Аппликационная флюоресцентная ангиография: новый способ исследования гемомикроциркуляции переднего сегмента глаза

А.В. ПЕТРАЕВСКИЙ, И.А. ГНДОЯН

ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, пл. Павших борцов, 1, Волгоград, Российская Федерация, 400066

Цель — разработать способ неинвазивной флюоресцентной ангиографии (ФАГ) переднего сегмента глаза (ПСГ) с использованием в качестве объекта введения контраста капиллярного русла бульбарной конъюнктивы в месте его наиболее упорядоченной архитектоники. **Материал и методы.** Обследованы 30 лиц (41 глаз) без явной офтальмопатологии и выраженных системных заболеваний в возрасте от 18 до 70 лет и 19 пациентов с увеитами: 10 (10 глаз) с передним увеитом в возрасте от 43 до 57 лет и 9 (10 глаз) с периферическим увеитом в возрасте от 17 до 29 лет. Состояние микроциркуляции бульбарной конъюнктивы изучали, используя предложенный авторами новый способ флюоресцеин-ангиографического исследования кровообращения ПСГ, при котором краситель вводится путем аппликации непосредственно в капиллярное русло бульбарной конъюнктивы. **Результаты.** При введении микродозы флюоресцеина в капилляры промежуточной зоны бульбарной конъюнктивы у всех обследуемых выявлено распространение красителя по двум венозным системам ПСГ: периферическим и прелимбальным венулам. Дана характеристика временны́х параметров циркуляции красителя, а также состояния сосудистой проницаемости по наличию феномена экстравазальной гиперфлюоресценции. При этом отмечена существенная разница в состоянии ФАГ-картины у здоровых лиц и пациентов с двумя клиническими формами увеитов. **Выводы.** 1. Данные, полученные с помощью предложенного способа неинвазивной аппликационной ФАГ, отражают состояние в капиллярно-венулярном звена гемомикроциркуляции бульбарной конъюнктивы. 2. У больных с передними увеитами в острой стадии заболевания выявлены признаки гипергемоперфузии ПСГ в сочетании с выраженным усилением сосудистой проницаемости. 3. У больных с периферическими увеитами наряду с усилением сосудистой проницаемости отмечены признаки гипогемоперфузии ПСГ. 4. Предложенный способ неинвазивной аппликационной ФАГ ПСГ может быть использован для контроля течения воспалительного процесса при передних и периферических увеитах.

Ключевые слова: *неинвазивная аппликационная флюоресцентная ангиография, передний сегмент глаза, гемоперфузия, передний увеит, периферический увеит.*

Application fluorescein angiography: a new method for assessment of anterior eye segment hemomicrocirculation

A.V. PETRAYEVSKY, I.A. GNDOYAN

Volgograd State Medical University, 1 Pavshikh bortsov Sq., Volgograd, Russian Federation, 400066

Purpose — to develop a noninvasive fluorescein angiography (FAG) method for the anterior eye segment (AES) assessment which would imply using the most-ordered site of bulbar conjunctival capillary bed as the object of dye administration. **Material and methods**. The study enrolled 30 individuals (41 eyes) with no evident ocular pathology and significant systemic diseases aged from 18 to 70 years and 19 patients with uveitis, of whom 10 patients (10 eyes) aged 43—57 had anterior uveitis and 9 patients (10 eyes) aged 17—29 had pars planitis. Assessment of conjunctival microcirculation was done by the proposed method of fluorescein angiography in which the dye is applied to the bulbar conjunctival capillary bed. **Results**. In all cases after a microdose of fluorescein was administered to the intermediate zone capillaries it distributed into two venous systems of the AES: peripheral and prelimbal venules. Circulation time and vascular permeability (depending on the presence or absence of extravasal hyperfluorescence) were described. Angiographic patterns in healthy individuals and patients with either clinical form of uveitis appeared to differ considerably. **Conclusions**. Findings of the proposed noninvasive application FAG reflect the state of capillary and venular components of bulbar conjunctival microcirculatory system. Sings of increased hemoperfusion of the AES and vascular permeability were seen in patients with acute anterior uveitis, whereas in pars planitis patients vascular hyperpermeability was associated with decreased hemoperfusion of the AES. The proposed method can be used for monitoring of the inflammatory process in anterior and peripheral uveitis.

Key words: *noninvasive application fluorescein angiography, anterior eye segment, hemoperfusion, anterior uveitis, peripheral uveitis.*

Флюоресцентная ангиография (ФАГ) в «классическом» варианте, несмотря на высокую информативность, является инвазивным методом исследования, имеющим ряд ограничений ввиду возможности развития осложнений со стороны организма в целом. В этой связи весьма желательным было бы вводить краситель не в общее кровяное русло, а непосредственно в сосуды глаза, ограничиваясь при этом

© А.В. Петраевский, И.А. Гндоян, 2014

Для корреспонденции:
Петраевский Алексей Владимирович — д-р мед. наук, проф., зав. каф. офтальмологии
e-mail: volgophthalm@mail.ru

микродозой флюоресцеина. При этом можно было бы говорить о неинвазивном варианте ФАГ.

