

УДК 617.7-007.681-07: 612.13

Диагностическая значимость исследования глазного кровотока в раннем выявлении первичной открытоугольной глаукомы

КУРЫШЕВА Н.И., д.м.н., профессор, руководитель консультативно-диагностического отдела¹;
ПАРШУНИНА О.А., врач-офтальмолог¹;
МАСЛОВА Е.В., врач-офтальмолог¹;
ШАТАЛОВА Е.О., врач-офтальмолог¹;
КИСЕЛЕВА Т.Н., д.м.н., профессор²;
ЛАГУТИН М.Б., д.м.н., ассистент³.

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

²ФГБУ «МНИИ ГБ им. Гельмгольца» Минздрава России, 105062, Российская Федерация, Москва, ул. Садовая-Черногрозская, д. 14/19;

³МГУ им. М.В. Ломоносова, Механико-математический факультет, Кафедра математической статистики и случайных процессов, 119991, Российская Федерация, Москва, ГСП-1, Ленинские горы, 1.

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

Резюме

ЦЕЛЬ. Сравнить диагностическую значимость показателей регионарного кровотока и толщины хориоидеи с другими морфофункциональными параметрами в раннем выявлении глаукомы.

МЕТОДЫ. 32 пациентам с перепериметрической глаукомой и 30 здоровым лицам контрольной группы исследовали среднюю толщину ганглиозного комплекса сетчатки (avg. GCC), слоя нервных волокон сетчатки (avg. RNFLT) и сосудистой оболочки (Tx) методом ОКТ (RTVue-100), центральное поле зрения («Humphrey», «Carl Zeiss Meditec», Dublin, CA), параметры глазного кровотока методом цветового доплеровского картирования («Voluson 730 ProSystem»), роговично-компенсированное внутриглазное давление (ВГД, IOPcc) и корнеальный гистерезис (CH) на анализаторе биомеханических свойств глаза (ORA), а также перфузионное давление (ПД) — путем измерения ВГД и артериального давления (АД) непосредственно перед сканированием методом оптической когерентной томографии (ОКТ) и исследованием ретробульбарного кровотока.

Рассчитывали важность диагностических параметров (Z-value) с применением теста Wilcoxon-Mann-Whitney и по площади под характеристической кривой (AUC).

РЕЗУЛЬТАТЫ. Наибольшую AUC и диагностическую ценность (Z-value) имели следующие показатели: средняя скорость кровотока в вортикозной вене (AUC 1,0; z-value 5,35) и центральной вене сетчатки (0,85; 3,74), диастолическая скорость кровотока в центральной артерии сетчатки (0,73; 2,74) и в задних коротких латеральных цилиарных артериях (0,71; 2,53), роговично-компенсированное внутриглазное давление (IOPcc) (0,74; -2,9), периметрический индекс MD (0,72; 2,65), корнеальный гистерезис (CH) (0,69; 2,24), значение толщины хориоидеи в точке, отстоящей на 3 мм назально от центра фовеа (Txp) (0,69; -2,28), avg. GCC (0,67; 2,05) и FLV (0,66; -1,86).

ВЫВОДЫ. Наиболее информативными клиническими параметрами при перепериметрической глаукоме являются показатели кровотока в вортикозных венах, центральной вене и центральной артерии сетчатки и задних коротких цилиарных артериях, а также толщина перипапиллярной хориоидеи, что указывает на роль расстройства гемоперфузии в развитии глаукомы и подчеркивает важность исследования глазной гемодинамики для раннего выявления глаукомы.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: первичная открытоугольная глаукома, GCC, оптическая когерентная томография, MD, толщина хориоидеи, глазной кровотоков.

Для контактов:

Шаталова Екатерина Олеговна, e-mail: katiandenax@yandex.ru

ENGLISH

Role of eye hemoperfusion in the progress of primary open-angle glaucoma

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

PARSHUNINA O.A., M.D.¹;

MASLOVA E.V., M.D.¹;

SHATALOVA E.O., M.D.¹;

KISELEVA T.N., Med.Sc.D., Professor²;

LAGUTIN M.B., Med.Sc.D., Professor³.

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

²The Helmholtz Moscow Research Institute of Eye Diseases, 14/19 Sadovaya-Chernogryazskaya st., Moscow, Russian Federation, 105062;

³The Lomonosov Moscow State Institute, Faculty of Mechanics and Mathematics, Department of Mathematical Statistics and Stochastic Processes GSP-1, 1 Leninskie Gory st., Moscow, Russian Federation, 119991.

Conflicts of Interest and Source of Funding: none declared.

Abstract

PURPOSE: To compare the diagnostic value of regional blood flow indicators and choroidal thickness with other morphological and functional parameters in early glaucoma detection.

METHODS: 30 normal eyes and 32 eyes with preperimetric glaucoma were analyzed in the present study. The thickness of the ganglion cell complex (GCC), retinal nerve fiber layer (RNFL) and choroidal thickness (ChT) were measured using RTVue SD-OCT images. Perimetry — using Humphrey test (Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA). Ocular blood flow velocity was measured by the color Doppler mapping (VOLUSON 730 ProSystem). Intraocular pressure (IOPcc) and corneal hysteresis (CH) were determined using Ocular Response Analyzer (ORA). As a measure of the parameter significance in early glaucoma detections, a value of the adjusted standardized statistic of the Wilcoxon–Mann–Whitney (z-value) and the area under the receiver operating characteristic (ROC) curve (AUC) were applied.

RESULTS: The following parameters presented with the largest AUC score and highest z-values: the mean BFV in the vortex vein (AUC 1.0; z-value 5.35) and central retinal vein (0.85; 3.74), end diastolic BFV in the central retinal artery (0.73; 2.74) and temporal posterior ciliary arteries (0.71; 2.53), intraocular pressure (IOP) (0.74; -2.9), perimetric index Mean Deviation (MD) (0.72; 2.65), corneal hysteresis (CH) (0.69; 2.24), peripapillary ChT (0.69; -2.28), average GCC thickness (0.67; 2.05) and FLV (0.66; -1.86).

