

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ИНСТИТУТ ПОВЫШЕНИЯ КВАЛИФИКАЦИИ ФЕДЕРАЛЬНОГО
МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКОГО АГЕНТСТВА»**

На правах рукописи

Иртегова Елена Юрьевна

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

14.01.07 – глазные болезни

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Наталия Ивановна Курышева

Москва – 2015

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	10
1.1. Эндотелиальная дисфункция: общая характеристика.....	10
1.2. Методы исследования дисфункции эндотелия.....	14
1.3. Сосудисто-тромбоцитарный гемостаз.....	19
1.4. Фактор Виллебранда.....	25
1.5. Исследования реологических свойств крови при ПОУГ.....	27
1.6. Регионарный глазной кровоток при глаукоме.....	30
1.7. Электрофизиологические исследования при глаукоме.....	36
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	38
2.1. Характеристика пациентов.....	38
2.2. Офтальмологические методы исследования.....	41
2.3. Методы исследования эндотелиальной дисфункции и тромбоцитарного гемостаза.....	43
2.3.1. Исследование агрегации тромбоцитов.....	43
2.3.2. Исследование уровня фактора Виллебранда в плазме.....	44
2.4. Методы исследования глазного кровотока.....	45
2.5. Электрофизиологические методы исследования.....	46
2.6. Статистический анализ.....	49

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.....	50
3.1 Результаты исследования уровня фактора Виллебранда при ПОУГ.....	50
3.2. Результаты исследования параметров тромбоцитарного гемостаза при глаукоме нормального и повышенного давления.....	52
3.3. Результаты исследования артериального и венозного глазного кровотока при ПОУГ.....	55
3.4. Результаты исследования глазного кровотока у больных ПОУГ с нормальным и повышенным уровнем ФВ.....	60
3.5. Результаты электрофизиологических исследований при ПОУГ.....	62
3.6. Исследование характера течения глаукомы у пациентов с различным уровнем фактора Виллебранда.....	65
3.7. Клинические примеры.....	69
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	78
ВЫВОДЫ.....	86
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	88
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	89
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	111

ВВЕДЕНИЕ

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. По данным ВОЗ, количество больных глаукомой в мире составляет от 60,5 до 105 млн человек и со временем неуклонно растет. Число ослепших вследствие глаукомы в мире варьирует от 5,2 млн. до 9,1 млн. человек [19]. В России доля глаукомы в нозологической структуре слепоты и слабовидения достигает 29% [6, 30].

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 глаукомной оптической нейропатии (ГОН) являются недостаточное кровоснабжение сетчатки и зрительного нерва вследствие нарушения глазного кровотока [23, 26, 27, 29, 32, 48, 87, 88, 90, 91, 102, 104, 105, 172, 192, 195]. Многие авторы отмечают ухудшение показателей артериального кровотока у пациентов с ПОУГ и ГНД [8, 11, 31, 40, 47, 51, 53, 54, 56, 69, 96, 97, 110, 199 и др.]. При этом роль венозного орбитального кровотока в развитии ГОН отражена в единичных работах [10, 33, 56, 122, 163].

Изменения внутрисосудистой микроциркуляции развиваются на фоне нарушения функционирования системы гемостаза, и в частности, патологии сосудисто-тромбоцитарной реакции - «первичного гемостаза». Одной из причин нарушения регионарного кровообращения и микроциркуляции является

дисфункция эндотелия, которая может приводить к вазоспазму, усиленному тромбообразованию и усиленной адгезии лейкоцитов к эндотелию [43, 73, 162, 166]. Сосудистый эндотелий играет ключевую роль в регуляции тонуса сосудов сетчатки, зрительного нерва и хориоидеи [108, 128, 171]. Для оценки состояния эндотелия у пациентов с глаукомой проводилось исследование уровня циркулирующих эндотелиальных клеток-предшественников, показавшее его снижение у пациентов с ПОУГ [86, 196], предполагается его взаимосвязь с изменением глазной гемоперфузии [128]. Одним из наиболее информативных методов диагностики эндотелиальной дисфункции является исследование интегрального маркера ЭД – фактора Виллебранда [43, 60]. В работах Lip PL. (2002), Бачалдина И.Л. (2004) выявлено повышение уровня фактора Виллебранда при глаукоме [5, 137]. 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 [80, 101, 126, 155, 190, 198]. Тем не менее, в результате других исследований не было выявлено статистически значимых изменений коагуляционных свойств крови и гемореологии [71, 121].

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 ГПД и ГНД.

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).

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

В настоящее время большинство исследователей разделяют теорию полиэтиологичности развития глаукомной оптической нейропатии (ГОН), основными направлениями которой являются: сосудистая дисфункция (дисрегуляция), приводящая к ишемии диска зрительного нерва; механическое поражение решетчатой мембраны склеры и компрессия аксонов зрительного нерва [18, 27, 32, 40, 47, 87, 90, 91, 102, 104, 105, 166, 195].

Также установлено, что факторами риска развития и прогрессирования глаукомы являются: артериальная гипертония и гипотония, транзиторное ночное снижение артериального давления, мигрень, вазоспазм [9, 27, 45, 46, 48, 59, 81, 90, 97, 101, 113, 157, 158, 166, 187, 201]. Важными факторами развития и прогрессирования ГОН являются снижение и/или нестабильность глазного кровотока и как следствие – хроническая ишемия и реперфузия глубоких слоев сетчатки и головки зрительного нерва.

Сосудистая дисрегуляция и вазоспазм в значительной степени обусловлены эндотелиальной дисфункцией (ЭД). ЭД может быть самостоятельной причиной нарушения кровообращения, провоцируя ангиоспазм и/или тромбоз сосудов. В свою очередь ишемия, венозный застой могут приводить к дисфункции эндотелия и форсированию нарушений микроциркуляции [40, 43, 73, 90, 166, 195].

1.1. Эндотелиальная дисфункция

Эндотелиальная дисфункция (ЭД) является результатом дисбаланса между vasoактивными медиаторами, продуцируемыми сосудистым эндотелием и обеспечивающими в норме оптимальное течение всех эндотелий-зависимых процессов. Нарушения продукции, действия, разрушения эндотелиальных факторов наблюдаются одновременно с аномальной сосудистой реактивностью,

изменениями в структуре и росте сосудов, которым сопутствуют сосудистые заболевания [29, 43, 60, 73].

Сосудистый эндотелий является барьером между сосудистой стенкой и плазмой крови и представляет собой высокоспециализированный, метаболически активный монослой клеток ($3-5 \cdot 10^{13}$ клеток), выстилающий сосуды, общая длина которого составляет 7 км, общая площадь — около 900 м^2 , а общий вес в организме человека — 1,5-1,8 кг. Эндотелий обладает аутокринными, паракринными и эндокринными свойствами и играет ключевую роль в ангиогенезе (синтез/ингибирование факторов пролиферации), регуляции воспалительной реакции (выработка про- и противовоспалительных факторов), гемостаза (синтез и ингибирование факторов фибринолиза и агрегации тромбоцитов) и сосудистого тонуса (вазоконстрикция/вазодилатация) [28, 29, 43, 73, 139].

Эти процессы регулируются продуцируемыми им медиаторами (рисунок 1) [60]. К ним относятся: вазоактивные вещества (вазоконстрикторы: эндотелин I, ангиотензин II, тромбоксан; вазодилататоры: оксид азота, простаглицлин, пероксид водорода; и др.), модуляторы роста (индуцирующие и ингибирующие), модуляторы воспалительных реакций, а также регуляторы гемостаза и активаторы тромбоза. В физиологических условиях факторы вазодилатации и вазоконстрикции, анти- и прокоагулянтные медиаторы находятся в состоянии динамического равновесия, что определяет тромборезистентность сосудов и способствует поддержанию гемостаза [7, 28, 43, 73, 139, 166].

Некоторые вазоактивные вещества могут быть отнесены к вазоконстрикторам или вазодилататорам по их преимущественному эффекту на сосудистый тонус. Для ряда веществ существует несколько типов рецепторов, через одни из них опосредуются сосудосуживающие, а через другие – сосудорасширяющие эффекты; кроме того, активация рецепторов одного типа, расположенных на эндотелии и гладкомышечных клетках сосудов, нередко вызывает противоположенный эффект. В сосудах непрерывно реализуется принцип антагонистической регуляции: воздействие сосудосуживающих факторов сопровождается одновременной стимуляцией образования и сосудорасширяющих веществ. Суммарный эффект для многих веществ зависит от их дозы или от типа и локализации сосудов [4].

Причинами ЭД могут быть различные факторы: ишемия/гипоксия тканей; возрастные изменения; свободнорадикальное повреждение; дислиппротеинемия (гиперхолестеринемия); действие цитокинов; гипергомоцистеинемия; гипергликемия; гипертензия; эндогенные интоксикации (почечная или печеночная недостаточность, панкреатит и др.); экзогенные интоксикации (курение и др.). ЭД может быть самостоятельной причиной нарушения кровообращения, поскольку провоцирует ангиоспазм или тромбоз сосудов. С другой стороны, нарушения регионарного кровообращения (ишемия, венозный застой) тоже могут приводить к эндотелиальной дисфункции [14, 43].

Регуляция сосудистого тонуса и объем местного кровотока обеспечивается, главным образом, благодаря сочетанному действию оксида азота (NO) и эндотелина-1 (ЭТ-1) за счет поддержания баланса продуцируемых субстанций [79, 107, 138, 139, 166, 171, 181]. В глазу сосудистый эндотелий играет ключевую роль в регуляции тонуса сосудов сетчатки, зрительного нерва и хориоидеи [108, 171].

Оксид азота (эндотелиальный релаксирующий фактор) синтезируется эндотелием при участии NO-синтаз из L-аргинина [43]. NO является мощным вазодилататором, ингибирует агрегацию и адгезию тромбоцитов, эндотелиально-лейкоцитарные взаимодействия и миграцию моноцитов, подавляет пролиферацию

гладкой мускулатуры сосудов и моноцитов, предотвращая тем самым ремоделирование сосудистой стенки и прогрессирование атеросклероза. Оксид азота контролирует базальный кровоток в сосудах хориоидеи, зрительного нерва и сетчатки. Снижение продукции NO является причиной вазоспазма цилиарных артерий, являющихся основным источником кровоснабжения ДЗН [28, 79, 107, 166, 171].

Эндотелин-1 является мощным вазоконстриктором благодаря воздействию на селективные ET-а рецепторы, находящиеся на поверхности клеток гладкомышечной ткани. А в результате активации неселективных ET-в рецепторов на эндотелии в низкой концентрации ЭТ-1 может происходить вазодилатация. Основным механизмом действия ЭТ-1 заключается в высвобождении кальция, что вызывает стимуляцию всех фаз гемостаза, адгезию и агрегацию тромбоцитов, сокращение и рост гладких мышц сосудов, приводящие к вазоконстрикции. ЭТ-1 играет ключевую роль в регуляции глазной гемодинамики, уменьшая кровоток в сосудах сетчатки, хориоидеи и зрительного нерва [104, 108, 112, 138, 166].

Патогенетическая роль эндотелиальной дисфункции доказана при ряде наиболее распространенных заболеваний и патологических состояний: атеросклерозе, артериальной гипертензии, легочной гипертензии, сердечной и почечной недостаточности, хронической сосудистой мозговой недостаточности, ожирении, гиперлипидемии, сахарном диабете 1 и 2 типа [14, 58, 73, 82, 84, 86, 166, 173, 196]. Проводились исследования по изучению ЭД при некоторых формах офтальмопатологии: начальной стадии диабетической ретинопатии, ангиопатии ретинальных сосудов сетчатки на фоне гипертонической болезни [75, 147].

1.2. Методы исследования дисфункции эндотелия

Функциональную активность эндотелия оценивают преимущественно с помощью инструментальных методов. Для этого исследуют эндотелий-зависимую

вазодилатацию при фармакологических пробах, пробе с реактивной гиперемией (по изменению напряжения сдвига при прекращении/восстановлении кровотока по плечевой артерии), пробе с холодным стрессом. Для регистрации динамики изменения кровотока в различных сосудистых бассейнах используют, главным образом, ультразвуковую доплерографию. Для оценки динамики тканевой перфузии применяют высокочастотную ультразвуковую доплерографию или лазерную доплерографию [43].

Другим методом оценки выраженности эндотелиальной дисфункции является лабораторная диагностика — оценка содержания в крови различных веществ, продуцируемых эндотелием (таблица 1) [43].

В настоящее время известно, что большое влияние на состояние эндотелия оказывают циркулирующие эндотелиальные клетки-предшественники (EPCs), нарушение которых может вызвать эндотелиальную дисфункцию [64, 100, 115, 116, 164, 182].

Для оценки эндотелиальной функции проводится ультразвуковое исследование поток-опосредованной вазодилатации плечевой артерии (FMD) и обычно используется в качестве маркера повышенного сердечно-сосудистого риска [130,189]. Кроме того, артериальная жесткость (ригидность), которая может быть оценена неинвазивно – измерением скорости пульсовой волны (PWV) и индекса увеличения (Aix), является независимым прогностическим фактором развития сердечно-сосудистых заболеваний [131, 175, 176, 193].

Таблица 1 – Сравнительная характеристика специфичности маркеров эндотелия, изменения концентрации которых в крови являются признаком ЭД.

Показатель	Степень специфичности
Десквамированные эндотелиальные клетки	Очень высокая
Е-селектин	Очень высокая
ICAM-1	Очень высокая
VCAM-1	Очень высокая
Тромбомодулин	Очень высокая
Рецепторы к протеину С	Очень высокая
Аннексин-II	Очень высокая
Простаглицлин	Очень высокая
Тканевой активатор плазминогена t-PA	Очень высокая
P-селектин	Высокая
Фактор Виллебранда	Высокая
Ингибитор тканевого фактора (TFPI)	Высокая
Протеин S	Высокая
Оксид азота (NO)	Высокая
Нитриты и нитраты	Средняя
Тканевой фактор (TF)	Средняя
VEGF	Средняя
u-PA	Средняя
Ангиотензин-II	Средняя
Экто-АДФаза	Низкая

Для оценки состояния эндотелия у пациентов с ГНД, ПОУГ, псевдоэксфолиативным синдромом проводилось исследование циркулирующих эндотелиальных клеток-предшественников (EPCs), а также ультразвуковое исследование эндотелий-зависимой поток-опосредованной вазодилатации плечевой артерии (FMD) [65, 86, 183, 184, 196]. Было выявлено снижение FMD и циркулирующих эндотелиальных клеток-предшественников у пациентов с ПОУГ, ГНД, псевдоэксфолиативным синдромом, а также с офтальмогипертензией [65, 85, 86, 183, 184]. При этом у пациентов с ГНД было выявлено более выраженное значимое снижение FMD по сравнению с группой ПОУГ и контролем [184].

Cellini M. с соавт., 2012 [72] выявили снижение FMD и повышение уровня эндотелина-1 при ПОУГ по сравнению с группой контроля, и дальнейшее ухудшение этих показателей через 1 год наблюдения. Siasos G. с соавт. также выявили снижение FMD у пациентов с ПОУГ по сравнению с группой контроля [177].

Кроме того, выявлено, что у пациентов с офтальмогипертензией и ПОУГ преобладают факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний и повышенный риск смертности вследствие сердечно-сосудистых заболеваний [9, 24, 45, 46, 48, 101, 132, 158, 159, 187, 196, 201].

Первичное нарушение EPCs, не связанное с факторами сердечно-сосудистого риска, подтверждает гипотезу о взаимосвязи эндотелиальной дисфункции и глаукомы, т.к. системная эндотелиальная дисфункция может привести к нарушению физиологической регуляции глазного кровотока. Снижение уровня EPCs играет роль в изменении глазной перфузии [128]. В настоящее время применяется множество препаратов для повышения уровня EPCs и улучшения функции эндотелия, в том числе – статины [77, 84]. Было выявлено, что прием статинов может снизить риск развития ПОУГ, особенно у пациентов, имеющих сердечно-сосудистые заболевания или дислипидемию [144], и незначительно снизить уровень ВГД у здоровых испытуемых [150].

Несмотря на то, что известно о влиянии снижения EPCs на эндотелиальный гемостаз в различных сосудах, нет убедительных данных о том, что EPCs

регулируют состояние эндотелия в трабекулярной сети и/или шлеммовом канале. Эндотелиальные клетки трабекулярной сети и шлеммова канала играют главную роль в регуляции оттока ВГЖ. Нарушение оттока происходит в/или возле внутреннего слоя эндотелия шлеммова канала в норме и при глаукоме [120]. Эндотелиальные клетки трабекулярной сети регулируют отток ВГЖ с помощью активного выброса лигандов, которые, сшивая эндотелиальные клетки шлеммова канала, регулируют проницаемость шлеммова канала [62].

Прогрессирование глаукомы ассоциируется со снижением синтеза NO, что связано с нарушением экспрессии или транскрипции eNOS, снижением доступности запасов L-аргинина для эндотелиальной NOS, ускоренным метаболизмом NO или их комбинацией [74]. При глаукоме было обнаружено снижение продукции уровня NO (уровня метаболитов NO) в водянистой влаге [25, 78], снижение образования NO-синтазы в трабекулярной сети [151], взаимосвязь генетического полиморфизма эндотелиальной NO-синтазы у пациентов с ПОУГ в популяции китайцев по сравнению с контролем [135]. Было выявлено, что ингибирование синтеза NO приводит к вазоконстрикции цилиарных артерий, основного источника кровотока в ДЗН [108]. Однако измерение NO в качестве маркера дисфункции эндотелия вызывает трудности и не может рутинно применяться в клинике в связи с нестабильностью и коротким периодом жизни молекулы, а изучение стабильных метаболитов NO не может позволить получить полную информацию о состоянии нитрат-продуцирующих систем [28].

Признаком ЭД при глаукоме является не только сниженный уровень NO, но и повышенный синтез ЭТ-1. Более того, повышенная секреция ЭТ-1 ассоциируется с быстрым прогрессированием ГОН [72, 83, 104]. Был обнаружен повышенный уровень ЭТ-1 в водянистой влаге больных ПОУГ [186]. В исследованиях Gass A. с соавт. [99], Nicoleta M. с соавт. [152] описано вазоспастическое действие эндотелина и его роль в патогенезе ГОН. Исследование уровня ЭТ-1 в плазме крови у пациентов с ГНД без признаков системных сосудистых заболеваний показало, что у пациентов с начальной

стадией уровень ЭТ-1 был выше, чем у пациентов с развитой стадией глаукомы. После внутривенного введения кроликам ЭТ-1 наблюдалось снижение уровня ВГД и кровотока головки зрительного нерва в течение 3 часов, а также снижение кровотока хориоидеи, который восстанавливался через 90 минут. Интравитреальное введение ЭТ-1 вызывало снижение ВГД (на 14 дней) и кровотока головки зрительного нерва (на 3 ч наблюдения) [185].

1.3. Сосудисто-тромбоцитарный гемостаз

Функционально-морфологическая связь стенок сосудов и тромбоцитов настолько тесна, что объединяется в единую систему, обозначаемую как сосудисто-тромбоцитарный или первичный гемостаз. Его нарушения являются причиной почти 80% случаев кровотечений и 95% - тромбообразований [1-3].

Активация тромбоцитарного звена является важным этапом в развитии и прогрессировании эндотелиальной дисфункции [14, 43]. В настоящее время установлено, что абсолютно все клеточные элементы крови принимают участие в тромбогенезе, однако для тромбоцитов прокоагулянтная функция является основной [39]. Функционирование тромбоцитарного гемостаза зависит от количества тромбоцитов в кровеносном русле и их активности. В крови здоровых людей содержится $170-350 \times 10^9$ /л тромбоцитов. Уменьшение их количества ниже 80×10^9 /л способствует кровоточивости, а увеличение выше 800×10^9 /л создает угрозу развития тромбозов. Однако важен качественный состав циркулирующих в крови тромбоцитов, наличие в крови ингибиторов их функции, выраженность нарушений в плазменной системе гемостаза [3, 4].

Участие тромбоцитов в системе гемостаза определяется следующими их функциями [2-4]:

1. Ангиотрофической – способностью поддерживать нормальную структуру и функцию стенок микрососудов, в том числе жизнеспособность и репарацию эндотелиальных клеток. Ежедневно на ангиотрофическую функцию расходуется около 15% всех циркулирующих тромбоцитов [13, 43].

2. Секреторной - способностью поддерживать спазм поврежденных сосудов путем секреции вазоактивных веществ (серотонина, катехоламинов, тромбомодулина и др.), содержащихся в плотных и α-гранулах тромбоцитов.

3. Адгезивно-агрегационной - способностью образовывать в поврежденном сосуде тромбоцитарную пробку, что обеспечивается процессами адгезии этих клеток к субэндотелию и агрегацией активированных тромбоцитов. Основными стимуляторами адгезивно-агрегационной функции являются турбулентное движение крови в зоне поражения или стенозирования сосудов, коллаген, АДФ, адреналин, тромбоксан А₂, серотонин, а главным кофактором адгезии тромбоцитов к субэндотелию – фактор Виллебранда, входящий в состав комплекса антигемофильного фактора свертывания, а также ряд плазменных белков и пептидов, являющихся кофакторами или ингибиторами процесса агрегации

4. Участием тромбоцитарных факторов в процессе свертывания крови и в регуляции фибринолиза.

5. Стимуляцией процесса репарации в местах повреждения сосудистой стенки выделяющимся из подвергшихся адгезии тромбоцитов ростовым фактором.

Факторы, обеспечивающие первичный сосудисто-тромбоцитарный гемостаз [1-4, 43]:

1. Число тромбоцитов.

2. Фактор Виллебранда, способствующий адгезии и агрегации тромбоцитов.

3. Наличие в мембранах тромбоцитов специфического рецептора - гликопротеина Ib, обеспечивающего вместе с фактором Виллебранда адгезию пластинок к коллагеновым волокнам поврежденного сосуда.

4. Наличие в мембранах активированных тромбоцитов рецепторов - гликопротеины IIb и IIIa, вступающих в специфическую реакцию с фибриногеном, которая имеет значение в формировании необратимой агрегации пластинок.

5. Синтез в тромбоцитах из арахидоновой кислоты тромбоксана А₂ и простаглицлина.

Физиологическая активация тромбоцитов происходит при повреждении сосудистого эндотелия. Субэндотелиальные компоненты сосудистой стенки (фибриллярный и нефбриллярный коллаген, эластин, протеогликан) играют ключевую роль в адгезии тромбоцитов благодаря связыванию с фактором Виллебранда. Неактивные тромбоциты выполняют трофическую функцию – восстановление эндотелия [4, 43].

Трансформация антитромботического потенциала эндотелия на тромбогенный происходит вследствие гипоксии, метаболических изменений сосудистой стенки (атеросклероз, ангиопатии), действия экзо- и эндотоксинов (бактериальные, иммунные комплексы, антифосфолипидные антитела, медиаторы воспаления), в результате чего происходит повреждение эндотелия и усиленный синтез прокоагулянтных веществ (тканевого тромбопластина, фактора Виллебранда, фактора 5, эндотелина, интерлейкина) (рисунок 2) [43, 76].

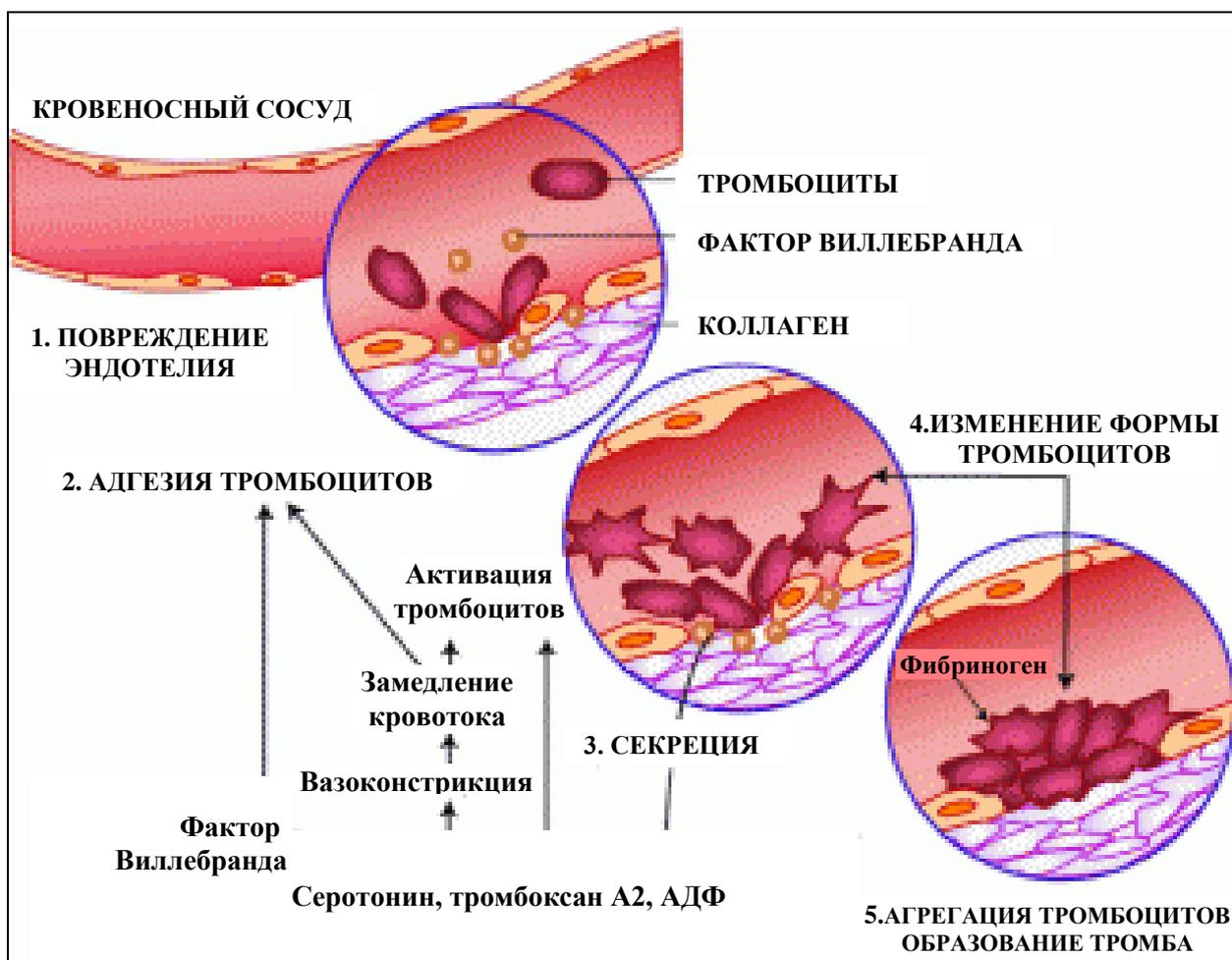


Рисунок 2 – Схема сосудисто-тромбоцитарного гемостаза.

