

На правах рукописи

Иртегова Елена Юрьевна

**РОЛЬ ДИСФУНКЦИИ СОСУДИСТОГО ЭНДОТЕЛИЯ
И РЕГИОНАРНОГО ГЛАЗНОГО КРОВОТОКА В РАЗВИТИИ
ГЛАУКОМНОЙ ОПТИЧЕСКОЙ НЕЙРОПАТИИ**

14.01.07 – глазные болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2015

Работа выполнена на кафедре офтальмологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Институт повышения квалификации Федерального медико-биологического агентства», г. Москва

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор **Курышева Наталия Ивановна**

Официальные оппоненты:

Луцевич Екатерина Эммануиловна, доктор медицинских наук, профессор кафедры глазных болезней ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»

Каменских Татьяна Григорьевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой глазных болезней ГБОУ ВПО Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского

Ведущая организация:

Защита диссертации состоится «_____» _____ 2015 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.120.03 при ФГБОУ ДПО ИПК ФМБА России по адресу: 125371 Москва, Волоколамское шоссе, д. 91.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ДПО ИПК ФМБА России по адресу: 125371 Москва, Волоколамское шоссе, д. 91.

Автореферат разослан «_____» _____ 2015 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

Овечкин Игорь Геннадьевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность и степень разработанности темы

Глаукома является одним из наиболее распространенных заболеваний органа зрения, имеет высокую медико-социальную значимость, нередко приводит к слепоте и слабовидению и лидирует среди причин инвалидности вследствие офтальмопатологии.

В настоящее время этиология и патогенез первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ), несмотря на многочисленные исследования, остаются неясными. Выделяют две основные теории развития глаукомной оптической нейропатии (ГОН): сосудистая дисфункция (дисрегуляция), приводящая к ишемии диска зрительного нерва; механическое поражение решетчатой мембраны склеры и компрессия аксонов зрительного нерва. Важными факторами развития и прогрессирования ГОН являются недостаточное кровоснабжение сетчатки и зрительного нерва вследствие нарушения глазного кровотока (Федоров С.Н., 1981; Fechtner R.D., 1994; Flammer J., 1999, 2002; Курышева Н.И., 2002, 2006, 2014; Лоскутов И.А., 2002; Grieshaber M.C., 2005, 2007; Weinreb R., Harris A., 2009; Каменских Т.Г., 2012; Schmetterer L., Kiel J.W., 2012). Многие авторы отмечают ухудшение показателей артериального регионарного кровотока у пациентов с ПОУГ, при этом роль венозного кровотока в развитии ГОН отражена в единичных работах (Kaiser H.J., 1997; Шмырева В.Ф., 2000; Plange N., 2006; Курышева Н.И., 2012; Луцевич Е.Э., 2013; Васильева А.Е., 2014).

Одной из причин нарушения регионарного кровообращения и микроциркуляции является эндотелиальная дисфункция (ЭД), которая может приводить к вазоспазму, усиленному тромбообразованию и адгезии лейкоцитов к эндотелию (Cines D.B., 1998; Pearson J.D., 1999; Петрищев Н.Н., 2003; Resch H., 2009). Для оценки состояния эндотелия у пациентов с глаукомой проводилось исследование уровня циркулирующих эндотелиальных клеток-предшественников, показавшее его снижение у пациентов с ПОУГ (Werner N., 2005; Fadini G.P., 2010), предполагается его взаимосвязь с изменением глазной гемоперфузии

(Kotliar K.E., 2008). В исследованиях Lip PL. (2002), Бачалдина И.Л. (2004) при глаукоме выявлено повышение интегрального маркера ЭД – уровня фактора Виллебранда. Однако, исходя из литературных данных, взаимосвязь изменений сосудистого эндотелия с прогрессированием ГОН ранее не изучалась. Не известно также, каким образом лечение дисфункции сосудистого эндотелия может отразиться на течении глаукомного процесса.

Между тем, ЭД имеет непосредственную связь с состоянием тромбоцитарного гемостаза, поскольку эндотелием сосудов осуществляется синтез/ингибирование факторов фибринолиза и агрегации тромбоцитов. Данные литературы о состоянии тромбоцитарного гемостаза при ПОУГ немногочисленны и противоречивы. В ряде работ обнаружено повышение вязкости крови, фибринолитической активности у пациентов с глаукомой (Drance S.M., 1973; Goldberg I., 1981; Klaver JHJ, 1985; Trope G.E., 1987; Wolf S., 1993; O'Brien C., 1997). В других исследованиях не было выявлено статистически значимых изменений коагуляционных свойств крови и гемореологии (Joist J.H., 1976; Carter C.J., 1990).

Как дисфункция сосудистого эндотелия, так и расстройство тромбоцитарного гемостаза имеют непосредственное отношение к работе микроциркуляторного русла глаза. Однако вопрос о роли глазной гемоперфузии в патогенезе глаукомы до сих пор остается открытым.

Цель работы – исследование роли дисфункции сосудистого эндотелия и нарушений тромбоцитарного гемостаза как факторов снижения глазной гемоперфузии в патогенезе первичной открытоугольной глаукомы.

Основные задачи работы:

1. Оценить уровень маркера дисфункции сосудистого эндотелия (фактора Виллебранда) у пациентов с ПОУГ, в том числе, при глаукоме нормального давления (ГНД) и глаукоме повышенного давления (ГПД).
2. Исследовать параметры тромбоцитарного гемостаза (спонтанную и индуцированную агрегацию тромбоцитов) при ПОУГ.

3. Исследовать особенности артериального и венозного орбитального кровотока при ПОУГ и проследить его связь с проявлениями эндотелиальной дисфункции.

4. Оценить взаимосвязь между параметрами регионарной гемодинамики глаза и электрофизиологическими показателями при ПОУГ.

5. Изучить характер течения ГОН у больных ПОУГ с различным уровнем фактора Виллебранда, а также на фоне лечения эндотелиальной дисфункции.

Основные положения, выносимые на защиту диссертационной работы:

1. Для пациентов с ПОУГ характерны признаки эндотелиальной дисфункции и изменения системы тромбоцитарного гемостаза, что особенно выражено на ранних стадиях заболевания.

2. Дисфункция сосудистого эндотелия при ПОУГ сопровождается ухудшением ретробульбарного кровотока, при этом для ГНД характерно преимущественное снижение венозного кровотока. Показатели ЭРГ отражают ухудшение артериального и венозного регионарного кровотока при глаукоме.

3. Наличие эндотелиальной дисфункции при ПОУГ повышает риск прогрессирования ГОН, а ее лечение способствует улучшению прогноза заболевания.

Научная новизна работы

Впервые проведено комплексное исследование параметров эндотелиальной дисфункции, тромбоцитарного гемостаза и глазного кровотока, в том числе, венозного компонента, у пациентов с глаукомой повышенного и нормального давления.