CONCLUSIONS: The most informative clinical parameters in pre-perimetric glaucoma are blood flow indicators in vortico-se veins, central retinal vein, central retinal artery and short posterior ciliary arteries, and the thickness of the peripapillary choroid, which indicates the role of hemoperfusion disorder in the progress of glaucoma and emphasizes the importance of ocular hemodynamic studies for early glaucoma detection.

KEYWORDS: primary open-angle glaucoma, GCC, optical coherence tomography, MD, choroidal thickness, ocular blood flow.

Сосудистая теория патогенеза глаукомной оптиконейропатии на протяжении десятилетий остается предметом острых дискуссий в офтальмологическом сообществе. Основанная на предположении, что ведущую роль в развитии заболевания играет пониженная гемоперфузия глаза и, как следствие, ишемия диска зрительного нерва (ДЗН) и сетчатки, она имеет много доказательств, однако все они являются косвенными [1-4]. Открытым остается вопрос, является ли снижение гемоперфузии первичным в развитии глаукомы, или оно носит характер вторичных изменений, вследствие гибели нервной ткани. В 1981 г.

Н. Quigley, проведя морфологические исследования капиллярного русла ДЗН у больных с начальной и развитой глаукомой, констатировал, что количество капилляров при этом сохранялось на нормальном уровне, в то время как имелось существенное истончение слоя нервных волокон сетчатки [5]. На основании этого автор сделал заключение о том, что развитие глаукомной оптиконейропатии не связано с сосудистыми нарушениями в зрительном нерве. Однако это заключение было подвергнуто критике со стороны S. Hayreh (2011), который подчеркивает, что состояние капиллярного русла не отражает уровень глазной гемоперфузии, поскольку

капилляры более устойчивы к ишемии, чем нервная ткань [6]. Для того чтобы выяснить последовательность указанных явлений, очевидно, полезным было бы сравнение больных с ранними проявлениями глаукомы, т.е. в препериметрическую стадию заболевания, со здоровыми лицами. Следует подчеркнуть, что определенную роль в кровоснабжении преламинарного отдела зрительного нерва играет сосудистая оболочка глаза, поэтому оценка ее состояния также важна с точки зрения рассматриваемой проблемы [7]. В литературе мы не встретили ни одной работы, где с этой целью применялся бы комплекс методов, включающий как современные технологии визуализации, так и традиционные методы периметрии, тонометрии и исследования глазной гемоперфузии.

Цель настоящего исследования — сравнить диагностическую значимость показателей регионального кровотока и толщины хориоидеи с другими морфофункциональными параметрами в раннем выявлении глаукомы.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 62 человека (62 глаза), в том числе 32 пациента с препериметрической стадией первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) и 30 здоровых лиц. В диагностическое обследование были включены по одному глазу каждого пациента: у больных глаукомой — худший глаз, у здоровых лиц — правый глаз.

Препериметрическую глаукому диагностировали на основании характерных изменений в ДЗН, выявляемых при офтальмоскопии (патологическое отклонение от нормы пропорций невральноем ободка, глаукомная экскавация диска зрительного нерва (ЭДЗН), перипапиллярная атрофия, клиновидные дефекты в слое нервных волокон сетчатки (СНВС), примыкающие к краю ДЗН, геморрагии по краю ДЗН). При этом результаты стандартной автоматизированной периметрии (САП) соответствовали нормальным.

Тем пациентам, которые применяли раньше антиглаукомные капли, было рекомендовано отменить их на период до 3 недель (период вымывания лекарства), остальные больные имели впервые выявленную глаукому.

У всех пациентов тщательно собирали анамнез, особое внимание обращали на признаки первичной или вторичной сосудистой дисрегуляции (мигрень, вазоспазм, нейроциркуляторная дистония), которые выявляли на основе специального опросника [8]. Все пациенты были консультированы неврологом и терапевтом. При подозрении на интракраниальную патологию выполняли магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга. Для исключения патологии брахиоцефальных сосудов всем больным выполняли ультразвуковую доплерографию указанных сосудов.

В контрольную группу вошли лица, не имеющие родственников первой линии, страдающих глаукомой, с роговично-компенсированным внутриглазным давлением (IOPcc) < 22 мм рт.ст., неизменным ДЗН, нормальным состоянием слоя нервных волокон сетчатки и отсутствием дефектов полей зрения.

В качестве критериев включения учитывали наличие эмметропической рефракции и открытого угла передней камеры (УПК), что подтверждалось в результате оптической когерентной томографии (ОКТ) переднего отрезка глаза («Visante» ОСТ, «Carl Zeiss», Германия), при этом допустимым был угол передней камеры не меньше 30°.

Критериями исключения являлись: системное применение бета-блокаторов и блокаторов кальциевых каналов, а также наличие у больных сопутствующей офтальмопатологии (кроме начальной катаракты); наличие хронических аутоиммунных заболеваний, сахарного диабета, острых нарушений кровообращения в анамнезе и любых сопутствующих заболеваний, требующих применения стероидных препаратов. В анализ были включены только пациенты, ранее не подвергавшиеся хирургическим операциям на глазах.

Офтальмологическое обследование включало: визометрию, тонометрию на анализаторе биомеханических свойств глаза (Ocular Response Analyzer, ORA, «Reichert Ophthalmic Instruments Inc.», Depew, NY), биомикроскопию, гониоскопию, пахиметрию с помощью прибора SP-100 («Tomey», GmbH), стандартную автоматизированную периметрию на периметре «Humphrey» («Carl Zeiss Meditec», Dublin, CA) по программе порогового теста 30-2 с использованием алгоритма SITA-Standard (порог исследования в 176 точках в пределах центральных 30° белым стимулом с диаметром III по Гольдману и длительностью предъявления 100 мс, при освещенности фона 31,5 асб). Определяли периметрические индексы MD (Mean Defect) и PSD (Pattern Standard Deviation).

Исследование перфузионного давления (ПД) осуществлялось путем измерения ВГД и артериального давления (АД) непосредственно перед сканированием методом ОКТ и исследованием ретробульбарного кровотока, после 10-минутного отдыха пациента в положении сидя. Расчет перфузионного давления осуществляли по формуле: $ПД = 2/3 \text{ ср. АД} - ВГД$, где $\text{ср. АД} = \text{АД}_{\text{диаст.}} + (1/3 \times (\text{АД}_{\text{сист.}} - \text{АД}_{\text{диаст.}}))$, а $\text{ПД}_{\text{сист.}} = \text{АД}_{\text{сист.}} - ВГД$ и $\text{ПД}_{\text{диаст.}} = \text{АД}_{\text{диаст.}} - ВГД$.