Общая характеристика маркеров активации первичного гемостаза [3, 4, 43] представлена на рисунке 3.

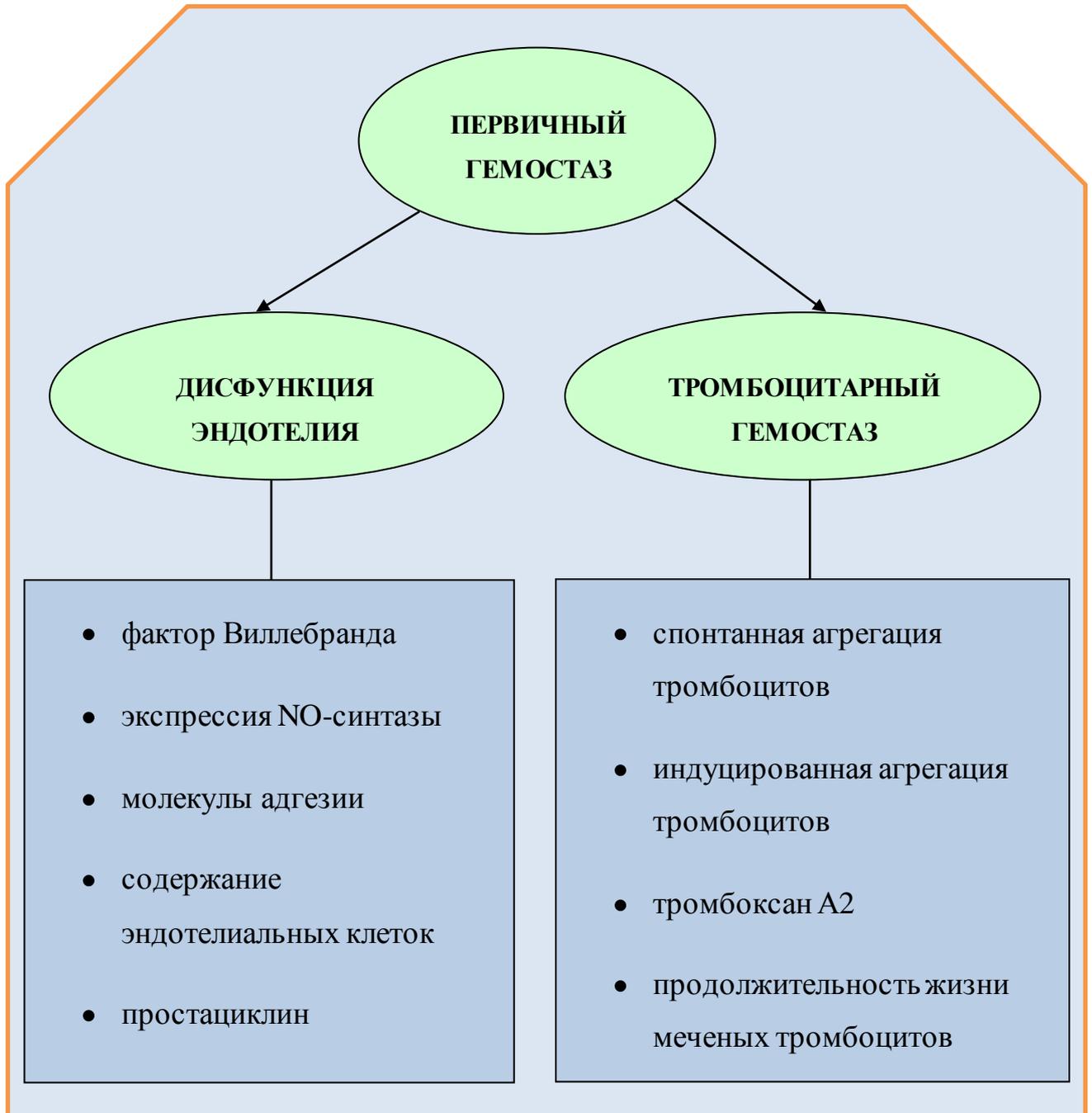


Рисунок 3 – Маркеры активации первичного гемостаза.

Выделяемые тромбоцитами вещества не только ускоряют дальнейшую агрегацию тромбоцитов, но и могут повреждать эндотелий. В последние годы установлено, что активация и агрегация тромбоцитов происходят под действием большого числа физиологических агонистов, отличающихся друг от друга

химической структурой и «точкой приложения» на тромбоцит. Поэтому для диагностики наследственных и приобретенных тромбоцитопатий, а также для контроля за эффективностью антиагрегантной терапии проводится исследование агрегационной активности тромбоцитов на разные индукторы (АДФ в разной концентрации, адреналин, коллаген, ристомицин) [3, 4, 43, 60]:

1. Агрегация тромбоцитов на адреналин.

Адреналин при контакте с тромбоцитом взаимодействует с α_2 адренорецепторами, вызывая при этом ингибирование аденилатциклазы и снижение концентрации цАМФ. Механизм, лежащий в основе реализации эффекта адреналина и развития первой волны агрегации, не зависит от образования тромбоксана А₂, реакции высвобождения или синтеза фактора агрегации тромбоцитов, а связан со способностью этого проагреганта прямо изменять проницаемость клеточной мембраны для кальция. Вторичная агрегация при индукции адреналином является итогом развития реакции высвобождения и продукции тромбоксана А₂.

2. Агрегация тромбоцитов на АДФ.

При воздействии малых доз АДФ на агрегатограмме регистрируется двойная волна агрегации. Первая фаза (первичная волна) зависит от добавления экзогенного АДФ, вторая фаза (вторичная волна агрегации) связана с реакцией высвобождения собственных агонистов, содержащихся в гранулах тромбоцита. Вводимые извне большие дозы АДФ приводят к слиянию первой и второй волн агрегации. Для достижения двухволновой агрегации обычно используется АДФ в концентрации 1×10^{-6} М [39]. Повышая внутриклеточный кальций, АДФ приводит к активации кальций-зависимой фосфолипазы А₂ и отщеплению от мембранных фосфолипидов арахидоновой кислоты с последующим образованием тромбоксана А₂ при участии ферментов циклооксигеназы и тромбоксансинтетазы. Пример кривой агрегации тромбоцитов на агрегометре Viola представлен на рисунке 4а.

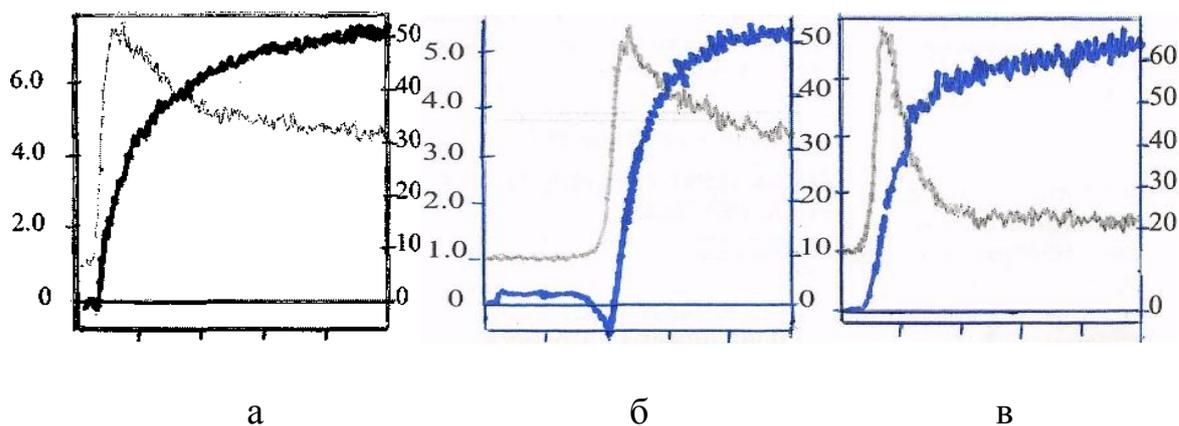


Рисунок 4 – Кривые индуцированной агрегации тромбоцитов в норме:
а – на АДФ, б – коллаген, в – ристоцетин.

3. Агрегация тромбоцитов на коллаген в плазме.

Коллаген-индуцированная агрегация имеет достаточно выраженную латентную фазу (2-5 минут), затем, связываясь с рецепторами тромбоцита GP I α /IIb, GP IV, коллаген стимулирует адгезию и инициирует процесс активации тромбоцита, изменяя его форму. После завершения латентного периода в тромбоците происходят процессы, приводящие к секреции плотных, лизосомальных гранул и синтезу тромбоксана A₂, высвобождению фактора активации тромбоцита, активации фосфолипазы C, к изменению обмена простагландинов, что приводит к усиленному межтромбоцитарному взаимодействию и повышенному тромбообразованию (рис унок 4б).

4. Агрегация тромбоцитов на ристоцетин в плазме.

Ристоцетин (ристомин) - это гликопептидный антибиотик, выделенный из *Nocardia lurida* с молекулярной массой около 4 кД, лиофильно-высушенный, применяется с буфером и стабилизаторами из раствора с концентрацией 1,5%. Ристоцетин не изменяет метаболизм тромбоцитов. Он инициирует связывание фактора Виллебранда с мембранным гликопротеидом I β /IX тромбоцитарной мембраны и, таким образом, вызывает агрегацию. Фактор Виллебранда в присутствии ристоцетина соединяет тромбоциты в агрегаты. Однако в его отсутствии активация тромбоцитов не происходит (рисунок 4в).

Классическая методика исследования агрегационной активности тромбоцитов Born основана на фотометрической регистрации процесса агрегации по падению оптической плотности плазмы при соблюдении определенного температурного режима и стандартного перемешивания на лазерном агрегометре Viola 230 LA (Россия), сопряженного через интерфейс с IBM совместимым компьютером и принтером. Данная методика позволяет получить широкую информацию о функциональных параметрах тромбоцита: проценте светопропускания, размере тромбоцитарных агрегатов, скорости агрегации. Данный метод отличается высокой чувствительностью, что делает его пригодным для исследования спонтанной агрегации и агрегации под действием низких концентраций индукторов [12, 95, 156].

1.4. Фактор Виллебранда

Одним из высокоспецифичных маркеров дисфункции сосудистого эндотелия является фактор Виллебранда (ФВ). ФВ представляет собой мультимерный гликопротеид, который синтезируется эндотелиальными клетками и мегакариоцитами и участвует в сосудисто-тромбоцитарном гемостазе (за счет обеспечения адгезии тромбоцитов к коллагену сосудистой стенки) и коагуляционном гемостазе (за счет стабилизации молекулы фактора VIII свёртывания плазмы и транспортировки ее к месту активного образования тромба. Синтез ФВ комплексный и многоступенчатый. Секретируемый ФВ находят в базальной мембране эндотелия и в плазме в свободном состоянии: дополнительный пул ФВ заключен в гранулах тромбоцитов и клетках эндотелия, освобождаемый в ответ на повреждение сосудов. В культивируемых клетках эндотелия 95% синтезируемого ФВ сохраняется упакованным в хранилища ФВ, именуемые как “тельца Вейбеля–Палада”, которые аналогичны α-гранулам тромбоцитов. В наибольшем количестве и с большей скоростью ФВ секретируется эндотелиальными клетками [4, 43, 57, 194].

Фактор Виллебранда циркулирует в крови в виде комплекса с VIII фактором свертывания и обеспечивает взаимодействие тромбоцитов с поврежденной поверхностью сосудов. Особо следует отметить значение гемодинамических факторов для адгезии тромбоцитов с участием ФВ. Адгезия тромбоцитов, опосредованная фактором Виллебранда, происходит наиболее интенсивно при высоких скоростях сдвига, т.е. в артериях [43].

Снижение содержания ФВ в плазме крови или отсутствие у него биологической активности является основной причиной болезни Виллебранда. Повышение фактора Виллебранда в плазме может являться одним из маркеров повреждения сосудистой стенки при различных претромботических состояниях и тромбозах. Метод определения активности фактора Виллебранда основан на его способности вызывать агглютинацию фиксированных и лиофильно высушенных тромбоцитов в присутствии антибиотика ристоцетина. Способность к такой агглютинации сохраняется у тромбоцитов после их фиксации формальдегидом, когда полностью утрачивается реакция на другие индукторы агрегации [43, 60].

ФВ известен как показатель прогрессирования атеросклероза и тромбообразования, является предиктором сердечно-сосудистых осложнений [57, 119, 136, 161]. Повышение уровня ФВ в плазме имеет прогностическую ценность у больных с заболеваниями периферических сосудов [93]. Повышение уровня ФВ, а также усиление спонтанной и индуцированной агрегации тромбоцитов выявлены при острой и хронической ишемии головного мозга, обусловленной поражением магистральных артерий головы [14, 60].

В исследовании Lip P.L. и соавт. было выявлено повышение уровня фактора Виллебранда, а также VEGF при ПОУГ и ГНД по сравнению с группой контроля, при этом не было выявлено статистически значимой разницы между группами ГНД и ПОУГ [137]. Однако в данном исследовании авторы не проводили анализ взаимосвязи уровня фактора Виллебранда с данными офтальмологического обследования, а также динамическое наблюдение за группами пациентов. Кроме того, недостатком данного исследования являлась малая выборка пациентов.

В исследовании Бачалдина И.Л. было выявлено повышение уровня фактора Виллебранда при нестабилизированной ПОУГ в отличие от стабилизированной [5].

Rokicki W. с соавт. (2014) проводили исследование содержания уровня ФВ в сосудистой сети радужки у пациентов с ПОУГ (иммуногистохимический анализ) после иридэктомии при ПОУГ и после смерти у пациентов без глаукомы. Нормальный уровень ФВ был выявлен у 48% пациентов с ПОУГ и 100% группы контроля, а также была выявлена корреляция между предоперационным уровнем ВГД и уровнем ФВ [169]. Иммунореактивность ФВ у пациентов с ПОУГ была выше, чем в группе контроля.

В недавнем экспериментальном исследовании Пасечникова Н.В. и соавт. (2014) изучали эндотелиальную дисфункцию у кроликов «немолодого возраста» на модели «адреналиновой» глаукомы – после внутривенного введения адреналина. Оценку ЭД проводили по уровню в крови фактора Виллебранда, эндотелина-1 и оксида азота. Авторы выявили повышение содержания в крови эндотелина-1 и фактора Виллебранда, а также снижение уровня оксида азота при экспериментальной глаукоме. Результаты работы привели к заключению о возможности рассматривать сосудистый эндотелий как мишень терапевтического воздействия при глаукоме [42].

1.5. Исследования реологических свойств крови при ПОУГ

В ряде исследований выявлены изменения реологических свойств крови у пациентов с ПОУГ: изменение морфологии клеточных элементов, повышение вязкости крови, изменение показателей свертывающей системы крови [5, 15-17, 21, 26, 37, 38, 44, 117, 118, 126, 155, 180, 190, 198].

Добромыслов А.Н. и соавт. [15] изучали общее количество тромбоцитов, средний гистохимический показатель гликогена, тромбоцитарную формулу и состояние белков крови у больных со стабилизированной и нестабилизированной глаукомой после АГО. У пациентов с нестабилизированной глаукомой отмечены

качественные изменения в тромбоцитарной формуле: увеличение старых форм тромбоцитов и вакуолизированных форм тромбоцитов, что авторы считают возможной причиной повышенной адгезивности к поврежденной поверхности эндотелия сосудистой стенки. Таким образом, агрегационная способность и адгезивность тромбоцитов у больных с нестабилизированными зрительными функциями после операции существенно превышали таковую в аналогичной группе со стабилизированными зрительными функциями, что может быть причиной внутрисосудистых феноменов микроциркуляторных расстройств.

В работе Курышевой Н.И. проводилось исследование агрегационных свойств эритроцитов у больных ПОУГ: по мере прогрессирования глаукомы было выявлено повышение показателя агрегации, увеличение среднего размера агрегатов и снижение процента неагрегированных эритроцитов, а также изменение формы эритроцитов [26]. Кроме того, было выявлено, что снижение концентрации метаболита оксида азота по мере прогрессирования глаукомы также усугубляет выраженность агрегационных процессов, так как оксид азота способен уменьшать агрегацию эритроцитов.

Namard P. и соавт., используя лазерную доплерографию, обнаружили снижение глазного кровотока и повышение агрегации эритроцитов у пациентов с ГНД [109].

O'Brien C. с соавт. [155] исследовали особенности коагуляционного каскада и фибринолиза у пациентов с глаукомой: было выявлено повышение уровня фрагментов протромбина и D-димера у пациентов с ПОУГ по сравнению с группами ГНД и контроля, а также повышенный уровень фибриногена при глаукоме по сравнению с группой контроля. Исследование показало относительную активацию коагуляционного каскада и фибринолиза у пациентов с ПОУГ и ГНД по сравнению с группой контроля, причем более выраженные изменения наблюдались в группе ПОУГ.

Klaver J.H.J. с соавт. исследовали вязкость крови и плазмы у пациентов с ГНД и ПОУГ по сравнению с группой контроля [126]. Повышенная вязкость крови и плазмы отмечалась у пациентов с ГНД по сравнению с контрольной

группой. Вязкость плазмы была выше в группе пациентов с ГНД по сравнению с группой ПОУГ.

В исследовании Бачалдина И.Л. [5] выявлено преобладание нарушений эритроцитарного и тромбоцитарно-сосудистого звена гемостаза при нестабилизированной ПОУГ в отличие от стабилизированной (гипервязкость крови, снижение «деформабельности» эритроцитов, повреждение их мембран, повышение коэффициента агрегации тромбоцитов).

Hoynг Р.Ф. с соавт. [117] изучали агрегацию тромбоцитов у пациентов с ПОУГ и офтальмогипертензией. Авторы выявили взаимосвязь спонтанной агрегации тромбоцитов при ПОУГ у пациентов старшей возрастной группы по сравнению с пациентами аналогичного возраста с офтальмогипертензией и более молодыми пациентами. У пациентов с ПОУГ с прогрессирующим ухудшением полей зрения чаще встречалась повышенная спонтанная агрегация тромбоцитов по сравнению с пациентами с ПОУГ без прогрессирующего ухудшения поля зрения и пациентами с подозрением на глаукому. Геморрагии в области ДЗН встречались чаще также у пациентов с ПОУГ с прогрессирующим ухудшением полей зрения. При этом геморрагии ДЗН гораздо чаще встречались при ГНД (41,6%) по сравнению с ПОУГ (13,5%). Авторы не выявили взаимосвязи между спонтанной агрегацией тромбоцитов и наличием геморрагий ДЗН [118].

Исследуя скорость лейкоцитов сетчатки (перимакулярно), Sponsel W.E. с соавт. выявили значимую положительную корреляцию с изменением полей зрения у пациентов с глаукомой или офтальмогипертензией: при более высокой скорости лейкоцитов сетчатки были получены лучшие результаты полей зрения [180].

У пациентов с ПЭГ была выявлена склонность к гиперкоагуляции крови, приводящая к ишемии и гипоксии, к прогрессированию изменений поля зрения. Авторы пришли к выводу, что исследование циркулирующих тромбоцитарных агрегатов позволяют оценить роль состояния сосудов и прогноз при ПЭГ [168]. Авторы не выявили значимых различий уровня циркулирующих тромбоцитарных

агрегатов при ПОУГ в группах с прогрессирующим ухудшением полей зрения и без [67].

Исследованиями Drance S.M. и Goldberg I. с соавт. было установлено, что у пациентов с ГНД отмечаются повышенная фибринолитическая активность крови и адгезия клеточных элементов, склонность к гиперкоагуляции (гиперадгезивность тромбоцитов) и увеличение времени эуглобулинового лизиса [80, 101].

Тем не менее в ряде других исследований не было обнаружено статистически достоверных изменений коагуляционных свойств крови и гемореологии [71, 121]. Carter C.J. с соавт. проводили исследование коагуляционных тестов, уровней холестерина и липидных фракций, реологических свойств крови у пациентов с ГНД, ПОУГ и группой контроля. Ни по одному из показателей не было выявлено значимых различий между группами [71]. В исследовании Sekeroglu M.A. с соавт. у пациентов с ПОУГ также не было выявлено достоверных отличий показателей реологических свойств крови при ПОУГ по сравнению с контролем, а также взаимосвязи с глазным кровотоком (исследовали деформируемость эритроцитов, индекс агрегации эритроцитов, амплитуду агрегации, вязкость плазмы, гематокрит) [174].

1.6. Регионарный глазной кровоток при глаукоме

Одним из важных механизмов прогрессирования глаукомной оптической нейропатии является недостаточное кровоснабжение сетчатки и зрительного нерва [23, 87, 89, 91, 102, 106, 153, 157, 170, 172, 192, 195]. На протяжении многих лет проводятся исследования, направленные на изучение состояния регионарной гемодинамики глаза и кровотока в магистральных сосудах при глаукоме. Многочисленные исследования орбитальной гемодинамики подтверждают ухудшение кровоснабжения глаза у пациентов с ПОУГ и ГНД [8, 11, 20, 36, 40, 41, 47, 51, 53-56, 69, 70, 88, 94, 96, 97, 101, 105, 109, 110, 122, 124, 127, 199, 202]. Большинство работ посвящено исследованию показателей артериального

орбитального кровотока [23, 31, 32, 34- 36, 41, 49, 51, 55, 69, 70, 88, 89, 94, 96, 98, 110, 124, 141, 142, 145, 165, 170, 174, 188, 197, 199, 202]. Были выявлены ухудшения гемодинамики в ЗКЦА, ЦАС, ГА: снижение показателей систолической, диастолической и средней скорости кровотока и повышение RI и PI в ЦАС, ГА и ЗКЦА по сравнению с группой контроля [31, 32, 41, 70, 98, 122, 145, 174, 188]. Авторы исследовали кровотоки в глазной артерии, цилиарных артериях и центральной артерии сетчатки методом цветового доплеровского картирования у пациентов с глаукомой и в группе контроля. У пациентов без глаукомы отмечалось снижение скорости кровотока во всех исследованных сосудах и повышение индекса резистентности по мере увеличения возраста. При глаукоме было выявлено статистически значимое снижение средней систолической пиковой скорости кровотока в глазной артерии. У пациентов с некомпенсированным ВГД и с прогрессирующим ухудшением поля зрения наблюдалось статистически значимое снижение диастолической скорости кровотока и повышение индекса резистентности в цилиарных артериях [96].

Butt Z. с соавт. исследовали скорость кровотока и индекс резистентности методом ЦДК в глазной артерии и центральной артерии сетчатки у 34 пациентов с ГНД и 17 здоровых лиц. Проводилось измерение пиковой систолической (V_{syst}), конечной диастолической скорости кровотока (V_{diast}) и индекса резистентности (RI). V_{diast} в глазной артерии при ГНД была ниже, чем в контрольной группе ($p = 0,04$). Было выявлено значимое ($p = 0,02$) повышение RI в глазной артерии и ЦАС в группе ГНД по сравнению с группой контроля. В глазной артерии с возрастом отмечалось повышение RI ($r = 0,61$, $p = 0,0001$) и снижение V_{diast} ($r = -0,50$, $p = 0,003$) при ГНД в отличие от группы контроля. Таким образом, авторы заключили, что при ГНД происходит повышение сосудистого сопротивления в глазной артерии и ЦАС [69].

В результате наблюдения за 103 пациентами с ПОУГ в течение 18 месяцев и исследования ретробульбарного кровотока методом ЦДК в ГА, ЦАС, ЗКЦА было выявлено ухудшение параметров кровотока в этих сосудах. При этом истончение НРП и увеличение ЭДЗН по данным ОКТ сопровождалось повышением индекса

резистентности ($p=0,0334$) и снижением пиковой систолической скорости кровотока в темпоральных ЗКЦА ($p=0,0282$) соответственно [188].

Более быстрое прогрессирование ПОУГ было выявлено у пациентов с более низкой конечной диастолической скоростью в ЦАС и более высоким ВГД; скорость прогрессии не была связана с изначальной степенью изменений полей зрения [170].

Мета-анализ данных по исследованию глазного кровотока методом ЦДК в глазной артерии (ГА), ЦАС и ЗКЦА при ПОУГ (1286 глаз) и в группе контроля (1052 глаза) показал статистически значимое снижение максимальной систолической и конечной диастолической скорости кровотока при ПОУГ в глазной артерии ($p=0,0002$), ЦАС ($p=0,00001$) и ЗКЦА ($p=0,005$) и значимое повышение индекса резистентности во всех исследуемых сосудах ($p=0,00001$) [145].

Работы по исследованию особенностей венозного кровотока глаза не столь многочисленны. В исследованиях Wolf S., Arend O. с соавт. [198], Kaiser H.J. с соавт. [122] было выявлено снижение скорости кровотока в ЦВС при ПОУГ, в том числе и при ГНД. В работах других авторов было обнаружено повышение давления в ЦВС, что авторы связывали со снижением в ней скорости кровотока в результате сужения ЦВС в месте выхода из глазного яблока [134, 146]. По данным Morgan и соавт. (2005), Balaratnasingam и соавт. (2007), при повышении венозного пульсового давления происходит прогрессирование глаукомы [66, 149]. В исследовании Plange N. и соавт. [163] диастолическая скорость кровотока в центральной вене сетчатки (ЦВС) коррелировала с объемом нейроретинального пояса ДЗН ($r=0,56$) и толщиной слоя нервных волокон сетчатки ($r=0,49$). При этом скорость кровотока в ЦВС не зависела ни от возраста пациентов, ни от уровня ВГД. Следует отметить, что авторы не выявили связи между параметрами кровотока в глазной артерии или задних коротких цилиарных артериях с морфометрическими характеристиками ДЗН.