Впервые выявлены изменения спонтанной и индуцированной агрегации тромбоцитов у пациентов с ГПД (в 33,9%, 55,8% -56,5% случаев соответственно) и ГНД (в 38,5%, 80%-88, 9% случаев соответственно), преимущественно – на ранних этапах развития глаукомы.

Выявлены признаки эндотелиальной дисфункции при ГПД и ГНД (повышение уровня фактора Виллебранда до $113,25 \pm 24,31\%$, $p=0,009$, и $106,85 \pm 21,02\%$, $p=0,012$, соответственно) и впервые показано, что это

сопровождается нарушением глазного кровотока (снижение диастолической и средней скорости кровотока в центральной артерии сетчатки и задних коротких и длинных цилиарных артериях), что обосновывает значимость определения маркера ЭД в прогнозировании характера течения ПОУГ.

Впервые продемонстрировано, что снижение венозного кровотока глаза (в центральной вене сетчатки и вортикозных венах) при глаукоме связано с изменением электрофизиологических показателей.

Впервые выявлено, что наличие эндотелиальной дисфункции (повышение уровня фактора Виллебранда) способствует прогрессированию ГОН. Получены данные, демонстрирующие необходимость лечения ЭД с целью снижения прогрессирования ГОН.

Теоретическая значимость работы заключается в обосновании роли дисфункции сосудистого эндотелия и нарушения тромбоцитарного гемостаза в патогенезе глаукомной оптической нейропатии.

Практическая значимость

Определение уровня фактора Виллебранда, агрегации тромбоцитов и ретробульбарного кровотока имеют прогностическое значение в развитии ГОН при ПОУГ, а потому могут быть рекомендованы для оценки характера течения глаукомы и выбора эффективной терапии.

Методология и методы исследования

В работе применялся комплексный подход к оценке эндотелиальной дисфункции, состояния тромбоцитарного гемостаза и ретробульбарной гемодинамики при ПОУГ с позиций исследования светочувствительности сетчатки, морфометрических параметров ДЗН, комплекса ГКС и биоэлектрической активности сетчатки.

Степень достоверности результатов

Степень достоверности результатов исследования основывается на адекватных и апробированных методах сбора клинического материала, применении современных методов исследования, а также использовании

современных методов обработки информации и статистического анализа, включая параметрические и непараметрические тесты.

Внедрение работы

Теоретические и практические положения, разработанные в диссертационном исследовании, внедрены в научно-практическую и педагогическую деятельность кафедры офтальмологии ФГБОУ ДПО "Институт повышения квалификации Федерального медико-биологического агентства", включены в материалы сертификационного цикла и цикла профессиональной переподготовки, в клиническую работу консультативно-диагностического отделения Центра офтальмологии ФМБА России Клинической больницы № 86.

Апробация и публикация материалов исследования

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на VII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием "Федоровские чтения-2008" (Москва, 2008 г.), научно-практической конференции «Глаукома: реальность и перспективы» (Москва, 2008 г.), IX Всероссийской научно-практической конференции с международным участием "Федоровские чтения-2011" (Москва, 2011 г.), объединенном конгрессе Европейского офтальмологического общества (SOE/AAO, Женева, 2011 г.), XIII Научно-практической нейроофтальмологической конференции «Актуальные вопросы нейроофтальмологии» (Москва, 2012 г.), XI Всероссийской школе офтальмолога (Снегири, 2012 г.), X международном конгрессе Европейского глаукомного общества (EGS, Копенгаген, 2012 г.), научно-практической конференции с международным участием "V Российский общенациональный офтальмологический форум" (Москва, 2012 г.), III международном научно-практическом симпозиуме «Проблемные вопросы глаукомы: фокус на ВГД, решетчатую мембрану склеры и глазную гемодинамику» (Москва, 2014 г.), научно-практической конференции с международным участием "VII Российский общенациональный офтальмологический форум" (Москва, 2014 г.), XII международном конгрессе «Глаукома: теории, тенденции, технологии. HRT/Spectralis Клуб Россия — 2014» (Москва, 2014 г.), на VI мировом конгрессе

“Controversies in Ophthalmology” (Sorrento, 2015). Диссертация прошла апробацию на кафедре офтальмологии ФГБОУ ДПО ИПК ФМБА (05.03.2015).

По теме диссертации опубликовано 17 научных работ, 5 из них – в журналах, входящих в перечень рецензируемых журналов и изданий, рекомендованных ВАК.

Структура и объём диссертационной работы.

Диссертация изложена на 113 страницах машинописного текста и состоит из введения, трех глав («Обзор литературы», «Материалы и методы», «Результаты исследований и их обсуждение»), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы. Диссертация иллюстрирована 24 рисунками и 16 таблицами. Список литературы содержит 202 источника, из них 56 отечественных и 146 зарубежных.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

В исследование было включено 108 пациентов с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ): 67 пациентов – с глаукомой повышенного давления (ГПД) и 41 пациент – с глаукомой нормального давления (ГНД), в возрасте от 46 до 78 лет (средний возраст – $66,7 \pm 8,6$). Контрольная группа включала 38 соматически здоровых лиц без офтальмопатологии, кроме начальной катаракты; средний возраст – $61,2 \pm 7,8$ лет (от 45 до 74 лет). Группы были сопоставимы по возрасту и полу (таблица 1).

Таблица 1. Общая характеристика пациентов.

Параметры/Группы	ПОУГ			Контроль
	всего	ГПД	ГНД	
Общее количество пациентов	108	67	41	38
Мужчины	34*	21	13	14*
Женщины	74*	46	28	24*
Средний возраст, годы	$66,7 \pm 8,6^{**}$	$66,8 \pm 7,2$	$65,5 \pm 7,6$	$61,2 \pm 7,8^{**}$

Примечание: * $p=0,58$ – достоверность отличий по полу;

** $p=0,86$ – достоверность отличий по возрасту

Критериями исключения являлись: наличие сопутствующей офтальмопатологии (кроме начальной катаракты), аномалии рефракции (миопия, гиперметропия выше 6,0Д, астигматизм выше 3,0Д); наличие хронических аутоиммунных заболеваний, сахарного диабета, системных заболеваний, острых нарушений кровообращения в анамнезе, онкологических и инфекционных заболеваний. В анализ были включены только пациенты, ранее не подвергавшиеся хирургическим операциям на глазах, находящиеся на медикаментозном режиме в виде однократных инстилляций латанопроста. Все пациенты наблюдались у невролога. Для исключения патологии брахиоцефальных сосудов выполнялась ультразвуковая доплерография указанных сосудов. Всем пациентам на момент проведения исследования был отменен прием системных препаратов, влияющих на тромбоцитарный гемостаз и уровень артериального давления. При исследовании глазного кровотока всем пациентам были отменены гипотензивные капли на период до 3 недель (период вымывания лекарства), остальные больные имели впервые выявленную глаукому.