Оптическую когерентную томографию проводили при помощи ОКТ RTVue-100 («Optovue, Inc.», Fremont, CA) в области ДЗН (протоколы ONH и 3DDisc) и макулы (протокол GCC) в режиме трекинга. В протоколе исследования параметров головки зрительного нерва (ONH) изучали толщину слоя нервных волокон сетчатки (RNFL), в протоколе GCC исследовали три индекса: среднюю толщину GCC (avg.GCC), объем фокальных потерь (FLV) и объем глобальных потерь (GLV).

Клиническая характеристика больных

Таблица 1

Показатель	Контроль	Глаукома	p
Возраст, лет	61,00±2,667	63,95±4,6	0,074
ПЗО, мм	22,97±1,01	23,3±0,81	0,286
MD, дБ	-1,13±1,66	-0,10±0,742	0,007
PSD, дБ	1,43±0,249	1,62±0,56	0,486
АДСист., мм рт.ст.	122,5±8,66	124,84±10,51	0,657
АДдиаст., мм рт.ст.	82,0±10,81	83,43±7,77	0,938
Перфузионное давление, мм рт.ст.	48,78±7,37	50,42±11,91	0,316
ИОРсс (роговично-компенсированное ВГД), мм рт.ст.	14,83±3,89	18,32±4,09	0,003
СН (корнеальный гистерезис), мм рт.ст.	11,19±1,69	10,14±1,64	0,025
Толщина роговицы, мкм	549,25±30,83	548,09±31,29	0,851

Примечание: p — достоверность отличий между группами.

Толщину хориоидеи (ТХ) исследовали на ОКТ RTVue 100 в режиме трекинга (протокол Retina Cross Line). ТХ определяли как расстояние между гиперрефлективной линией сигнала от пигментного эпителия (ПЭ) до непрерывной гипорефлективной линии на границе склера/хориоидея.

Измеряли ТХ в центре фовеа (ТХф) путем усреднения результатов измерений при вертикальном и горизонтальном сканировании. Более детально метод описан нами ранее [9]. Для статистической обработки результатов измерения ТХф отбирались 13 точек в зоне 6×6 мм, в том числе в точке, отстоящей на 3 мм назально от центра фовеа в направлении центра диска, т. е. максимально близкой к перипапиллярной зоне (ТХп).

Для оценки кровотока в сосудах глаза и ретробульбарного пространства применяли цветовое доплеровское картирование (ЦДК) с импульсной доплерографией при помощи многофункционального ультразвукового диагностического прибора «Voluson 730 ProSystem» с использованием линейных датчиков частотой от 10 до 16 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). Определяли следующие количественные показатели кровотока: максимальную систолическую скорость (V_{syst}), конечную диастолическую скорость (V_{diast}), среднюю скорость в течение сердечного цикла (V_{mean}), индекс резистентности (RI) и пульсационный индекс (PI).

Статистическая обработка данных

В работе использовали точный двусторонний критерий ранговых сумм Уилкоксона – Манна – Уитни. Показатели со значением P-value < 0,05 считали статистически значимыми. В качестве меры важности показателя для различения групп использовали абсолютную величину скорректированной стандартизованной статистики Z-value критерия Манна-Уитни, а также площади под характеристической кривой (AUC) с помощью логистической модели, в которую показатель входил в качестве единственного предиктора.

Поскольку целый ряд показателей (GCC, GLV, параметры кровотока в воротной вене, средний объем и индекс резистентности в верхней глазной вене, систолическое и перфузионное АД, гистерезис, толщина хориоидеи во всех исследуемых точках) зависели от величины переднезадней оси (ПЗО) глаза и возраста обследуемых, была проведена их корректировка с учетом данных показателей на основе линейной регрессионной модели. Для изучения взаимосвязи признаков мы использовали коэффициент корреляции Пирсона. Статистический анализ проводили с помощью статистического пакета SPSS версии 21 и библиотеки MASS языка R.

Результаты и обсуждение

Клиническая характеристика больных ПОУГ и лиц контрольной группы приведена в табл. 1, основные морфометрические показатели, отражающие состояние ганглиозного комплекса и слоя нервных волокон сетчатки — в табл. 2, а параметры регионарного кровотока — в табл. 3.

Средние значения параметров ганглиозного комплекса и слоя нервных волокон сетчатки у обследованных больных глаукомой и лиц контрольной группы

Показатель	Контроль	Глаукома	p
Avg.RNFL, мкм	101,51±7,92	99,55±11,38	0,395
Avg.GCC, мкм	92,59±7,49	88,48±7,5	0,041
FLV, %	0,79±1,11	1,135±1,273	0,064
GLV, %	5,94±5,43	8,727±6,166	0,082

Примечание: p — достоверность отличий между группами.

Средние значения параметров регионарного кровотока у обследованных больных глаукомой и лиц контрольной группы

Показатель	Контроль	Глаукома	p
ЦАС, Vsyst, см/с	12,83±3,06	13,0±5,21	0,648
ЦАС, Vdiast, см/с	4,47±1,07	4,11±2,29	0,006
ЦАС, Vmean, см/с	7,24±1,61	7,19±3,12	0,274
ЦАС, RI	0,65±0,07	0,7±0,07	0,007
ЦАС, PI	1,17±0,26	1,27±0,21	0,123
ЗКЦА лат., Vsyst, см/с	14,51±2,99	12,63±2,19	0,021
ЗКЦА лат., Vdiast, см/с	5,57±1,49	4,46±1,19	0,011
ЗКЦА лат., Vmean, см/с	9,21±2,05	7,69±1,31	0,021
ЗКЦА лат., RI	0,61±0,08	0,65±0,09	0,131
ЗКЦА лат., PI	0,97±0,19	1,08±0,22	0,062
ЦВС, Vsyst, см/с	8,72±3,06	6,13±1,34	0,004
ЦВС, Vdiast, см/с	5,87±2,38	3,79±1,11	0,019
ЦВС, Vmean, см/с	7,06±2,47	4,43±0,93	0,0001
ЦВС, RI	0,38±0,12	0,38±1,17	0,220
ЦВС, PI	0,53±0,18	0,54±0,32	0,427
ВВ, Vsyst, см/с	10,5±3,25	5,57±1,0	<0,0001
ВВ, Vdiast, см/с	6,99±1,52	2,62±1,77	<0,0001
ВВ, Vmean, см/с	9,23±1,96	3,82±1,11	<0,0001
ВВ, RI	0,38±0,18	0,54±0,28	0,131
ВВ, PI	0,49±0,25	0,89±0,62	0,030

Примечание: p — достоверность отличий между группами.