В результате исследований Е.Э. Луцевич и А.Е. Васильевой [10, 33] были выявлены корреляции систолической скорости кровотока в ЦВС с

функциональными и морфометрическими параметрами ДЗН: у пациентов с ПОУГ эта связь была весьма слабой (для индекса MD и объема нейроретинального пояса, или НРП), $p < 0,05$, а у больных ГНД прослеживалась более выраженная положительная корреляция, что, по мнению авторов, косвенно свидетельствовало об участии венозного кровотока в патогенезе ГОН.

В работе Serecoglu с соавт. у пациентов с ПОУГ было выявлено снижение показателей систолической и диастолической скорости кровотока и повышение индекса резистентности в ЦАС, ГА и ЗКЦА по сравнению с группой контроля [174]. Следует отметить, что в результате исследования авторы не обнаружили достоверных отличий показателей реологических свойств крови при ПОУГ по сравнению с контролем и взаимосвязи с глазным кровотоком (исследовали деформируемость эритроцитов, индекс агрегации эритроцитов, амплитуду агрегации, вязкость плазмы, гематокрит).

Анатомо-топографические особенности строения зрительного нерва обуславливают специфику его кровоснабжения. Задние цилиарные артерии являются единственным источником питания преламинарного и решетчатого отделов ЗН, а также главным (а в ряде случаев единственным) источником питания и ретроламинарного отдела. В кровоснабжении слоя нервных волокон сетчатки принимают участие сосуды из системы центральной артерии сетчатки, иногда - задние короткие цилиарные артерии, и в редких случаях - цилиоретинальная артерия. Преламинарный отдел зрительного нерва кровоснабжается центрипетальными ветвями сосудистого русла хориоидеи, решетчатый отдел - из ветвей ЗКЦА или из круга Цинна-Галлера, ретроламинарный имеет двойной источник кровоснабжения: периферический центрипетальный (из возвратных ветвей круга Цинна-Галлера и перипапиллярной хориоидеи, иногда - из ЦАС и орбитальных сосудов) и аксиальный центрифугальный (ветви ЦАС) [29, 114, 140]. Преламинарный отдел зрительного нерва не имеет адекватного гематоэнцефалического барьера, что объясняется преобладанием фенестрированных капилляров. Через проницаемую стенку микрососудов преламинарного отдела при глаукоме могут диффундировать

циркулирующие субстанции к головке зрительного нерва (гипоксия-индуцирующий фактор, эндотелин-1, фактора роста сосудов (VEGF), эритропоэтин), вызывать сужение, спазм сосудов и повышение проницаемости сосудистой стенки. Это может привести к развитию глаукомной оптической нейропатии, ретинальной венозной окклюзии, а также развитию геморрагий ДЗН [103, 114, 192].

По данным The Eye Disease Case–Control Study Group (1996) глаукома связана с венозными нарушениями, основными факторами риска развития окклюзии ЦВС [167]. По мнению Krakau СЕ. [129], существует взаимосвязь между появлением геморрагий ДЗН, окклюзий ЦВС или ее ветвей и ПОУГ. Эти изменения являются проявлением одного и того же патологического процесса в сосудах, разница - лишь в размере пораженного сосуда. Морфологически изменения вен сетчатки при глаукоме и окклюзиях ЦВС обусловлены эндотелиальной пролиферацией, вызванной прогрессирующим повышением сосудистого сопротивления. Подобные изменения, вероятно, могут вызывать окклюзии ветвей сетчатки и геморрагии ДЗН. Эти изменения сосудов, приводящие к снижению кровотока и нарушению питания ткани нейронов, могут быть основной причиной развития глаукомы [125, 129, 178, 179, 191].

Кроме того, выявлено, что у пациентов с глаукомой реже встречается венозная пульсация (в норме – в 98% случаев) [133, 148]. Отсутствие венозной пульсации рассматривается в качестве сосудистого фактора риска развития ПОУГ, особенно, при ГНД, при этом выявлено снижение скорости кровотока в центральной вене сетчатки [61]. Механизм отсутствия венозной пульсации при глаукоме связывают с эндотелиальной дисфункцией, т.к. стенка ЦВС (особенно, эндотелий ЦВС позади решетчатой мембраны) содержит большое количество рецепторов к эндотелину [123]. Поскольку венозная стенка – более хрупкая, чем артериальная, то она подвержена повреждению в большей степени. В этом – причина геморрагий на ДЗН при глаукоме. При глаукоме за счет деформации пор РМС венозная стенка сдавливается, и это приводит к уменьшению пульсации. Повышение давления в вене приводит к снижению перфузионного давления и к

метаболическим расстройствам в сетчатке. У пациентов с отсутствием венозной пульсации зарегистрировано более высокое диастолическое давление, что является важным фактором риска в развитии ретинальной венозной окклюзии [63], таким образом, создается предпосылка к развитию венозного стаза.

Sonnsjo В. проводил наблюдение за 999 пациентами с глаукомой, 381 с геморрагиями ДЗН и 164 с тромбозами вен сетчатки на протяжении 11 лет. У ряда пациентов с тромбозами или геморрагиями в дальнейшем была впервые выявлена глаукома, и у многих пациентов с глаукомой встречались тромбозы вен сетчатки и/или геморрагии ДЗН. В связи с этим автор заключил, что развитие окклюзий вен сетчатки, геморрагий ДЗН и глаукомы могут иметь общую природу [178].

Fuchsjager-Mayrl G. с соавт. выявили снижение параметров глазной гемодинамики при ПОУГ и офтальмогипертензии по сравнению с группой контроля (в темпоральной части нейроретинального пояса и головке зрительного нерва), а также снижение хориоидального кровотока [94].

В проспективном исследовании 262 пациентов в течение 48 месяцев авторы изучали изменение скорости ретробульбарного кровотока в качестве возможного предиктора развития глаукомы. Было выявлено снижение конечной диастолической скорости и средней скорости кровотока и повышение индексов RI и PI в глазной артерии у лиц, у которых впоследствии развивалась глаукома. Авторы пришли к выводу, что изменение скорости ретробульбарного кровотока, измеренного методом цветового доплеровского картирования, могут быть фактором риска развития глаукомы. Уровень RI выше 0,75 в глазной артерии был связан с развитием глаукомы [70].

Таким образом, роль сосудистых изменений в развитии глаукоматозных повреждений зрительного нерва признается большинством исследователей, хотя некоторые данные требуют дальнейшего изучения. Учитывая, что единого мнения о состоянии сосудистого эндотелия, характере изменений реологических свойств крови при ПОУГ нет, целесообразно проведение комплексного исследования. Очевидно, для того, чтобы получить более точную информацию о причинно-следственных связях при глаукоме, необходимы дополнительные методы

исследования, демонстрирующие функциональные изменения нейронов в ответ на изменяющийся кровоток. К сожалению, таких исследований недостаточно.

1.7. Электрофизиологические исследования при глаукоме

В зарубежной литературе лишь единичные работы посвящены изучению взаимосвязи регионарного глазного кровотока и светочувствительности сетчатки. Volay S. и соавт. обратили внимание на тонкие нейрососудистые взаимодействия, которые удалось продемонстрировать на экспериментальных животных [68]. Harris A. и соавт. отмечали взаимосвязь между амплитудой колбочковой ЭРГ и линейной скоростью кровотока в средней мозговой артерии у больных глаукомой [111].

Важность электроретинографических исследований при глаукоме (как с целью раннего выявления заболевания, так и определения его прогноза) была продемонстрирована в ряде исследований. Шамшинова А.М. и соавт. (2006), Казарян А.А. (2007), сравнивая параметры ЭРГ в разных стадиях ПОУГ, в начальной стадии глаукомы выявили различный характер изменений хроматической ЭРГ в связи с разной чувствительностью зеленых и синих колбочковых путей, а также изменения характеристик компонента P50 и недостоверные изменения компонента N95 паттерн-ЭРГ, что указывает на начальные изменения в макулярной области при сохранности ганглиозных клеток и их аксонов. Во второй стадии авторами было отмечено снижение амплитуды компонента P50 и N95, снижение амплитуды off-компонента ЭРГ на длительный стимул было более выраженным, чем в начальной стадии; таким образом, прослеживалось значительное изменение биоэлектрической активности сетчатки не только в наружных, но и во внутренних слоях с включением в патологический процесс биполярных, мюллеровых и амакриновых клеток. Результаты ЭРГ при далекозашедшей стадии ПОУГ свидетельствовали не только о более выраженных изменениях макулярной области, но также об апоптозе ганглиозных клеток,

генерализованном снижении функции колбочковой системы, внутренних слоев сетчатки [22, 52].

Panagakis E. и Moschos M. отметили ранние изменения паттерн-ЭРГ у лиц с подозрением на глаукому, у которых впоследствии данный диагноз подтвердился [160]. К аналогичному выводу пришли Forte R. и соавт., которые установили корреляцию между параметрами паттерн-ЭРГ и толщиной слоя нервных волокон сетчатки, измеренной с помощью оптической когерентной томографии. Проведя обследование пациентов с офтальмогипертензией и лиц с подозрением на глаукому, авторы установили, что именно паттерн-ЭРГ может служить методом раннего выявления повреждений ГК сетчатки, вызванных глаукомным процессом: отклонения биоэлектрической активности сетчатки появлялись раньше морфологических изменений [92]. Недавние исследования North R. и соавт. убедительно продемонстрировали, что изменения паттерн-ЭРГ (амплитуды пика N95) являются наиболее ранним функциональным критерием глаукомного процесса, опережая морфологические изменения сетчатки и ДЗН [154].

В свете вышеизложенных фактов становится очевидной важность исследования регионарного кровотока глаза, причем в связи с электрофизиологическими данными.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Характеристика пациентов

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 2).

Таблица 2 – 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.

ГНД диагностировали пациентам, у которых выявлялись признаки ГОН, подтвержденные данными офтальмоскопии и методами визуализации ДЗН и слоя нервных волокон сетчатки, а также результатами стандартной автоматизированной периметрии при условии нормального ВГД (по результатам нескольких измерений в течение 3 дней путем тонометрии на анализаторе биомеханических свойств ORA, уровень роговично-компенсированного ВГД не превышал 21 мм рт. ст.).

Из группы контроля были исключены лица, имеющие в анамнезе признаки первичной или вторичной сосудистой дисрегуляции (мигрень, болезнь Рейно, вазоспазм, нейроциркуляторная дистония). У больных глаукомой для исследования выбирался глаз с более продвинутой стадией глаукомы (по результатам компьютерной периметрии, лазерной сканирующей офтальмоскопии и оптической когерентной томографии), у лиц контрольной группы – правый глаз.

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.).

Клиническая характеристика пациентов приведена в таблице 3.

Таблица 3 – Клиническая характеристика пациентов.

Показатель	ГНД	ГПД	Контроль
Острота зрения	0,82±0,06 *p=0,54/**p=0,48	0,80±0,06 *p=0,44	0,84±0,05
ВГД (ИОРсс), мм рт. ст.	15,7±1,2 *p=0,43/**p=0,03	24,8±1,5 *p=0,03	16,8±1,4
Толщина роговицы, мкм	534,18±23,70 *p=0,78/**p=0,86	537,76±25,39 *p=0,69	534,00±20,65
MD, dB	-5,03±4,24 *p=0,024/**p=0,09	-7,09±9,10 *p=0,008	-0,88±2,12
PSD, dB	2,98±2,53 *p=0,04/**p=0,11	4,09±3,86 *p=0,02	1,84±0,46
Disk area, мм ²	2,22±0,56 *p=0,45/**p=0,53	2,10±0,49 *p=0,51	2,08±0,23
Cup volume, мм ³	0,28±0,23 *p=0,03/**p=0,46	0,26±0,27 *p=0,03	0,03±0,03
Rim volume, мм ³	0,28±0,14 *p=0,03/**p=0,54	0,26±0,15 *p=0,03	0,45±0,14
Cup/disk ratio	0,61±0,19 *p=0,02/**p=0,62	0,63±0,21 *p=0,02	0,28±0,18
RNFL thickness, мм	0,21±0,11 *p=0,04/**p=0,25	0,18±0,08 *p=0,03	0,33±0,06
Savg	85,63±25,52 *p=0,01/**p=0,33	80,19±22,09 *p=0,01	109,50±21,44
Iavg	95,87±20,21 *p=0,02/**p=0,21	87,44±27,23 *p=0,01	125,50±18,82
Avg thickness	79,68±17,22 *p=0,03/**p=0,19	73,48±17,59 *p=0,02	97,99±14,53
GCC avg мкм	77,31±4,13 *p=0,03/**p=0,42	74,64±3,82 *p=0,03	86,95±2,34
FLV %	4,22±0,86 *p=0,01/**p=0,54	4,82±1,09 *p=0,01	0,74±0,29
GLV %	17,24±3,41 *p=0,02/**p=0,31	19,15±3,02 *p=0,02	9,11±2,96

Примечание: *p – значимость отличий по сравнению с контролем;

**p – значимость отличий между группами ГНД и ГПД.

MD, PSD – периметрические индексы; disc area – площадь ДЗН, cup volume – объём экскавации, rim volume – объём нейроретинального пояса, cup/disk ratio – соотношение размеров экскавации и ДЗН, RNFL thickness – средняя толщина СНВС; Savg, Iavg, avg. thickness – толщина СНВС в верхнем, нижнем сегментах и средняя соответственно; GCC – средняя толщина ГКС, FLV – объём фокальных потерь ГКС, GLV – объём глобальных потерь ГКС.

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 неврального ободка, глаукомная ЭДЗН, перипапиллярная атрофия и в единичных случаях 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 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, в трех или более точках наблюдалось снижение светочувствительности с вероятностью $p < 5\%$ и в одной или более – $p < 1\%$ (при двух последовательных исследованиях). Периметрический индекс MD находился за пределами $-1,5$ dB при $p < 1\%$.

2.2. Офтальмологические методы исследования

Всем пациентам проводилось офтальмологическое обследование: визометрия, тонометрия по Маклакову и с помощью прибора Ocular Response Analyzer (ORA) (Reichert), биомикроскопия, гониоскопия, пахиметрия с помощью прибора SP-100 (Tomey, GmbH), стандартная автоматизированная периметрия (САП) Humphrey (Carl Zeiss Meditec), 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).

Стандартную автоматизированную периметрию выполняли на периметре Humphrey (Carl Zeiss Meditec) по программе порогового теста 30-2 с использованием алгоритма SITA-Standard. Порог исследован 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 (среднее отклонение; отражает среднее снижение светочувствительности), PSD (стандартное отклонение паттерна центрального поля зрения; характеризует выраженность локальных дефектов) и значение p для каждого из них.

В протоколе исследования конфокальной лазерной сканирующей офтальмоскопии HRT II (Heidelberg Engineering) анализировали следующие стереометрические параметры: площадь ДЗН (disc area), объем экскавации (cup volume) и нейроретинального пояса (rim volume), соотношение линейных размеров экскавации и ДЗН (linear cup/disk ratio), объемный профиль экскавации (cup shape measure), высота вариации поверхности сетчатки вдоль контурной линии (height variation contour), средняя толщина СНВС (mean RNFL thickness).

В протоколе исследования Stratus OCT 3000 (Carl Zeiss Meditec) анализировали показатели, характеризующие толщину слоя нервных волокон сетчатки перипапиллярно: в верхнем (Savg), нижнем (Iavg) сегментах и среднюю (avg. thickness). В протоколе исследования комплекса ганглиозных клеток сетчатки (GCC) на приборе OCT RTVue-100 (Optovue) анализировали три показателя: среднюю толщину GCC (Avg. GCC), объем фокальных потерь (FLV) и объем глобальных потерь (GLV), где FLV- это параметр, характеризующий количественные изменения объема GCC и отражающий процент значимой потери объема, а GLV – показатель диффузной потери GCC, отражающий среднюю потерю объема ГКС.

О прогрессировании глаукомы судили на основании результатов САП (периметрические индексы MD, PSD; GPA-анализ), HRT (cup volume, rim volume, linear cup/disk ratio, cup shape measure, mean RNFL thickness), OCT (толщина СНВС: Savg, Iavg, avg. thickness; параметры GCC, FLV, GLV).

2.3. Методы исследования эндотелиальной дисфункции и тромбоцитарного гемостаза

2.3.1. Исследование агрегации тромбоцитов

Исследование агрегационной способности тромбоцитов проводилось с использованием лазерного анализатора агрегации Biola 230 LA (рисунок 5). Для исследования агрегации тромбоцитов венозную кровь смешивали с 3,8% раствором 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.



Рисунок 5 – Анализатор агрегации тромбоцитов.

Исследование спонтанной агрегации тромбоцитов (САТ) проводилась в стабилизированной цитратом натрия плазме в условиях турбулентности в течение 5 минут без индуктора. Величину максимальной агрегации определяли по изменению интенсивности прошедшего через богатую тромбоцитами плазму

света к уменьшению оптической плотности (ОП) вследствие увеличения числа тромбоцитов, вовлеченных в агрегаты и снижения их концентрации в окружающей среде.

Индукцированная 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 (средний радиус).

2.3.2. Исследование уровня фактора Виллебранда в плазме

Определение активности ФВ 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 (рисунок б).

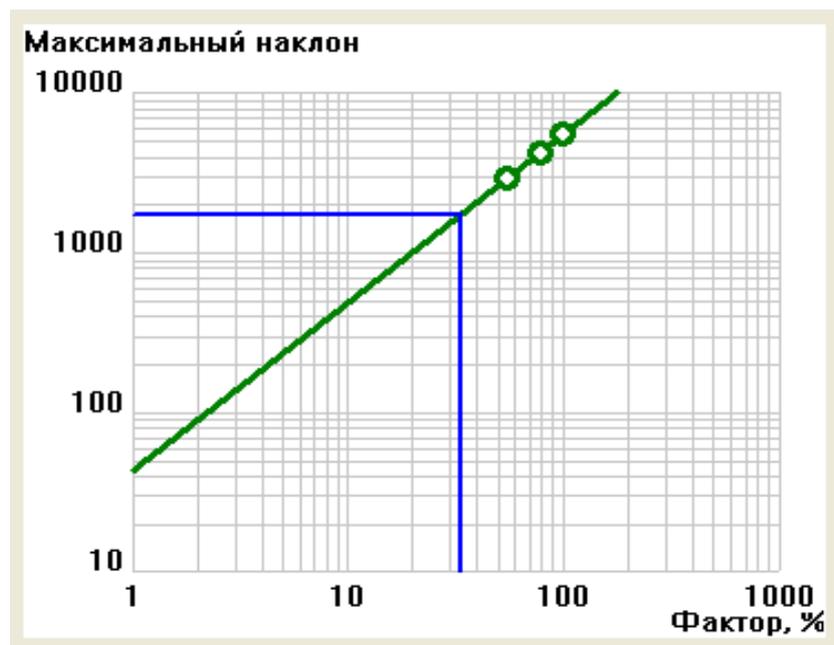


Рисунок б – Калибровочная кривая для количественного определения фактора Виллебранда.

В зависимости от уровня ФВ пациенты были разделены на 2 группы: с нормальным уровнем ФВ (в пределах 80%-90%; 25 пациентов) и повышенным уровнем ФВ (выше 90%; 83 пациента). В зависимости от уровня ФВ на фоне лечения ЭД были выделены 2 подгруппы: с компенсированным ФВ на фоне лечения (63 пациента) и с повышенным уровнем ФВ (20 пациентов).

2.4. 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). Идентификацию сосудистых ветвей в ретробульбарном пространстве проводили по предполагаемому анатомическому прохождению и по направлению тока крови. Поток по направлению к датчику обозначали красным цветом, а от датчика – синим цветом. Направление кровотока также определяли по расположению доплеровской волны выше или ниже изолинии. При помощи доплеровского спектрального анализа идентифицировали пульсирующий артериальный кровоток и более непрерывный или минимально пульсирующий венозный кровоток.

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) (рисунок 7).

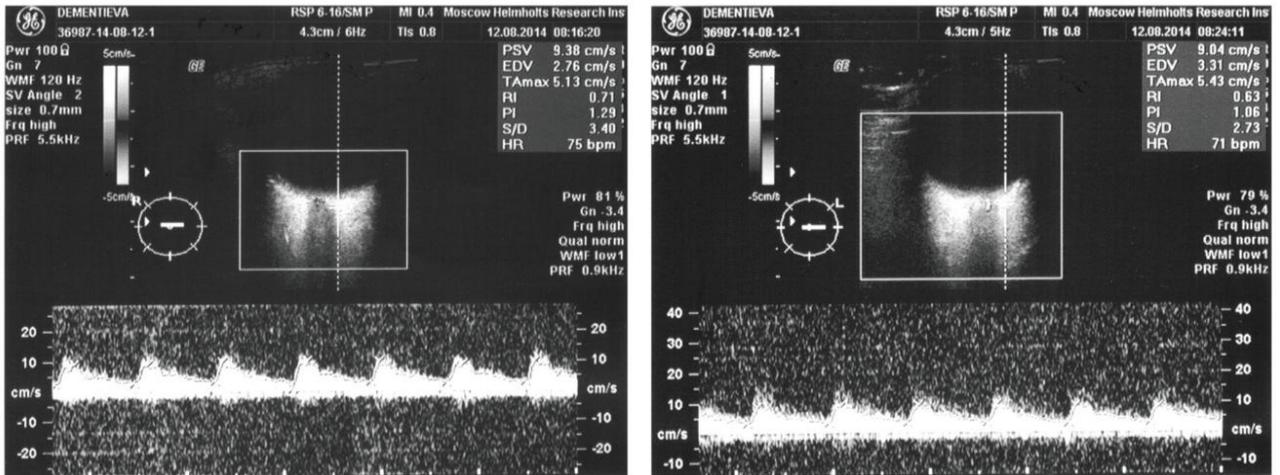


Рисунок 7 – Исследование кровотока в задних коротких цилиарных артериях методом ЦДК.

2.5. Электрофизиологические методы исследования

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) (рисунки 8а, 8б, 8в). 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 – соотношение амплитуды b- и а-волн максимальной ЭРГ. Колбочковую ЭРГ регистрировали в условиях световой адаптации на стандартный стимул.

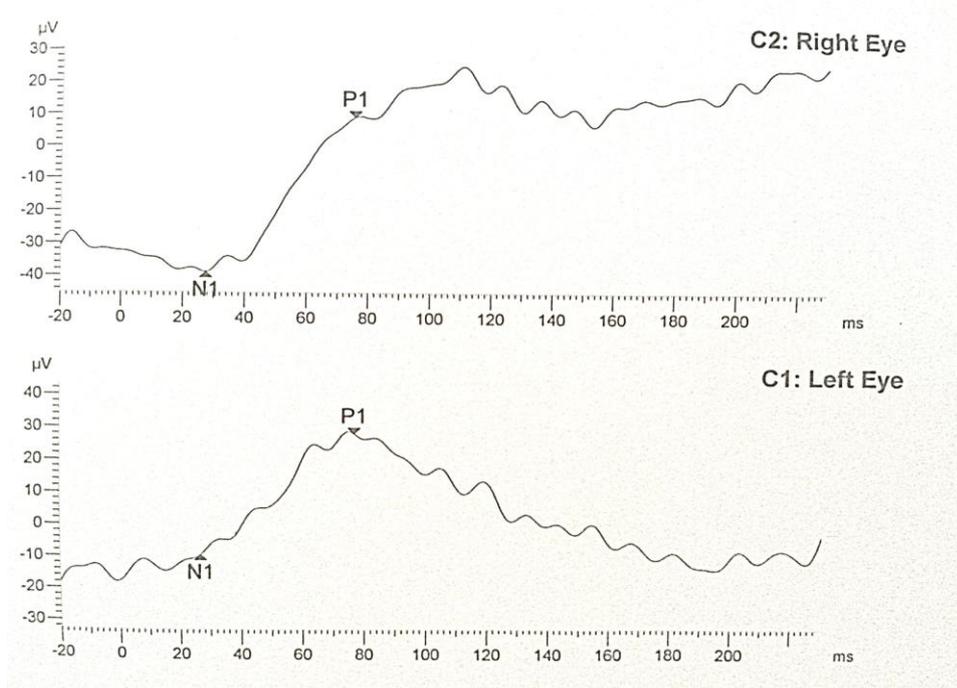


Рисунок 8а – Протокол исследования палочковой ЭРГ.

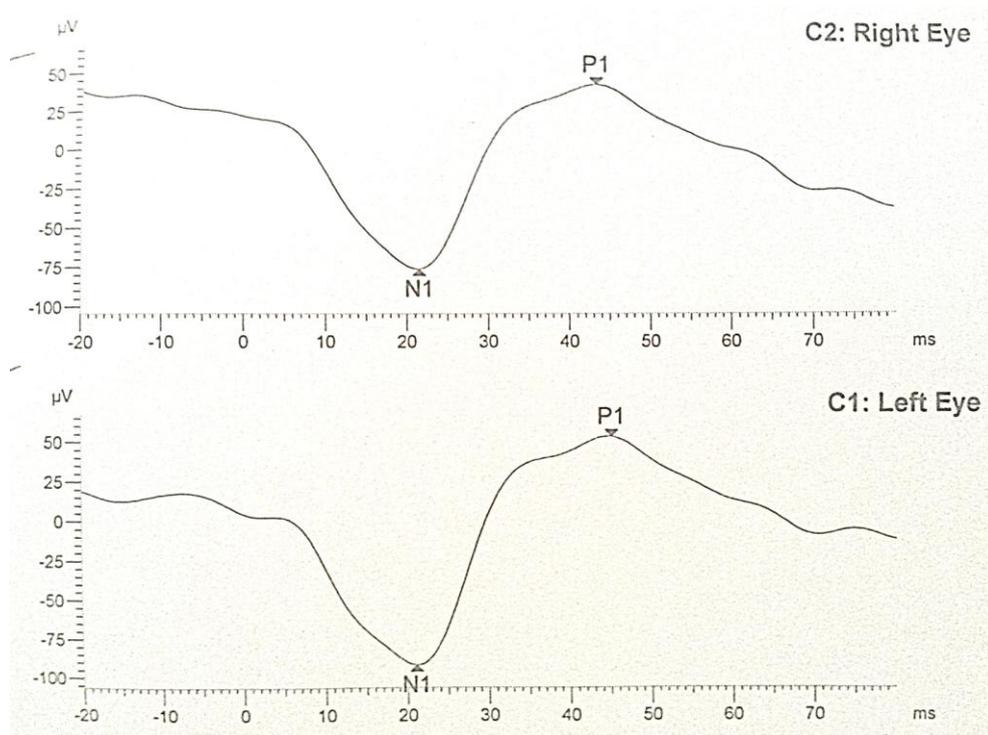


Рисунок 8б – Протокол исследования максимальной ЭРГ.