В группах пациентов с ГНД и ГПД были выделены 2 подгруппы: с препериметрической и периметрической глаукомой. Препериметрическую глаукому диагностировали на основании характерных изменений в ДЗН (патологическое отклонение от нормы пропорций невральноем ободка, глаукомная ЭДЗН, перипапиллярная атрофия, геморрагии по краю ДЗН) и слое нервных волокон сетчатки (СНВС): клиновидные дефекты, примыкающие к краю ДЗН. Морфометрические обследования также подтверждали указанные структурные изменения. При этом результаты стандартной автоматизированной периметрии (САП) соответствовали нормальным. У пациентов в подгруппе периметрической глаукомы наряду с описанными изменениями ДЗН и СНВС имелись глаукомные дефекты полей зрения в виде аркуатных скотом, назальной ступеньки и темпорального клина. Периметрический индекс MD находился за пределами $-1,5 \text{ dB}$ при $p < 1\%$.

Из группы контроля были исключены лица, имеющие в анамнезе признаки первичной или вторичной сосудистой дисрегуляции (мигрень, болезнь Рейно, вазоспазм, нейроциркуляторная дистония).

Период наблюдения составил 36 месяцев.

Обследование пациентов проводилось в консультативно-диагностическом отделении Центра Офтальмологии ФМБА России на базе КБ №86 ФМБА; отделе ультразвука ФГБУ МНИИ глазных болезней им. Гельмгольца Миндздравсоцразвития РФ (д.м.н., профессор Киселева Т.Н.); на кафедре неврологии и нейрохирургии лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова на базе ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова (д.м.н., профессор Ясаманова А.Н.).

Всем пациентам проводилось **офтальмологическое обследование**: визометрия, тонометрия с помощью прибора Ocular Response Analyzer (ORA) (Reichert) и по Маклакову, биомикроскопия, гониоскопия, пахиметрия, стандартная автоматизированная периметрия (САП) Humphrey (Carl Zeiss Meditec) по программе порогового теста 30-2 с использованием алгоритма SITA-Standard, конфокальная лазерная сканирующая офтальмоскопия HRT II (Heidelberg Engineering), оптическая когерентная томография Stratus OCT 3000 (Carl Zeiss Meditec) и OCT RTVue-100 (Optovue, Inc., Fremont, CA).

Исследование агрегационной способности тромбоцитов проводилось с использованием лазерного анализатора агрегации Biola 230 LA. Для исследования агрегации тромбоцитов венозную кровь смешивали с 3,8% раствора цитрата натрия в соотношении 1:9. Центрифугированием приготавливалась обогащенная тромбоцитами и безтромбоцитарная плазма. Проводили исследование агрегации в богатой тромбоцитами плазме с добавлением или без добавления индукторов агрегации. Оценивались оптическая плотность (светопропускание) и размер агрегатов (средний радиус). Оценка спонтанной агрегации тромбоцитов (САТ) проводилась в стабилизированной цитратом натрия плазме в условиях турбулентности в течение 5 минут без индуктора. Индуцированная агрегация тромбоцитов (ИАТ) исследовалась на адреналин и ристоцетин в концентрации 30

мкм с использованием реактивов «РЕНАМ» (Россия). Оценивались оптическая плотность плазмы (светопропускание) и размер тромбоцитарных агрегатов.

Определение уровня ФВ в плазме проводилось на агрегометре Biola по унифицированной методике. Расчет проводился автоматически с помощью программы AGGR WB. Процентное содержание фактора Виллебранда в исследуемой плазме определяли по максимальному углу наклона кривой агглютинации с помощью калибровочного графика.

Методы исследования глазного кровотока

Для оценки кровотока в сосудах глаза и ретробульбарного пространства применяли цветное доплеровское картирование (ЦДК) с импульсной доплерографией при помощи многофункционального ультразвукового диагностического прибора VOLUSON 730 Pro с использованием линейного датчика частотой от 10 до 16 МГц. Проводилось исследование кровотока в глазной артерии (ГА), центральной артерии сетчатки (ЦАС), центральной вене сетчатки (ЦВС), медиальных и латеральных задних коротких цилиарных артериях (ЗКЦА), задних длинных цилиарных артериях (ЗДЦА), вортикозных венах (ВВ), верхних глазных венах (ВГВ). Регистрировали спектр доплеровского сдвига частот и определяли основные количественные показатели кровотока: максимальную систолическую скорость (V_{syst}), конечную диастолическую скорость (V_{diast}), среднюю скорость (V_{mean}), индекс резистентности или периферического сопротивления (RI), пульсационный индекс (PI).

Электрофизиологические исследования (ЭФИ) проводились при помощи прибора Tomey EP-1000. Регистрировали палочковую, максимальную, колбочковую электроретинограмму (ЭРГ), входящие в стандарты Международного общества клинических электрофизиологов зрения (ISCEV). Также определяли стандартные зрительные вызванные потенциалы (ЗВП). Палочковую ЭРГ, максимальную ЭРГ регистрировали после 10-минутной темновой адаптации. При регистрации общей ЭРГ оценивали амплитудные (мкВ) и временные параметры (мс) а- и b-волн, а также коэффициент К – отношение амплитуды b- и а-волн максимальной ЭРГ. Колбочковую ЭРГ регистрировали в

условиях световой адаптации на стандартный стимул. Стандартные ЗВП регистрировали с использованием черно–белого реверсивного шахматного поля, предъявляемого на дисплее компьютера с угловыми размерами квадратов 1,0°, характеризующих магноцеллюлярную зрительную систему, и 0,3° – парвоцеллюлярную.

Статистический анализ

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программы Microsoft Excel 2010, пакета программ статистического анализа «SPSS 16.0 for Windows» с использованием стандартных методов вариационной статистики. Применяли следующие методы: вычисление средней арифметической (\bar{m}), средней ошибки средней арифметической (m), среднего квадратического отклонения (σ), критерия достоверности Стьюдента (t), коэффициента корреляции Пирсона (r), уровня значимости (p), а также непараметрические тесты Уилкоксона, Манна-Уитни, Колмогорова-Смирнова, Н-тест, дисперсионный анализ. Критический уровень статистической значимости принимали равным 0,05.

Результаты работы и обсуждение

1. Исследование уровня фактора Виллебранда при ПОУГ.

Средние значения уровня фактора Виллебранда (ФВ) у пациентов при ГПД и ГНД были достоверно выше показателей в группе контроля (таблица 2).

Таблица 2. Средние значения уровня ФВ при ПОУГ и в группе контроля.