ЦАС — центральная артерия сетчатки; ЦВС — центральная вена сетчатки; ЗКЦА — задние короткие цилиарные артерии (латеральные); ВВ — вортикозная вена; Vsyst — максимальная систолическая скорость кровотока; Vdiast — конечная диастолическая скорость кровотока; Vmean — средняя скорость кровотока; RI — индекс резистентности; PI — пульсационный индекс.

В работе проанализированы 65 клинических параметров, которые были разделены на блоки в зависимости от объекта (те или иные морфофункциональные показатели) и метода исследования (ОКТ, ОРА, САП, ЦДК). В отдельный блок выделена толщина хориоидеи, измеренная в 13 точках методом ОКТ. В каждом блоке были отобраны

по одному показателю с наибольшим значением статистической достоверности (Z-value критерия Манна – Уитни), что отражено в табл. 4. Все остальные показатели дублировали отобранные ввиду очень тесной корреляционной внутригрупповой связи, а потому не содержали дополнительной диагностической информации.

Сравнительная характеристика диагностической ценности параметров регионарного кровотока и морфофункциональных показателей в ранней диагностике глаукомы

Показатель	Z-value	p-value	AUC	AUC LCL*	AUC UCL**
BB, Vmean, см/с	5,348	<0,0001	1,000	1,000	1,000
ЦВС, Vmean, см/с	3,737	0,0001	0,849	0,715	0,983
ЦАС, Vdiast, см/с	2,735	0,006	0,730	0,582	0,878
ЗКЦА лат., Vdiast, см/с	2,528	0,011	0,711	0,566	0,857
ВГД, мм рт.ст.	-2,906	0,003	0,741	0,593	0,890
СН, мм рт.ст.	2,239	0,025	0,686	0,539	0,833
MD, дБ	2,652	0,007	0,720	0,581	0,860
ТХп, мкм	-2,276	0,022	0,689	0,545	0,833
Avg.GCC, мкм	2,050	0,041	0,670	0,513	0,837
FLV, %	-1,862	0,064	0,655	0,493	0,816

Примечание: в таблице в блоках, выделенных различным цветом, сгруппированы показатели, полученные при одинаковых методах исследования: сиреневый — ОКТ ДЗН и макулярной зоны (протокол «Глаукома»), зеленый — САП, желтый — ЦДК, голубой — ОРА, коричневый — ОКТ макулярной зоны (протокол «Cross line») для исследования толщины хориоидеи.

* — нижняя граница 95%-го доверительного интервала для области под ROC;

** — верхняя граница 95%-го доверительного интервала для области под ROC.

Avg.GCC — средняя толщина ганглиозного комплекса сетчатки; FLV — объём фокальных потерь; MD — среднее отклонение стандартной автоматизированной периметрии; ВГД — внутриглазное давление; СН — корнеальный гистерезис; ЦАС — центральная артерия сетчатки; ЦВС — центральная вена сетчатки; ЗКЦА — задние короткие цилиарные артерии (латеральные); BB — вортикозная вена; Vsyst — максимальная систолическая скорость кровотока; Vdiast — конечная диастолическая скорость кровотока; Vmean — средняя скорость кровотока; ТХп — значение толщины хориоидеи в точке, отстоящей на 3 мм назально от центра фовеа.

Как следует из табл. 4, наиболее диагностически ценными, позволяющими отличить больных глаукомой от здоровых лиц, оказались показатели венозного кровотока (средняя скорость кровотока в BB и ЦВС). Им несколько уступали по значимости параметры артериального кровотока в ЦАС и ЗКЦА.

Примечательно, что показатель средней скорости кровотока в BB в 2 раза превосходил по диагностической важности все остальные отобранные параметры. Логистическая модель для него показала 100% точность классификации, характеризующей различие между группами, о чем свидетельствует площадь под ROC (AUC), равная 1,0.

Снижение ретробульбарного кровотока при глаукоме по сравнению с нормой отмечалось разными авторами, что было подчеркнуто в 6-ом Консенсусе Мировой глаукомной ассоциации в 2009 г. [10]. В 2011 г. Rusia et al. провели мета-анализ данных ЦДК ретробульбарных сосудов 3 061 пациента с глаукомой в сравнении с 1 072 здоровыми обследуемыми и пришли к заключению, что эти данные с определенной оговоркой могут быть применены в качестве диагностического критерия, позволяющего отличить глаукомных больных от здоровых лиц [11].

Ранее мы также отмечали снижение кровотока в ретробульбарных сосудах [12], однако наиболее наше внимание привлекло снижение венозного кровотока, особенно выраженное при глаукоме нормального давления.

Данные литературы по венозному кровотоку при глаукоме чрезвычайно ограничены. Одним из первых эту проблему в 70-х годах XIX в. начал исследовать казанский профессор Е.В. Адамюк. В своих работах он высказывал мнение о том, что давление внутри глаза находится в зависимости от состояния кровообращения в нем [13]. Причину повышения ВГД он видел в задержке кровообращения внутри глаза, главным образом, — в вортикозных венах. Другие же изменения в глазу, наблюдаемые при глаукоме, как считал ученый, представляются следствием затруднения оттока крови. В своей диссертации «К учению о внутриглазном кровообращении и давлении» (1867) автор, изучая гидро- и гемодинамику при глаукоме, доказал, что нарушенный отток венозной крови приводит к повышению ВГД. Более того, при его значительном увеличении ретинальные артерии оказываются суженными, а вены, наоборот, расширенными.