Методом локального электрофореза флюоресцеин вводился в ткани глаза для изучения путей оттока внутриглазной жидкости [1], а также для контрастирования лимфатических сосудов конъюнктивы [2]. С этой же целью использовался и субконъюнктивальный способ введения красителя [3]. Попытки локального введения флюоресцеина в кровеносные сосуды глаза не предпринимались. Первые шаги в этом направлении были сделаны нами в отношении сосудов переднего сегмента глаза (ПСГ): бульбарной конъюнктивы, радужки [4]. При этом использовали локальный электрофорез флюоресцеина, выбрав в качестве объекта введения контраста один из магистральных сосудов ПСГ. Однако, несмотря на достаточную демонстративность, указанный способ не всегда позволял унифицировать результаты исследования ввиду трудности выделения отдельных звеньев в сложной системе ангиоархитектоники бульбарной конъюнктивы.

Цель работы — дальнейшая разработка способа неинвазивной ФАГ ПСГ с использованием в качестве объекта введения контраста капиллярного русла бульбарной конъюнктивы в месте его наиболее упорядоченной архитектоники.

Материал и методы

Изучение состояния микроциркуляции бульбарной конъюнктивы было проведено при помощи предложенного нами нового способа флюоресцеин-ангиографического исследования кровообращения ПСГ, при котором контраст вводится непосредственно в капиллярное русло бульбарной конъюнктивы путем аппликации [5].

С целью уточнения нормальной ФАГ-картины, получаемой этим способом, были обследованы 30 лиц (41 глаз) без явной офтальмопатологии и выраженных системных заболеваний. Возраст обследованных варьировал от 18 до 70 лет (средний возраст 44,3±2,6 года), среди них было 15 мужчин и 15 женщин.

Для проверки возможности использования способа при офтальмопатологии нами были сформированы 2 группы пациентов; 1-ю составили 10 человек (10 глаз) с передним увеитом, 2-ю — 9 человек (10 глаз) с периферическим увеитом. Мужчин в 1-й группе было 4, женщин — 6. Во 2-й группе мужчин было 6, женщин — 3. Возраст пациентов в 1-й группе колебался от 43 до 57 лет (средний возраст 50,5±2,5 года), во 2-й группе — от 17 до 29 (средний возраст 22,8±1,4 года).

Выбор этих двух групп больных был обусловлен, с одной стороны, близостью локализации воспалительного процесса в структурах ПСГ и в значительной степени общностью кровоснабжения этих структур, а с другой — отмеченными прежде различиями в состоянии гемоперфузии ПСГ при этих двух локализациях воспалительного процесса [6]. Последнее коррелирует с общеизвестной разницей в характере и интенсивности воспалительного процесса при переднем и периферическом увеитах.

Для проведения ФАГ предложенным способом использовалась фундус-камера Topcon Mark II (Япония) с установленными светофильтрами. Съемка велась с максимальным увеличением. Результаты исследования сохранялись в базе данных программы IMAGEnet R4.0 для дальнейшей обработки. В работе применялся 10% раствор флюоресцеина натрия («Novartis», Швейцария).

С целью унификации результатов исследования мы выбрали оптимальный для этого участок бульбарной конъюнктивы — промежуточную капиллярную зону, располагающуюся на границе прелимбальной и периферической зон конъюнктивы глазного яблока, в средней трети расстояния от лимба до свода [3, 7]. Для исследования был выбран верхний отдел бульбарной конъюнктивы, в норме прикрытый веком и менее всего подверженный влиянию факторов внешней среды.

Капиллярная сеть промежуточной зоны очень насыщена и формируется капиллярами, отходящими как от артерий периферической зоны, так и от прелимбальных артериол. Венозный отток, в свою очередь, осуществляется также в двух направлениях: к верхнему своду — периферическими и к лимбу — прелимбальными венулами. В целом данный участок дает уникальную возможность изучения двух систем кровоснабжения ПСГ. Одна из них — периферические артериолы и соответствующие им венулы, представляющие собой поверхностные сосуды, напрямую не связанные с внутриглазным кровотоком. В отношении прелимбальных артериол и венул эта связь не исключается. Известно, что прелимбальные артериолы редко являются видимыми поверхностными возвратными ветвями передних цилиарных артерий. Появляются они у лимба из субконъюнктивальной ткани [3, 7]. Это дает основание предполагать их связь с глубокими сосудами и, соответственно, с внутриглазным кровотоком.

Для введения флюоресцеина в капилляры промежуточной зоны использовали аппликатор, представляющий собой прямоугольник размером 1,5×10,0 мм, вырезанный из фильтровальной бумаги и пропитанный 10% раствором флюоресцеина натрия, а затем высушенный. Его свободно укладывали на верхнюю поверхность бульбарной конъюнктивы, покрывая достаточную для получения убедительных результатов часть промежуточной капиллярной зоны. Аппликатор прочно удерживался на поверхности за счет сил адгезии, не оказывая при этом компрессионного воздействия на ткань конъюнктивы и проходящие в ней капилляры.