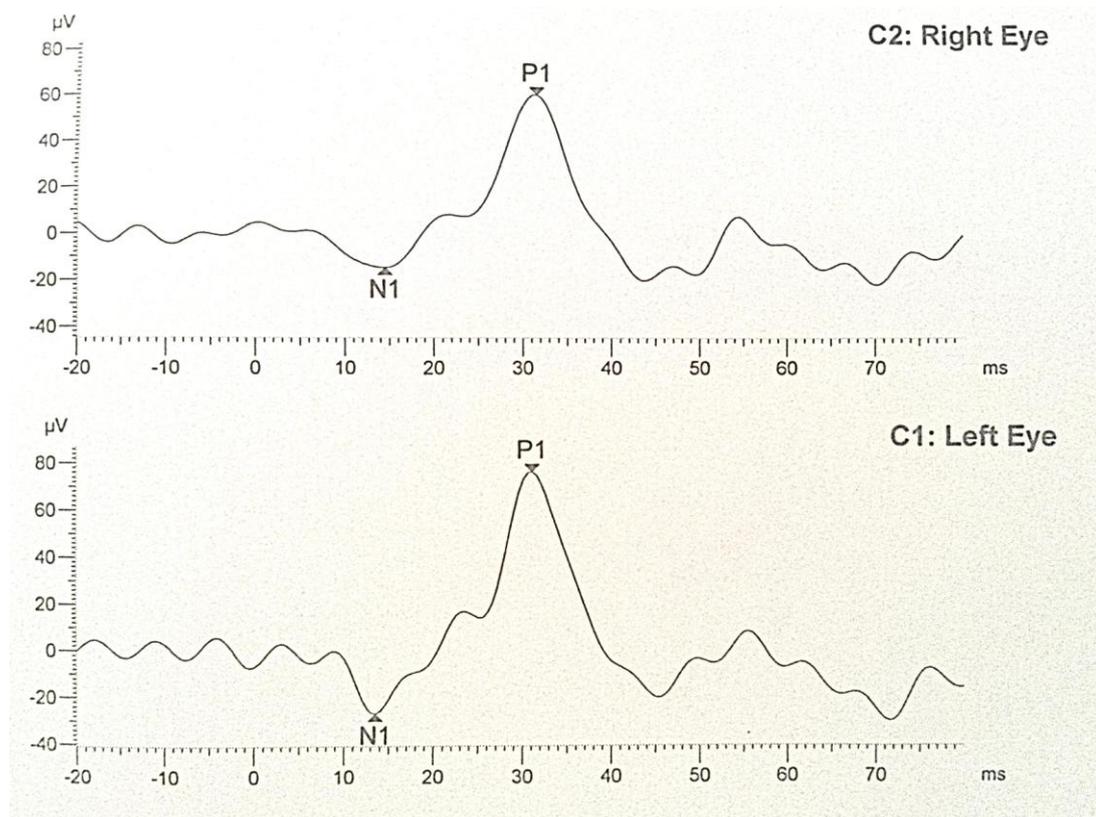


Рисунок 8в – Протокол исследования колбочковой ЭРГ.

Также определяли стандартные зрительные вызванные потенциалы (ЗВП). Стандартные ЗВП регистрировали с использованием черно–белого реверсивного шахматного поля, предъявляемого на дисплее компьютера с угловыми размерами квадратов $1,0^\circ$, характеризующих магноцеллюлярную зрительную систему, и $0,3^\circ$ – парвоцеллюлярную (рисунок 9).

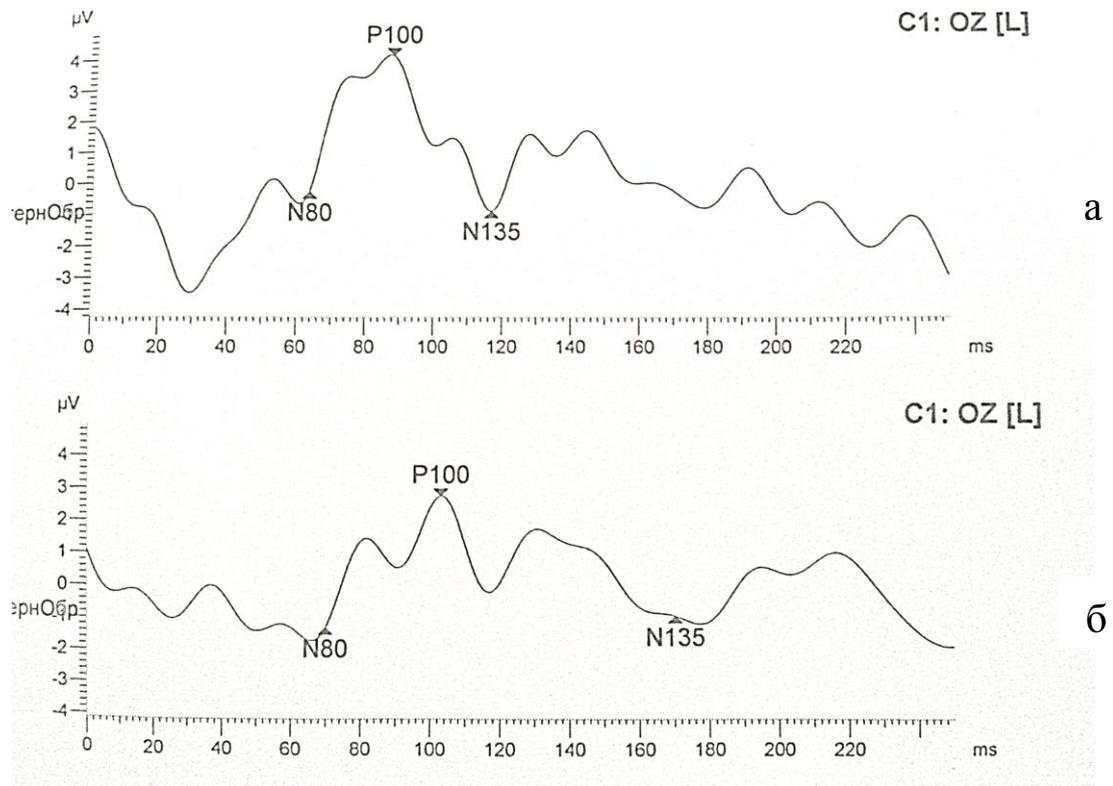


Рисунок 9 – Протокол исследования ЗВП (а – $1,0^\circ$, б – $0,3^\circ$).

2.6. 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.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

3.1. Результаты исследования уровня фактора Виллебранда при ПОУГ

Средние значения уровня фактора Виллебранда (ФВ) у пациентов с ПОУГ (ГПД и ГНД) были достоверно выше показателей в группе контроля, статистически значимой разницы показателей в группах ГПД и ГНД не выявлено (таблица 4).

Таблица 4 – Средние значения уровня ФВ у пациентов с ПОУГ и в группе контроля.

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

Примечание: *различия между показателями при ГПД и ГНД (p=0,251).

В группе 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 (Рисунок 10).

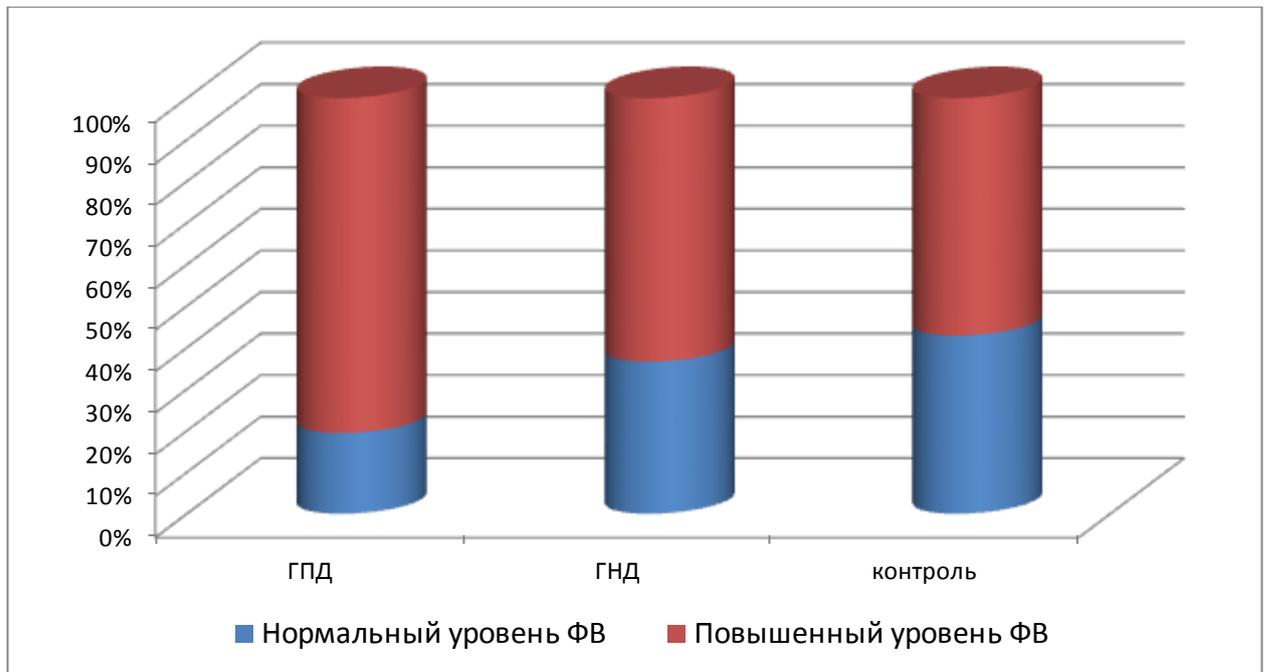


Рисунок 10 – Распределение пациентов в зависимости от уровня ФВ в исследуемых группах.

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 5).

Таблица 5 – Средний уровень ФВ в исследуемых группах.

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).

3.2. Результаты исследования параметров тромбоцитарного гемостаза при глаукоме нормального и повышенного давления

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 6).

Таблица 6 – Сравнение средних показателей тромбоцитарного гемостаза по группам.

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

Примечание (здесь и в последующих таблицах):

САТ – спонтанная агрегация тромбоцитов, ИАТ – 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).

У пациентов в возрасте менее 70 лет была повышена агрегация на ристоцетин при ГНД и ГПД по сравнению с группой контроля, при этом более высокая индуцированная агрегация была при ГПД. У пациентов старше 70 лет выявлено повышение индуцированной агрегации на адреналин при ГПД, и на оба индуктора – при ГНД и ГПД. При этом у пациентов старше 70 лет по сравнению с группой до 70 лет были выявлены более высокие значения спонтанной и индуцированной агрегации на адреналин при ГПД и агрегации на ристоцетин при ГНД и ГПД (таблица 7).

Таблица 7 – Характеристика тромбоцитарного гемостаза у больных глаукомой.

Показатели	Воз- раст	ГНД	ГПД	Контроль	Референтные значения
САТ ОП, %	<70	2,14±2,65	1,87±1,34	1,89±1,06	до 2%
	>70	2,68±1,66	2,89±1,05 ***p=0,038	1,76±0,46	
САТ R, мкм	<70	1,61±0,56	1,64±0,84	0,93±0,11	до 1,5 мкм
	>70	1,52±0,49	1,60±0,85	1,42±0,61	
ИАТ адр. ОП, %	<70	59,33±17,43	60,84±22,40	49,3±18,3	45-55%
	>70	63,86±9,09	67,60±16,25 *p=0,08 ***p=0,043	56,42±7,99	
ИАТ адр. R, мкм	<70	5,17±1,13	4,90±1,59	3,80±0,13	3,5-5,5 мкм
	>70	5,21±1,93	5,30±1,54	4,22±0,94	
ИАТ рист. ОП, %	<70	64,68±12,96** *p=0,05	74,04±18,77** *p=0,017	52,36±10,23	50-60 %
	>70	76,20±14,73 *p=0,031 ***p=0,022	83,12±33,62 *p=0,001 ***p=0,028	55,57±7,22	
ИАТ рист. R, мкм	<70	4,25±0,71	4,61±1,24	3,50±0,52	3,5-5,5 мкм
	>70	5,08±1,59	4,97±1,97	4,62±0,61	

Примечание:

*различия показателей в группах ГНД, ГПД по сравнению с контролем ($p < 0,01$);

**различия между группами ГНД и ГПД ($p = 0,031$);

***различия между группами более и менее 70 лет.

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 8).

Таблица 8 – Спонтанная и индуцированная агрегация тромбоцитов при глаукоме.

Показатели	Группы	ГНД	ГПД	Контроль
САТ 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	
САТ (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 ($p < 0,05$).

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.

3.3. Результаты исследования артериального и венозного глазного 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 9).

Таблица 9 – Показатели артериального кровотока при глаукоме.

Показатель кровотока	ГНД	ГПД	Контроль
ЦАС Vsyst	11,28±3,42*	10,62±2,63*	14,13±1,8
ЦАС Vdiast	2,66±1,7*	2,45±1,46*	3,68±0,86
ЦАС Vmean	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. Vsyst	12,12±2,57*	11,09±2,63*	14,38±1,82
ЗКЦА лат. Vdiast	3,56±1,55*	3,46±1,58*	5,17±1,15
ЗКЦА лат. Vmean	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. Vsyst	11,45±2,6*	10,43±2,39*	13,83±2,23
ЗКЦА мед. Vdiast	3,64±1,77*	3,3±1,54*	4,69±0,95
ЗКЦА мед. Vmean	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 Vsyst	34,37±6,2*	33,14±7,37*	39,29±6,18
ГА Vdiast	9,56±3,1	9,08±3,57	9,27±3,72
ГА Vmean	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: ГА – глазная артерия, ЦАС – центральная артерия сетчатки, ЗКЦА – задние короткие цилиарные артерии (латеральные и медиальные);

Vsyst – максимальная систолическая скорость кровотока, Vdiast – конечная диастолическая скорость кровотока, Vmean – средняя скорость кровотока, RI – индекс резистентности, PI – пульсационный индекс. Жирным шрифтом выделены показатели кровотока, достоверно отличающиеся между собой при ГНД и ГПД.

* - достоверность отличий по сравнению с контролем ($p < 0,05$).

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 10).

Таблица 10 – Венозный кровоток при глаукоме.

Показатель 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:

ЦВС – центральная вена сетчатки, ВГВ – верхняя глазная вена, ВВ – вортикозная вена; Vsyst – максимальная систолическая скорость кровотока, Vdiast – конечная диастолическая скорость кровотока, Vmean – средняя скорость кровотока, RI – индекс резистентности, PI – пульсационный индекс. Жирным шрифтом выделены показатели кровотока, достоверно отличающиеся между собой при ГНД и ГПД.

* - достоверность отличий по сравнению с контролем ($p < 0,05$).

Результаты показали достоверное снижение кровотока во всех сосудах, участвующих в кровоснабжении сетчатки и ДЗН в группах ГПД и ГНД по сравнению с контролем. При этом показатели скорости артериального кровотока при ГНД превышали аналогичные показатели при ГПД (достоверность отличий $p < 0,05$). В то же время параметры скорости венозного кровотока были достоверно ниже при ГНД.

В результате проведенного корреляционного анализа было выявлено следующее:

- в группе контроля выявлены достоверные корреляции морфометрических показателей только с параметрами кровотока в задних коротких цилиарных артериях, латеральных и медиальных;
- в группе ГПД выявлены достоверные корреляции морфометрических показателей с данными кровотока в центральной вене сетчатки;
- в группе ГНД выявлена достоверная корреляционная связь морфометрических данных с показателями кровотока в центральной вене сетчатки (более высокая по сравнению с группой ГПД), латеральных задних коротких цилиарных артериях, глазной артерии, верхней глазной вене (таблица 11).

Таким образом, при ПОУГ морфофункциональные показатели в большей степени коррелировали с данными венозного кровотока (особенно при ГНД) и в меньшей степени – с показателями артериального кровотока.

Таблица 11 – 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 Vsyst		-0,422 (0,039)		0,372 (0,001)					
ЦВС Vdiast			-0,731 (0,007)		-0,617 (0,043)		0,409 (0,001)	0,318 (0,009)	0,415 (0,001)
ЦВС Vmean		-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. Vsyst			<u>-0,738</u> <u>(0,036)</u>						
ЗКЦА лат. Vdiast							0,615 (0,004)		
ЗКЦА лат. Vmean							0,604 (0,005)		
ЗКЦА мед. Vsyst			<u>-0,7</u> <u>(0,05)</u>						
ЗКЦА мед. PI								<u>-0,98</u> <u>(0,02)</u>	
ГА Vdiast				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 Vsyst								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 НРП, 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.

3.4. Результаты исследования глазного 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 12, 13).

Таблица 12 – Показатели глазного кровотока при ГПД.

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 13 – Показатели глазного кровотока при ГНД.

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:

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.

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 нарушение эндотелия сосудов. Таким образом, среди факторов, участвующих в патогенезе ПОУГ, большое значение имеют нарушения системы сосудисто-тромбоцитарного (первичного) гемостаза, в особенности, дисфункция эндотелия, а также нарушение регуляции глазного кровотока.

3.5. Результаты электрофизиологических исследований при ПОУГ

У пациентов с ПОУГ выявлены достоверные изменения латентности и амплитуды b-волны палочковой ЭРГ, a- и b-волн максимальной и колбочковой ЭРГ, а также достоверное снижение амплитуды компонента P100 стандартных ЗВП 1° и 0,3° (таблица 13).

Таблица 13 – 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	a-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	a-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);

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

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 задних коротких цилиарных артериях и амплитудой b-волны

колбочковой ЭРГ ($r=0,7$; $p=0,007$). У всех больных глаукомой получена высокая обратная корреляция коэффициента К с V_{diast} в центральной вене сетчатки ($r=-0,6$; $p=0,03$) в отличие от контрольной группы. Согласно данным литературы, коэффициент К характеризует степень ишемии сетчатки, а амплитуда b-волны рассматривается как индикатор ретинальной перфузии [50, 143, 200].

Кроме того, отмечалась высокая достоверная корреляция между максимальной систолической скоростью кровотока в вортикозных венах и амплитудой компонента P100 стандартных ЗВП 1° ($r=0,7$; $p=0,02$) (таблица 14).

Таблица 14 – Корреляция между параметрами ЭФИ и регионарной гемодинамики при ПОУГ.

Показатели	Ампл. b-волны макс. ЭРГ	Ампл. b-волны колб. ЭРГ	Коэфф. К	P100 станд. ЗВП (1°)
V_{syst} ЦАС	$r=0,7$ $p=0,004$			
V_{diast} ЦАС	$r=0,6$ $p=0,02$			
V_{syst} мед. ЗКЦА		$r=0,7$ $p=0,007$		
V_{diast} мед. ЗКЦА		$r=0,7$ $p=0,007$		
V_{diast} ЦВС			$r=-0,6$ $p=0,03$	
V_{syst} ВВ				$r=0,7$ $p=0,02$

Примечание: ЦАС – центральная артерия сетчатки, ЗКЦА мед. – задние короткие цилиарные артерии (медиальные), ЦВС – центральная вена сетчатки, ВВ – вортикозные вены; V_{syst} – максимальная систолическая скорость кровотока, V_{diast} – конечная диастолическая скорость кровотока.

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

3.6. Исследование характера течения глаукомы у пациентов с различным уровнем фактора Виллебранда

В зависимости от уровня фактора Виллебранда были выделены 2 группы: с нормальным уровнем ФВ (25 пациентов) и повышенным (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 (дипиридамола 25 мг 2 р/день, вазилип 10-20 мг/сутки внутрь). Назначение статинов проводилось при сопутствующей дислипидемии для усиления антиагрегантного эффекта (с целью нормализации уровня холестерина, ЛПНП).

Результаты офтальмологического обследования оценивались через 6, 12 и 36 месяцев. У пациентов с нормальным уровнем ФВ не было выявлено достоверных различий морфофункциональных показателей за период наблюдения. У пациентов с компенсированным уровнем ФВ выявлено достоверное улучшение индекса MD через 6 и 12 мес., в другие сроки не было выявлено достоверных различий MD и других показателей (рисунок 11).

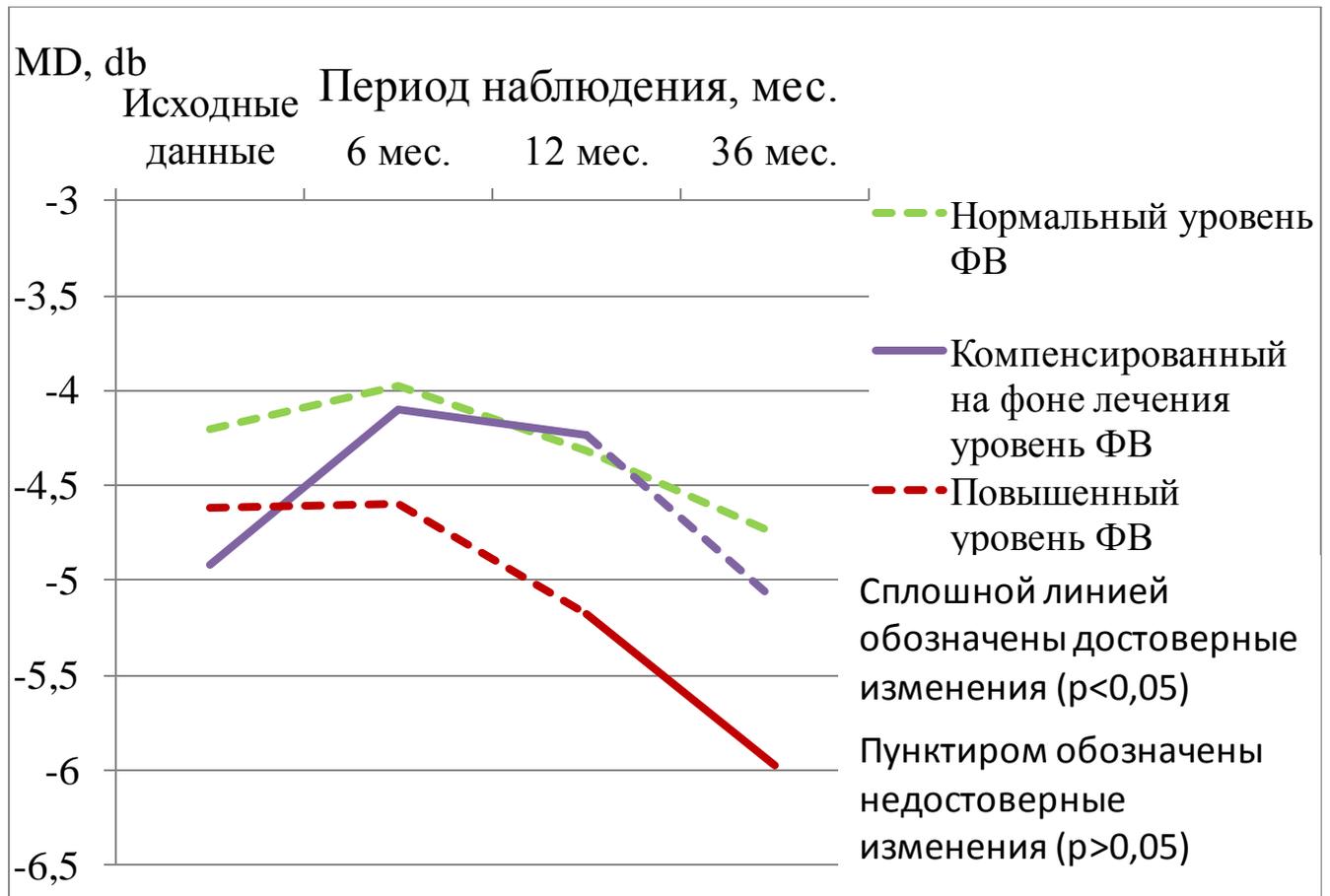


Рисунок 11 – Динамика периметрического индекса MD у пациентов с различным уровнем фактора Виллебранда.

У пациентов с повышенным уровнем ФВ выявлены достоверные изменения морфофункциональных показателей через 36 мес.: снижение индекса MD, увеличение cup/disk ratio, уменьшение средней толщины нервных волокон по данным НРТ и OCT, а также уменьшение средней толщины ганглиозного комплекса сетчатки, изменение показателей FLV и GLV (таблицы 15, 16).

Таким образом, у пациентов с нормальным и компенсированным на фоне лечения уровнем ФВ за период наблюдения не было выявлено прогрессирования глаукомной оптиконеуропатии 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.

Таблица 15 – Результаты офтальмологического обследования у пациентов с ПОУГ с различным уровнем ФВ (САП, НРТ).