Группы/Показатели	Уровень ФВ, %	Значимость отличий
контроль	93,86±17,13	
ГПД	113,25±24,31**	* $p=0,009$
ГНД	106,85±21,02**	* $p=0,012$

Примечание: *различия показателей по сравнению с группой контроля;
**различия между показателями при ГПД и ГНД ($p=0,251$)

При ГПД повышенный уровень ФВ был выявлен у большего числа пациентов по сравнению с группами ГНД и контроля. В группе ГНД процентное

соотношение пациентов с повышенным уровнем ФВ незначительно преобладало над таковым по сравнению с группой контроля. При ГПД нормальные значения уровня ФВ (в пределах 80-90%) были выявлены у 13 из 67 пациентов (19,4%), повышенные (в пределах 91-175%) – у 54 пациентов (80,6%). Повышенные показатели ФВ при ГНД (в пределах 91-160%) выявлены у 26 из 41 пациентов (63,41%), и в группе контроля – у 22 из 38 (57,89%) пациентов.

В препериметрической и периметрической подгруппах средний уровень ФВ был достоверно выше по сравнению с контролем. При этом при ГПД не было выявлено статистически значимых различий между подгруппами, а при ГНД – более высокий уровень ФВ выявлен у пациентов с препериметрической глаукомой (таблица 3).

Таблица 3. Средний уровень ФВ при различных стадиях глаукомы.

Группы	Средний уровень ФВ, %		
	ГПД	ГНД	Контроль
Препериметрическая	111,38±25,42 *p=0,045	118,83±26,12** *p=0,004	93,86±17,13
Периметрическая	115,45±24,32 *p=0,02	98,57±9,25** *p=0,502	

Примечание: *различия уровня ФВ по сравнению с группой контроля;
**различия между пре- и периметрической подгруппами при ГНД (p=0,045).

Полученные результаты позволяют предположить, что дисфункция эндотелия играет важную роль в развитии ГОН, особенно на ранних этапах и более выражено – при ГНД, что позволяет рассматривать ЭД в качестве пускового механизма развития ПОУГ.

2. Исследование параметров тромбоцитарного гемостаза при ПОУГ.

У пациентов в группе контроля средние значения параметров агрегации достоверно не отличались от нормальных значений. У пациентов с ГНД и ГПД выявлено статистически значимое повышение индуцированной агрегации на адреналин и ристоцетин по сравнению с группой контроля. При этом у пациентов с ГПД индуцированная агрегация тромбоцитов на ристоцетин была достоверно выше, чем при ГНД (таблица 4).

Таблица 4. Сравнение показателей тромбоцитарного гемостаза по группам.

Показатели	ГНД	ГПД	Контроль	Референтные значения
САГ (ОП), %	2,43±2,22	2,22±2,19	1,87±1,51	до 2%
САГ (R), мкм	1,59±0,55	1,62±0,84	1,31±0,57	до 1,5 мкм
ИАГ адреналин (ОП), %	62,35±11,53 *p=0,047	63,34±20,42 *p=0,043	49,71±15,96	45-55%
ИАГ адреналин (R), мкм	5,19±1,40	5,15±1,56	3,94±1,02	3,5-5,5 мкм
ИАГ ристоцетин (ОП), %	68,98±12,42** *p=0,022	79,45±28,63** *p=0,015	53,56±8,80	50-60 %
ИАГ ристоцетин (R), мкм	4,89±1,16	4,94±1,50	4,37±0,73	3,5-5,5 мкм

Примечание: САГ – спонтанная агрегация тромбоцитов, ИАГ – индуцированная агрегация тромбоцитов (на адреналин и ристоцетин), ОП – оптическая плотность плазмы (светопропускание), R – размер тромбоцитарных агрегатов.

*различия показателей групп ГНД, ГПД по сравнению с контролем;

**различия показателей между группами ГНД и ГПД (p=0,042).

В результате сравнительного анализа результатов между препериметрической и периметрической подгруппами было выявлено, что при препериметрической глаукоме отмечались более высокие значения спонтанной агрегации при ГНД и агрегации на ристоцетин при ГНД и ГПД по сравнению с периметрической подгруппой и группой контроля, а также повышение агрегации на адреналин при ГНД и ГПД по сравнению с группой контроля. А при периметрической глаукоме выявлено повышение индуцированной агрегации на адреналин и ристоцетин при ГНД и ГПД по сравнению с группой контроля (таблица 5).

Полученные результаты позволяют предположить, что нарушения системы тромбоцитарного гемостаза играют важную роль в развитии ГОН, особенно - на ранних этапах, и рассматривать эти факторы в качестве пусковых механизмов развития ПОУГ.

Таблица 5. Спонтанная и индуцированная агрегация тромбоцитов при глаукоме.

Показатели	Группы	ГНД	ГПД	Контроль
САГ ОП, %	1	<u>3,86±2,22*</u>	2,21±1,58	1,87±1,51
	2	<u>2,13±1,18</u>	2,22±2,36	
САГ (R), мкм	1	1,59±0,61	1,34±0,95	1,31±0,57
	2	1,53±0,44	1,41±0,81	
ИАТ адр. (ОП), %	1	63,71±12,93*	59,71±14,58*	49,71±15,96
	2	59,60±12,47*	64,93±13,53*	
ИАТ адр. (R), мкм	1	4,03±0,77	3,65±1,78	3,94±1,02
	2	4,34±1,86	4,32±1,45	
ИАТ рист. (ОП), %	1	<u>72,66±13,34*</u>	<u>85,28±31,61*</u>	53,56±8,80
	2	<u>67,45±2,14*</u>	<u>77,38±27,75*</u>	
ИАТ рист. (R), мкм	1	4,27±0,69	5,09±2,05	4,37±0,73
	2	4,90±1,50	4,31±1,21	

Примечание: 1 — препериметрическая, 2 — периметрическая глаукома.

*различия показателей групп ГНД, ГПД по сравнению с контролем ($p < 0,05$);

Жирным шрифтом выделены различия между группами ГНД и ГПД ($p < 0,05$).

Подчеркнуты различия между препериметрической и периметрической глаукомой ($p < 0,05$).

3. Исследование орбитального кровотока при ПОУГ.

В результате исследования артериального кровотока в группах ГПД и ГНД выявлено достоверное снижение скоростных показателей и повышение индексов RI и PI по сравнению с группой контроля в центральной артерии сетчатки, задних коротких цилиарных артериях – латеральных и медиальных, глазной артерии. При этом скоростные показатели в ЦАС, латеральных и медиальных ЗКЦА, ГА в группе ГПД были достоверно ниже, чем в группе ГНД (таблица 6).

Таблица 6. Показатели артериального кровотока при глаукоме.