В качестве унифицированных показателей, характеризующих микроциркуляцию бульбарной конъюнктивы по данным аппликационной ФАГ, были выбраны показатели, аналогичные применяемым при внутривенной ФАГ, в первую очередь количественные параметры, характеризующие скорость заполнения сосудов флюоресцеином. Имелась также возможность калиброметрии сосудов с помощью встроенного в программу IMAGEnet R4.0 инструмента «Линейка» в микрометрах. Оценивали состояние проницаемости сосудистой стенки по наличию экстравазальной гиперфлюоресценции, времени ее появления, а также степени выраженности. Все показатели анализировали отдельно для периферической и прелимбальной зон. В целом можно говорить об исследовании капиллярно-венулярного звена локальной гемомикроциркуляции ПСГ.

Отсчет временных параметров вели с момента укладки аппликатора на поверхность бульбарной конъюнкти-

вы. При определенных навыках укладка занимает 1—2 с, что сопоставимо со временем введения флюоресцеина в локтевую вену при «классической» ФАГ.

После поступления в капилляры промежуточной зоны краситель распространялся по ходу периферических и прелимбальных венул. Время с момента укладки аппликатора до появления красителя в венулах мы назвали «аппликатор-венулы» (t_1).

Следующий временной параметр (t_2) характеризовал отрезок времени с момента укладки до максимального заполнения венул каждой из двух анализируемых зон. Еще один временной параметр (t_3) отражал продолжительность венулярной фазы в обеих зонах. Его вычисляли по разнице двух предыдущих показателей (t_2—t_1). Время начала экстравазальной гиперфлюоресценции характеризовалось параметром t_4. Отрезок времени, отражающий любой из моментов ФАГ (кроме t_1, t_2, t_3, t_4) и отсчитанный от момента укладки аппликатора, обозначался как «t».

Съемка начиналась на 4—5-й секунде с момента укладки аппликатора, интервал между кадрами составлял 1—2 с в течение первых 40—45 с, затем становился реже (1 кадр в 10 с). По аналогии с внутривенной ФАГ съемка велась до 3 мин.

Результаты и обсуждение

Основные показатели микроциркуляции у 30 здоровых лиц (41 глаз) представлены в **табл. 1**.

После укладки аппликатора на поверхность верхнего отдела бульбарной конъюнктивы, соответствующую промежуточной капиллярной зоне, краситель начинал поступать в венулы (периферические и прелимбальные).

Первыми, как правило, начинали заполняться периферические венулы. Разница во времени заполнения для отдельных венул малосущественна. Это же относится и к прелимбальным венулам. Количество магистральных периферических венул в среднем составляло 4—5. В дальнейшем краситель поступал из магистральных стволов в боковые ответвления, в результате чего формировалась нерегулярная венозная сеть, заполненная флюоресцеином. В целом распространение красителя соответствовало анатомическим представлениям о направлении кровотока в периферических венулах, т.е. от промежуточной капиллярной зоны вверх к конъюнктивальному своду **(рис. 1, а—в)**. Время от начала поступления флюоресцеина в периферическую венозную сеть до полного заполнения ее (t_3) составляло 67,6±4,0 с.

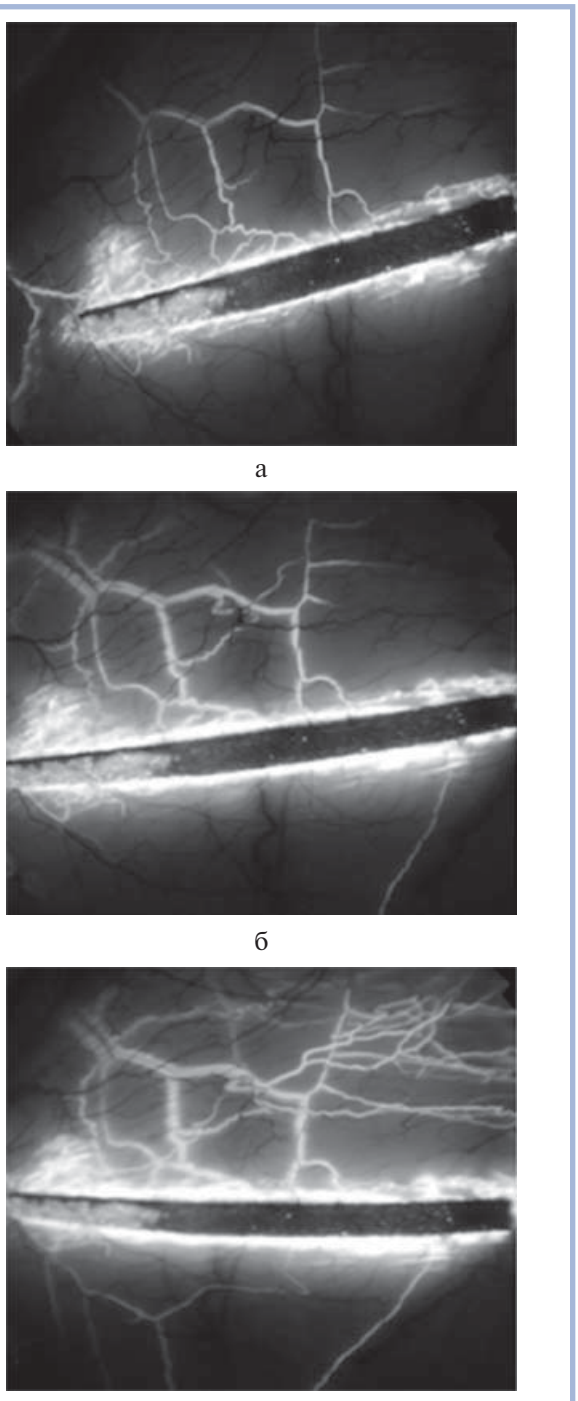


Рис. 1. **Нормальный вариант заполнения венозной сосудистой сети с опережением в периферической зоне.**

а — t=41,5 с; б — t=72,8 с; в — t=98,0 с.