Показатели/ Группы		Исходные данные	Через 6 мес.	Через 12 мес.	Через 36 мес.
MD	1	-4,199±4,737	-3,981±3,978 p=0,659	-4,321±4,236 p=0,893	-4,752±4,091 p=0,692
	2a	-4,916±5,121	-4,103±4,658 p=0,037	-4,235±4,513 p=0,05	-5,102±5,156 p=0,231
	2б	-4,616±8,426	-4,597±8,154 p=0,764	-5,182±8,316 p=0,572	-5,974±8,852 p=0,042
PSD	1	3,790±3,389	3,584±3,212 p=0,694	3,725±3,411 p=0,583	3,981±3,484 p=0,531
	2a	3,356±3,120	3,020±2,913 p=0,782	3,112±3,050 p=0,631	3,761±3,435 p=0,432
	2б	2,749±2,255	2,705±2,301 p=0,886	2,981±2,322 p=0,764	3,314±2,356 p=0,087
Cup volume	1	0,269±0,208	0,256±0,201 p=0,312	0,275±0,218 p=0,542	0,283±0,210 p=0,614
	2a	0,276±0,231	0,262±0,215 p=0,714	0,288±0,236 p=0,341	0,294±0,254 p=0,089
	2б	0,250±0,217	0,261±0,203 p=0,467	0,270±0,224 p=0,422	0,296±0,220 p=0,079
Rim volume	1	0,252±0,131	0,258±0,126 p=0,372	0,249±0,120 p=0,247	0,238±0,124 p=0,176
	2a	0,289±0,144	0,298±0,139 p=0,398	0,286±0,148 p=0,323	0,273±0,136 p=0,091
	2б	0,345±0,182	0,339±0,184 p=0,471	0,326±0,176 p=0,102	0,296±0,171 p=0,052
Cup/disk ratio	1	0,657±0,108	0,649±0,103 p=0,269	0,661±0,113 p=0,287	0,679±0,115 p=0,325
	2a	0,589±0,196	0,588±0,189 p=0,342	0,597±0,180 p=0,540	0,604±0,188 p=0,234
	2б	0,597±0,209	0,608±0,216 p=0,322	0,617±0,213 p=0,265	0,662±0,241 p=0,041
Mean RNFL thickness	1	0,196±0,109	0,195±0,110 p=0,156	0,183±0,104 p=0,432	0,178±0,105 p=0,224
	2a	0,197±0,084	0,195±0,080 p=0,225	0,185±0,074 p=0,263	0,174±0,072 p=0,069
	2б	0,214±0,095	0,210±0,091 p=0,326	0,198±0,087 p=0,093	0,173±0,083 p=0,040

Примечание: Группы пациентов: 1 – с нормальным уровнем ФВ; 2a – с компенсированным ФВ на фоне лечения; 2б – с повышенным уровнем ФВ.

Таблица 16 – Результаты офтальмологического обследования у пациентов с ПОУГ с различным уровнем ФВ и на фоне лечения (ОСТ).

Показатели/ Группы		Исходные данные	Через 6 мес.	Через 12 мес.	Через 36 мес.
Savg	1	82,40±23,88	82,11±23,52 p=0,355	81,22±22,98 p=0,372	80,52±22,96 p=0,254
	2a	83,833±34,106	83,322±33,984 p=0,256	82,968±33,992 p=0,214	81,687±34,022 p=0,202
	2б	82,941±20,656	82,219±20,019 p=0,653	82,189±19,095 p=0,354	81,135±19,183 P=0,25
Iavg	1	92,1±24,619	91,890±24,524 p=0,341	91,742±24,586 p=0,285	90,076±24,566 p=0,231
	2a	89,453±27,742	89,065±27,851 p=0,245	88,784±27,840 p=0,322	87,953±27,783 p=0,179
	2б	91,890±24,232	91,245±24,188 p=0,255	90,898±24,178 p=0,293	89,280±24,181 p=0,126
Avg. thickness	1	75,178±16,887	74,892±16,876 p=0,243	74,080±16,879 p=0,289	72,889±16,865 p=0,175
	2a	73,595±18,333	73,230±18,321 p=0,325	72,552±18,422 p=0,298	71,182±18,320 p=0,110
	2б	74,374±15,341	73,143±15,112 p=0,243	72,486±15,103 p=0,094	69,440±15,116 p=0,043
GCC	1	74,86±6,88	74,72±6,83 p=0,443	74,28±6,87 p=0,288	73,13±6,90 p=0,082
	2a	73,33±5,92	73,12±5,79 p=0,255	72,58±5,77 p=0,246	71,10±5,86 p=0,098
	2б	74,54±5,65	74,05±5,57 p=0,231	72,94±5,52 p=0,05	70,88±5,44 p=0,048
FLV	1	3,988±0,878	4,085±0,870 p=0,220	4,117±0,879 p=0,254	4,667±0,865 p=0,156
	2a	4,434±1,03	4,448±1,06 p=0,324	4,711±1,01 p=0,305	5,166±1,13 p=0,102
	2б	4,225±1,120	4,388±1,112 p=0,220	4,992±1,105 p=0,049	5,539±1,110 p=0,041
GLV	1	16,328±3,865	16,510±3,826 p=0,220	16,899±3,830 p=0,278	17,145±3,840 p=0,188
	2a	17,422±3,083	17,677±3,061 p=0,345	17,956±3,070 p=0,310	18,224±3,113 p=0,112
	2б	17,225±3,140	17,488±3,122 p=0,233	17,982±3,120 p=0,065	18,458±3,106 p=0,043

Группы пациентов: 1 – с нормальным уровнем ФВ; 2a – с компенсированным уровнем ФВ на фоне лечения; 2б – с повышенным уровнем ФВ.

3.7. Клинические примеры

Пример 1.

Пациентка Б., 67 лет, наблюдается с диагнозом:

OD – О/у глаукома IIIa. OS – О/у глаукома Ia.

Острота зрения: OD=0,7 sph+1,25=1,0

OS=0,8sph+0,75=1,0

ВГД OU компенсировано на фоне инстилляций латанопроста 1 раз на ночь (рисунок 12).

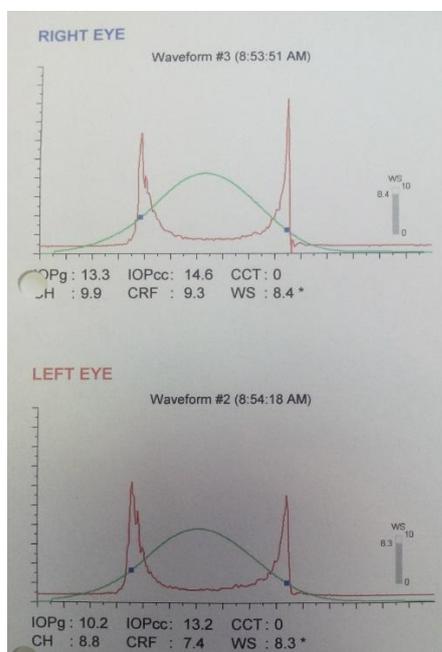
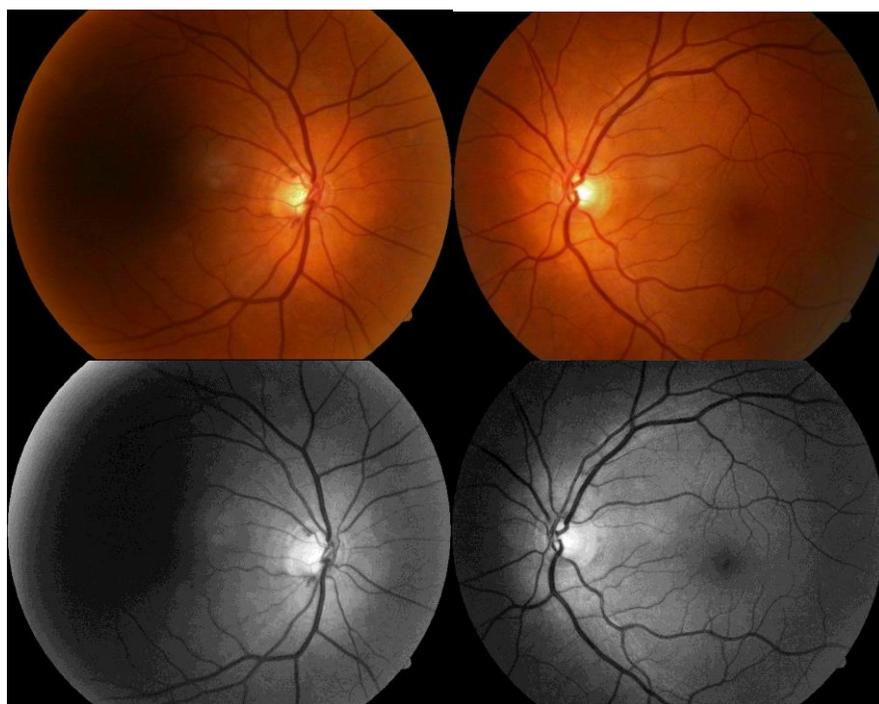


Рисунок 12 – Протокол исследования роговично-компенсированного ВГД на анализаторе биомеханических свойств глаза (ORA).

При офтальмоскопии наряду с расширенной экскавацией выявлены геморрагии ДЗН правого глаза (рисунок 13).

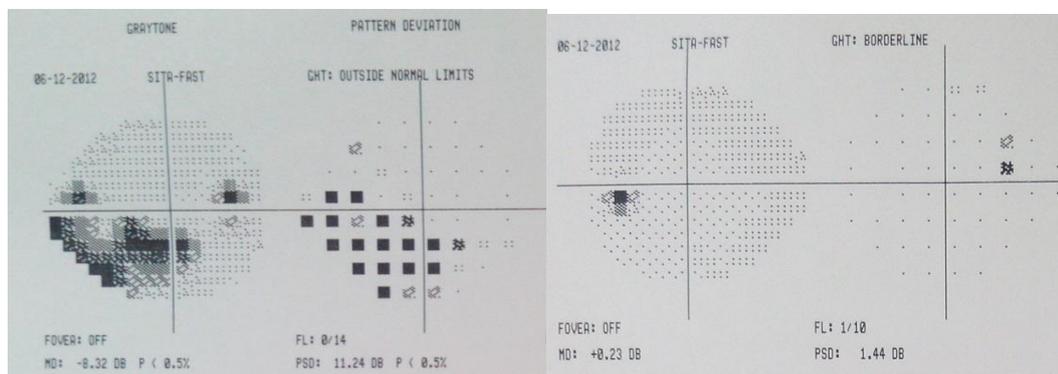


а

б

Рисунок 13 – Фотографии глазного дна пациентки Б. (а – OD, б – OS).
На рис. 13а заметны геморрагии в верхне- и нижневисочных секторах ДЗН.

У пациентки выявлены выраженные изменения СНВС и ганглиозного комплекса сетчатки по данным OCT Optovue (рисунок 15) и характерное снижение светочувствительности правого глаза по данным стандартной автоматизированной периметрии (рисунок 14а). В левом глазу выявлено снижение светочувствительности в двух точках ($p < 1\%$ и $p < 5\%$) по данным САП (рисунок 14б), а также расширение ЭДЗН и выраженное истончение нейроретинального пояска по данным OCT Optovue (рисунок 15).



а

б

Рисунок 14 – Протоколы стандартной автоматизированной периметрии пациентки Б. (а – OD, б – OS).

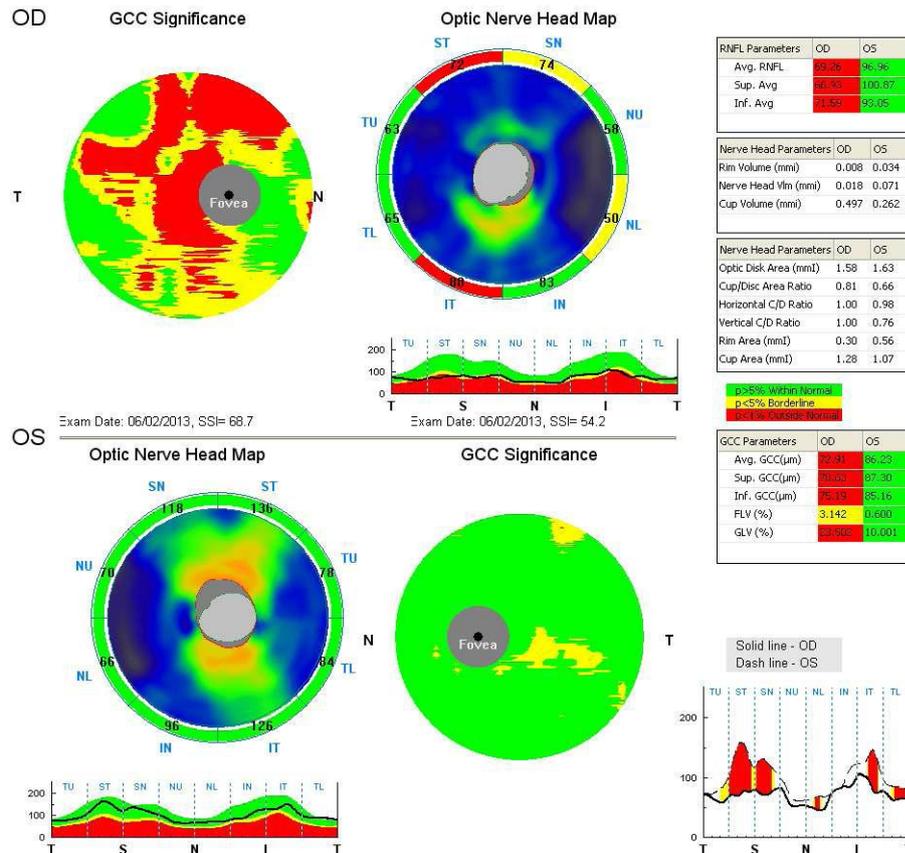


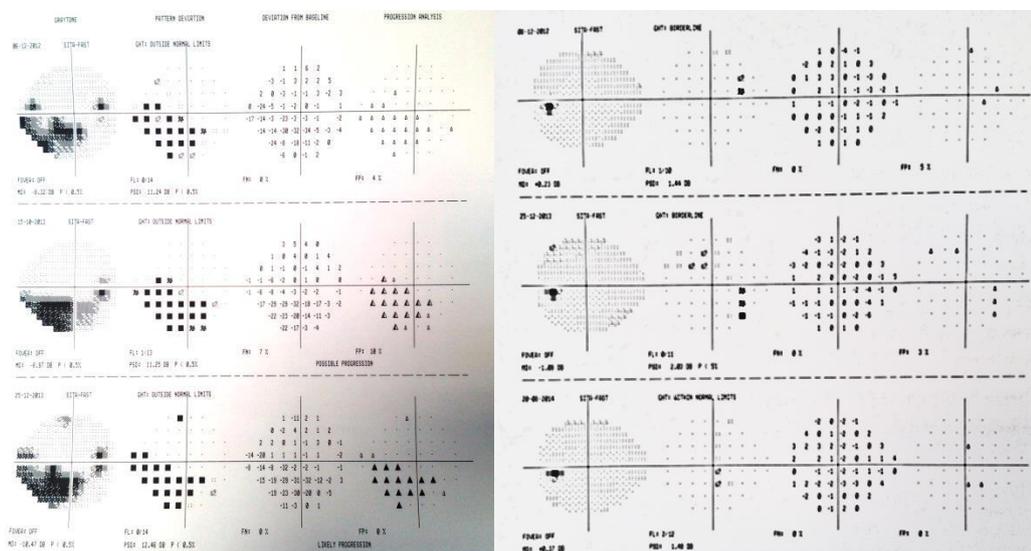
Рисунок 15 – Протоколы ОСТ ДЗН и ганглиозного комплекса сетчатки пациентки Б.

По данным ЦДК выявлены признаки дефицита кровотока в системе ЦАС, ЗКЦА правого глаза: снижение диастолической скорости кровотока в ЦАС и задних коротких цилиарных артериях до 1,32 см/с и 0,44 см/с соответственно, а также повышение индексов периферического сопротивления в указанных сосудах до 1,24 и 1,83 соответственно. Кроме того, выявлено снижение скорости кровотока в вортикозных венах OD по сравнению с OS. Показатели кровотока в глазных артериях не изменены, показатели кровотока в системе ЦАС, ЗКЦА левого глаза в пределах нормы,

При исследовании системы сосудисто-тромбоцитарного гемостаза у пациентки выявлено повышение уровня фактора Виллебранда до 134% (при норме 80-90%), а также – индуцированной агрегации тромбоцитов на ристоцетин до 69% (при норме 50-60%) и на адреналин – до 62% (при норме 45-55%). По

результатам исследования были назначены препараты для коррекции измененных показателей (корректоры микроциркуляции, ангиопротекторы, антиоксиданты, антигипоксанты, антиагреганты): актовегин 2 мл в/м №15, затем - 1 др. 2 р/д 2 мес.; кардиомагнил 75 мг вечером – 3 мес. Однако на фоне лечения уровень ФВ оставался повышенным и составлял: через 3 мес. – 109%, через 6 мес. – 111%.

При динамическом обследовании у пациентки выявлено выраженное прогрессирование ГОН OD по данным стандартной автоматической периметрии (анализ прогрессии GPA) (рисунок 16) и ОСТ (рисунки 17, 18).



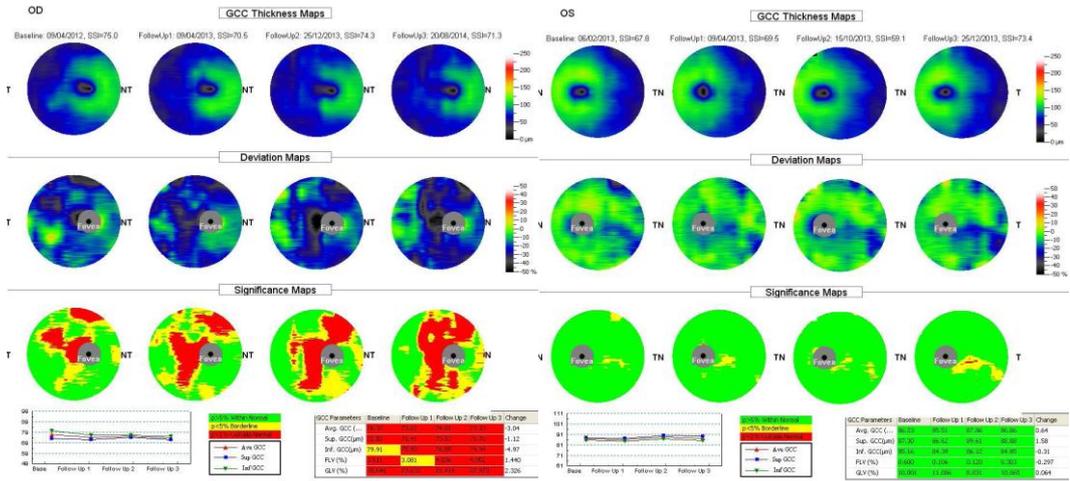
а

б

Рисунок 16 – GPA-анализ прогрессии по данным САП пациентки Б.

(а – OD, б – OS).

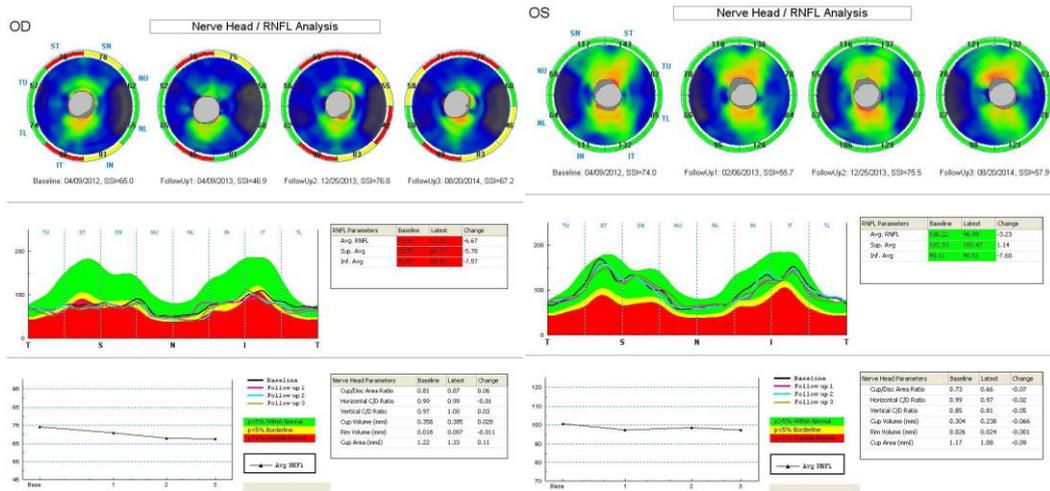
На рисунке 16а результаты отображают прогрессирование ГОН в правом глазу (через 6 мес. – possible progression, через 18 мес. – likely progression), на рисунке 16б – отсутствие прогрессирования ГОН в левом глазу.



а

б

Рисунок 17 – Результаты исследования ГКС в динамике пациентки Б. (а – OD, б – OS).



а

б

Рисунок 18 – Результаты исследования ДЗН в динамике (а – OD, б – OS).

Прогрессирование ГОНу пациентки, происходящее при компенсированном уровне ВГД, можно объяснить изменениями сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, выраженной дисфункцией сосудистого эндотелия, несмотря на проводимое лечение, направленное на коррекцию ЭД, а также снижением скорости кровотока в центральной артерии сетчатки, задних коротких цилиарных артериях, вортикозных венах. Отражением и следствием нарушения состояния эндотелия является наличие геморрагий ДЗН, которые происходят на фоне спазма сосудов и нарушения проницаемости сосудистой стенки.

Пример 2.

Пациентка А., 61 год, наблюдается с диагнозом:

OU – О/у глаукома Ша.

Острота зрения: OD=0,8+0,75D sph =1,0

OS=0,9+0,5D sph =1,0

ВГД OU компенсировано на фоне латанопроста – 1 раз на ночь (рисунок 19).

Общий анамнез пациентки не отягощен, периодически отмечаются подъемы артериального давления до 150/100 мм рт. ст., однако гипотензивные препараты пациентка не принимает.

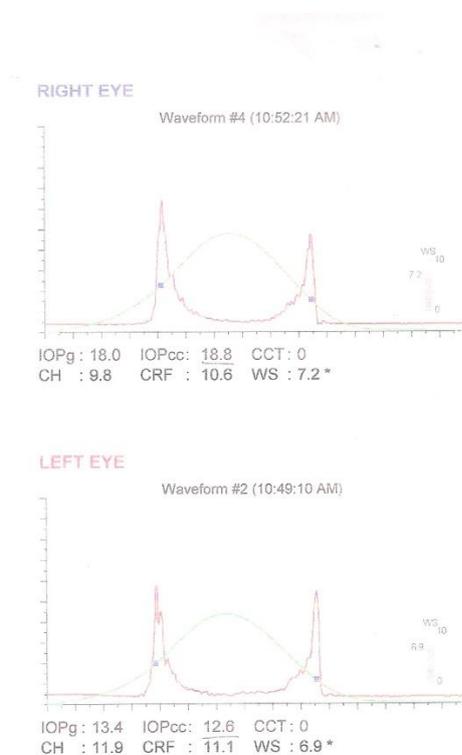


Рисунок 19 – Протокол исследования роговично-компенсированного ВГД (ORA) пациентки А.

У пациентки выявлены выраженные изменения СНВС и ганглиозного комплекса сетчатки (рисунок 20).

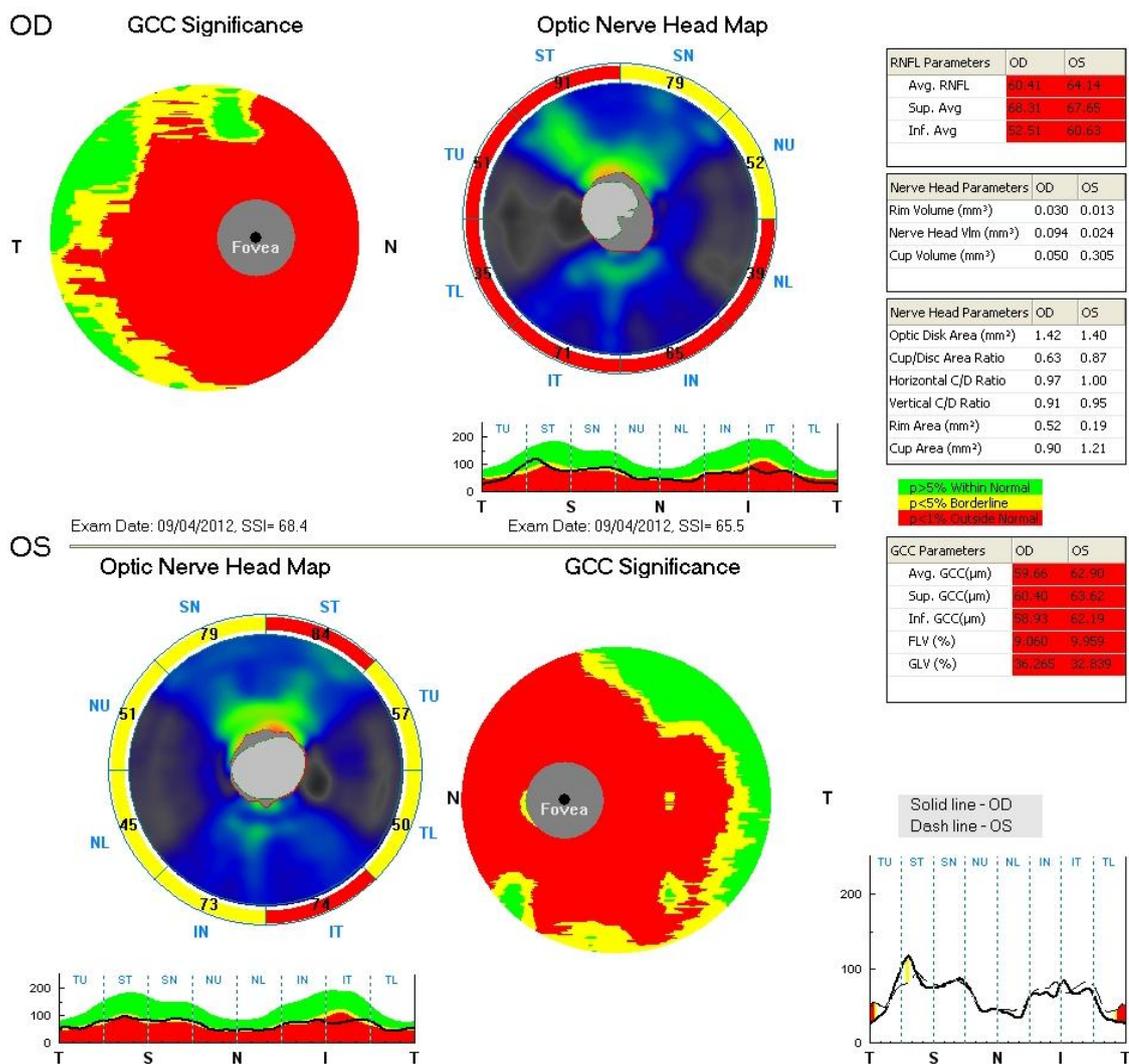


Рисунок 20 – Протокол исследования ДЗН и ГКС.