Показатели кровотока	ГНД	ГПД	Контроль
ЦАС V _{syst}	11,28±3,42*	10,62±2,63*	14,13±1,8
ЦАС V _{diast}	2,66±1,7*	2,45±1,46*	3,68±0,86
ЦАС V _{mean}	5,81±2,02*	5,52±1,56*	7,04±1,25
ЦАС RI	0,78±0,13	0,8±0,22*	0,74±0,04
ЗКЦА лат. V _{syst}	12,12±2,57*	11,09±2,63*	14,38±1,82
ЗКЦА лат. V _{diast}	3,56±1,55*	3,46±1,58*	5,17±1,15
ЗКЦА лат. V _{mean}	6,82±1,58*	6,33±1,76*	8,45±1,32
ЗКЦА лат. RI	0,71±0,12*	0,69±0,11*	0,63±0,07
ЗКЦА лат. PI	1,3±0,42*	1,26±0,37*	1,09±0,2
ЗКЦА мед. V _{syst}	11,45±2,6*	10,43±2,39*	13,83±2,23
ЗКЦА мед. V _{diast}	3,64±1,77*	3,3±1,54*	4,69±0,95
ЗКЦА мед. V _{mean}	6,26±1,73*	5,97±1,62*	8,17±1,58
ЗКЦА мед. RI	0,69±0,14	0,69±0,12*	0,65±0,06
ГА V _{syst}	34,37±6,2*	33,14±7,37*	39,29±6,18
ГА V _{diast}	9,56±3,1	9,08±3,57	9,27±3,72
ГА V _{mean}	18,49±4,05	17,52±4,97	17,21±4,48
ГА RI	0,76±0,2	0,73±0,08*	0,77±0,06
ГА PI	1,39±0,34*	1,43±0,36*	1,77±0,37

Примечание: *p<0,05 - достоверность отличий по сравнению с контролем. Жирным шрифтом выделены показатели кровотока, достоверно отличающиеся между собой при ГНД и ГПД.

В результате исследования венозного кровотока в группах ГПД и ГНД выявлено достоверное снижение скоростных показателей и повышение индексов RI и PI по сравнению с группой контроля в центральной вене сетчатки, вортикозных венах, верхней глазной вене. Скоростные показатели в вортикозных венах и верхней глазной вене в группе ГНД были достоверно ниже, чем в группе ГПД (таблица 7).

Таблица 7. Венозный кровоток при глаукоме.

Показатели кровотока	ГНД	ГПД	Контроль
ЦВС Vsyst	6,47±1,85	5,82±1,3*	6,92±1,14
ЦВС Vdiast	3,08±1,82*	3,15±1,53*	5,22±0,96
ЦВС Vmean	3,84±1,29*	4,03±1,16*	5,58±0,92
ЦВС RI	0,49±0,27*	0,48±0,47*	0,28±0,11
ЦВС PI	0,8±0,61*	0,71±0,64*	0,39±0,18
ВВ Vsyst	4,91±1*	5,12±1,12*	7,1±1,09
ВВ Vdiast	1,6±1,29*	2,65±1,77*	4,33±1,43
ВВ Vmean	2,85±0,82*	3,61±1,13*	5,24±1,29
ВВ RI	0,67±0,23*	0,51±0,29*	0,39±0,16
ВВ PI	1,32±0,85	0,82±0,7*	1,07±1,44
ВГВ Vsyst	4,99±5,58*	7,67±2,19*	10,41±1,82
ВГВ Vdiast	3,16±2,29*	4,24±2,35*	6,44±2,77
ВГВ Vmean	4,68±1,4*	5,16±2,28*	7,99±2,28
ВГВ RI	0,54±0,32	0,46±0,23*	0,41±0,23
ВГВ PI	0,98±0,78	0,82±0,72	0,72±0,49

Примечание: * $p < 0,05$ – достоверность отличий по сравнению с контролем. Жирным шрифтом выделены достоверные межгрупповые отличия (ГНД/ГПД).

Результаты проведенного корреляционного анализа представлены в таблице 8.

В группе контроля выявлены достоверные корреляции морфометрических показателей только с параметрами кровотока в ЗКЦА, в то время как при глаукоме – в большей степени с данными венозного кровотока, что было особенно выражено при ГНД, когда корреляционная связь морфометрических показателей отмечена не только с параметрами кровотока в ЦВС, но и в верхней глазной вене.

Таблица 8. Корреляция морфофункциональных показателей и параметров регионарного кровотока у больных ПОУГ.

	MD	PSD	Cup volume	Rim volume	Lin c/d ratio	RNFL thickn.	S avg	I avg	Avg thickn.
ЦВС V _{syst}		-0,422 (0,039)		0,372 (0,001)					
ЦВС V _{diast}			-0,731 (0,007)		-0,617 (0,043)		0,409 (0,001)	0,318 (0,009)	0,415 (0,001)
ЦВС V _{mean}		-0,675 (0,01)	-0,71 (0,01)	0,368 (0,001)			0,461 (0,001)		0,403 (0,001)
ЦВС RI		0,788 (0,002)	0,702 (0,01)		0,629 (0,038)				-0,375 (0,002)
ЦВС PI	-0,432 (0,001)	0,878 (0,001)	0,674 (0,016)					-0,384 (0,001)	-0,427 (0,001)
ЗКЦА лат. V _{syst}			<u>-0,738</u> <u>(0,036)</u>						
ЗКЦА лат. V _{diast}							0,615 (0,004)		
ЗКЦА лат. V _{mean}							0,604 (0,005)		
ЗКЦА мед. V _{syst}			<u>-0,7</u> <u>(0,05)</u>						
ЗКЦА мед. PI								<u>-0,98</u> <u>(0,02)</u>	
ГА V _{diast}				0,408 (0,048)		0,467 (0,02)			
ГА RI			0,48 (0,017)	-0,509 (0,01)	0,41 (0,05)	-0,512 (0,01)	-0,5 (0,025)		-0,51 (0,02)
ГА PI			0,47 (0,02)	-0,57 (0,004)	0,476 (0,02)	-0,577 (0,003)			
ВГВ V _{syst}								0,53 (0,04)	

Примечание: данные в контроле приведены курсивом с подчеркиванием, при ГПД – жирным шрифтом, при ГНД – обычным шрифтом. MD, PSD – периметрические индексы; cup volume - объём экскавации, rim volume - объём нейроретинального пояса, linear cup/disk ratio - соотношение линейных размеров экскавации и ДЗН, RNFL thickness - средняя толщина СНВС; Savg, Iavg avg. thickness – толщина СНВС в верхнем, нижнем сегментах и средняя соответственно.

4. Исследование ретробульбарного кровотока у больных ПОУГ с нормальным и повышенным уровнем ФВ.

У пациентов с повышенным уровнем ФВ в обеих группах (при глаукоме с повышенным и нормальным давлением) было выявлено статистически значимое снижение диастолической и средней скорости кровотока и повышение индексов резистентности и периферического сопротивления в центральной артерии сетчатки, задних коротких и длинных цилиарных артериях (таблицы 9, 10).

Таблица 9. Показатели глазного кровотока при ГПД в зависимости от уровня маркера ЭД.