Таблица 1. **Показатели микроциркуляции бульбарной конъюнктивы по данным аппликационной ФАГ у здоровых лиц (*M*±*m*)**

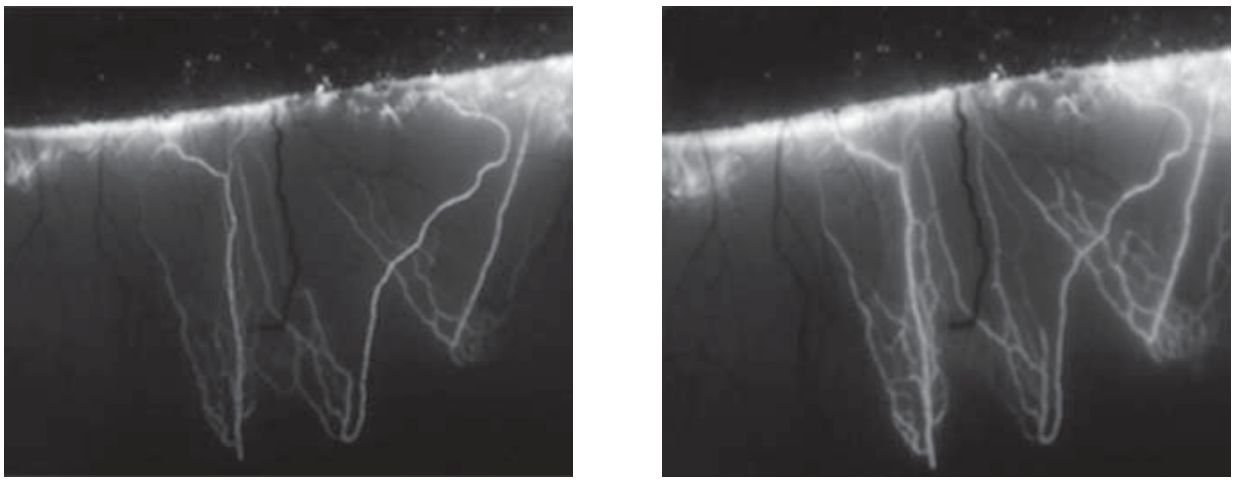
Показатель	Исследуемая зона	
	периферическая	прелимбальная
Время «аппликатор-венулы» t_1, с	22,5±1,2	28,2±2,4
Время максимального заполнения венул t_2, с	93,9±3,9	99,7±4,9
Продолжительность венулярной фазы t_3 (t_2—t_1), с	67,6±4,0	73,2±4,8
Экстравазальная гиперфлюоресценция:		
наличие, число глаз (%)	15 (36,6)	8 (19,5)
начало экстравазации t_4, с	126,2±11,8	136,2±9,4

Вскоре после начала заполнения системы периферических венул краситель начинал поступать в прелимбальные венулы. Разница во времени начала заполнения периферических и прелимбальных венул была 5—6 с. Такой разрыв вполне естественен, учитывая различные источники артериального кровоснабжения периферической и прелимбальной зон микроциркуляции. Количество прелимбальных венул, в которые поступал флюоресцеин, в среднем равнялось 3—4.

После поступления красителя в прелимбальные венулы дальнейшее распространение происходило в соответствии с анатомическими представлениями в направлении лимба, вблизи которого магистральные стволы прелимбальных венул заканчивали свое радиарное направление.

После этого флюоресцеин из прелимбальных венул поступал в эписклеральную венозную сеть. При этом отмечались различные по расположению и площади варианты заполнения этой сети **(рис. 2—4)**.