При исследовании глазного кровотока методом ЦДК ОУ выявлено снижение скоростных показателей кровотока в задних коротких цилиарных артериях, в особенности - диастолической скорости кровотока в медиальных задних коротких цилиарных артериях: в OD до 8,24 см/с, OS до 8,53 см/с; снижение скорости кровотока в ЦВС и верхней глазной вене ОУ.

У пациентки выявлено повышение уровня фактора Виллебранда до 125% (при норме 80-90%), а также – индуцированной агрегации тромбоцитов на ристоцетин до 67% (при норме 50-60%). По результатам исследования были назначены препараты для коррекции измененных показателей (корректоры микроциркуляции, ангиопротекторы, антиоксиданты, антигипоксанты,

антиагреганты). На фоне лечения отмечено снижение параметров сосудисто-тромбоцитарного гемостаза до 91% и 54% соответственно.

По данным клинического обследования у пациентки выявлено улучшение показателей САП через 6 мес. и стабилизация ГОН по данным САП и ОСТ в срок до 18 мес. (рисунки 21-23).

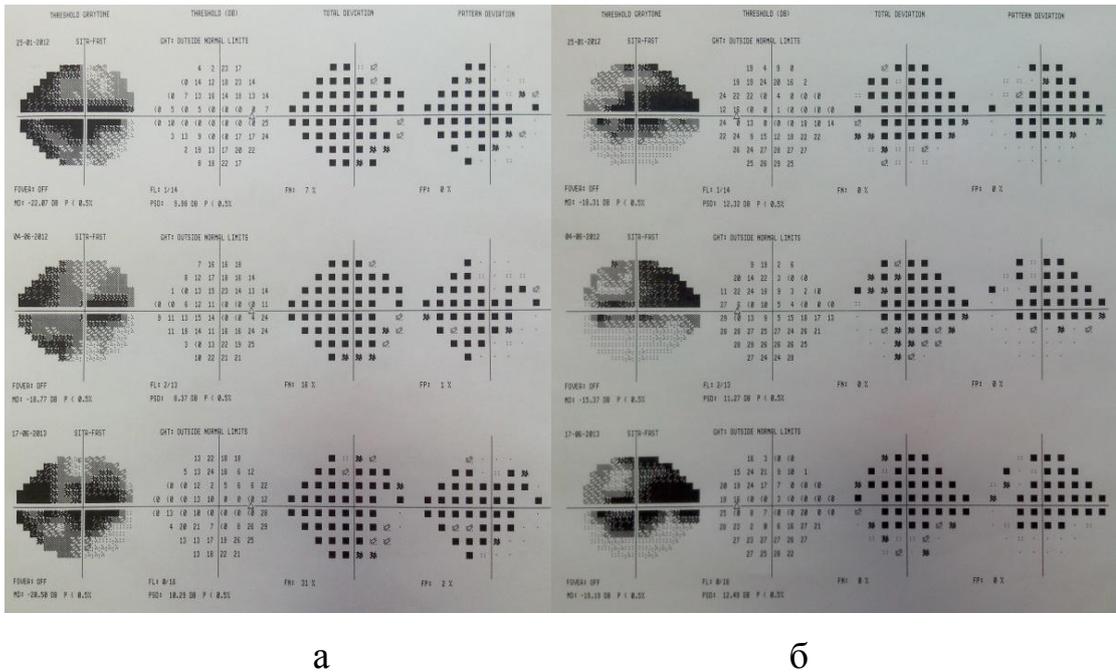


Рисунок 21 – Протоколы стандартной автоматизированной периметрии пациентки А. (а – OD, б – OS).

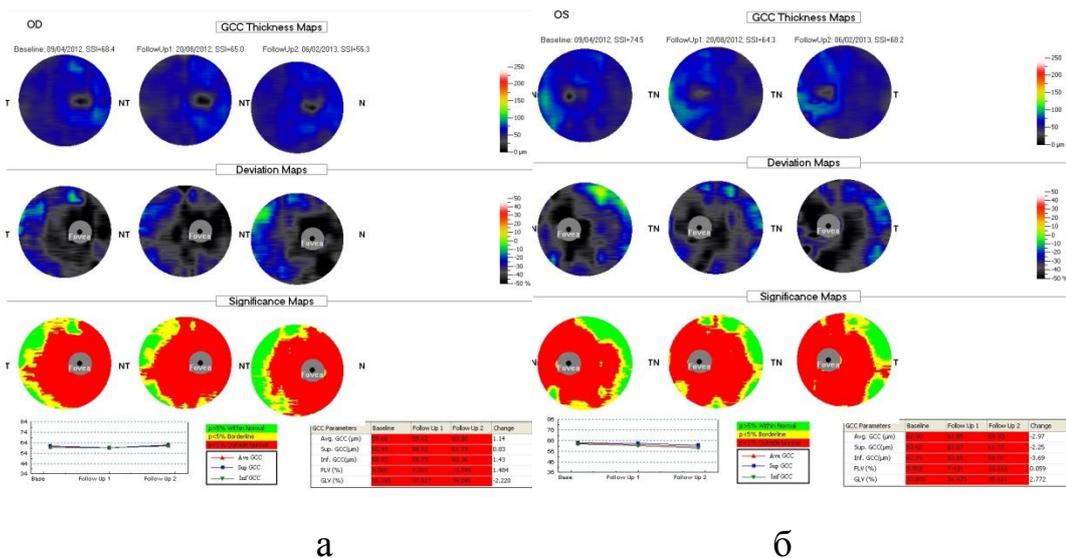


Рисунок 22 – Результаты исследования ГКС в динамике пациентки А. (а – OD, б – OS).

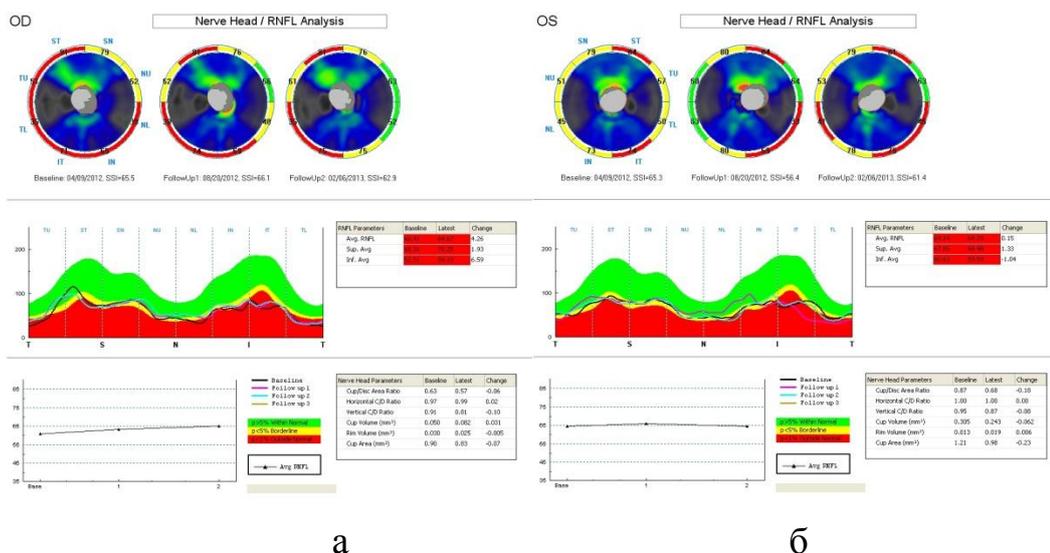


Рисунок 23 – Результаты исследования ДЗН в динамике пациентки А.
(а – OD, б – OS).

У пациентки отмечена стабилизация глаукомной оптической нейропатии за период наблюдения сроком 18 мес., что обусловлено нормализацией состояния эндотелия и тромбоцитарного гемостаза на фоне проведенного лечения.

Полученные данные доказывают необходимость обследования системы сосудисто-тромбоцитарного гемостаза у пациентов с глаукомой и проведения лечения для коррекции эндотелиальной дисфункции с целью стабилизации глаукомной оптической нейропатии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учитывая высокую распространенность и медико-социальную значимость глаукомы, актуально исследование факторов развития и прогрессирования ГОН, а также поиск патогенетически ориентированного лечения. Важную роль при ПОУГ играет снижение и/или нестабильность глазного кровотока и как следствие – хроническая ишемия и реперфузия глубоких слоев сетчатки и головки зрительного нерва. Одной из причин нарушения регионарного кровообращения и микроциркуляции является дисфункция эндотелия сосудов, которая может приводить к вазоспазму, усиленному тромбообразованию и усиленной адгезии лейкоцитов к эндотелию. Возможной причиной изменений внутрисосудистой микроциркуляции является нарушение функционирования системы гемостаза, в частности, патология сосудисто-тромбоцитарной реакции, или «первичного гемостаза». Усиленное тромбообразование и вазоспазм могут развиваться на фоне дисфункции сосудистого эндотелия. В свою очередь, дисфункция эндотелия может провоцировать ангиоспазм и/или тромбоз сосудов. Следует отметить, что роль эндотелиальной дисфункции в патогенезе ГОН весьма мало освещена в литературе.

В связи с этим целью нашей работы явилось изучение роли дисфункции сосудистого эндотелия и нарушений тромбоцитарного гемостаза как факторов снижения глазной гемоперфузии в патогенезе ПОУГ. Были поставлены следующие задачи:

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.

В исследование было включено 108 пациентов с ПОУГ (67 – с ГПД и 41 – с ГНД) и 38 соматически здоровых лиц. Критериями исключения являлись: наличие сопутствующей офтальмопатологии (кроме начальной катаракты); наличие хронических аутоиммунных заболеваний, сахарного диабета, системных заболеваний, острых нарушений кровообращения в анамнезе. В анализ были включены только пациенты, ранее не подвергавшиеся хирургическим операциям на глазах и не получавшие системных препаратов, влияющих на тромбоцитарный гемостаз и уровень АД. Исходные морфофункциональные показатели не отличались в сравниваемых группах больных. Местная гипотензивная терапия проводилась в виде инстилляций латанопроста. Период наблюдения составил 36 месяцев.

Всем пациентам выполнялось комплексное офтальмологическое обследование, включающее следующие методы: стандартная автоматизированная периметрия на периметре Humphrey (Carl Zeiss Meditec) по пороговой программе 30-2; конфокальная лазерная сканирующая офтальмоскопия с использованием HRT II (Heidelberg Retina Tomograph, Heidelberg Engineering), оптическая когерентная томография Stratus 3000 (Carl Zeiss Meditec) и RTVue-100 (Optovue) для исследования ганглиозного комплекса сетчатки и толщины хориоидеи. Для оценки артериального и венозного глазного кровотока использовали цветное доплеровское картирование с импульсной доплерографией.

Электрофизиологические исследования проводили с использованием прибора Tomey EP-1000; регистрировали палочковую, максимальную, колбочковую ЭРГ, а также – стандартные зрительные вызванные потенциалы. Методы исследования

эндотелиальной дисфункции и тромбоцитарного гемостаза включали: измерение уровня интегрального маркера – фактора Виллебранда, спонтанной и индуцированной агрегации тромбоцитов (с определением оптической плотности плазмы и размера тромбоцитарных агрегатов).

Результаты нашего исследования показали изменение параметров первичного сосудисто-тромбоцитарного гемостаза при глаукоме с нормальным и повышенным ВГД по сравнению со здоровыми обследуемыми лицами: повышение спонтанной и индуцированной агрегации тромбоцитов на адреналин и ристоцетин, а также повышение маркера эндотелиальной дисфункции: при ГПД – $113,25 \pm 24,31\%$ ($p=0,009$), при ГНД - $106,85 \pm 21,02\%$ ($p=0,012$). При этом в группе контроля нормальный уровень ФВ выявлен у 42% пациентов. У пациентов с ГПД повышение уровня ФВ выявлялось (в пределах 91-175%) выявлялось в 81% случаев; при ГНД наблюдалась та же тенденция, хотя различие было менее заметно, и высокий уровень ФВ наблюдался в 63% случаев.

Важно подчеркнуть, что более выраженные признаки ЭД (повышение средних значений ФВ до $118,83 \pm 26,12\%$, $p=0,004$) и нарушения тромбоцитарного гемостаза встречались при ГНД в препериметрическую стадию: отмечались более высокие значения спонтанной агрегации ($3,86 \pm 2,22\%$, $p<0,05$) и агрегации на ристоцетин ($72,66 \pm 13,34\%$, $p<0,05$) по сравнению с периметрической подгруппой и группой контроля, а также повышение агрегации на адреналин ($63,71 \pm 12,93\%$, $p<0,05$) по сравнению с группой контроля. При периметрической глаукоме также выявлено повышение индуцированной агрегации при ГНД ($p<0,05$) и ГПД ($p<0,05$) по сравнению с группой контроля. В связи с этим можно предположить, что изменения системы сосудисто-тромбоцитарного гемостаза играют важную роль в развитии ГОН, и рассматривать эти факторы в качестве пусковых механизмов развития ПОУГ.

Дисфункция эндотелия, играющая столь важную роль в развитии ишемических поражений ДЗН, напрямую связана с состоянием тромбоцитарного гемостаза. ЭД может быть самостоятельной причиной нарушения кровообращения, поскольку провоцирует ангиоспазм или тромбоз сосудов; и с

другой стороны, изменения регионарного кровообращения (ишемия, венозный застой) могут приводить к ЭД. Активация тромбоцитарного звена является важным этапом в развитии и прогрессировании ЭД. Субэндотелиальные компоненты сосудистой стенки (коллаген, эластин, протеогликаны) играют ключевую роль в адгезии тромбоцитов благодаря связыванию с фактором Виллебранда. Эндотелий сосудов приобретает тромбогенный потенциал вследствие гипоксии, метаболических изменений сосудистой стенки, действия экзо- и эндотоксинов; в результате происходит повреждение эндотелия и усиленный синтез прокоагулянтных веществ (тканевого тромбопластина, фактора Виллебранда, фактора 5, эндотелинов, интерлейкинов). Выделяемые тромбоцитами вещества не только ускоряют дальнейшую агрегацию тромбоцитов, но и могут повреждать эндотелий. В последние годы установлено, что активация и агрегация тромбоцитов происходят под действием большого числа физиологических агонистов (индукторов), отличающихся друг от друга химической структурой и “точкой приложения” на тромбоцит (АДФ, адреналин, коллаген, ристомицин).

В целом можно считать, что нарушения сосудисто-тромбоцитарного гемостаза при ПОУГ могут быть инициированы различными причинами, в том числе, и сопутствующей сосудистой патологией. Важно то, что даже в условиях нормализованного внутриглазного давления повышенная спонтанная и индуцированная агрегация тромбоцитов могут приводить к значительному ухудшению уровня микроциркуляции в сетчатке и зрительном нерве за счет повреждения сосудистого эндотелия активированными тромбоцитами. Следствием указанных событий является снижение гемоперфузии зрительного нерва и решетчатой мембраны склеры, что ведет к прогрессированию ГОН.

Следует отметить, что в результате сравнительного анализа мы не обнаружили различия между показателями сосудисто-тромбоцитарного гемостаза между больными ГПД и ГНД за исключением более высокой индуцированной агрегации на ристоцетин при ГПД. Это отчасти подтверждает тот факт, что ГНД

является той же формой ПОУГ, что и ГПД, а механизмы развития при них в значительной степени одинаковы.

Кроме того, результаты нашего исследования выявили, что у пациентов с повышенным уровнем ФВ были снижены скоростные показатели и повышены индексы резистентности и периферического сопротивления в центральной артерии сетчатки, задних коротких и длинных цилиарных артериях, что подтверждает гипотезу о влиянии системной эндотелиальной дисфункции на регуляцию глазного кровотока. Эти данные позволяют предположить, что снижение глазной гемоперфузии при глаукоме имеет непосредственную связь с микроциркуляторными расстройствами, в основе которых лежит нарушение эндотелия сосудов.

Результаты настоящего исследования показали снижение кровотока в центральной вене сетчатки, а также в вортикозных венах и верхней глазной вене при обеих формах ПОУГ, причем показатели венозного кровотока при ГНД были достоверно ниже, чем при глаукоме повышенного давления. В контроле морфометрические показатели коррелировали только с параметрами кровотока в задних коротких цилиарных артериях, в то время как при ПОУГ была выявлена высокая корреляция параметров венозного кровотока (и в меньшей степени – артериального кровотока) с морфофункциональными показателями (особенно – при ГНД). Так, PSD, Cup volume, cup/disk ratio коррелировали с V_{syst} , V_{diast} , V_{mean} , RI, PI в центральной вене сетчатки при ГНД ($p < 0,05$); MD, rim volume, avg. thickness коррелировали с V_{syst} , V_{diast} , V_{mean} , RI, PI в центральной вене сетчатки при ГПД ($p < 0,05$). Полученные данные нашли отражение в ходе электрофизиологических исследований и свидетельствуют о важной роли венозного кровотока в развитии ГОН.

В результате нашей работы были установлены высокие корреляции между показателями систолической ($r=0,7$, $p=0,004$) и диастолической ($r=0,6$, $p=0,02$) скорости кровотока в центральной артерии сетчатки и амплитудой b-волны максимальной ЭРГ, а также между показателями систолической ($r=0,7$; $p=0,007$) и диастолической ($r=0,7$; $p=0,007$) скорости в медиальных задних коротких

цилиарных артериях и амплитудой b-волны колбочковой ЭРГ. Это свидетельствует о важной роли этих сосудов в кровоснабжении сетчатки. Кроме того, была выявлена высокая достоверная корреляция между максимальной систолической скоростью кровотока в вортикозных венах и амплитудой компонента P100 стандартных ЗВП ($r = 0,7$; $p = 0,02$), а также между диастолической скоростью кровотока в центральной вене сетчатки и коэффициентом К ЭРГ ($r = -0,6$; $p = 0,03$), что может объясняться влиянием венозного оттока в ЦВС на состояние нервных волокон. Известно, что компонент P100 стандартных ЗВП 1° отвечает за магноцеллюлярную зрительную систему, именно эти нейроны вовлекаются в глаукомный процесс одними из первых.

Проведенное исследование впервые позволило выявить корреляционные зависимости между показателями ЭРГ и скоростью кровотока в основных сосудах, питающих сетчатку и зрительный нерв. Отсутствие корреляций между параметрами ЭРГ и показателями кровотока в глазной артерии, возможно, косвенно указывает на известную автономию и ауторегуляцию регионарного глазного кровотока. Вместе с тем, данное исследование впервые продемонстрировало высокую достоверную корреляцию между скоростью венозного кровотока (в центральной вене сетчатки и вортикозных венах) и показателями ЭРГ и ЗВП при ПОУГ, что может свидетельствовать о влиянии венозного кровотока на развитие глаукомы, и позволяет рассматривать нарушение венозного кровотока в качестве одного из ранних механизмов ГОН.

В нашем исследовании впервые показано, что дисфункция сосудистого эндотелия отрицательно отражается на течении глаукомы: у больных с повышенным уровнем ФВ было отмечено прогрессирование заболевания, подтвержденное данными САП (снижение MD на 1,36dB, $p = 0,042$), данными HRT (расширение ЭДЗН на 0,065, $p = 0,041$; истончение СНВС на 0,041 мм, $p = 0,04$), ОСТ (уменьшение средней толщины СНВС на 4,934 мн, $p = 0,043$; истончение GСC на 3,66 мн, $p = 0,048$; увеличение индексов FLV на 1,314, $p = 0,041$; и GLV на 1,233, $p = 0,043$), в то время как при его нормализации наблюдалась стабилизация ГОН. Действительно, у больных, получавших лечение, направленное на коррекцию

сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, мы отмечали улучшение индекса MD через 6 мес. (на 0,813 dB, $p=0,037$) и 12 мес. (на 0,681 dB, $p=0,05$). Учитывая тот факт, что уровень ВГД и вид местной гипотензивной терапии не отличались в сравниваемых подгруппах больных, повышение светочувствительности сетчатки (по данным MD) может быть обусловлено нормализацией состояния сосудистого эндотелия и тромбоцитарного гемостаза на фоне проведенного лечения, о чем свидетельствовало снижение уровня фактора Виллебранда у 74% пациентов в процессе динамического наблюдения. Полученные данные подчеркивают важность исследования маркеров дисфункции сосудистого эндотелия, особенно в случаях прогрессирования глаукомы при нормализованном офтальмотонусе. Назначения препаратов, направленных на улучшение состояния эндотелия (корректоров микроциркуляции, ангиопротекторов, антигипоксантов, антиагрегантов) следует рассматривать как важный этап лечения глаукомы.

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, ведущее к прогрессированию ГОН, имеет непосредственную связь с микроциркуляторными расстройствами, в основе которых лежит нарушение эндотелия сосудов. Следствием эндотелиальной дисфункции на фоне повышения выработки эндотелина-1 является снижение скорости венозного кровотока, что может быть обусловлено содержанием большого количества рецепторов к эндотелину в венозной стенке. Это отражает повышение венозного давления и сопряжено со снижением скорости кровотока в задних коротких цилиарных артериях и центральной артерии сетчатки. Повышение венозного давления ведет к снижению перфузионного давления, венозному стазу, повышению ВГД, и в конечном итоге – к развитию глаукомной оптиконеуропатии.

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 24).

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 регионального 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 тах 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.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам с ПОУГ целесообразно проводить исследование параметров сосудисто-тромбоцитарного гемостаза: уровня фактора Виллебранда, спонтанной и индуцированной агрегации тромбоцитов. При повышении указанных параметров рекомендуется проводить терапию для улучшения состояния сосудистого эндотелия (корректоры микроциркуляции, ангиопротекторы, антиоксиданты, антигипоксанты, антиагреганты) с целью стабилизации ГОН.

2. Необходимо оценивать параметры артериального и венозного кровотока при ПОУГ. Особое внимание при ГПД следует уделять параметрам кровотока в задних коротких цилиарных артериях, центральной артерии сетчатки, глазной артерии, а при ГНД – в центральной вене сетчатки, вортикозных венах, задних коротких цилиарных артериях, глазной артерии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баркаган, З.С. Руководство по гематологии / З.С. Баркаган: под ред. А.И. Воробьева. – М.: Медицина, 1985. – Т.2. – 367 с.
2. Баркаган, З.С. Введение в клиническую гемостазиологию / З.С. Баркаган. – М.: Ньюдиамед, 1998. – 56 с.
3. Баркаган, З.С. Основы диагностики нарушений гемостаза / З.С. Баркаган, А.П. Момот. – М.: Ньюдиамед, 1999. – 224 с.
4. Баркаган, З.С. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза / З.С. Баркаган, А.П. Момот. – М.: Ньюдиамед, 2008. – 296 с.
5. Бачалдин, И.Л. Роль реологических нарушений крови в прогрессировании первичной открытоугольной глаукомы с нормализованным внутриглазным давлением и разработка принципов ее лечения: дис. ... канд. мед. наук / И.Л. Бачалдин. – Хабаровск, 2004. – 147 с.
6. Бикбов, М.М. Результаты диспансерного наблюдения и поликлинического этапа лечения больных первичной открытоугольной глаукомой / М.М. Бикбов, А.Э. Бабушкин, Л.Х. Мурова, Е.Н. Матюхина // Глаукома. Журнал НИИ глазных болезней РАМН. – 2012. Т. 4. – с. 31-35.
7. Бова, А.А. Роль вазоактивных эндотелиальных факторов в развитии артериальной гипертензии / А.А. Бова, Е.Л. Трисветова // Журнал Геден Рихтер в СНГ. – 2001. - № 4 (8). – С. 13-15.
8. Борисова, С.А. Гемодинамические и функциональные изменения у больных ПОУГ и в процессе реабилитации: автореф. ... дис. канд. мед наук / С.А. Борисова. - М., 1999. – 25 с.
9. Бунин, А.Я. Распространенность заболеваний сердечно-сосудистой системы при первичной открытоугольной глаукоме / А.Я. Бунин, В.Н. Ермакова, М.Ж. Абдулкадырова // Глаукома: диагностика, клиника и лечение. – Л., 1988. – С. 44-47.