Д.И. Судакевич (1971), описывая в своей книге наблюдения патологоанатомических вскрытий пациентов, страдавших при жизни ПОУГ, заметил, что помимо атеросклеротических изменений артерий во всех случаях были значительно изменены хориоидальные вены, которые имели широкие просветы. При этом в хориоиде наблюдались застойные явления [14].

А.П. Нестеров (1995) описывал «особую роль» венозного давления в формировании уровня офтальмотонуса. Автор отметил, что сдавление вортикозных

вен во время операций сопровождается резким повышением офтальмотонуса, которое продолжается в течение нескольких последующих дней. Он заметил, что при переходе тела в положение Тренделенбурга* ВГД «немедленно и стойко увеличивается» [15].

Следует, однако, отметить, что, несмотря на очевидную роль венозного кровотока глаза при глаукоме, его измерению посвящено не так много работ и в целом венозный кровоток при глаукоме изучен явно недостаточно. Это объясняется, прежде всего, отсутствием надежных методов оценки глазного кровотока. ЦДК сосудов глаза представляется наиболее проверенным классическим методом. В единичных работах, посвященных кровотоку при глаукоме, авторы изучали в том числе и венозный кровоток с применением метода ЦДК. Так, по данным Plange (2006), диастолическая скорость кровотока в ЦВС имела высокую корреляцию с объемом ретинального ободка ДЗН ($r=0,56$) и толщиной СНВС ($r=0,49$). Примечательно, что корреляции с параметрами артериального кровотока авторы не заметили. Интересен также тот факт, что скорость кровотока в ЦВС не коррелировала ни с возрастом больных, ни с уровнем ВГД, равно как не было выявлено корреляции между ВГД и морфометрическими показателями ДЗН и толщиной СНВС (RNFLT) [16]. Это заставляет задуматься о роли венозного кровотока глаза в формировании глаукомного поражения, которая, возможно, в некоторых случаях более существенна, чем ВГД.

Снижение скорости кровотока в ЦВС при ПОУГ, в том числе и при глаукоме низкого давления (ГНД), отмечалось также в работах S. Wolf. (1993), L. Pinto (2012) [17, 18]. Кроме того, было обнаружено повышение давления в ЦВС, что также авторы связывали со снижением скорости кровотока в ней [19]. В результате они пришли к заключению, что это может быть обусловлено сужением ЦВС в месте выхода из глазного яблока. W. Morgan (2004), изучая пульсацию ЦВС, установил, что офтальмодинамометрическое давление, вызывающее эту пульсацию, коррелировало с дефектами полей зрения у больных глаукомой [20].

В настоящее время глаукоме рассматривают как один из главных факторов риска развития ретинальных венозных окклюзий, что позволяет отнести ПОУГ к патологии венозного кровотока [21]. В некоторых исследованиях было отмечено влияние повышенного венозного давления на прогрессирование ПОУГ [22, 23].

Одной из причин нарушения венозного кровотока при глаукоме можно рассматривать дисфункцию сосудистого эндотелия, роль которой активно обсуждается в связи с патогенезом глаукомы [24, 25]. Как было установлено недавно, в эндотелии ЦВС тотчас позади решетчатой мембраны склеры количество рецепторов, чувствительных к эндотелину 1, в десятки раз превосходит таковое

в эндотелии артерий [26]. Это согласуется с тем, что антагонисты эндотелина 1 способны улучшать кровоток в ЦВС [27, 28].

В предыдущих исследованиях мы также отмечали снижение кровотока в ЦВС, ВВ и ВГВ при ПОУГ, причем в некоторых венах глаза показатели кровотока при ГНД были достоверно ниже, чем при глаукоме повышенного давления [12]. Если в контроле морфометрические показатели коррелировали только с параметрами кровотока в ЗКЦА, при глаукоме они в большей степени коррелировали с показателями венозного кровотока (особенно при ГНД) и в меньшей степени — с показателями артериального кровотока.

Результаты настоящей работы выявили также диагностическую ценность исследования параметров артериального кровотока в ЦАС и ЗКЦА, которая хотя и уступала значимости определения венозного кровотока, но не отличалась от таковой при исследовании светочувствительности сетчатки методом периметрии (табл. 4). Здесь следует заметить, что именно периметрия на протяжении десятилетий оставалась «золотым стандартом» диагностики ПОУГ. Однако появление новых технологий визуализации сетчатки и зрительного нерва выявило преимущества последних в оценке ранних изменений при глаукоме, которые удается обнаружить на 5-6 лет раньше, чем первые дефекты в поле зрения [29].

Возвращаясь к роли артериального и венозного кровотока в патогенезе ГОН, уместно вспомнить результаты наших предыдущих исследований, которые позволили выявить корреляцию между параметрами ретробульбарного кровотока и зрительными функциями при глаукоме, что было подтверждено в ходе электрофизиологических исследований [30]. Кроме того, параметры венозного кровотока глаза имели высокую корреляцию с характеристиками ганглиозного комплекса сетчатки (GCC) и толщиной слоя нервных волокон сетчатки (RNFL) [31].

По данным Е.Э. Луцевич и А.Е. Васильевой (2013), систолическая скорость кровотока в ЦВС коррелировала с функциональными и морфометрическими характеристиками зрительного нерва, причем при ГНД эта связь была более выраженной, чем у больных ПОУГ с повышенным ВГД [32].

Рассмотренные данные литературы позволяют предположить роль сниженной гемодинамики, особенно венозного кровотока, в патогенезе ГОН. Однако открытым остается вопрос, являются ли эти изменения первичными в развитии глаукомы, или они носят характер вторичных, вследствие гибели нервной ткани. J. Hwang в своем недавнем исследовании методом ОКТ-ангиографии получил достоверное снижение скорости общего ретинального и венозного кровотока у больных глаукомой по сравнению со здоровыми обследуемыми.

Регрессионный анализ, предпринятый этими авторами, показал, что сниженные показатели ретинального глазного кровотока и морфометрических (структурных) параметров являются независимыми предикторами появления дефектов полей зрения, а следовательно, имеют в равной степени ценность в ранней диагностике глаукомы. Примечательно, что показатели ретинального кровотока в два раза более точно позволяли предвидеть функциональные расстройства, нежели изменения в морфометрических показателях (в работе оценивались ТСНВС и параметры GCC). При этом показатели ОКТ-ангиографии не имели корреляции со структурными параметрами [33].