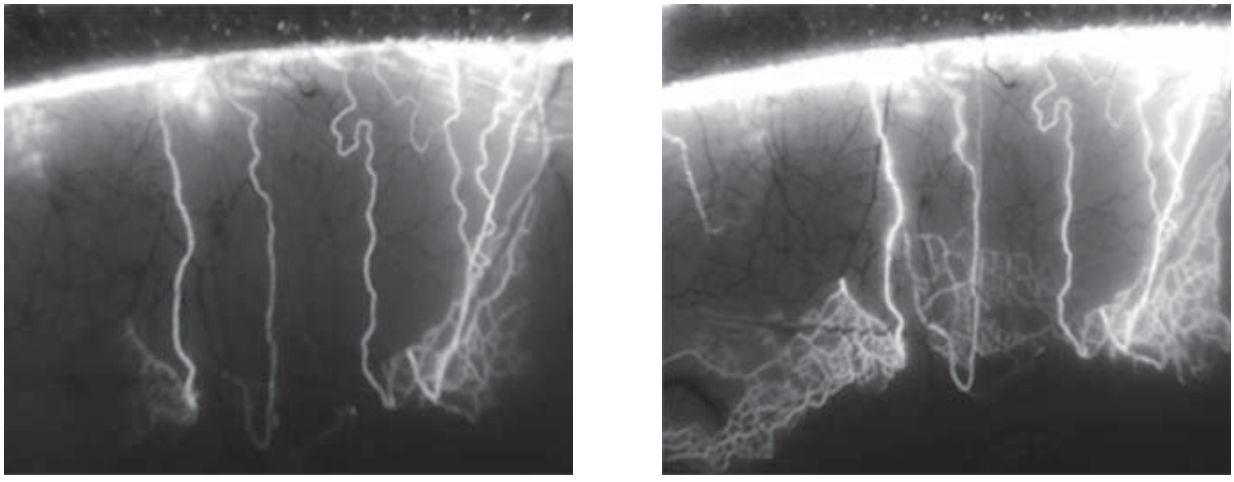
В целом отмеченные нами варианты заполнения флюоресцеином прелимбальных венул с последующим поступлением красителя в эписклеральную венозную сеть соответствовали клинико-анатомическим наблюдениям, проведенным ранее [3]. Показатель t_3 у здоровых лиц для прелимбальных венул составил 73,2±4,8 с.



а б

Рис. 2. **Секторальный вариант заполнения эписклеральных венул.**

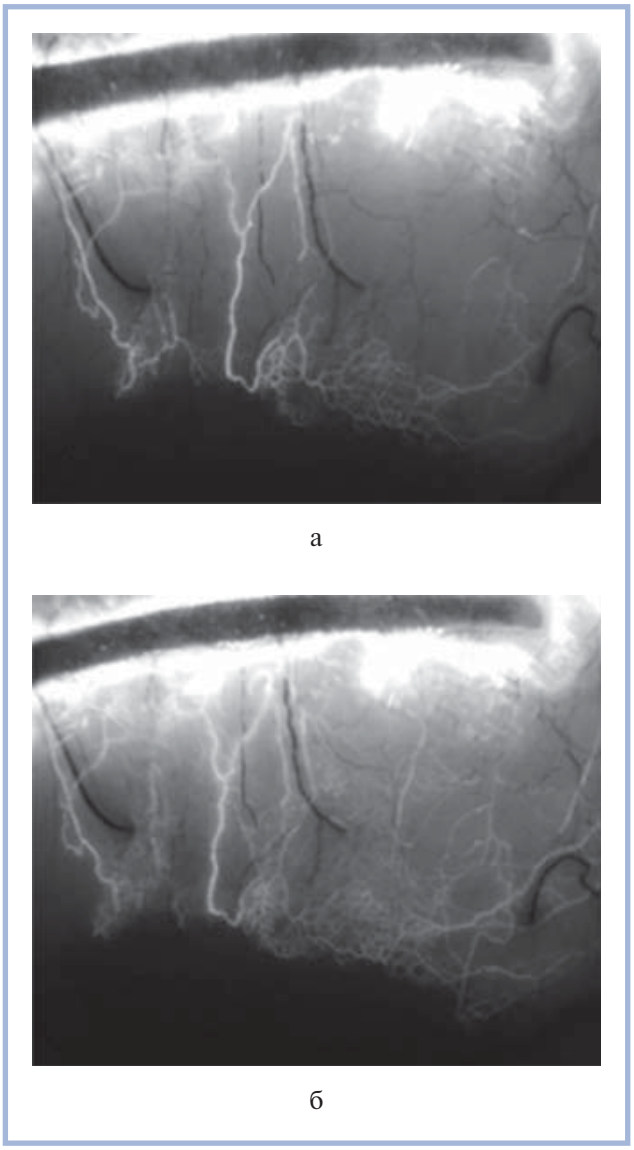
а — t=48,2 с: начало поступления красителя в эписклеральную венозную сеть из трех прелимбальных венул; б — t=85,1 с: максимальное заполнение эписклеральной венозной сети.



а б

Рис. 3. **Вариант заполнения эписклеральных венул, расположенных концентрично лимбу.**

а — t=47,3 с; б — t=80,8 с.



а

б

***Рис. 4.* Обширное по площади заполнение эписклеральных венул из прелимбальных венул.**
а — t=116,5 с; б — t=154,9 с.

У половины обследуемых отмечалась слабая экстравазальная гиперфлюоресценция, начинающаяся достаточно поздно **(см. табл. 1)**. При этом она отмечалась чаще в периферических, нежели в прелимбальных венулах.

Основные показатели микроциркуляции бульбарной конъюнктивы, полученные с помощью аппликационной ФАГ у здоровых лиц, позволили нам отнести их к параметрам, отражающим состояние нормогемоперфузии ПСГ.

Результаты исследований у больных с передними и периферическими увеитами представлены в **табл. 2**.