10. Васильева, А.Е. Особенности орбитального и интракраниального венозного кровотока у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой: автореф. ... дис. канд мед. наук / А.Е. Васильева. – М., 2014. – 24 с.
11. Волков, В.В. Глаукома при псевдонормальном давлении / В.В. Волков. – М.: Медицина, 2001. – 352с.
12. Габбасов, З.А. Новый высокочувствительный метод анализа агрегации тромбоцитов / З.А. Габбасов, Е.Г. Попов, И.Ю. Гаврилов // Лабораторное дело. – 1989. - №1. – С. 15-18.
13. Гаврилов, О.К. Актуальные проблемы гемостаза в клинической практике / О.К. Гаврилов, В.А. Макаров, Н.Я. Лагутина. - М., 1987. – 181 с.
14. Гусев, Е.И. Нарушения в системе гемостаза и эндотелиальная дисфункция у больных с хронической сосудистой мозговой недостаточностью / Е.И. Гусев, М.Ю. Мартынов, А.Н. Ясаманова // Нейродиагностика и высокие биомедицинские технологии. – 2006. - №2. - С. 72-77.
15. Добромыслов, А.Н. Показатели микроциркуляции у больных первичной открытоугольной глаукомой / А.Н. Добромыслов, В.Н. Алексеев, В.И. Садков, М.А. Куглеев. – Глаукома: диагностика, клиника и лечение. – Л., 1988. – С. 38-44.
16. Егоров, В.В. Значение реологических нарушений крови в прогрессировании глаукоматозного процесса у больных со стойко нормализованным внутриглазным давлением / В.В. Егоров // Вестник офтальмологии. – 1999. – Т. 115. - №1. - С. 5-7.
17. Егоров, В.В. Особенности морфофункционального состояния эритроцитов у больных первичной открытоугольной глаукомой с нормализованным ВГД / В.В. Егоров, И.Л. Бачалдин, Е.Л. Сорокин // Вестник офтальмологии – 2001. – Т. 117 - №2. – С. 5-8.
18. Егоров, Е.А. Роль сосудистого фактора в патогенезе глаукомной оптической нейропатии / Е.А. Егоров, С.Б. Тагирова, Ж.Ю. Алябьева // РМЖ. Клиническая офтальмология. – 2002. – №2. – С.61–65.
19. Егоров, Е.А. Национальное руководство по глаукоме / Е.А. Егоров, Ю.С. Астахов, А.Г. Щуко. – М., 2011. – 279 с.

20. Завгородняя, Н.Г. Особенности клинического проявления глаукомного процесса в зависимости от состояния гемодинамики в бассейне глазничной артерии и уровня поражения магистральных сосудов головы / Н.Г. Завгородняя, И.А. Поплавская // Глаукома на рубеже тысячелетий: итоги и перспективы: матер. Всерос. науч.-практ. конф. – М., 1999. – С. 86-88.
21. Загафуранова, Ф.Ф. Свертывающая система крови и ее динамика при консервативном лечении у больных первичной глаукомой: дис. ... канд. мед. наук / Ф.Ф. Загафуранова. – 1971. – 123 с.
22. Казарян, А.А. Нейрональные взаимоотношения в сетчатке при первичной открытоугольной глаукоме: дис. ... д-ра мед. наук / А.А. Казарян. – М., 2007. – 232 с.
23. Каменских, Т.Г. Сравнительный анализ показателей регионарного кровотока и данных дистанционной термографии у больных первичной глаукомой / Т.Г. Каменских, Д.А. Усанов, А.В. Скрипаль, Н.Р. Лопатинская, А.А. Сагайдачный // Глаукома. - 2012. - №1. – С. 20-25.
24. Кривицкий, А.К. Глаукома у больных атеросклерозом (вопросы патогенеза, клиники, лечения): автореф. дис. ... д-ра мед. наук / А.К. Кривицкий. – М., 1987. – 27 с.
25. Курышева, Н.И. Оксид азота в патогенезе катаракты и глаукомы / Н.И. Курышева, А.И. Деев, С.Б. Назаров // Вестник офтальмологии. – 2001. – №4. – С. 5-8.
26. Курышева, Н.И. Механизмы снижения зрительных функций при первичной открытоугольной глаукоме и пути их предупреждения: дис. ... д-ра мед. наук / Н.И. Курышева. – М., 2001. – 307 с.
27. Курышева, Н.И. Глаукомная оптическая нейропатия / Н.И. Курышева. - М.: Медпресс, 2006. – 136 с.
28. Курышева, Н.И. Роль дисфункции эндотелия в патогенезе глаукомы / Н.И. Курышева, М.А. Царегородцева // Глаукома. Журнал НИИ ГБ РАМН. – 2011. - №1. – С. 58-63.

29. Курышева, Н.И. Глазная гемоперфузия и глаукома / Н.И. Курышева. – М.: Гринлайт, 2014. – 128 с.
30. Либман, Е.С. Слепота и инвалидность вследствие патологии органа зрения в России / Е.С. Либман, Е.В. Шахова // Вестник офтальмологии. – 2006. – Т. 122. – №1. – С. 35-37.
31. Лоскутов, И.А. Исследование скорости кровотока в орбитальных сосудах при глаукоме / И.А. Лоскутов, А.Н. Петрухин // SonoAce International. – 1999. - №5. – С. 60-63.
32. Лоскутов, И.А. Роль нарушений микроциркуляции в сосудах глаза в патогенезе глаукоматозной нейропатии: автореферат дисс. . . . д-ра мед. наук / И.А. Лоскутов. – М., 2002. – 42 с.
33. Луцевич, Е.Э. Состояние венозного краниального и брахиоцефального кровотока у больных ПОУГ / Е.Э. Луцевич, А.Е. Васильева, Н.В. Макашова, Л.Н. Антонова, Е.Ю. Страздень // Глаукома. – 2013. – №4. – С. 30-42.
34. Марченко, Н.Л. Ретробульбарный и интраокулярный кровоток при ПОУГ 1-2 стадии / Н.Л. Марченко, Ю.И. Рожко, Е.В. Родина // Рецепт. – 2009. - №2. — С. 128-133.
35. Матненко, Т.Ю. Гемодинамика глаз больных первичной открытоугольной глаукомой в зависимости от состояния брахиоцефальных артерий и уровня артериального давления / Т.Ю. Матненко, О.И. Лебедев // Глаукома. – 2003. - №1. – С. 3-7.
36. Мачехин, В.А. Исследование кровоснабжения глаза с помощью цветной ультразвуковой доплерографии / В.А. Мачехин, И.Н. Влазнева // Бюллетень СО РАМН. – 2009. – Т.138. - № 4 – С. 100-103.
37. Муха, А.И. Исследование реологических свойств крови у больных открытоугольной глаукомой / А.И. Муха // Вестник офтальмологии. – 1990. – Т.106. - №2. – С. 7-9.
38. Муха, А.И. Об адекватности назначения дезагрегантов при сосудистых заболеваниях глазного дна и первичной открытоугольной глаукоме / А.И. Муха // Вестник офтальмологии. – 2005. – Т.121. - №1. – С. 30-33.

39. Назаренко, Г.И. Клиническая оценка результатов лабораторных исследований / Г.И. Назаренко, А.А. Кишкун. – М.: Медицина, 2000. – 544 с.
40. Нестеров, А.П. Глаукома / А.П. Нестеров. – М.: Медицина, 1995. – 225 с.
41. Оренбуркина, О.И. Применение ультразвуковой доплерографии у больных с глаукомой / О.И. Оренбуркина, А.Э. Бабушкин // Фундаментальные исследования. – 2008. - №2. – С. 44.
42. Пасечникова, Н.В. Вопросы регуляции эндотелия в патогенезе первичной глаукомы / Н.В. Пасечникова, И.Н. Михейцева, В.Н. Ельский // Национальный журнал глаукома. – 2014. - №4. – С. 5-12.
43. Петрищев, Н.Н. Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция / Н.Н. Петрищев, Т.Д. Власов. – СПб.: Изд-во СПбГМУ, 2003. – 184 с.
44. Соболева, И.А. Значение гемореологии и перфузионного давления в течении глаукоматозного процесса с нормальным офтальмотонусом на фоне артериальной гипотензии / И.А. Соболева // Офтальмологический журнал. – 2002. - №1. – С. 26-29.
45. Солодовникова, Н.Г. Патология сердечно–сосудистой системы как фактор риска при первичной открытоугольной глаукоме / Н.Г. Солодовникова, М.В. Логош, И.Ф. Ломаник, Ю.И. Рожко // Рецепт. – 2009. – Т.64. - №2. – С. 144-149.
46. Тарасова, Л.Н. Состояние сердечно-сосудистой системы у больных глаукомой с нормальным давлением / Л.Н. Тарасова, Е.Г. Григорьева, М.А. Абаимов, О.А. Андропова // Вестник офтальмологии. – 2002. – Т. 118. - № 2. – С. 32-34.
47. Федоров, С.Н. К патогенезу первичной глаукомы. Вопросы патогенеза и лечения глаукомы. Научные труды МНИИМГ / С.Н. Федоров. – М., 1981. – С. 3-7.
48. Федоров, С.Н. Общая сосудистая патология и открытоугольная глаукома (Допплерографические данные). Вопросы патогенеза и лечения глаукомы / С.Н. Федоров, А.И. Ивашина, Г.Д. Михайлова. – М., 1981. – С. 59–63.
49. Хадикова, Э.В. Влияние мозгового и цилиарного кровотока на клиническое течение первичной открытоугольной глаукомы: дис. ... д-ра мед. наук / Э.В. Хадикова. – Москва, 2006. – 226 с.

50. Шамшинова, А.М. Функциональные методы исследования в офтальмологии / А.М. Шамшинова, В.В. Волков. – М.: Медицина, 1998. – 416с.
51. Шамшинова, А.М. Возможности ультразвуковой доплерографии в оценке орбитального кровотока у больных первичной открытоугольной глаукомой. Глаукома: Материалы Всерос. науч.-практич. конф. «Глаукома на рубеже тысячелетий: итоги и перспективы» / А.М. Шамшинова, В.П. Еричев, С.А. Борисова. – Москва, 1999. – С. 93-96.
52. Шамшинова, А.М. Электроретинограмма при глаукоме / А.М. Шамшинова, А.А. Казарян, А.В. Куроедов // Глаукома. – 2006. - №2. – С. 3-8.
53. Шмырева, В.Ф. Возможности ультразвуковых методов в оценке состояния артериального и венозного кровотока у больных с различными формами глаукомы / В.Ф. Шмырева, И.Д. Стулин, В.И. Шмырев, М.М. Краснов // Вестник офтальмологии. – 1981. - №6. – С.49-53.
54. Шмырева, В.Ф. Гемодинамика зрительного нерва и сетчатки при нестабилизированной глаукоме с нормальным внутриглазным давлением / В.Ф. Шмырева, Е.Н. Мостовой // Вестник офтальмологии. – 1997. – Т.113. - №6. – С.7-9.
55. Шмырева, В.Ф. О значении ультразвуковой доплерографии для оценки прогноза клинического течения первичной глаукомы / В.Ф. Шмырева, В.В. Шершнева, О.А. Шмелева // Глаукома на рубеже тысячелетий: итоги и перспективы: матер. Всерос. науч.-практ. конф. – М., 1999. – С. 97-99.
56. Шмырева, В.Ф. Сравнительная оценка гемодинамических факторов риска прогрессирования глаукоматозной оптической нейропатии / В.Ф. Шмырева, В.В. Шершнева, О.А. Шмелева // Вестник офтальмологии. – 2000. - №3. – С.6-7.
57. Шушляпин, О.И. Фактор Виллебранда и его роль в дисфункции эндотелия при ишемической болезни сердца: диагностика, критерии прогноза и перспективные подходы к терапии / О.И. Шушляпин, Л.Г. Кононенко, И.М. Маник // Украинский кардиологический журнал. – 2006. - №3. – С.126-131.

58. Ющук, Е.Н. Эндотелиальная дисфункция при заболеваниях сердечно-сосудистой системы и методы ее коррекции / Е.Н. Ющук, Ю.А. Васюк, А.Б. Хадгезова // Клиническая фармакология и терапия. – 2005. - №3. – С. 85-88.
59. Якубова, Л.В. Вазоспазм при глаукоме: клиника, диагностика, лечение / Л. В. Якубова, М.Н. Ефимова // Глаукома на рубеже тысячелетий: итоги и перспективы: матер. Всерос. науч.- практ. конф. – М., 1999. – С. 67-71.
60. Ясаманова, А.Н. Гемостаз и липиды крови при острой и хронической ишемии головного мозга: дис. ...д-ра мед. наук / А.Н. Ясаманова. – Москва, 2005. – 293 с.
61. Abegão Pinto, L. Lack of spontaneous venous pulsation: possible risk indicator in normal tension glaucoma? / L. Abegão Pinto, E. Vandewalle, E. De Clerck, C. Marques-Neves, I. Stalmans // Acta Ophthalmol. – 2013. – Vol. 91. - №6. – P. 514-520.
62. Alvarado, J.A. Interactions between endothelia of the trabecular meshwork and of Schlemm's canal: a new insight into the regulation of aqueous outflow in the eye / J.A. Alvarado, R.F. Yeh, L. Franse-Carman, G. Marcellino, M.J. Brownstein // Trans. Am. Ophthalmol. Soc. – 2005. - №103. – P. 148–162.
63. Arakawa, S. Nine-year incidence and risk factors for retinal vein occlusion in a general Japanese population: the Hisayama Study / S. Arakawa, M. Yasuda, M. Nagata, T. Ninomiya, Y. Hirakawa, Y. Doi, Y. Kiyohara, T. Ishibashi // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 2011. – Vol. 52. - №8. – P. 5905-5909.
64. Asahara, T. Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis / T. Asahara, T. Murohara, A. Sullivan // Science. – 1997. – Vol. 275. – P. 964–967.
65. Atalar, P.T. Impaired systemic endothelial function in patients with pseudoexfoliation syndrome / P.T. Atalar, E. Atalar, H. Kilic // Heart J. – 2006. – №47. – P. 77–84.
66. Balaratnasingam, C. Value of retinal vein pulsation characteristics in predicting increased optic disc excavation / C. Balaratnasingam, W.H. Morgan, M.L. Hazelton, P.H. House, C.J. Barry, H. Chan, S.J. Cringle, D.Y. Yu / Br. J. Ophthalmol. – 2007. – Vol. 91. - №4. – P. 441-444.

67. Bojic, L. Circulating platelet aggregates and progression of visual field loss in glaucoma / L. Bojic, Z. Mandic, D. Bukovic, D. Karelovic, T. Strinic / *Coll. Antropol.* – 2002. – Vol. 26. - №2. – P. 589-593.
68. Bolay, S. Blood flow and ERG responses to luminance flicker in monkeys / S. Bolay, B. Falsini, S. Chamot, P. Ferrez, I. Questel, G. Lambrou, C. Riva // *ARVO Meeting Abstracts.* – 2003. – Vol. 44. – P. 351.
69. Butt, Z. Measurement of ocular blood flow velocity using colour Doppler imaging in low tension glaucoma / Z. Butt, G. McKillop, C. O'Brien, P. Allan, P. Aspinall // *Eye.* – 1995. – Vol. 9. – Pt 1. – P. 29-33.
70. Calvo, P. Predictive value of retrobulbar blood flow velocities in glaucoma suspects / P. Calvo, A. Ferreras, V. Polo, N. Guerri, P. Seral, I. Fuertes-Lazaro, L.E. Pablo // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2012. – Vol. 53. - №7. – P. 3875-3884.
71. Carter, C.J. Investigations into a vascular etiology for low-tension glaucoma / C.J. Carter, D.E. Brooks, D.L. Doyle, S.M. Drance // *Ophthalmology.* – 1990. – Vol. 97. - №1. – P. 49-55.
72. Cellini, M. Endothelin-1 plasma levels and vascular endothelial dysfunction in primary open angle glaucoma / M. Cellini, E. Strobbe, C. Gizzi, N. Balducci, P.G. Toschi, E.C. Campos // *Life Sci.* – 2012. – Vol. 91. - №13-14. – P. 699-702.
73. Cines, D.B. Endothelial cells in physiology and pathophysiology of vascular disorders / D.B. Cines, E.S. Pollak, C.A. Buck, J. Loscalzo, G.A. Zimmerman, R.P. McEver, J.S. Pober, T.M. Wick, B.A. Konkle, B.S. Schwartz, E.S. Barnathan, K.R. McCrae, B.A. Hug, A.M. Schmidt, D.M. Stern // *Blood.* – 1998. – Vol. 91. - №10. – P. 3527-3561.
74. Creager, M.A. L-arginine improves endothelium-dependent vasodilation in hypercholesterolemic humans / M.A. Creager, S.J. Gallagher, X.J. Girerd, S.M. Coleman, V.J. Dzau, J.P. Cooke // *J. Clin. Invest.* – 1992. – Vol. 90. - №4. – P. 1248-1253.
75. Delles, C. Impaired endothelial function of the retinal vasculature in hypertensive patients / C. Delles, G. Michelson, J. Harazny, S. Oehmer, K.F. Hilgers, R.E. Schmieder // *Stroke.* – 2004. - №35. – P. 1289–1293.

76. Despopoulos, A. Color Atlas of Physiology / A. Despopoulos, S. Silbernagl. – Stuttgart - New York.:Thieme Medical Publishers, 2007. - 432 p.
77. Dimmeler, S. HMG-CoA reductase inhibitors (statins) increase endothelial progenitor cells via the PI 3-kinase/Akt pathway. S. Dimmeler, A. Aicher, M. Vasa, C. Mildner-Rihm, K. Adler, M. Tiemann, H. Rütten, S. Fichtlscherer, H. Martin, A.M. Zeiher // J. Clin. Invest. – 2001. – Vol. 108. – №3. – P. 391–397.
78. Doganay, S. Decreased nitric oxide production in primary open-angle glaucoma / S. Doganay, C. Evereklioglu, Y. Turkoz, H. Er // Eur. J. Ophthalmol. – 2002. – Vol. 12 - №1. – P. 44-48.
79. Dorner, G.T. Nitric oxide regulates retinal vascular tone in humans / G.T. Dorner, G. Garhofer, B. Kiss, E. Polska, K. Polak, C.E. Riva, L. Schmetterer // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. – 2003. - 285: 631–636.
80. Drance, S.M. Studies of factors involved in the production of low tension glaucoma / S.M. Drance, V.P. Sweeney, R.W. Morgan, F. Feldman // Arch. Ophthalmol. – 1973. – Vol. 89. – №6. – P. 457-465.
81. Drance, S. Risk factors for progression of visual field abnormalities in normal-tension glaucoma / S. Drance, D.R. Anderson, M. Schulzer, Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group // Am. J. Ophthalmol. – 2001. – №131. – P. 699–708.
82. Drexler, H. Progression of coronary endothelial dysfunction in man and its potential clinical significance / H. Drexler, A.M. Zeiher // Basic Res. Cardiol. – 1991. – Vol. 86. – №2. – P. 223-232.
83. Emre, M. Increased plasma endothelin-1 levels in patients with progressive open angle glaucoma / M. Emre, S. Orgül, T. Haufschild, S.G. Shaw, J. Flammer // Br. J. Ophthalmol. – 2005. – Vol. 89. – №1. – P. 60-63.
84. Fadini, G.P. Endothelial progenitor cells in the natural history of atherosclerosis / G.P. Fadini, C. Agostini, S. Sartore, A. Avogaro // Atherosclerosis. – 2007. – Vol. 194. – P. 46–54.
85. Fadini, G.P. Technical notes on endothelial progenitor cells: ways to escape from the knowledge plateau / G.P. Fadini, I. Baesso, M. Albiero, S. Sartore, C. Agostini, A. Avogaro // Atherosclerosis. – 2008. – Vol. 197. – P. 496–503.

86. Fadini, G.P. Reduced endothelial progenitor cells and brachial artery flow-mediated dilation as evidence of endothelial dysfunction in ocular hypertension and primary open-angle glaucoma / G.P. Fadini, C. Pagano, I. Baesso, O. Kotsafti, D. Doro, S. V. de Kreutzenberg, A. Avogaro, C. Agostini, M.T. Dorigo // *Acta Ophthalmol.* – 2010. – Vol. 88. – P. 135–141.
87. Fechtner, R.D. Mechanisms of optic nerve damage in primary open angle glaucoma / R.D. Fechtner, R.N. Weinreb // *Surv. Ophthalmol.* – 1994. – №39. – P. 23–42.
88. Feke, G.T. Retinal blood flow response to posture change in glaucoma patients compared with healthy subjects / G.T. Feke, L.R. Pasquale // *Ophthalmology.* – 2008. – Vol. 115. – №2. – P. 246-252.
89. Findl, O. Assessment of optic disk blood flow in patients with open-angle glaucoma / O. Findl, G. Rainer, S. Dallinger et al. // *Am. J. Ophthalmol.* – 2000. – Vol. 130. - №5. – P. 589-596.
90. Flammer, J. Vascular dysregulation: a principal risk factor for glaucomatous damage? / J. Flammer, I.O. Haefliger, S. Orgul, T.J. Resink // *Glaucoma.* – 1999. – №8. – P. 212–219.
91. Flammer, J. The impact of ocular blood flow in glaucoma / J. Flammer, S. Orgul, V.P. Costa et al. // *Prog. Retin. Eye Res.* – 2002. – №21. – P. 359–393.
92. Forte, R. Pattern electroretinogram optimized for glaucoma screening (PRGLA) and retinal nerve fiber thickness in suspected glaucoma and ocular hypertension / R. Forte, L. Ambrosio, P. Bonavolonta, G. Ambrosio // *Doc. Ophthalmol.* – 2010. – Vol. 120. – №2. – P. 187–192.
93. Fowrts, F.G.R. Cross linked fibrin degradation products, progression of peripheral arterial disease, and risk of coronary artery disease / F.G.R. Fowrts, G.D.O. Lowe, E. Houseley et al. // *Lancet.* – 1993. – Vol. 342. – P. 84-86.
94. Fuchsjager-Mayrl, G. Ocular blood flow and systemic blood pressure in patients with primary open-angle glaucoma and ocular hypertension / G. Fuchsjager-Mayrl, B. Wally, M. Georgopoulos, G. Rainer, K. Kircher, W. Buehl, T. Amoako-Mensah, H.G. Eichler, C. Vass, L. Schmetterer // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2004. – Vol. 45. – №3. – P. 834-839.

95. Gabbasov, Z.A. Platelet aggregation; the use of optical density fluctuations to study microaggregate formation in platelet suspension / Z.A. Gabbasov, E.G. Popov et al. // *Tromb.Rev.* – 1989. – Vol. 54. – №3. – P. 215-223.
96. Galassi, F. Possible correlations of ocular blood flow parameters with intraocular pressure and visual-field alterations in glaucoma: a study by means of color Doppler imaging / F. Galassi, G. Nuzzaci, A. Sodi, P. Casi, S. Cappelli, A. Vielmo // *Ophthalmologica.* – 1994. – Vol. 208. – №6. – P. 304-308.
97. Galassi, F. Systemic vascular dysregulation and retrobulbar hemodynamics in normal-tension glaucoma / F. Galassi, B. Giambene, R. Varriale // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2011. – Vol. 52. – №7. – P. 4467-4471.
98. Garhofer, G. Retrobulbar blood flow velocities in open angle glaucoma and their association with mean arterial blood pressure / G. Garhofer, G. Fuchsjager-Mayrl, C. Vass, B. Pemp, A. Hommer, L. Schmetterer // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2010. – Vol. 51. – №12. – P. 6652-6657.
99. Gass, A. Inverse correlation between endothelin-1-induced peripheral microvascular vasoconstriction and blood pressure in glaucoma patients / A. Gass, J. Flammer, L. Linder, S.C. Romerio, P. Gasser, W.E. Haefeli // *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* – 1997. – Vol. 235. – №10. – P. 634-638.
100. Glowinska-Olszewska, B. Endothelial progenitor cells as a new marker of endothelial function with respect to risk of cardiovascular disorders / B. Glowinska-Olszewska, W. Luczynski, A. Bossowski // *Postepy Hig. Med. Dosw. (Online).* – 2011. – Vol. 65. – P. 8-15.
101. Goldberg, I. Systemic factors in patients with low-tension glaucoma / I. Goldberg, F.C. Hollands, M.A. Kass, B. Becker // *Br. J. Ophthalmol.* – 1981. – Vol. 65. – №1. – P. 56-62.
102. Grieshaber, M.C. Blood flow in glaucoma / M.C. Grieshaber, J. Flammer // *Curr. Opin. Ophthalmol.* – 2005. – Vol. 16. – №2. – P. 79-83.
103. Grieshaber, M.C. Does the blood-brain barrier play a role in Glaucoma? / M.C. Grieshaber, J. Flammer // *Surv. Ophthalmol.* – 2007. – Vol. 52. – Suppl. 2. – S. 115-121.

104. Grieshaber, M.C. What is the link between vascular dysregulation and glaucoma? / M.C. Grieshaber, M. Mozzaffarieh, J. Flammer // *Surv. Ophthalmol.* – 2007. – Vol. 52. – Suppl. 2. – S. 144-154.
105. Grosskreutz, C. Low-tension glaucoma / C. Grosskreutz, P.A. Netland // *Int. Ophthalmol. Clin.* – 1994. – №34. – P. 173–185.
106. Grunwald, J. Optic nerve and choroidal circulation in glaucoma / J. Grunwald, J. Piltz, S. Hariprasad et al. // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 1998. – Vol. 39. - №12. – P. 2329-2336.
107. Haefliger, I.O. Potential role of nitric oxide and endothelin in the pathogenesis of glaucoma / I.O. Haefliger, E. Dettmann, R. Liu, P. Meyer, C. Prunte, J. Messerli, J. Flammer // *Surv. Ophthalmol.* – 1999. – Vol. 43. – Suppl. 1. – P. 51–58.
108. Haefliger, I.O. Endothelium-dependent vasoactive modulation in the ophthalmic circulation / I.O. Haefliger, J. Flammer, J.L. Beny, T.F. Luscher // *Prog. Retin. Eye Res.* – 2001. – Vol. 20. - №2. – P. 209–225.
109. Hamard, P. Optic nerve head blood flow using a laser Doppler velocimeter and haemorheology in primary open angle glaucoma and normal pressure glaucoma / P. Hamard, H. Hamard, J. Dufaux, S. Quesnot // *Br. J. Ophthalmol.* – 1994. – Vol. 78. – №6. – P. 449-53.
110. Harris, A. Colour Doppler analysis of ocular vessel blood velocity in normal-tension glaucoma / A.Harris, R.C. Sergott, G.L. Spaeth, J.L. Katz, J.A. Shoemaker, B.J. Martin // *Am. J. Ophthalmol.* – 1994. – Vol. 118. – P. 642–649.
111. Harris, A. Relationship of cerebral blood flow and central visual function in primary open-angle glaucoma / A. Harris, B. Siesky, D. Zarfati, C.L. Haine, Y. Catoira, D.T. Sines, L. McCranor, H.J. Garzosi // *J. Glaucoma.* – 2007. – Vol. 16. – №1. – P. 159–163.
112. Haynes, W. Contribution of endogenous generation of endothelin-1 to basal vascular tone / W. Haynes, D. Webb // *Lancet.* – 1994. – Vol. 344. – №6. – P. 852-854.
113. Hayreh, S.S. Factors influencing blood flow in the optic nerve head / S.S. Hayreh // *J. Glaucoma.* – 1997. – №6. – P. 412–425.