Показатели	Уровень ФВ, %		Значимость межгрупповых различий
	Нормальный (80-90)	Повышенный (выше 90)	
ЦАС Vdiast, см/с	3,21±0,81	1,73±1,60	p=0,04
ЦАС RI	0,68±0,073	0,84±0,12	p=0,005
ЦАС PI	1,18±0,24	1,69±0,42	p=0,01
ЗКЦА лат. Vdiast, см/с	4,15±2,07	2,84±1,36	p=0,015
ЗКЦА лат. Vmean, см/с	7,19±2,2	5,48±1,44	p=0,021
ЗДЦА мед. Vdiast, см/с	4,97±0,23	3,11±0,48	p=0,035

Примечание: ЦАС – центральная артерия сетчатки, ЗКЦА/ЗДЦА – задние короткие/длинные цилиарные артерии (латеральные и медиальные); Vdiast – конечная диастолическая скорость кровотока, Vmean – средняя скорость кровотока, RI - индекс резистентности, PI – пульсационный индекс.

Таблица 10. Показатели глазного кровотока при ГНД в зависимости от уровня маркера ЭД.

Показатели	Уровень ФВ, %		Значимость межгрупповых различий
	Нормальный (80-90)	Повышенный (выше 90)	
ЦАС Vdiast, см/с	3,26±1,32	2,03±1,61	p=0,014
ЗКЦА лат. Vdiast, см/с	4,78±1,44	3,53±0,81	p=0,015
ЗКЦА лат. RI	0,60±0,052	0,71±0,08	p=0,05
ЗКЦА мед. Vdiast, см/с	4,69±0,56	3,58±0,46	p=0,022
ЗКЦА мед. Vmean, см/с	7,71±1,07	6,44±1,30	p=0,05
ЗДЦА лат. Vdiast, см/с	5,74±1,42	3,99±0,59	p=0,041
ЗДЦА мед. Vmean, см/с	8,24±0,89	6,92±0,29	p=0,05

Примечание аналогично приведенному в таблице 9.

5. Результаты электрофизиологических исследований при ПОУГ и их взаимосвязь с параметрами орбитального кровотока.

У пациентов с ПОУГ выявлены достоверные изменения: латентности и амплитуды b-волны палочковой ЭРГ, а- и b-волн максимальной и колбочковой ЭРГ, а также снижение амплитуды компонента P100 стандартных ЗВП 1° и 0,3° (таблица 11).

Таблица 11. Показатели ЭРГ и ЗВП при ПОУГ и в группе контроля.

Показатели			ПОУГ	Контроль
Палочковая ЭРГ	b-волна	лат.	88±20*	70±12
		ампл.	49±38*	64±12
Максимальная ЭРГ	а-волна	лат.	23±1,5*	21,5±1,5
		ампл.	-81±23*	-92±15
	b-волна	лат.	45±3,2*	38±4
		ампл.	151±35*	185±7
Колбочковая ЭРГ	а-волна	лат.	14,9±0,8	15,5±0,3
		ампл.	-13±4,9	-11,3±4,5
	b-волна	лат.	31±1,0	30,5±1,2
		ампл.	52±12	59±7
ЗВП 1° P100		лат.	100,5±2,6	100,1±1,4
		ампл.	11,3±3,57*	18±2,3
ЗВП 0,3° P100		лат.	114±8,9	102±5,3
		ампл.	11,6±5,04*	17,2±3,5

Примечание: ампл. – амплитуда (мкВ); лат. – латентность (мс);

* $p < 0,05$ – достоверность отличий по сравнению с контролем.

Исследование корреляции показателей ЭФИ и гемодинамики глаза не выявило достоверной связи между параметрами ЭРГ, ЗВП и V_{syst} , V_{diast} , RI в глазной артерии.

Высокая корреляция была установлена между показателями максимальной систолической и конечной диастолической скорости кровотока в ЦАС и амплитудой b-волны максимальной ЭРГ (для V_{syst} – $r=0,7$, $p=0,004$; для V_{diast} – $r=0,6$, $p=0,02$). Аналогичная корреляция отмечалась между показателями V_{syst} , V_{diast} в медиальных ЗКЦА и амплитудой b-волны колбочковой ЭРГ ($r=0,7$; $p=0,007$). Эти показатели ЭРГ характеризуют биоэлектрическую активность биполярных клеток и клеток Мюллера, амплитуда b- волны ЭРГ рассматривается

как индикатор ретинальной перфузии. Полученные корреляции свидетельствуют о важной роли ЦАС, ЗКЦА в кровоснабжении сетчатки.

У всех больных глаукомой получена высокая обратная корреляция коэффициента К максимальной ЭРГ (характеризующего степень ишемии сетчатки) с Vdiast в ЦВС ($r=-0,6$; $p=0,03$), в отличие от контрольной группы, что может объясняться влиянием венозного оттока в ЦВС на состояние нервных волокон. Также отмечалась высокая достоверная корреляция между максимальной систолической скоростью кровотока в вортикозных венах и амплитудой компонента P100 стандартных ЗВП 1° ($r=0,7$; $p=0,02$).

Полученные результаты могут свидетельствовать о влиянии венозного кровотока на развитие глаукомы, и позволяют рассматривать нарушение венозного кровотока в качестве одного из ранних механизмов ГОН.

6. Исследование характера течения глаукомы у пациентов с различным уровнем ФВ и на фоне лечения эндотелиальной дисфункции.

В зависимости от уровня фактора Виллебранда были выделены 2 группы: с нормальным уровнем ФВ (в пределах 80%-90%; 25 пациентов) и повышенным (выше 90%; 83 пациента). По результатам обследования пациентам с повышенным уровнем ФВ и изменениями параметров тромбоцитарного гемостаза была назначена терапия с целью коррекции указанных показателей – препараты, направленные на коррекцию микроциркуляции, а также обладающие ангиопротекторным, антиоксидантным и антиагрегантным действием (актовегин 2 мл в/м №10-15, затем - 1 др. 2 р/д 1,5-2 мес.; кардиомагнил 75 мг вечером – 3 мес.). Контрольные обследования пациентов проводились через 3 и 12 мес. На фоне лечения через 3 месяца уровень фВ снизился до нормальных значений у 63 пациентов, ниже нормы – у 4, остался повышенным – у 16 пациентов. Пациентам с повышенным уровнем ФВ и параметрами агрегации назначалось дополнительное лечение: антиагреганты, статины (дипиридамол 25 мг 2 р/день, вазилип 10-20 мг/сутки внутрь). Назначение статинов проводилось при сопутствующей дислипидемии для усиления антиагрегантного эффекта.

Результаты офтальмологического обследования оценивались через 6, 12 и 36 месяцев.

У пациентов с нормальным уровнем ФВ не было выявлено достоверных различий показателей за период наблюдения.

У пациентов с компенсированным уровнем ФВ выявлено достоверное улучшение индекса MD через 6 и 12 мес.: с $-4,916 \pm 5,121$ dB до $-4,103 \pm 4,658$ dB и $-4,235 \pm 4,513$ dB соответственно ($p < 0,05$), в другие сроки не было выявлено достоверных различий показателей.