У всех пациентов с передним увеитом была соответствующая заболеванию клиническая картина

***Таблица 2.* Показатели микроциркуляции бульбарной конъюнктивы по данным аппликационной ФАГ у пациентов с передними и периферическими увеитами (*M±m*)**

Показатель	Форма увеита							
	передний				периферический			
	больные глаза (6 глаз)		парные глаза (6 глаз)		больные глаза (10)		парные глаза (8)	
	перифери-ческая зона	прелимбальная зона	перифери-ческая зона	прелимбальная зона	перифери-ческая зона	прелимбальная зона	перифери-ческая зона	прелимбальная зона
t_1, с	16,0±1,3	17,9±1,6	16,7±4,2	24,2±5,5	23,5±2,1	91,0±8,7	23,1±2,1	34,1±5,1
t_2, с	76,9±6,5	62,7±11,2	73,6±7,9	76,9±4,8	75,2±9,4	159,3±8,1	76,6±7,6	105,8±2,3
t_3 (t_2—t_1), с	54,3±5,3	32,2±8,5	51,9±7,9	46,2±4,5	49,0±6,8	68,3±9,4	53,9±6,3	71,3±6,1
Экстраваза-льная гиперфлюо-ресценция:								
наличие, число глаз (%)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	10 (100)	5 (50)	8 (100)	6 (75)
начало экстравазации (t_4), с	27,6±6,3	22,2±5,5	66,2±10,3	67,6±11,7	74,6±12,5	21,2±6,2	76,7±3,4	115,3±4,3

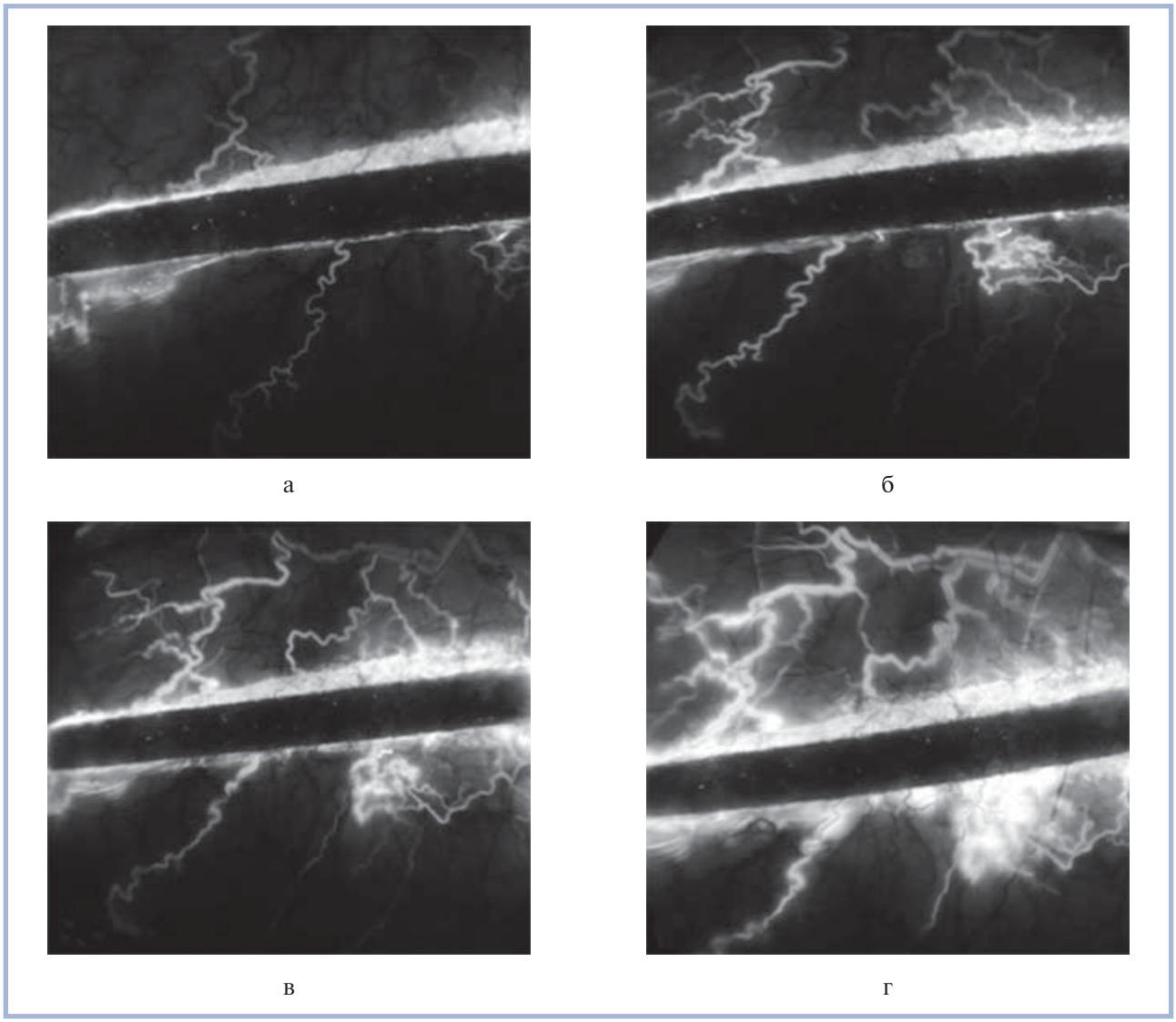


Рис. 5. **Результаты аппликационной ФАГ правого глаза больной *П.* в период обострения переднего увеита.**

а — t=16,1 с: одномоментное ускоренное заполнение периферических и прелимбальных венул; б — t=37,6 с: максимальное заполнение венозной сети с выраженным расширением и извитостью сосудов, просачивание в венулах; в — t=47,2 с: продолжение активного просачивания из венул обеих систем; г — t=80,3 с: максимальное просачивание с феноменом «опорожнения».