114. Hayreh, S.S. *Ischemic Optic Neuropathies* / S.S. Hayreh. – Springer Berlin Heidelberg, 2011. – 456 p.
115. Heiss, C. Impaired progenitor cell activity in age-related endothelial dysfunction / C. Heiss, S. Keymel, U. Niesler, J. Ziemann, M. Kelm, C. Kalka // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2005. – Vol. 45. – P. 1441–1448.
116. Hill, J.M. Circulating endothelial progenitor cells, vascular function, and cardiovascular risk / J.M. Hill, G. Zalos, J.P. Halcox, W.H. Schenke, M.A. Waclawiw, A.A. Quyyumi, T.N. Finkel // *Engl. J. Med.* – 2003. – Vol. 348. – P. 593–600.
117. Hoyng, P.F. Platelet aggregation and glaucoma / P.F. Hoyng, E.L. Greve, K. Frederikse, C. Geijssen, H. Oosting // *Doc. Ophthalmol.* – 1985. – Vol. 61. – №2. – P. 167-173.
118. Hoyng, P.F. Platelet aggregation, disc haemorrhage and progressive loss of visual fields in glaucoma. A seven year follow-up study on glaucoma / P.F. Hoyng, N. de Jong, H. Oosting, J. Stilma // *Int. Ophthalmol.* – 1992. – Vol. 16. – №2. – P. 65-73.
119. Jager, A. Von Willebrand factor, C-reactive protein, and 5-year mortality in diabetic and nondiabetic subjects: the Hoorn Study / A. Jager, V.W. van Hinsbergh, P.J. Kostense, J.J. Emeis, J.S. Yudkin, G. Nijpels, J.M. Dekker, R.J. Heine, L.M. Bouter, C.D. Stehouwer // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 1999. – Vol. 19. – №12. – P. 3071-3078.
120. Johnson, M. What controls aqueous humour outflow resistance? / *Exp. Eye Res.* – 2006. – Vol. 82. – P. 545–557.
121. Joist, J.H. Platelet function, blood coagulability, and fibrinolysis in patients with low tension glaucoma / J.H. Joist, P. Lichtenfeld, A.I. Mandell, A.E. Kolker // *Arch. Ophthalmol.* – 1976. – Vol. 94. – №11. – P. 1893-1895.
122. Kaiser, H.J. Blood-flow velocities of the extraocular vessels in patients with high-tension and normal-tension primary open-angle glaucoma // H.J. Kaiser, A. Schoetzau, D. Stümpfig, J. Flammer // *Am. J. Ophthalmol.* – 1997. – Vol. 123. – №3. – P. 320-327.
123. Kang, M.H. Morphometric characteristics of central retinal artery and vein endothelium in the normal human optic nerve head / M.H. Kang, C. Balaratnasingam,

- P.K. Yu, W.H. Morgan, I.L. McAllister, S.J. Cringle, D.Y. Yu // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2011. – Vol. 52. – №3. – P. 1359-1367.
124. Katamay, R. Central corneal thickness and retrobulbar blood flow in glaucoma patients / R. Katamay, M.C. Grieshaber, C. Weich, J. Flammer, S. Orgul // *Klin. Monbl. Augenheilkd.* – 2008. – Vol. 225. – №5. – P. 346-348.
125. Kim, S.J. Four cases of normal-tension glaucoma with disk hemorrhage combined with branch retinal vein occlusion in the contralateral eye / S.J. Kim, K.H. Park // *Am. J. Ophthalmol.* – 2004. – Vol. 137. – №2. – P. 357-359.
126. Klaver, J.H.J. Blood and plasma viscosity measurements in patients with glaucoma / J.H.J. Klaver, E.L. Greve, H. Goslinda // *Br. J. Ophthalmol.* – 1985. – Vol. 69. – P. 765–770.
127. Kondo, Y. Retrobulbar hemodynamics in normal-tension glaucoma with asymmetric visual field change and asymmetric ocular perfusion pressure / Y. Kondo, Y. Niwa, T. Yamamoto, A. Sawada, A. Harris, Y. Kitazawa // *Am. J. Ophthalmol.* – 2000. – Vol. 130. – №4. – P. 454-460.
128. Kotliar, K.E. Functional in vivo assessment of retinal artery microirregularities in glaucoma / K.E. Kotliar, E. Nagel, W. Vilser, I.M. Lanzl IM // *Acta Ophthalmol.* – 2008. – Vol. 86. – P. 424–433.
129. Krakau, C.E. Disk hemorrhages and retinal vein occlusions in glaucoma / C.E. Krakau // *Surv. Ophthalmol.* – 1994. – Vol. 38. – Suppl. 18-21. – discussion S22.
130. Kuvin, J.T. Peripheral vascular endothelial function testing as a noninvasive indicator of coronary artery disease / J.T. Kuvin, A.R. Patel, K.A. Sliney et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2001. – Vol. 38. – P. 1843–1849.
131. Laurent, S. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications / S. Laurent, J. Cockcroft, L. Van Bortel et al. // *Eur. Heart J.* – 2006. – Vol. 27. – P. 2588–2605.
132. Lee, D.J. Glaucoma and survival: the National Health Interview Survey 1986–1994 / D.J. Lee, O. Gomez-Marin, B. L. Lam, D.D. Zheng // *Ophthalmology.* – 2003. – Vol. 110. – P. 1476–1483.

133. Legler, U. Frequency of spontaneous pulsations of the central retinal vein in glaucoma // U. Legler, J.B. Jonas // *J. Glaucoma.* – 2009. – Vol. 18. – №3. – P. 210-212.
134. Levine, D.N. Spontaneous pulsation of the retinal veins / D.N. Levine // *Microvasc. Res.* – 1998. – Vol. 56. – №3. – P. 154-165.
135. Liao, Q. Association of genetic polymorphisms of eNOS with glaucoma / Q. Liao, D.H. Wang, H.J. Sun // *Mol. Vis.* – 2011. – Vol. 17. – P. 153-158.
136. Lip, G.Y. Von Willebrand factor: a marker of endothelial dysfunction in vascular disorders? / G.Y. Lip, A. Blann // *Cardiovasc. Res.* – 1997. – Vol. 34. – №2. – P. 255-265.
137. Lip, P.L. Plasma vascular endothelial growth factor, soluble VEGF receptor FLT-1, and von Willebrand factor in glaucoma / P.L. Lip, D.C. Felmeden, A.D. Blann, N. Matheou, S. Thakur, I.A. Cunliffe, G.Y. Lip // *Br. J. Ophthalmol.* – 2002. – Vol. 86. – №11. – P. 1299-1302.
138. Luscher, T. Endothelial regulation of vascular tone and growth / T. Luscher, F. Tanner // *Am. J. Hypertension.* – 1993. – Vol. 6. – №2. – P. 283-293.
139. Lusher, T. Biology of endothelium // T. Lusher, M. Barton // *Clin. Cardiol.* – 1997. – Vol. 10. – Suppl. 11. – P. 3-10.
140. Mackenzie, P.J. Vascular anatomy of the optic nerve head / P.J. Mackenzie, G.A. Cioffi // *Can. J. Ophthalmol.* – 2008. – Vol. 43. – P. 308–312.
141. Marjanovic, I. Retrobulbar hemodynamic parameters in open-angle and angle-closure glaucoma patients / I. Marjanovic, N. Milic, A. Martinez, J. Benitez-del-Castillo // *Eye (Lond).* – 2012. – Vol. 26. – №4. – P. 523-528.
142. Marjanovic, I. Changes in the retrobulbar hemodynamic parameters after decreasing the elevated intraocular pressure in primary open-angle glaucoma patients / I. Marjanovic, A. Martinez, M. Marjanovic, N. Milic, D. Kontic, P. Hentova-Sencanic, V. Markovic, M. Bozic // *Srp. Arh. Celok. Lek.* – 2014. – Vol. 142. – №5-6. – P. 286-290.

143. Matsui, Y. Electroretinogram b/awave ratio improvement in central retinal vein obstruction / Y. Matsui, O. Katsumi, H. Sakaue // *Br. J. Ophthalmol.* – 1994. – Vol. 78. – №2. – P. 191–198.
144. McGwin, G. Jr. Statins and other cholesterol-lowering medications and the presence of glaucoma / G. Jr. McGwin, S. McNeal, C. Owsley, C. Girkin, D. Epstein, P.P. Lee // *Arch. Ophthalmol.* . – 2004. – Vol. 122. – P. 822–826.
145. Meng, N. Color Doppler imaging analysis of retrobulbar blood flow velocities in primary open-angle glaucomatous eyes: a meta-analysis / N. Meng, P. Zhang, H. Huang, J. Ma, Y. Zhang, H. Li, Y. Qu // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8. – №5. - e62723.
146. Meyer-Schwickerath, R. Central retinal venous outflow pressure / R. Meyer-Schwickerath, T. Kleinachter, R. Firsching, H.D. Papenfuss // *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* – 1995. – Vol. 233. – №12. – P. 783-788.
147. Michelson, G. Effect of NOS inhibition on retinal arterial and capillary circulation in early arterial hypertension / G. Michelson, S. Warntges, J. Harazny, S. Oehmer, C. Delles, R.E. Schmieder // *Retina.* – 2006. – Vol. 26. – P. 437–444.
148. Morgan, W.H. Retinal venous pulsation in glaucoma and glaucoma suspects / W.H. Morgan, M.L. Hazelton, S.L. Azar, P.H. House, D.Y. Yu, S.J. Cringle, C. Balaratnasingam // *Ophthalmology.* – 2004. – Vol. 111. – №8. – P. 1489-1494.
149. Morgan, W.H. The force required to induce hemivascular pulsation is associated with the site of maximum field loss in glaucoma / W.H. Morgan, C. Balaratnasingam, M.L. Hazelton, P.H. House, S.J. Cringle, D.Y. Yu // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2005. – Vol. 46. – №4. – P. 1307-1312.
150. Nagaoka, T. Effect of systemic administration of simvastatin on retinal circulation / T. Nagaoka, A. Takahashi, E. Sato, N. Izumi, T.W. Hein, L. Kuo, A. Yoshida // *Arch. Ophthalmol.* – 2006. – Vol. 124. – P. 665–670.
151. Nathanson, J.A. Alterations of ocular nitric oxide synthase in human glaucoma / J.A. Nathanson, M. McKee // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 1995. – Vol. 36. – №9. – P. 1774-1784.
152. Nicolela, M.T. Effects of cold-induced vasospasm in glaucoma: the role of endothelin-1 / M.T. Nicolela, S.N. Ferrier, C.A. Morrison, M.L. Archibald, T.L.

- LeVatte, K. Wallace, B.C. Chauhan, R.P. LeBlanc // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2003. – Vol. 44. – №6. – P. 2565-2572.
153. Nicolela, M.T. Clinical clues of vascular dysregulation and its association with glaucoma / M.T. Nicolela // *Can. J. Ophthalmol.* – 2008. – Vol. 43. – №3. – P. 337-341.
154. North, R.V. Electrophysiological evidence of early functional damage in glaucoma and ocular hypertension // R.V. North, A.L. Jones, N. Drasdo, J.M. Wild, J.E. Morgan // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2010. – Vol. 51. – №2. – P. 1216–1222.
155. O'Brien, C. Activation of the coagulation cascade in untreated primary open-angle glaucoma / C. O'Brien, Z. Butt, C. Ludlam, P. Detkova // *Ophthalmology.* – 1997. – Vol. 104. – №4. – P. 725-729; discussion 729-730.
156. O'Brien, J.R. Platelet aggregation. Part II. Some results of light-scattering theory to optical effects associated with morphology of blood platelets / J.R. O'Brien // *Arch. Biochem. Biophys.* – 1977. – Vol. 180. – P. 151-159.
157. Orgul, S. Physiology of perfusion as it relates to the optic nerve head / S. Orgul, K. Gugleta, J. Flammer // *Surv. Ophthalmol.* – 1999. – Vol.43. – Suppl.1. – S.17-26.
158. Orzalesi, N. Vascular risk factors in glaucoma: the results of a national survey / N. Orzalesi, L. Rossetti, S. Omboni // *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* – 2007. – Vol. 245. – P. 795–802.
159. Pache, M. A sick eye in a sick body? Systemic findings in patients with primary open-angle glaucoma / M. Pache, J. Flammer // *Surv. Ophthalmol.* – 2006. – Vol. 51. – P. 179–212.
160. Panagakis, E. Pattern ERG changes in suspected glaucoma / E. Panagakis, M. Moschos // *Ophthalmologica.* – 1998. – Vol. 212. – №2. – P. 112–114.
161. Pearson, J.D. The control of production and release of haemostatic factors in the endothelial cell / J.D. Pearson // *Baillieres Clin. Haematol.* – 1993. – Vol. 6. – №3. – P. 629-651.
162. Pearson, J.D. Endothelial cell function and thrombosis / J.D. Pearson // *Clin. Haematol.* – 1999. – Vol. 12. – №3. – P. 329-341.

163. Plange, N. Retrobulbar haemodynamics and morphometric optic disc analysis in primary open-angle glaucoma / N. Plange, M. Kaup, A. Weber, K. Arend, A. Remky // *Br. J. Ophthalmol.* – 2006. – Vol. 90. – №12. – P. 1501–1504.
164. Rabelink, T.J. Endothelial progenitor cells: more than an inflammatory response? / T.J. Rabelink, H.C. de Boer, E.J. de Koning, A.J. van Zonneveld // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2004. – Vol. 24. – P. 834–838.
165. Rankin, S.J. Color Doppler imaging and spectral analysis of the optic nerve vasculature in glaucoma / S.J. Rankin, B.E. Walman, A.R. Buckley, S.M. Drance // *Am. J. Ophthalmol.* – 1995. – Vol. 119. – №6. – P. 685-693.
166. Resch, H. Endothelial dysfunction in glaucoma / H. Resch, G. Garhofer, G. Fuchsjaeger-Mayrl, A. Hommer, L. Schmetterer // *Acta Ophthalmologica.* – 2009. – Vol. 87. – P. 4-12.
167. Risk factors for central retinal vein occlusion. The Eye Disease Case-Control Study Group // *Arch Ophthalmol.* – 1996. – Vol. 114. – №5. – P. 545-554.
168. Rogosic, V. Role of haematological testing: ratio values of circulating platelet aggregates in visual field loss associated with pseudoexfoliation glaucoma / V. Rogosic, L. Bojic, K. Karaman, R.L. Vanjaka, M. Titlic, I. Plestina-Borijan, S. Miljak, K. Poljak, D. Duplancic // *Bratisl. Lek. Listy.* – 2010. – Vol. 111. – №6. – P. 325-328.
169. Rokicki, W. Von Willebrand factor in iris vasculature of glaucoma patients / W. Rokicki, M. Zaba, E. Mrukwa-Kominek, D. Wygledowska-Promienska, M. Brzozowa, E. Reichman-Warmusz, R. Wojnicz // *Med. Sci. Monit.* – 2014. – Vol. 20. – P. 1051-1055.
170. Satilmis, M. Rate of progression of glaucoma correlates with retrobulbar circulation and intraocular pressure / M. Satilmis, S. Orgul, B. Doubler, J. Flammer // *Am. J. Ophthalmol.* – 2003. – Vol. 135. – №5. – P. 664-669.
171. Schmetterer, L. Role of nitric oxide in the control of ocular blood flow / L. Schmetterer, K. Polak // *Prog. Retin. Eye Res.* – 2001. – Vol. 20. – P. 823–847.
172. Schmetterer, L. Ocular blood flow / L. Schmetterer, J. W. Kiel. - Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2012. – 457 p.

173. Schmidt-Lucke, C. Reduced number of circulating endothelial progenitor cells predicts future cardiovascular events: proof of concept for the clinical importance of endogenous vascular repair / C. Schmidt-Lucke, L. Rossig, S. Fichtlscherer, M. Vasa, M. Britten, U. Kamper, S. Dimmeler, A.M. Zeiher // *Circulation*. – 2005. – Vol. 111. – P. 2981–2987.
174. Sekeroglu, M.A. The association of ocular blood flow with haemorheological parameters in primary open-angle and exfoliative glaucoma / M.A. Sekeroglu, M. Irkeç, M.C. Mocan, E. Ileri, N. Dikmenoglu, N. Seringec, D. Karaosmanoglu, M. Orhan // *Acta Ophthalmol.* – 2011. – Vol. 89. – №5. – P. 429-434.
175. Siasos, G. Short-term treatment with l-arginine prevents the smoking-induced impairment of endothelial function and vascular elastic properties in young individuals / G. Siasos, D. Tousoulis, C. Vlachopoulos et al. // *Int. J. Cardiol.* – 2008. – Vol. 126. – P. 394–399.
176. Siasos, G. The impact of oral l-arginine supplementation on acute smoking-induced endothelial injury and arterial performance / G. Siasos, D. Tousoulis, C. Vlachopoulos et al. // *Am. J. Hypertens.* – 2009. – Vol. 22. – P. 586–592.
177. Siasos, G. The association between glaucoma, vascular function and inflammatory process / G. Siasos, D. Tousoulis, G. Siasou, M.M. Moschos, E. Oikonomou, M. Zaromitidou, G. Marinos, P. Korompelis, A.G. Papavassiliou, C. Stefanadis // *Int. J. Cardiol.* – 2011. – Vol. 146. – №1. – P. 113-115.
178. Sonnsjo, B. Similarities between disc haemorrhages and thromboses of the retinal veins / B. Sonnsjo // *Int. Ophthalmol.* – 1992. – Vol. 16. – №4-5. – P. 235-238.
179. Sonnsjo, B. Arguments for a vascular glaucoma etiology / B. Sonnsjo, C.E. Krakau // *Acta Ophthalmol.* – 1993. – Vol. 71. – №4. – P. 433-444.
180. Sponsel, W.E. Correlation of visual function and retinal leukocyte velocity in glaucoma / W.E. Sponsel, K.L. DePaul, P.L. Kaufman // *Am. J. Ophthalmol.* – 1990. – Vol. 109. – №1. – P. 49-54.
181. Springer, T.A. Traffic signals on endothelium for lymphocyte recirculation and leucocyte emigration / T.A. Springer // *Annu Rev. Physiol.* – 1995. – Vol. 57. – P. 827-872.

182. Steiner, S. Endurance training increases the number of endothelial progenitor cells in patients with cardiovascular risk and coronary artery disease / S. Steiner, A. Niessner, S. Ziegler et al. // *Atherosclerosis*. – 2005. – Vol. 181. – P. 305–310.
183. Su, W.W. Abnormal flow-mediated vasodilation in normal-tension glaucoma using a non-invasive determination for peripheral endothelial dysfunction / W.W. Su, S.T. Cheng, T.S. Hsu, W.J. Ho // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2006. – Vol. 47. – P. 3390–3394.
184. Su, W.W. Glaucoma is associated with peripheral vascular endothelial dysfunction / W.W. Su, S.T. Cheng, W.J. Ho, P.K. Tsay, S.C. Wu, S.H. Chang // *Ophthalmology*. – 2008. – Vol. 115. – P. 1173–1178.
185. Sugiyama, T. Association of endothelin-1 with normal tension glaucoma: clinical and fundamental studies / T. Sugiyama, S. Moriya, H. Oku, I. Azuma // *Surv. Ophthalmol.* – 1995. – Vol. 39. - Suppl. 1. – S. 49-56.
186. Tezel, G. Plasma and aqueous humor endothelin levels in primary open-angle glaucoma / G. Tezel, M.A. Kass, A.E. Kolker, B. Becker, M.B. Wax // *J. Glaucoma*. – 1997. – Vol. 6. – №2. – P. 83-89.
187. Tielsch, J.M. Hypertension, perfusion pressure, and primary open-angle glaucoma. A population-based assessment / J.M. Tielsch, J. Katz, A. Sommer, H.A. Quigley, J.C. Javitt // *Arch. Ophthalmol.* – 1995. – Vol. 113. – №2. – P. 216-221.
188. Tobe, L.A. The role of retrobulbar and retinal circulation on optic nerve head and retinal nerve fibre layer structure in patients with open-angle glaucoma over an 18-month period / L.A. Tobe, A. Harris, R.M. Hussain, G. Eckert, A. Huck, J. Park, P. Egan, N.J. Kim, B. Siesky // *Br. J. Ophthalmol.* – 2014. – [bjophthalmol-2014-305780](https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2014-305780).
189. Tousoulis, D. Evaluating endothelial function in humans: a guide to invasive and non-invasive techniques / D. Tousoulis, C. Antoniades, C. Stefanadis // *Heart*. – 2005. – Vol. 91. – P. 553–558.
190. Trope, G.E. Blood viscosity in primary open-angle glaucoma / G.E. Trope, R.G. Salinas, M. Glynn // *Can. J. Ophthalmol.* – 1987. – Vol. 22. – №3. – P. 202–204.

191. Uhler, T.A. Optic disc hemorrhages in glaucoma and ocular hypertension: implications and recommendations / T.A. Uhler, J. Piltz-Seymour // *Curr. Opin. Ophthalmol.* – 2008. – Vol. 19. – №2. – P. 89-94.
192. Venkataraman, S.T. Vascular reactivity of optic nerve head and retinal blood vessels in glaucoma—a review / S.T. Venkataraman, J.G. Flanagan, C. Hudson // *Microcirculation.* – 2010. – Vol. 17. – P. 568–581.
193. Vlachopoulos, C. Smoking and caffeine have a synergistic detrimental effect on aortic stiffness and wave reflections / C. Vlachopoulos, F. Kosmopoulou, D. Panagiotakos et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2004. – Vol. 44. – P. 1911–1917.
194. Wagner, D.D. Cell biology of von Willebrand factor / D.D. Wagner // *Annu. Rev. Cell Biol.* – 1990. – Vol. 6. – P. 217-246.
195. Weinreb, R. Ocular blood flow in glaucoma: the 6th consensus report of the world glaucoma association / R. Weinreb, A. Harris, eds. – Amsterdam, the Netherlands: Kugler Publications, 2009. – P.1-159.
196. Werner, N. Circulating endothelial progenitor cells and cardiovascular outcomes / N. Werner, S. Kosiol, T. Schiegl, P. Ahlers, W. Walenta, A. Link, M. Bohm, G. Nickenig // *Engl. J. Med.* – 2005. – Vol. 353. – P. 999–1007.
197. Williamson, T.H. Ocular blood flow measurement / T.H. Williamson, A. Harris / *Br. J. Ophthalmol.* – 1994. – Vol. 78. – №12. – P. 939-945.
198. Wolf, S. Retinal hemodynamics using scanning laser ophthalmoscopy and hemorheology in chronic open-angle glaucoma / S. Wolf, O. Arend, W.E. Sponsel, K. Schulte, L.B. Cantor, M. Reim // *Ophthalmology.* – 1993. – Vol. 100. – №10. – P. 1561-1566.
199. Yamazaki, Y. Comparison of flow velocity of ophthalmic artery between primary open angle glaucoma and normal tension glaucoma / Y. Yamazaki, F. Hayamizu // *Br. J. Ophthalmol.* – 1995. – Vol. 79. – №8. – P. 732-734.
200. Yasuda, S. Significant correlation between electroretinogram parameters and ocular vascular endothelial growth factor concentration in central retinal vein occlusion eyes / S. Yasuda, S. Kachi, M. Kondo // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2011. – Vol. 52. – №8. – P. 5737– 5742.

201. Zeyen, T. Screening for vascular risk factors in glaucoma: the GVRF study / T. Zeyen // Bull. Soc. Belge Ophtalmol. – 2005. – Vol. 77. – P. 53–60.
202. Zhong, Y. Color Doppler imaging and pattern visual evoked potential in normal tension glaucoma and hypertension glaucoma / Y. Zhong, Y. Min, Y. Jiang, Y. Cheng, J. Qin, X. Shen // Doc. Ophthalmol. – 2009. – Vol. 119. – №3. – P. 171-180.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АГО – антиглаукоматозная операция
- АДФ - аденозиндифосфат
- ВВ – вортикозные вены
- ВГВ – верхняя глазная вена
- ГА – глазная артерия
- ГНД – глаукома нормального давления
- ГОН – глаукомная оптическая нейропатия
- ГПД – глаукома повышенного давления
- ДЗН – диск зрительного нерва
- ЗВП – зрительные вызванные потенциалы
- ЗДЦА – задние длинные цилиарные артерии
- ЗКЦА – задние короткие цилиарные артерии
- ИАТ – индуцированная агрегация тромбоцитов
- ЛПНП – липопротеины низкой плотности
- НРП – нейроретинальный поясок
- ОП – оптическая плотность (плазмы)
- ПОУГ – первичная открытоугольная глаукома
- ПЭГ – псевдоэксфолиативная 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

ЭТ – эндотелин

ЭФИ – электрофизиологическое исследование

EDV – конечная диастолическая скорость кровотока

eNOS – эндотелиальная NO-синтаза

EPs – эндотелиальные клетки-предшественники

FLV – focal loss of volume – объем фокальных потерь

FMD – flow-mediated dilation – поток-опосредованная вазодилатация

GCC – комплекс ганглиозных клеток

GLV – global loss of volume – объем глобальных потерь

HRT – гейдельбергская ретинальная томография

MD – mean deviation - среднее отклонение (периметрический индекс)

NO – оксид азота

OCT – оптическая когерентная томография

ORA – ocular response analyser – анализатор биомеханических свойств

PI – пульсационный индекс

PSD - pattern standard deviation — стандартное отклонение (периметрический индекс)

PSV – пиковая систолическая скорость кровотока

RI – индекс резистентности или периферического сопротивления

RNFL – retinal nerve fiber layer - слой нервных волокон сетчатки

Vdiast – диастолическая скорость кровотока

VEGF – vascular endothelial growth factor – фактор роста эндотелия сосудов

Vmean – средняя скорость кровотока

Vsyst – систолическая скорость кровотока