Еще одним любопытным наблюдением в указанной работе явилось то, что авторы не обнаружили корреляции ВГД с морфометрическими или функциональными показателями, более того, ВГД у больных глаукомой было достоверно ниже, чем в контроле, что авторы объяснили применением местных гипотензивных средств. Важно подчеркнуть, что в данное исследование были включены пациенты с периметрической стадией глаукомы (средние значения MD составляли -4,39 дБ, а PSD 6,5 дБ), что отличает дизайн указанной работы от нашего.

Сравнивая пациентов с препериметрической стадией глаукомы со здоровыми лицами, мы обнаружили, что ВГД оказалось в числе диагностически важных маркеров, наряду с периметрическим индексом MD (Z-value для сравниваемых параметров: 0,74 и 0,72 соответственно). Эти данные согласуются с общеизвестным фактом важной роли офтальмотонуса в развитии и прогрессировании глаукомы [34].

Примечательно, что высокая диагностическая значимость была обнаружена у корнеального гистерезиса (табл. 3). Корнеальный гистерезис (СН) — это условная величина, характеризующая вязко-эластические свойства роговицы. Важная роль СН в диагностике глаукомы и прогнозировании ее прогрессирования недавно описана в литературе [35, 36]. Полагают, что СН является независимым фактором прогрессирования глаукомного процесса, а роль ВГД в развитии глаукомы — опосредована через СН. Следует, однако, подчеркнуть, что диагностическая ценность как ВГД, так и корнеального гистерезиса уступала таковой у параметров регионарной гемодинамики (табл. 4).

Другим диагностически важным показателем, выявленным в ходе настоящего исследования, явилась толщина перипапиллярной хориоидеи (Z-value=-2,28, p-value=0,022). Ее значение в питании преламинарного отдела зрительного нерва сетчатки весьма значительно. Интерес к хориоидеи возрос в последние годы благодаря появившейся возможности прижизненного исследования ее морфологии посредством оптической когерентной томографии. Примечательно, что результаты этих

исследований носят противоречивый характер, и многие авторы склоняются к тому, что при ПОУГ толщина хориоидеи не изменяется. Наши предыдущие исследования показали, что в периметрическую стадию заболевания толщина хориоидеи достоверно меньше, чем у здоровых лиц [9].

Согласно результатам исследования J. Jonas (2014), толщина хориоидеи в фовеальной области имеет прямую корреляцию с давлением спинномозговой жидкости. Чем ниже это давление, тем выше градиент давления в области решетчатой мембраны склеры, а, следовательно, больше оснований для развития глаукомной ЭДЗН. Эти новые данные вполне согласуются с результатами, полученными нами и другими авторами, согласно которым ТХ в продвинутые стадии глаукомы значительно уменьшается по сравнению с нормой и начальной глаукомой [37].

Однако как наши предыдущие результаты, так и настоящее исследование показали, что в препериметрическую стадию глаукомы толщина хориоидеи возрастает по сравнению с нормой. Заслуживает внимания также установленный нами ранее факт, что в эту стадию заболевания ТХ имела обратную корреляционную связь с диастолическим перфузионным давлением (ПД), в то время как в норме и в продвинутые стадии заболевания (периметрическую глаукому) эта связь была прямой. По мнению М. Kim, исследовавшего ТХ у здоровых добровольцев, чем ниже ПД, тем больше ТХ [38]. Авторы объясняют это обстоятельство тем фактом, что хориоидальное кровоснабжение сетчатки может работать по компенсаторному механизму: чем лучше перфузия глаза, тем меньше потребность в хориоидальном кровоснабжении.

Это положение согласуется с данными 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 [39].

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. Можно предположить, что в условиях сбоя ауторегуляции кровотока, который имеет место уже в начале глаукомного процесса, гемоперфузия преламинарной зоны зрительного нерва компенсаторно поддерживается перипапиллярной хориоидеей.

Но есть и другое предположение, объясняющее увеличение размеров хориоидеи в начале глаукомного процесса. Явления застоя в хориоидальном

кровотоке у больных глаукомой были описаны много лет назад F. Duijm. [40]. Замедление кровотока в хориоидальных сосудах авторы не связывали ни с ВГД, ни с артериальным, ни с перфузионным давлением. Установленное в ходе настоящей работы существенное снижение венозного кровотока (скорость кровотока в ЦВС и ВВ оказалась самым значимым диагностическим маркером) свидетельствует о нарушении венозного оттока из глаза. Это является подтверждением известному факту повышенного давления в ЦВС при глаукоме. При возрастании давления в ретробульбарных венах повышается также давление в венозном русле хориоидеи, что вызывает увеличение ее размеров.

Мы полагаем, что одним из наиболее важных выводов, к которым мы пришли в ходе настоящего исследования, явился тот факт, что диагностическая значимость морфометрических параметров, характеризующих состояние внутренних слоев сетчатки, при перепериметрической глаукоме уступала таковому у параметров венозного и артериального кровотока. Так, для средней толщины комплекса ганглиозных клеток сетчатки GCC z-value составила 2,05, $p=0,04$, а для FLV -1,86, $p=0,06$. Вместе с тем значимость исследования ганглиозных клеток для ранней диагностики глаукомы активно обсуждается в литературе последних лет, а на состоявшемся недавно симпозиуме FDA (США), посвященном диагностике и мониторингу глаукомы, была подчеркнута приоритетная роль ОКТ в ранней диагностике заболевания [41].

Мы полагаем, что полученные нами данные, подчеркивающие важность и даже приоритетность определения параметров глазной гемоперфузии на ранних стадиях глаукомы, объясняются тем, что ранее подобные сравнительные исследования различных клинических показателей у больных глаукомой не проводились. Возможно, это связано со все еще недостаточным совершенствованием технологий измерения глазного кровотока при значительном прогрессе в развитии методов визуализации структур сетчатки и зрительного нерва, отмеченном в последние годы. Можно ожидать, что с появлением новых ОКТ с функцией ангиографии исследование кровотока в ДЗН и внутренних слоях сетчатки станут более доступными, что позволит внедрить их в рутинный процесс ранней диагностики заболевания.