(перикорнеальная или смешанная инъекция, преципитаты на задней поверхности роговицы, отек и стушеванность рисунка радужки и т.д.). Патологический процесс у всех пациентов был острым. Во всех случаях передний увеит был односторонним, а парные глаза, которые также исследовались, были выделены нами в группу сравнения.

Анализ результатов аппликационной ФАГ ПСГ у пациентов с передними увеитами продемонстрировал признаки гиперперфузии **(см. табл. 2)**. Это проявлялось прежде всего особенностями временны́х параметров ФАГ, характеризующих ускорение кровотока в венулах. Уменьшалось время t_1 («аппликатор-венулы»), а также время максимального заполнения венул t_2. Соответственно укорачивалось время t_3. Все эти изменения больше относились к прелимбальным венулам ($p<0,02$), будучи в меньшей степени выраженными в периферических венулах ($p<0,05$).

Показательные результаты у больных с передними увеитами получены при анализе экстравазальной гиперфлюоресценции венул, характеризующей состояние проницаемости их стенки **(см. табл. 2)**. Этот признак имелся у 100% исследуемых. Экстравазальная гиперфлюоресценция наступала достаточно быстро и имела место как на больном, так и на парном глазу, причем ее выраженность на больном глазу была выше, чем на парном.

Следует отметить, что в 4 случаях переднего увеита, при которых выполнялась не только аппликa-

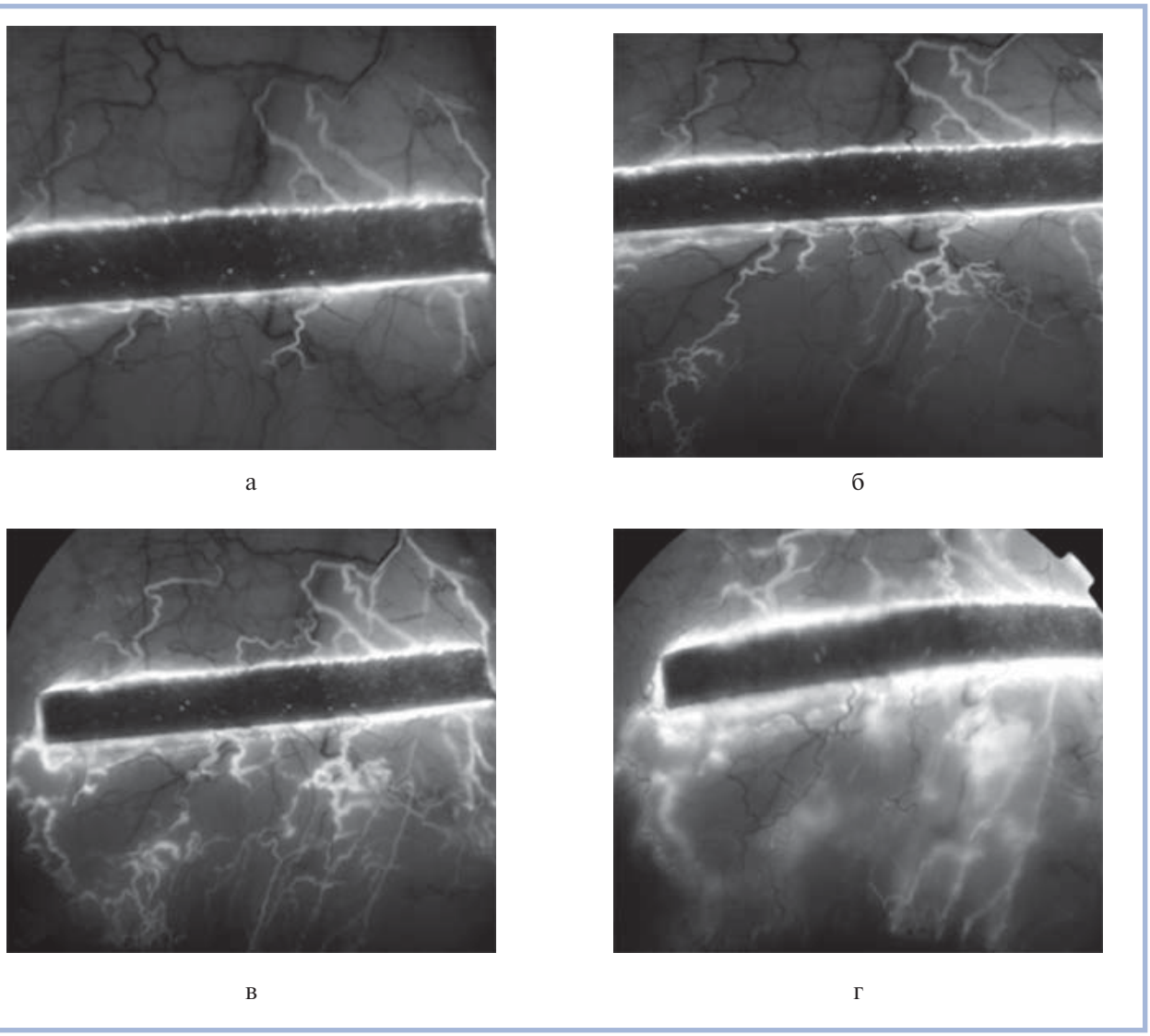


Рис. 6. **Результаты аппликационной ФАГ правого глаза больной *П.*, выполненной в период клинической ремиссии.**