У пациентов с повышенным уровнем ФВ выявлено достоверные изменения показателей в срок до 36 мес.: снижение индекса MD (с $-4,61 \pm 8,42$ dB до $-5,97 \pm 8,85$ dB, $p = 0,042$), увеличение cup/disk ratio (с $0,59 \pm 0,21$ до $0,66 \pm 0,24$, $p = 0,041$), уменьшение средней толщины нервных волокон по данным HRT (с $0,214 \pm 0,095$ до $0,173 \pm 0,083$, $p = 0,04$) и OCT (с $74,374 \pm 15,341$ до $69,440 \pm 15,116$, $p = 0,043$), а также уменьшение средней толщины ганглиозного комплекса сетчатки (с $74,54 \pm 5,65$ мкм до $70,88 \pm 5,44$ мкм, $p = 0,048$), изменение показателей FLV (с $4,225 \pm 1,120\%$ до $5,539 \pm 1,110\%$, $p = 0,041$) и GLV (с $17,225 \pm 3,140\%$ до $18,458 \pm 3,106\%$, $p = 0,043$).

Таким образом, у пациентов с нормальным и компенсированным на фоне лечения уровнем ФВ за период наблюдения не было выявлено прогрессирования ГОН в отличие от пациентов с повышенным уровнем ФВ. Улучшение индекса MD через 6 и 12 мес. может быть обусловлено проведением корректирующей терапии и нормализацией уровня ФВ на фоне лечения ЭД.

Полученные результаты могут свидетельствовать о влиянии системной эндотелиальной дисфункции на регуляцию глазного кровотока при ПОУГ, в том числе, при ГНД, и позволяют предположить, что снижение глазной гемоперфузии при глаукоме имеет непосредственную связь с микроциркуляторными расстройствами, в основе которых лежит дисфункция сосудистого эндотелия. Таким образом, среди факторов, участвующих в патогенезе ПОУГ, большое значение имеют нарушения системы сосудисто-тромбоцитарного (первичного)

гемостаза, в особенности, дисфункция эндотелия, а также нарушение артериального и венозного глазного кровотока (рисунок 1).



Рисунок 1. Схема патогенеза глаукомной оптической нейропатии с позиции нарушения глазной гемоперфузии (сплошными стрелками показаны механизмы ГОН, изученные в настоящем исследовании, пунктирными – обсуждаемые в литературе).

ВЫВОДЫ

1. Признаки эндотелиальной дисфункции (повышение интегрального маркера – фактора Виллебранда) выявлены как при глаукоме повышенного давления ($113,25 \pm 24,31\%$, $p=0,009$), так и при глаукоме нормального давления ($106,85 \pm 21,02\%$, $p=0,012$) по сравнению со здоровыми лицами ($93,86 \pm 17,13\%$). При ГНД более высокий уровень ФВ выявлен у пациентов с препериметрической глаукомой по сравнению с периметрической ($118,83 \pm 26,12\%$ и $98 \pm 9,25\%$ соответственно, $p=0,045$).

2. У пациентов с ПОУГ обнаружены значимые изменения системы тромбоцитарного гемостаза (повышение спонтанной агрегации тромбоцитов и индуцированной агрегации на адреналин и ристоцетин): в $38,5\%$, $88,9\%$ и 80% при ГНД и в $33,9\%$, $56,5\%$ и $55,8\%$ случаев при ГПД соответственно. При этом более выраженные изменения тромбоцитарного гемостаза выявлены при препериметрической глаукоме по сравнению с периметрической, что свидетельствует о патогенетической роли нарушений тромбоцитарного гемостаза на ранних этапах ГОН.

3. Дисфункция сосудистого эндотелия при глаукоме отрицательно влияет на состояние регионарного артериального кровотока: у пациентов с повышенным уровнем ФВ (выше 90%) в обеих группах больных ПОУГ выявлено статистически значимое снижение диастолической и средней скорости кровотока в центральной артерии сетчатки и задних коротких и длинных цилиарных артериях. Так, при ГПД было отмечено снижение V_{diast} в центральной артерии сетчатки на 46% ($p=0,04$), в задних коротких и длинных цилиарных артериях – на 32% ($p=0,015$) и 37% ($p=0,035$) соответственно; а при ГНД – на 38% ($p=0,014$), 24% ($p=0,015$) и 30% ($p=0,041$) соответственно.

4. Выявлены корреляционные зависимости между параметрами ЭРГ и скоростью кровотока в основных сосудах (в центральной артерии сетчатки и задних коротких цилиарных артериях), питающих сетчатку и зрительный нерв: между V_{syst} , V_{diast} в центральной артерии сетчатки и амплитудой b-волны max

ЭРГ (для V_{syst} – $r=0,7$, $p=0,004$; для V_{diast} – $r=0,6$, $p=0,02$), между показателями V_{syst} , V_{diast} в медиальных задних коротких цилиарных артериях и амплитудой b-волны колбочковой ЭРГ ($r=0,7$; $p=0,007$). Высокая корреляция показателей ЭФИ с V_{diast} в центральной вене сетчатки ($r=-0,6$; $p=0,03$) и V_{syst} в вортикозных венах ($r=0,7$; $p=0,02$) при ПОУГ свидетельствует об участии венозного кровотока в патогенезе глаукомы и подчеркивает значимость его определения.

5. Наличие ЭД при глаукоме повышает риск прогрессирования ГОН: при некомпенсированном уровне ФВ (выше 90%) у 81% пациентов наблюдалось прогрессирование ГОН по результатам исследования динамики морфофункциональных показателей. У пациентов с нормальным уровнем ФВ не было выявлено достоверных различий показателей за период наблюдения. При нормализации уровня ФВ на фоне лечения эндотелиальной дисфункции отмечено повышение индекса MD с $-4,916 \pm 5,121$ до $-4,103 \pm 4,658$ ($p=0,037$) через 6 мес. и до $-4,235 \pm 4,513$ ($p=0,05$) через 12 мес., также отмечена стабилизация параметров ДЗН, СНВС и ганглиозного комплекса, что свидетельствует о стабилизации ГОН в сроки до 36 мес.

Список работ, опубликованных по теме диссертации:

1. Курышева, Н.И. Исследование дисфункции сосудистого эндотелия у больных с прогрессирующей глаукомной оптиконейропатией / Н.И. Курышева, **Е.Ю. Иртегова**, Н.А. Ходак, А.Н. Ясаманова // Сб. тр. Федоровские чтения. – М., 2008. – С. 138-140.
2. Курышева, Н.И. Роль дисфункции эндотелия в развитии глаукомной оптической нейропатии / Н.И. Курышева, **Е.Ю. Иртегова**, Н.А. Ходак, А.Н. Ясаманова // Глаукома: реальность и перспективы: Сб. научн. трудов. - М., 2008. – С. 62-68.
3. Курышева, Н.И. Глазное перфузионное давление и первичная сосудистая дисрегуляция у больных глаукомой нормального давления / Н.И. Курышева, М.А. Царегородцева, **Е.Ю. Иртегова**, Т.Я. Рябова, В.Н. Шлапак // **Глаукома. Журнал НИИ ГБ РАМН.** – 2011. – Т.10. - №3. – С. 11-16.
4. Курышева, Н.И. Особенности артериального давления и глазной гемоперфузии у больных глаукомой нормального давления / Н.И. Курышева, **Е.Ю. Иртегова**, М.А. Царегородцева, А.В. Зайцева // Федоровские чтения-2011: Материалы IX Всероссийской научно-практ. конф. – М., 2011. – С. 323.