Заключение

Проведенное исследование показало, что из всего многообразия клинических параметров наиболее важными с точки зрения отличия больных в перепериметрическую стадию глаукомы от здоровых лиц являются показатели кровотока в вортикозных венах и центральной вене сетчатки, а также в центральной артерии сетчатки и задних коротких цилиарных артериях. Высокая диагностическая

ценность указанных параметров, а также толщины перипапиллярной хориоидеи указывают на роль расстройства гемоперфузии в развитии глаукомной оптиконеуропатии и подчеркивают важность исследования глазной гемодинамики для ранней диагностики глаукомы.

Литература / References

1. Anderson D.R. What happens to the optic disc and retina in glaucoma. *Ophthalmology* 1983; 90(7):766-770. doi: 10.1016/s0161-6420(83)34490-0.
2. Drance S.M., Douglas G.R., Wijsman K., Schulzer M., Britton R.J. Response of blood flow to warm and cold in normal and low-tension glaucoma patients. *Am J Ophthalmol* 1988; 105(1):35-39. doi: 10.1016/0002-9394(88)90118-3.
3. Flammer J., Haefliger I.O., Orgul S., Resink T. Vascular dysregulation: a principal risk factor for glaucomatous damage? *J Glaucoma* 1999;8:212-219. doi: 10.1097/00061198-199906000-00012.
4. Caprioli J., Coleman A.L. Blood Flow in Glaucoma Discussion. Blood pressure, perfusion pressure, and glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2010; 149(5):704-712. doi: 10.1016/j.ajo.2010.01.018.
5. Quigley H., Addicks E. et al. Optic nerve damage in human glaucoma. The site of injury and susceptibility to damage. *Arch Ophthalmol* 1981; 99(4):635-649. doi: 10.1001/archophth.1981.03930010635009.
6. Hayreh S.S. Ischemic optic neuropathies. Springer, 2011; 456 p. doi: 10.1007/978-3-642-11852-4.
7. Ehrlich J.R., Peterson J., Parlitsis G. et al. Peripapillary choroidal thickness in glaucoma measured with optical coherence tomography. *Exp Eye Res* 2011; 92(3):189-194. doi: 10.1016/j.exer.2011.01.002.
8. 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.
9. Курышева Н.И., Арджевнишвили Т.Д., Киселева Т.Н., Фомин А.В. Хориоидея при глаукоме: результаты исследования методом оптической когерентной томографии. *Глаукома* 2013; 4:73-83. [Kuryshva N.I., Ardzhevishvili T.D., Kiseleva T.N., Fomin A.V. Choroid in glaucoma: results of a study by optical coherence tomography. *Glaucoma* 2013; 4:73-83 (In Russ.)].
10. Weinreb R.N., Harris A., eds. Ocular blood flow in glaucoma: The 6th Consensus Report of the World Glaucoma Association. Amsterdam, the Netherlands: Kugler Publications; 2009.
11. Rusia D., Harris A., Pernic A. et al. Feasibility of creating a normative database of colour doppler imaging parameters in glaucomatous eyes and controls (Review). *Br J Ophthalmol* 2010; 95(9):1193-1198. doi: 10.1136/bjo.2010.188219.
12. Курышева Н.И., Киселева Т.Н., Иртегова Е.Ю. Особенности венозного кровотока глаза при первичной открытоугольной глаукоме. *Глаукома* 2012; 4:24-31. [Kuryshva N.I., Kiseleva T.N., Irtegov E.Yu. Venous blood flow specifics in eyes with primary open angle glaucoma. *Glaucoma* 2012; 4:24-31. (In Russ.)].
13. Адамюк Е.В. К учению о внутриглазном кровообращении и давлении. Казань, 1867; 86 с. [Adamyuk E.V. K ucheniyu o vnutriglaznom krovoobrashhenii i davlenii [On the doctrine of intraocular circulation and pressure]. Kazan' Publ., 1867; 86 p. (In Russ.)].
14. Судакевич Д.М. Архитектоника системы внутриглазного кровоснабжения. М.: Медицина, 1971; 111 с. [Sudakevich D.M.

