the control of choroidal blood flow during changes in ocular perfusion pressure. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52(9):6035–6039.
38. Flugel C., Tamm E., Mayer B. Species differences in choroidal vasodilative innervation: Evidence for specific intrinsic nitregic and VIP-positive neurons in the human eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994; 35(2):592–599.
39. Anderson D.R. What happens to the optic disc and retina in glaucoma? *Ophthalmology* 1983; 90(7):766–70.
40. Siesky B., Harris A., Brizendine E., Marques C., Loh J., Mackey J., Overton J., Netland P. Literature review and meta-analysis of topical carbonic anhydrase inhibitors and ocular blood flow. *Surv Ophthalmol* 2009; 54(1):33–46.
41. Шмырева В.Ф., Петров С.Ю., Антонов А.А., Сипливый В.И., Стратонников А.А., Савельева Т.А., Шевчик С.А., Рябова А.В. Метод оценки оксигенации субконъюнктивального сосудистого русла с помощью спектроскопии отраженного света (экспериментальное исследование). *Глаукома* 2008; 2:9–14. [Shmireva V.F., Petrov S.Yu., Antonov A.A., Sipliviy V.I., Stratonnikov A.A., Savel'eva T.A., Shevchik S.A., Ryabova A.V. Method of evaluation of subconjunctival vascular bed with reflected light spectroscopy (experimental study). *Glaucoma* 2008; 2:9–14. (In Russ.)].
42. Онуфрийчук О.Н., Авдеев П.В., Александров А.С., Басинский А.С., Блюм Е.А., Брежнев А.Ю., Волков Е.Н., Галимова А.Б., Гапонько О.В., Гарькавенко В.В., Гетманова А.М., Городничий В.В., Гусаревич А.А., Диордийчук С.В., Дорофеев Д.А., Завадский П.Ч., Зверева О.Г., Каримов У.Р., Кулик А.В., Куроедов А.В. и др. Морфофункциональные изменения макулярной области сетчатки при «сухой» форме возрастной макулодистрофии (обзор). *РМЖ. Клиническая офтальмология* 2013; 14(3):123–130. [Onufriyuchuk O.N., Avdeev P.V., Alexandrov A.S., Basinsky A.S., Blyum E.A., Brezhnev A.Yu., et al. Morphofunctional retinal changes in patients with non-neovascular age-related macular degeneration (literal review). *RMJ Clinical Ophthalmology* 2013; 14(3):123–130. (In Russ.)].
43. 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. [Shmireva V.F., Petrov S.Yu., Antonov A.A., Stratonnikov A.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.)].
44. Martinez A., Sanchez-Salorio M. A comparison of the long-term effects of dorzolamide 2% and brinzolamide 1%, each added to timolol 0.5%, on retrobulbar hemodynamics and intraocular pressure in open-angle glaucoma patients. *J Ocul Pharmacol Ther* 2009; 25(3):239–248.

Поступила 26.01.2014