5. Kurysheva, N.I. Endothelial dysfunction in normal tension glaucoma / N.I. Kurysheva, **E.Yu. Irtegorova**, M.A. Tsaregorodtseva // Joint Congress of SOE/AAO. – Geneva, 2011. – P. 99.
6. Курышева, Н.И. Исследование биоэлектрической активности и кровоснабжения клеток сетчатки при глаукомной оптиконеуропатии / Н.И. Курышева, Н.А. Ходак, **Е.Ю. Иртегова**, Т.Н. Киселева // Актуальные вопросы нейроофтальмологии: Материалы XIII Научно-практ. конф. – М., 2012. – С. 41-43.
7. Курышева, Н.И. Сравнительная характеристика показателей глазного кровотока при глаукоме нормального давления и первичной глаукоме с повышенным офтальмотонусом / Н.И. Курышева, **Е.Ю. Иртегова**, Т.Н. Киселева // Сб. научн. трудов XI Всеросс. школы офтальмолога. – М., 2012. – С. 89-92.
8. Kurysheva, N.I. ERG responses and blood flow correlations in glaucoma / N.I. Kurysheva, N.A. Hodak, **E.Yu. Irtegorova**, T.N. Kiseleva // X-th EGS Congress of European glaucoma society. - Copenhagen, 2012. - P. 2.36.
9. Курышева, Н.И. Исследование биоэлектрической активности и кровоснабжения сетчатки при глаукоме / Н.И. Курышева, Т.Н. Киселева, Н.А. Ходак, **Е.Ю. Иртегова** // Клиническая офтальмология. – 2012. – Т. 3. – С. 91-94.
10. Курышева, Н.И. Нарушение венозного кровотока глаза при первичной открытоугольной глаукоме / Н.И. Курышева, Т.Н. Киселева, **Е.Ю. Иртегова**, Н.А. Ходак // Сб. научн. трудов V Росс. общенац. офтальмологич. форума. – М., 2012. – Т. 1. – С. 72-76.
11. Курышева, Н.И. Особенности венозного кровотока глаза при первичной открытоугольной глаукоме / Н.И. Курышева, **Е.Ю. Иртегова**, Т.Н. Киселева // **Глаукома. Журнал НИИ ГБ РАМН.** – 2012. – Т.11. - №4. – С. 24-30.
12. Курышева, Н.И. Исследование взаимосвязи показателей электроретинографии и регионарной гемодинамики глаза при глаукоме / Н.И. Курышева, Т.Н. Киселева, Н.А. Ходак, Е.Ю. Иртегова // **Глаукома. Журнал НИИ ГБ РАМН.** – 2013. – Т.12. - №2. – с. 5-9.
13. Курышева, Н.И. Бринзоламид/тимолол и латанопрост в лечении псевдоэксфолиативной глаукомы: сравнительное исследование / Н.И. Курышева, А.С. Апостолова, **Е.Ю. Иртегова**, Т.Н. Киселева // **Национальный журнал глаукома.** – 2014. – Т. 13. – № 3. – С. 52-63.
14. Курышева, Н.И. Роль дисфункции сосудистого эндотелия в патогенезе глаукомной оптиконеуропатии / Н.И. Курышева, **Е.Ю. Иртегова**, А.Н. Ясаманова // Сб. научн. трудов VII Рос. Общенац. Офтальм. Форума. – М., 2014. – Т. 2. – С. 602-605.
15. Курышева, Н.И. Тромбоцитарный гемостаз при первичной открытоугольной глаукоме / Н.И. Курышева, **Е.Ю. Иртегова**, А.Н. Ясаманова // Сб. научн. статей XII межд. конгресса «Глаукома: теории, тенденции, технологии. HRT/Spectralis Клуб Россия - 2014». – М., 2014. – С. 134-135.
16. Курышева, Н.И. Эндотелиальная дисфункция и тромбоцитарный гемостаз при первичной открытоугольной глаукоме / Н.И. Курышева, **Е.Ю. Иртегова**, А.Н. Ясаманова, Т.Н. Киселева // **Национальный журнал глаукома.** – 2015. – Т.14. - №1. – С. 27-36.

17. Kurysheva, N.I. Role of endothelial dysfunction in glaucoma optic neuropathy progression / N.I. Kurysheva, **E.Yu. Irtegoва**, A.N. Yasamanova // VI World Congress “Controversies in Ophthalmology”. – Sorrento, 2015.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВВ – вортикозные вены	GLV – global loss of volume – объем глобальных потерь
ВГВ – верхняя глазная вена	HRT – гейдельбергская ретинальная томография
ГА – глазная артерия	MD – mean deviation - среднее отклонение (периметрический индекс)
ГНД – глаукома нормального давления	NO – оксид азота
ГОН – глаукомная оптическая нейропатия	OCT – оптическая когерентная томография
ГПД – глаукома повышенного давления	ORA – ocular response analyser – анализатор биомеханических свойств
ДЗН – диск зрительного нерва	PI – пульсационный индекс
ЗВП – зрительные вызванные потенциалы	PSD – pattern standard deviation — стандартное отклонение (периметрический индекс)
ЗДЦА – задние длинные цилиарные артерии	RI – индекс резистентности или периферического сопротивления
ЗКЦА – задние короткие цилиарные артерии	RNFL – retinal nerve fiber layer – с лой нервных волокон сетчатки
ИАТ – индуцированная агрегация тромбоцитов	Vdiast – диастолическая скорость кровотока
НРП – нейроретинальный поясок	Vmean – средняя скорость кровотока
ОП – оптическая плотность (плазмы)	Vsyst – систолическая скорость кровотока
ПОУГ – первичная открытоугольная глаукома	
РМС – решетчатая мембрана склеры	
САП – стандартная автоматизированная периметрия	
САТ – спонтанная агрегация тромбоцитов	
СНВС – слой нервных волокон сетчатки	
ФВ – фактор Виллебранда	
ЦАС – центральная артерия сетчатки	
ЦВС – центральная вена сетчатки	
ЦДК – цветное доплеровское картирование	
ЭД – эндотелиальная дисфункция	
ЭРГ - электроретинограмма	
ЭФИ – электрофизиологическое исследование	
FLV – focal loss of volume – объем фокальных потерь	
ГСС – комплекс ганглиозных клеток	