- Arkhitektonika sistemy vnutriglaznogo krovosnabzheniya. [The architectonics of intraocular blood supply system]. Moscow: Meditsina Publ., 1971; 111 p. (In Russ.).
15. Нестеров А.П. Глаукома. М.: Медицина, 1995; 256. [Nesterov A.P. Glaucoma [Glaucoma]. Moscow: Meditsina Publ., 1995; 256 p. (In Russ.).]
 16. Plange N., Kaup M., Weber A., Arend K., Remky A. Retrobulbar haemodynamics and morphometric optic disc analysis in primary open-angle glaucoma. *Br J Ophthalmol* 2006; 90(12):1501-1504. doi: 10.1136/bjo.2006.099853.
 17. Wolf S., Arend O., Sponsel W.E., Schulte K., Cantor L.B., Reim M. Retinal hemodynamics using scanning laser ophthalmoscopy and hemorheology in chronic open-angle glaucoma. *Ophthalmology* 1993; 100(10):1561-1566. doi: 10.1016/s0161-6420(93)31444-2.
 18. Abegão Pinto L., Vandewalle E., De Clerck E., Marques-Neves C., Stalmans I. Lack of spontaneous venous pulsation: possible risk indicator in normal tension glaucoma? *Acta Ophthalmologica* 2012; 91(6):514-520. doi: 10.1111/j.1755-3768.2012.02472.x.
 19. Meyer-Schwickerath R., Kleinwächter T., Papenfuss H.-D., Firsching R. Central retinal venous outflow pressure. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1995; 233(12):783-788. doi: 10.1007/bf00184090.
 20. Morgan W.H., Hazelton M.L., Azar S.L., House P.H., Yu D.Y., Cringle S.J., Balaratnasingam C. Retinal venous pulsation in glaucoma and glaucoma suspects. *Ophthalmology* 2004; 111:1489-1494. doi: 10.1016/j.ophtha.2003.12.053.
 21. The Eye Disease Case-Control Study Group: Risk factors for central retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol* 1996; 114:545-554. doi: 10.1001/archophth.1996.01100130537006.
 22. Balaratnasingam C., Morgan W.H., Hazelton M.L., House P.H., Barry C.J., Chan H., Cringle S.J., Yu D.Y. Value of retinal vein pulsation characteristics in predicting increased optic disc excavation. *Br J Ophthalmol* 2006; 91:441-444. doi: 10.1136/bjo.2006.105338.
 23. Morgan W.H., Balaratnasingam C., Hazelton M.L., House P.H., Cringle S.J., Yu D.Y. The force required to induce hemiretinal vein pulsation is associated with the site of maximal field loss in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005; 46:1307-1312. doi: 10.1167/iovs.04-1126.
 24. Курышева Н.И., Иртегова Е.Ю., Ясаманова А.Н., Киселева Т.Н. Эндотелиальная дисфункция и тромбоцитарный гемостаз при первичной открытоугольной глаукоме. *Глаукома* 2015; 14(1):27-36. [Kuryшева N.I., Irtegov E.Yu., Yasamanova A.N., Kiseleva T.N. Endothelial dysfunction and platelet hemostasis in primary open-angle glaucoma. *Glaucoma* 2015; 14(1):27-36. (In Russ.).]
 25. Fadini G.P., Pagano C., Baesso I. et al. Reduced endothelial progenitor cells and brachial artery flow-mediated dilation as evidence of endothelial dysfunction in ocular hypertension and primary open-angle glaucoma. *Acta Ophthalmol* 2010; 88:135-141. doi: 10.1111/j.1755-3768.2009.01573.x.
 26. Kang M.H., Balaratnasingam C., Yu P.K., Morgan W.H., McAllister I.L., Cringle S.J., Yu D.Y. Morphometric characteristics of central retinal artery and vein endothelium in the normal human optic nerve head. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010; 52:1359-1367. doi: 10.1167/iovs.10-6366.
 27. Resch H., Karl K., Weigert G., Wolzt M., Hommer A., Schmetterer L., Garhofer G. Effect of dual endothelin receptor blockade on ocular blood flow in patients with glaucoma and healthy subjects. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008; 50:358-363. doi: 10.1167/iovs.08-2460.
 28. Resch H., Garhofer G., Fuchsjaeger-Mayrl G., Hommer A., Schmetterer L. Endothelial dysfunction in glaucoma. *Acta Ophthalmol* 2009; 87:4-12. doi: 10.1111/j.1755-3768.2007.01167.x.
 29. 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; 40:576-582. doi:10.1111/j.1442-9071.2012.02762.x
 30. Курышева Н.И., Киселева Т.Н., Ходак Н.А. Исследование биоэлектрической активности и регионарной гемодинамики при глаукоме. *Клиническая офтальмология* 2012; 3:91-94. [Kuryшева N.I., Kiseleva T.N., Hodak N.A. The study of bioelectric activity and regional hemodynamics in glaucoma. *Clin Ophthalmol* 2012; 3:91-94. (In Russ.).]
 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. [Kuryшева N.I., Kiseleva T.N., Ryzhkov P.K., Fomin A.V., Hodak N.A., Ardzhvishvili T.D. Influence of ocular venous blood flow on the state of retinal ganglion cell complex in patients with primary open-angle glaucoma. *Ophthalmology* 2013; 1:26-31. (In Russ.).]
 32. Луцевич Е.Э., Васильева А.Е., Макашова Н.В., Антонова Л.Н., Страден Е.Ю. Состояние венозного краниального и брахиоцефального кровотока у больных ПООГ. *Глаукома* 2013; 4:30-42. [Lutsevich E.E., Vasil'eva A.E., Makashova N.V., Antonova L.N., Strazden' E.Yu. The condition of cranial venous and brachiocephalic blood flow in patients with primary open-angle glaucoma. *Glaucoma* 2013; 4:30-42. (In Russ.).]
 33. Hwang J., Konduru R., Zhang X., Tan O., Francis B., Varma R., Sehi M., Greenfield D., Sadda S., Huang D. Relationship among visual field, blood flow, and neural structure measurements in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012; 53:3020-3026. doi: 10.1167/iovs.11-8552.
 34. Leske M.C., Heijl A., Hussein M., Bengtsson B., Hyman L., Komaroff E. Early Manifest Glaucoma Trial Group: Factors for glaucoma progression and the effect of treatment (the Early Manifest Glaucoma Trial). *Arch Ophthalmol* 2004; 121:48-56. doi: 10.1097/00055735-200404000-00008.
 35. Luce D.A., Taylor D. Ocular response analyzer measures corneal biomechanical properties and IOP. Provides new indicators for corneal specialties and glaucoma management. *Reichert Ophthalmic Instruments* 2005; 12.
 36. Medeiros F.A., Meira-Freitas D., Lisboa R., Kuang T.M., Zangwill L.M., Weinreb R.N. Corneal hysteresis as a risk factor for glaucoma progression: a prospective longitudinal study. *Ophthalmology* 2013; 120(8):1533-1540. doi: 10.1016/j.ophtha.2013.01.032.
 37. Jonas J., Wang N., Wang Y., You Q., Yang D., Xie X. Subfoveal choroidal thickness and cerebrospinal fluid pressure: the Beijing Eye Study 2011. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014; 55(3):1292-1298. doi: 10.1167/iovs.13-13351.
 38. Kim M., Kim S., Kwon H., Koh H., Lee S.C. Association between choroidal thickness and ocular perfusion pressure in young, healthy subjects: enhanced depth imaging optical coherence tomography study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012; 53(12):7710-7717. doi: 10.1167/iovs.12-10464.
 39. Flugel C., Tamm E., Mayer B., Lütjen-Drecoll E. 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.
 40. Duijm F., Berg T., Greve E. Choroidal haemodynamic in glaucoma. *Br J Ophthalmol* 1997; 81:735-742. doi: 10.1136/bjo.81.9.735.
 41. Jampel H. Imaging the optic Nerve and posterior pole in glaucoma. *Ophthalmology* 2014; 121(11):2079-2080. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.07.011.

Поступила 29.03.2015