а — t=33,3 с: одновременное заполнение периферических и прелимбальных венул; б — t=44,6 с: продолжается заполнение венул, «открылись» прежде неперфузируемые мелкие венулы; в — t=66,3 с: появилось множество мелких сосудов в прелимбальной зоне, началась экстравазальная гиперфлюоресценция; г — t=160,5 с: в большинстве сосудов отмечается экстравазальная гиперфлюоресценция.

ционная, но и «классическая» внутривенная ФАГ ПСГ, выявлена определенная корреляция флюоресцеин-ангиографических признаков, отражающих нарушения локальной гемомикроциркуляции, вызванных воспалительным процессом в ПСГ.

Нами выявлена еще одна точка приложения аппликационной ФАГ ПСГ у больных с передними увеитами; использование данного способа исследования в процессе динамического наблюдения пациентов. Отмечено, что параметры ФАГ в целом достаточно четко отражают течение воспалительного процесса в ПСГ **(рис. 5, 6)**.

Результаты аппликационной ФАГ, проведенной у больных с периферическими увеитами (9 больных, 10 глаз) показали следующее. Временны́е параметры **(см. табл. 2)** отражали гипогемоперфузионное состояние ПСГ как по сравнению со значениями у здоровых лиц, так и при сравнении с парными глазами ($p<0,001$).

Показатели экстравазальной гиперфлюоресценции свидетельствовали о ее значительно более раннем появлении ($p<0,001$) и большей интенсивности, чем у здоровых лиц. Как и при передних увеитах, увеличение проницаемости стенки венул свидетельствовало в пользу воспалительного процесса в ПСГ. Обращала на себя внимание разница этих показателей в глазах с периферическим увеитом по сравнению с парными глазами ($p<0,05$).

Таким образом, неинвазивная аппликационная ФАГ у больных с периферическим увеитом дает су-

щественную информацию о состоянии локальной гемоперфузии ПСГ, демонстрирующей наличие гипогемоперфузионного состояния. Эта информация согласуется с данными проведенных ранее исследований, выявивших гипотонию в передних цилиарных артериях и комплекс микроциркуляторных расстройств в радужке по данным внутривенной ФАГ у пациентов с указанной патологией [6].

Возможность получения дополнительной документированной информации о характере локальных гемомикроциркуляторных изменений с перспективой динамического мониторинга в процессе лечения и дальнейшего наблюдения открывает перспективы более детальной диагностики у больных с периферическими увеитами, что актуально при имеющей место скудности клинической объективной симптоматики, особенно на ранних стадиях заболевания.

Выводы

1. Полученные с помощью предложенного способа неинвазивной аппликационной ФАГ данные отражают состояние гемомикроциркуляции в капиллярно-венулярном звене бульбарной конъюнктивы.

2. У больных с передними увеитами в острой стадии заболевания выявлены признаки гипергемоперфузии ПСГ в сочетании с выраженным усилением сосудистой проницаемости.

3. У больных с периферическими увеитами наряду с усилением сосудистой проницаемости отмечены признаки гипогемоперфузии ПСГ.

4. Предложенный способ неинвазивной аппликационной ФАГ ПСГ может быть использован для контроля течения воспалительного процесса при передних и периферических увеитах.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Шмырева В.Ф., Фридман Н.В., Полунин Г.С.* Клинический метод изучения путей оттока внутриглазной жидкости. Вестн офтальмол 1981; 5: 13—15.
2. *Шмырева В.Ф.* Лимфообращение переднего сегмента глаза при первичной глаукоме. Вестн офтальмол 1986; 4: 8—12.
3. *Селицкая Т.И., Пьянков В.З., Запускалов И.В.* Сосуды конъюнктивы глаза в норме и при патологии. Томск: Изд-во Томского ун-та; 1990.
4. *Петраевский А.В.* Способ исследования кровообращения переднего сегмента глаза: Авторское свидетельство на изобретение СССР №1734683 от 22.01.92, приоритет от 21.11.89.
5. *Петраевский А.В., Гндоян И.А.* Способ исследования кровообращения переднего сегмента глаза: Патент на изобретение РФ №2403857 от 20.11.2010, приоритет от 30.01.2009.
6. *Петраевский А.В.* Исследование кровообращения переднего сегмента глаза, его клиническое значение: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2004.
7. *Запускалов И.В., Кривошеина О.И.* Механика кровообращения глаз. Томск: Сибирский государственный медицинский университет; 2005.

Поступила 10.12.2013